

Université de Montréal

Étude de l'exposition au captane de travailleurs agricoles québécois à l'aide d'un modèle  
biomathématique et par l'étude de biomarqueurs de l'exposition

*Par*

Maëlys Paitier

Département de santé environnementale et santé au travail

École de santé publique

Mémoire présenté

En vue de l'obtention du grade de Maîtrise santé publique

Option recherche

Décembre 2023

© Paitier Maëlys, 2023

Université de Montréal

École de santé publique: Département de santé environnementale et santé au travail

---

*Ce mémoire intitulé*

**Étude de l'exposition au captane de travailleurs agricoles québécois à l'aide d'un modèle biomathématique et par l'étude de biomarqueurs de l'exposition**

*Présenté par*

**Maëlys Paitier**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Ludwig Vinches**

Président-rapporteur

**Michèle Bouchard**

Directeur de recherche

**Claude Emond**

Membre du jury

## Résumé

Le captane est un fongicide utilisé pour prévenir l'apparition de champignons notamment dans la culture de petits fruits. Les travailleurs agricoles québécois cultivant les petits fruits sont susceptibles d'être exposés au captane dans leur milieu professionnel. La biosurveillance de l'exposition au captane couplée à la modélisation toxicocinétique permet une évaluation du risque de ces travailleurs agricoles. Ainsi, cette étude avait pour objectif de documenter la pertinence de l'utilisation des profils temporels de biomarqueurs d'exposition au captane dans l'urine pour évaluer l'exposition individuelle de travailleurs agricoles. À partir des profils d'excrétion urinaire de l'acide 2-thioxothiazolidine-4-carboxylique (TTCA), des informations auto-rapportées durant la période de suivi et d'un modèle toxicocinétique, les doses absorbées de captane pour chaque travailleur ont été estimées et les principales voies d'exposition ont été déterminées. Parmi les six travailleurs ayant appliqué du captane, le TTCA a été détecté dans leurs urines majoritairement après 20 heures post-exposition (moyenne de  $30,0 \pm 36,1$   $\mu\text{mol/mol}$  de créatinine entre 0 - 24 heures). La détection de TTCA semble donc être due à une exposition secondaire à l'application provenant de tâches telles que le nettoyage de l'équipement ou un travail dans les champs traités dans la journée suivant l'application. La simulation des profils temporels des travailleurs à l'aide de la modélisation toxicocinétique suggère une absorption majoritairement par voie orale du captane. Ceci serait compatible avec un comportement main-bouche suite à un contact avec des surfaces contaminées. Selon la modélisation des doses absorbées estimées de captane, la probabilité de dépassement de la dose journalière admissible (DJA) ou *Acceptable daily intake* (ADI en anglais) est inférieure à 1 (DJA fixée à 0,1 mg/kg pc/jour). L'utilisation de ce fongicide à court terme ne semble pas poser de risque appréciable pour la santé chez la majorité de ces travailleurs, sur la base de la comparaison avec la DJA (ADI).

**Mots-clés :** biosurveillance, fongicide, captane, biomarqueurs urinaires, travailleurs agricoles, exposition professionnelle, modèle toxicocinétique, évaluation du risque

## Abstract

Captan is a fungicide used to prevent the appearance of fungi especially in the cultivation of small fruit. Agricultural workers in Quebec who grow small fruit are likely to be occupationally exposed to captan. Biomonitoring of captan coupled with toxicokinetic modelling enables risk assessment of these field workers. The aim of this study was to document the relevance of using temporal profiles of biomarkers of exposure to captan in urine to assess the individual exposure of agricultural field workers. Using urinary excretion profiles for 2-thioxothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA), self-reported information during the follow-up period and a toxicokinetic model, the absorbed doses of captan for each worker were estimated. The main routes of exposure were also determined. Among the six agricultural field workers who applied captan, TTCA was detected in their urine mainly after 20 hours post-exposure (mean of  $30.0 \pm 36.1$   $\mu\text{mol/mol}$  creatinine between 0 and 24 hours). The detection of TTCA seems to be caused by secondary exposure to the application arising from tasks such as cleaning equipment or working in the treated fields on the day following application. Simulation of the temporal profiles of workers using toxicokinetic modelling suggests a predominantly oral absorption to captan. This would be compatible with hand-to-mouth behaviour following contact with contaminated surfaces. Based on modelling of estimated absorbed doses of captan, the probability of exceeding the acceptable daily intake (ADI) is less than 1 (ADI set at 0.1 mg/kg bw/day). Short-term use of this fungicide does not appear to pose any appreciable health risk for the majority of these workers based on comparison with the ADI.

**Keywords:** biomonitoring, fungicide, captan, urinary biomarkers, agricultural field workers, occupational exposure, toxicokinetic model, risk assessment

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Résumé .....   | 3  |
| Abstract.....  | 4  |
| Table des matières .....   | 5  |
| Liste des tableaux .....   | 11 |
| Liste des figures.....   | 13 |
| Liste des sigles et abréviations .....                           | 16 |
| Remerciements .....  | 19 |
| Chapitre 1 – Introduction .....                                  | 20 |
| 1.1 Contexte général .....                                       | 20 |
| 1.1.1 Les pesticides : historique, définitions et évolution..... | 20 |
| 1.1.1.1 Avènement des pesticides.....                            | 20 |
| 1.1.1.2 Les fongicides dans l’agriculture.....                   | 21 |
| 1.1.2 Propriétés et réglementations du captane.....              | 22 |
| 1.1.2.1 Avènement du captane.....                                | 22 |
| 1.1.2.2 Propriétés physico-chimiques du captane.....             | 22 |
| 1.1.2.3 Réglementation du captane : Canada.....                  | 23 |
| 1.1.3 Le captane en agriculture.....                             | 24 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1.1.3.1 | Maladies fongiques.....   | 24 |
| 1.1.3.2 | Traitements phytosanitaires au captane .....                              | 25 |
| 1.2     | Revue de la littérature.....  | 26 |
| 1.2.1   | Biosurveillance du captane .....  | 26 |
| 1.2.1.1 | Définition de la biosurveillance.....                                     | 26 |
| 1.2.1.2 | Portrait de la biosurveillance de l'exposition humaine au captane.....    | 27 |
| 1.2.1.3 | Les travailleurs agricoles : une population à risque.....                 | 30 |
| 1.2.2   | Analyse des biomarqueurs d'exposition au captane et toxicocinétique ..... | 32 |
| 1.2.2.1 | Outils d'analyse des métabolites du captane .....                         | 32 |
| 1.2.2.2 | Voie métabolique du captane.....  | 33 |
| 1.2.2.3 | Cinétique du captane dans les études cliniques .....                      | 36 |
| 1.2.3   | Potentiel toxique du captane sur l'écosystème .....                       | 37 |
| 1.2.3.1 | Les champignons et bactéries .....  | 38 |
| 1.2.3.2 | Les insectes et poissons .....  | 38 |
| 1.2.3.3 | Les mammifères.....   | 39 |
| 1.2.4   | Évaluation du risque pour la santé humaine .....                          | 40 |
| 1.2.4.1 | Toxicité et potentiel cancérigène du captane pour la santé humaine.....   | 40 |
| 1.2.4.2 | Les indicateurs de risques et valeurs toxicologiques de référence .....   | 41 |

|   |    |
|---|----|
| 1.2.4.3 Les facteurs influençant les études de biosurveillance de l'exposition chez les travailleurs agricoles .....  | 42 |
| 1.2.4.4 Les modèles toxicocinétiques pour la prédiction de l'exposition au captane dans une population à risque ..... | 45 |
| Chapitre 2 – Problématique et objectifs .....   | 47 |
| Chapitre 3 – Méthodologie.....  | 49 |
| 3.1 Devis de recherche.....   | 49 |
| 3.1.1 Étude descriptive.....  | 49 |
| 3.1.2 Population ciblée et stratégie d'échantillonnage .....  | 49 |
| 3.1.2.1 Critères d'éligibilité et volontaires inclus.....   | 50 |
| 3.2 Mesures et analyses .....   | 50 |
| 3.2.1 Questionnaires auto-rapportés .....   | 51 |
| 3.2.2 Préparation des urines et quantification des métabolites .....  | 51 |
| 3.2.2.1 Produits chimiques et outils d'analyse.....   | 52 |
| 3.2.2.2 Préparation des échantillons urinaires .....  | 53 |
| 3.2.2.2.1 Extraction du THPI.....   | 53 |
| 3.2.2.2.2 Extraction du TTCA .....  | 54 |
| 3.2.2.3 Détection et quantification des métabolites urinaires.....  | 55 |
| 3.2.2.3.1 Conditions chromatographiques et du spectromètre de masse en tandem pour la quantification du THPI.....     | 56 |

|  |    |
|--|----|
| 3.2.2.3.2 Conditions chromatographiques et du spectromètre de masse en tandem pour la quantification du TTCA ..... | 57 |
| 3.2.3 Modèle biomathématique .....   | 58 |
| 3.2.4 Ajustement des taux excrétés de métabolites de l'exposition.....   | 61 |
| 3.2.4.1 Créatinine urinaire .....  | 62 |
| 3.2.4.2 Densité urinaire.....  | 63 |
| 3.3 Considérations éthiques.....   | 65 |
| Chapitre 4 – Résultats .....   | 66 |
| 4.1 Inclusion des travailleurs .....   | 66 |
| 4.2 Données préliminaires et auxiliaires.....  | 68 |
| 4.2.1 Stabilité de la créatinine.....  | 68 |
| 4.2.2 Stabilité de la densité urinaire.....  | 69 |
| 4.2.3 Analyses chromatographiques des échantillons d'urine .....   | 70 |
| 4.2.3.1 Excrétion urinaire du THPI.....  | 70 |
| 4.2.3.2 Excrétion urinaire du TTCA.....  | 71 |
| 4.3 Exposition des travailleurs agricoles québécois au captane .....   | 73 |
| 4.3.1 Excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs exposés au captane.....                                     | 73 |
| 4.3.1.1.1 Travailleur T101 .....   | 76 |
| 4.3.1.1.2 Travailleur T106 .....   | 78 |

|                              |  |     |
|------------------------------|--|-----|
| 4.3.1.1.3                    | Travailleur T106b-E2 .....   | 80  |
| 4.3.1.1.4                    | Travailleur T106b-E5 .....   | 82  |
| 4.3.1.1.5                    | Travailleur T108 .....   | 84  |
| 4.3.1.1.6                    | Travailleur T109 .....   | 86  |
| 4.3.1.1.7                    | Travailleur T112 .....   | 88  |
| 4.3.1.1.8                    | Travailleur T113 .....   | 90  |
| 4.3.2                        | Influence du port des équipements de protections individuelles et de l'hygiène au travail sur les profils d'excrétion urinaire ..... | 92  |
| 4.3.2.1                      | Équipements de protection individuelle et profils d'excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs agricoles .....                 | 93  |
| 4.3.2.2                      | Hygiène au travail et profils d'excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs agricoles .....                                     | 96  |
| 4.3.3                        | Reconstruction des doses absorbées et évaluation du risque .....   | 98  |
| 4.3.3.1                      | Reconstruction des doses absorbées .....   | 99  |
| 4.3.3.2                      | Ajustement des taux excrétés de TTCA simulés par le modèle toxicocinétique sur les données observées de travailleurs .....           | 103 |
| Chapitre 5 – Discussion..... |  | 107 |
| 5.1                          | Discussion générale sur l'exposition des travailleurs agricoles au captane .....   | 107 |
| 5.1.1                        | Évolution temporelle des métabolites du captane dans les urines de travailleurs agricoles exposés au captane.....                    | 107 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.1.2 Hygiène au travail et équipements de protection : facteurs influençant l'exposition des travailleurs agricoles au captane ..... | 110 |
| 5.1.3 Évaluation du risque par le modèle toxicocinétique.....   | 112 |
| 5.2 Les limites de l'étude.....   | 113 |
| 5.3 Portée des résultats d'analyse .....  | 115 |
| 5.4 Ouverture sur de nouvelles perspectives de recherche .....  | 116 |
| Chapitre 6 – Conclusion.....  | 117 |
| Références bibliographiques .....   | 119 |
| Annexes .....   | 139 |

## Liste des tableaux

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tableau 1.1</b> Portrait des études de biosurveillance de l'exposition au captane chez l'humain .....   | 29  |
| <b>Tableau 3.1</b> Gradient de phase mobile pour l'analyse du THPI .....   | 56  |
| <b>Tableau 3.2</b> Transitions et paramètres de la cellule de collision du THPI.....   | 57  |
| <b>Tableau 3.3</b> Gradient de phase mobile pour l'analyse du TTCA.....  | 57  |
| <b>Tableau 3.4</b> Transitions et paramètres de la cellule de collision du TTCA .....  | 58  |
| <b>Tableau 3.5</b> Description des paramètres utilisés dans le cadre conceptuel pour la cinétique du captane et du métabolite TTCA .....   | 61  |
| <b>Tableau 4.1</b> Données socio-démographiques et anthropométriques rapportées lors des questionnaires auto-administrés.....  | 67  |
| <b>Tableau 4.2</b> Résumé des différentes expositions des travailleurs agricoles aux pesticides durant les trois jours après l'exposition initiale au captane par l'application .....  | 74  |
| <b>Tableau 4.3</b> Informations auto-rapportées des travailleurs sur les équipements de protection portés lors des activités de préparation, d'application de pesticides, de nettoyage des équipements ou d'inspection des champs traités..... | 94  |
| <b>Tableau 4.4</b> Hygiène au travail suite à l'exposition des travailleurs agricoles au captane lors de l'application.....  | 96  |
| <b>Tableau 4.5</b> Moyennes des doses absorbées reconstruites de captane provenant des 1 000 ensemble de reconstruction, durant les trois jours suivant l'exposition au captane.....   | 100 |
| <b>Tableau 4.6</b> Probabilité de dépassement de la DJA ( <i>ADI</i> ), lors de la prédiction des 1 000 ensembles de reconstruction des doses absorbées pour chaque travailleur .....  | 102 |

**Tableau S1** Statistiques descriptives des concentrations de créatinine urinaire entre 2020 et 2022 dans tout le groupe d'applicateur après un scénario d'exposition E2 ..... 139

**Tableau S2** Concentration de TTCA urinaire pour chaque travailleur durant les 3 jours suivant l'exposition au captane ..... 143

## Liste des figures

- Figure 1.1** Formule développée du captane et mis en avant de son groupement fonctionnel lui conférant son activité biologique (-SCCl<sub>3</sub>) .....23
- Figure 1.2** Voies métaboliques du captane obtenues via différentes études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* inspirées et simplifiées de celles rapportées dans l'étude de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012).....34
- Figure 1.3** Modèle conceptuel des facteurs pouvant influencer la biosurveillance de l'exposition chez les travailleurs agricoles, inspiré de l'équipe de Bevan et al. (2017) .....44
- Figure 3.1** Méthode d'extraction urinaire pour le THPI.....54
- Figure 3.2** Méthode d'extraction urinaire pour le TTCA .....55
- Figure 3.3** Cadre conceptuel du modèle toxicocinétique du captane obtenu à partir de l'excrétion urinaire du TTCA et inspiré du modèle de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012) .....59
- Figure 4.1** Représentation schématique de l'inclusion des travailleurs agricoles .....66
- Figure 4.2** Chromatogrammes obtenus dans un échantillon de travailleur T101 (miction urinaire 14) (A) et un échantillon urinaire enrichi avec 1 000 pmol/mL de TTCA (B). Ces échantillons (A, B) ont une concentration de 200 pmol/mL de standard interne du TTCA (pics gris). Les chromatogrammes sont présentés en anglais et sont issus du logiciel *Quant MassHunter*.....72
- Figure 4.3** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthrinoïdes chez le travailleur T101, ajusté pour la créatinine. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador®. ....77
- Figure 4.4** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthrinoïdes chez le travailleur T106. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la

manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador®. Les rectangles gris foncé représentent l'application d'autres pesticides tels que le Roundup® et le Lumax®. Les rectangles gris clair, encadrés de noir représentent les tâches d'inspection des zones traitées..... 79

**Figure 4.5** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T106b-E2. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Silencer® 120 EC. .... 81

**Figure 4.6** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T106b-E5, le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan®. Le rectangle gris foncé représente l'application d'un autre pesticide, le Switch® ..... 83

**Figure 4.7** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T108, le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Silencer®. Le rectangle gris foncé représente la préparation et l'application d'un autre pesticide, l'Intercept® ..... 85

**Figure 4.8** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T109, le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador® et l'Oberon® ainsi que la période de nettoyage. Le rectangle gris foncé représente l'application d'autres pesticides (non mentionnés). Les rectangles rose encadrés en noirs représentent l'application ou la préparation de mélanges contenant du Supra® captan ou Captan® et du Flint® ..... 87

**Figure 4.9** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T112. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Silencer®. .... 89

**Figure 4.10** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T113. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador®. .... 91

**Figure 4.11** Quantités excrétées de TTCA provenant des 1 000 simulations ajustées aux données observées chez les travailleurs (A) T101, (B) T106, (C) T106b-E2, (D) T106b-E5, (E) T109, (F) T112, (G) T113. Les points ronds, noirs représentent les données observées des travailleurs à chaque collecte urinaire. Les deux courbes noires représentent le 5 ème et 95 ème percentiles des 1 000 données simulées à chaque point de collecte. La zone grisée représente les valeurs simulées entre ces deux percentiles. .... 105

**Figure S1** Boîtes à moustaches de la répartition de la créatinine urinaire (A, B) et de la densité urinaire (C,D) dans tout le groupe (A,C) et pour chaque applicateur (B, D) durant la période d'exposition E2 ou E5 ..... 140

**Figure S2** Profils d'excrétion urinaire du TTCA (carrés noirs, ligne pleine noire) et du THPI (carré rempli de blanc, ligne en tiret) chez les travailleurs T101 (A), T106 (B), T106b-E2 (C), T106b-E5 (D), T108 (E), T109 (F), T112 (G), T113 (H), durant les trois jours suivant l'exposition au captane..... 141

**Figure S3** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthrinoïdes chez le travailleur T113. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® conjointement avec le Matador® ..... 142

## Liste des sigles et abréviations

**<sup>14</sup>C** : Carbone 14

**3-PBA** : Acide 3-phénoxybenzoïque

**4-OH3PBA** : Acide 3-(4'-hydroxy)-phénoxybenzoïque

**ARLA** : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

**AOEL** : *Acceptable operator exposure levels*

**EFSA** : Autorité européenne de sécurité des aliments

**CFMP** : Acide

cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique

**cis- DCCA** : Acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique

**CIUSS** : Centre intégré de santé et de services sociaux

**CNESST** : Commission des normes de l'équité de la santé et de la sécurité du travail

**CRAAQ** : Le Centre de référence en agriculture et agroalimentaire du Québec

**CSENO** : Concentration sans effet nocif observé

**DJA** : Dose journalière admissible (*ADI* : *Acceptable daily intake*)

**DL<sub>50</sub>** : Dose létale 50

**DSP** : Direction de santé publique

**DU** : Densité urinaire

**ESI** : Ionisation par électronébuliseur

**IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice 50

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IRSST** : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

**LC-MS** : *Liquid chromatography-mass spectrometry*

**LOD** : limite de détection

**MAAARO** : Ministère de l'agriculture, de l'alimentation et des affaires rurales de l'Ontario

**MAPAQ** : Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec

**MELCC** : Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques

**pc** : poids corporel (*body weight (bw)*)

**THPI** : cis-1,2,3,6-tétrahydrophthalimide

**THPI-d** : cis-1,2,3,6-tétrahydrophthalimide 3,3,4,5,6,6-d6

**t-DCCA** : Acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique

**TTCA** : Acide 2-thioxothiazolidine-4-carboxylique

**UHPLC-QTOF-MS**: Chromatographie liquide à ultra haute performance – temps de vol quadripolaire – spectrométrie de masse (*ultra high performance liquid chromatography-quadrapole time of flight - mass spectrometry*)

**UHPLC-ESI-MS/MS**: chromatographie liquide à ultra haute performance – nébulisation par électrospray - spectrométrie de masse - spectrométrie de masse (*ultra high performance liquid chromatography- electrospray ionization - mass spectrometry/ mass spectrometry*)

**U.S. EPA** : *United States Environmental Protection Agency*

*A ma famille et mes amis qui m'ont toujours soutenus*

## Remerciements

Ce projet, multidisciplinaire, regroupant à la fois la santé publique, la toxicologie et la chimie analytique m'a permis d'approfondir de nouveaux concepts. Le développement de la méthodologie et les expériences en laboratoires m'ont particulièrement plu.

Ainsi, pour la réalisation de ce projet et de ce mémoire, je tiens particulièrement à remercier Michèle Bouchard, ma superviseure qui m'a soutenue, conseillée durant toute la période d'essais et lors de l'écriture du mémoire. Sa confiance et son expertise m'ont permis d'avancer efficacement dans ce projet.

Je remercie également Marc Mantha, le technicien de laboratoire de l'équipe de Michèle Bouchard qui m'a épaulé durant les manipulations en laboratoire.

Concernant la partie modélisation de mon mémoire, je tiens à remercier Jonathan Côté, le professionnel de recherche qui a développé le modèle biomathématique pour le TTCA. Son travail a notamment permis la complétion de l'objectif 2 de mon mémoire.

Pour l'explication et l'aide sur les logiciels qualitatives et quantitatives des UHPLC-MS/MS et QTOF je remercie Ross Thuot, technicien de laboratoire, ainsi que Denis Dieme, professionnel de recherche de Michèle Bouchard. Leur expertise et leur disponibilité ont contribué au développement de mon étude.

De plus, je suis reconnaissante envers les travaux de Marc Bossou, qui ont permis de récolter toutes les données de terrain que j'étudie dans ce projet. Je remercie également les travailleurs agricoles québécois pour leur participation et leur disponibilité dans l'étude de Marc Bossou et la mienne.

Enfin, je remercie mes parents, ma famille et mes amis qui m'ont soutenu et appuyé durant tout mon parcours universitaire et pour l'écriture de ce mémoire.

# Chapitre 1 – Introduction

## 1.1 Contexte général

### 1.1.1 Les pesticides : historique, définitions et évolution

#### 1.1.1.1 Avènement des pesticides

Les pesticides, notamment synthétiques, sont largement utilisés depuis le milieu du XXème siècle dû à l'avènement de l'agriculture intensive et ses principes de productivité et de rendement (Bertomeu-Sánchez, 2019; Parween et Jan, 2019, p. 1). Ils sont utilisés dans plusieurs domaines, particulièrement en agriculture conventionnelle pour accroître les rendements et assurer les besoins alimentaires d'une population mondiale qui augmente constamment (Sharma et al., 2019; Trewavas, 2001). Les pesticides peuvent être nommés selon le type de nuisible ciblé : herbicide, insecticide, fongicide, rodenticide. Ces pesticides sont notamment les plus couramment utilisés selon le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Ces composés synthétiques ou naturels (Trewavas, 2001) sont très souvent associés à l'agriculture. Ce sont des substances chimiques qui visent à contrôler ou à détruire des organismes vivants considérés comme nuisibles tels que les insectes, les champignons, les micro-organismes (bactéries, virus) ou les mauvaises herbes (Bertomeu-Sánchez, 2019, p. 4; Rani et al., 2021).

Concernant la consommation totale de pesticides dans le monde entre 2013 et 2017, la Chine arrivait en première position (environ 2 000 000 de tonnes par an) et était suivie des États-Unis (environ 500 000 tonnes par an) (Rani et al., 2021, p. 14; Sharma et al., 2019). Le Canada fait partie des dix pays qui utilisent le plus de pesticides actuellement (Sharma et al., 2019).

Les pesticides présentent de nombreux avantages. Notamment, ils sont relativement peu dispendieux et améliorent le rendement des cultures, en contrôlant les maladies et autres nuisibles des cultures. Ils permettent un gain de temps pour la production (Rani et al., 2021, p. 14). Leur utilisation importante est indirectement liée à l'accroissement de la population mondiale et la

demande plus importante de fruits et légumes par les consommateurs (Leong et al., 2020). Malgré leur efficacité, leur utilisation exponentielle est controversée ces dernières années (Barr et Needham, 2002; Rani et al., 2021). Ces produits peuvent entraîner des problèmes liés à l'écosystème (environnement, santé humaine et animale). Plusieurs études se sont penchées sur les effets toxicologiques des substances actives contenues dans les formulations de pesticides (Willenbockel et al., 2022). Ainsi, certaines molécules entraînent des effets délétères (toxicité aiguë et chronique) sur la santé humaine et animale. Ces effets dépendent cependant de plusieurs facteurs : la durée et la fréquence d'exposition, la concentration de la substance active d'exposition et tout ce qui est lié à la façon d'utiliser ces produits (Willenbockel et al., 2022).

La réglementation de ces produits actifs devient complexe lorsqu'on manque de données probantes sur les effets indésirables de ceux-ci. C'est le cas de certains pesticides récents sur le marché. Tout individu est exposé de façon directe ou indirecte à ces produits chimiques (consommateurs et travailleurs agricoles). Il est indispensable d'obtenir des données probantes sur la nocuité de ces substances en conditions réelles d'exposition afin d'assurer la santé et la sécurité de la population.

### **1.1.1.2 Les fongicides dans l'agriculture**

Le captane est un pesticide faisant partie de la famille des fongicides. Un fongicide est utilisé pour contrer certaines maladies cryptogamiques (Office Québécois de la langue Française, 1992) dû à son action inhibitrice ou tueuse sur les champignons parasites (Rani et al., 2021). En 2019, sur les deux millions de tonnes de pesticides utilisées dans le monde, 17,5 % étaient des fongicides, soit les troisièmes plus utilisés derrière les herbicides et insecticides (Sharma et al., 2019). Sur le total des pertes de récolte mondiale (estimées à 37 %), il est estimé que 12 % de ces pertes sont attribuées aux maladies et ceci malgré l'utilisation des fongicides (Parween et Jan, 2019, p. 2). Statistique Canada rapporte que 38 % du total des grandes cultures canadiennes, en 2017, étaient traitées avec un fongicide. Dans la province du Québec, ce sont 19 % des grandes cultures québécoises qui étaient traitées avec des fongicides sur la même période (Statistics Canada, 2019). De plus, l'utilisation de fongicides au Canada dans le traitement des cultures a quasiment doublé sur la période la période de 2006 à 2011. Cette augmentation est justifiée par des conditions

météorologiques (temps plus humide) propices à l'apparition de maladies fongiques selon Agriculture et Agroalimentaire Canada (Clearwater et al., 2016, p. 48-49). Finalement, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) déclare que le captane est l'un des pesticides les plus vendus au Québec avec une échelle de 10 000 à 100 000 kg d'ingrédients actifs vendus pour l'année 2017 (Prud'homme et al., 2020). Ces données font du captane un des pesticides les plus utilisés en agriculture.

## 1.1.2 Propriétés et réglementations du captane

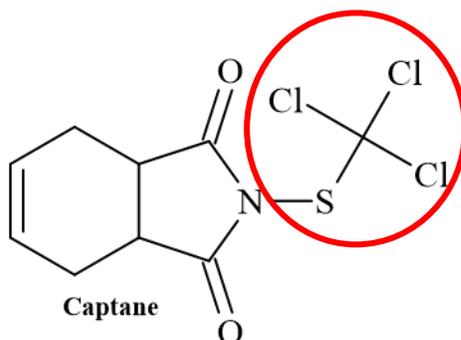
### 1.1.2.1 Avènement du captane

Le captane est un agent actif synthétisé pour la première fois en 1949. Il a été homologué aux États-Unis en 1951 (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012; IARC, 1983, p. 296,297). Le Canada a cependant officiellement enregistré le captane en 1953 (Boran et al., 2012). Ce fongicide est utilisé dans plusieurs domaines notamment en industrie : cosmétologie (shampoing, crèmes), fabrication de plastiques, pâtes, peintures, textiles mais également en agriculture (IARC, 1983; van Welie et al., 1991). C'est un fongicide dont l'utilisation est principalement préventive, il protège contre la formation de champignons. Il fait partie de la classe chimique des phtalimides avec le folpet et le diflotan. Le captane est considéré comme un fongicide multisite (action à plusieurs niveaux sur les champignons) pour son mode d'action (Rani et al., 2021).

### 1.1.2.2 Propriétés physico-chimiques du captane

Les propriétés physico-chimiques du captane ont pour la première fois été présentées en 1953 (Kittleson, 1953). Le captane (N-(trichlorométhylthio)cyclohex-4-ène-1,2-dicarboximide IUPAC) ou numéro CAS #133-06-2 est composé d'une structure cyclique et de chaînes latérales comprenant du chlore, du soufre et du carbone (**Figure 1.1**). Il est considéré comme un fongicide de type chloroalkylthio (ARLA, 2016; Costa, 2012). L'activité biologique du captane est due au groupement trichlorométhylthio ou  $-SCCl_3$  (**Figure 1.1**) (DeBaun et al., 1974; Gordon, 2010; Kittleson, 1953; Richmond et Somers, 1962). La molécule de captane est sensible au pH et à la température. Plus le pH ou la température augmentent (milieu basique) plus le captane se dégrade

rapidement (EU Reference Laboratories for Residues of Pesticides Single Residue Methods, 2019; Gordon, 2010, p. 1918; Richmond et Somers, 1962, p. 36). Le captane est retrouvé sous forme de poussière dans l'environnement, il est très peu soluble dans l'eau et peu volatil (ARLA, 2016).



**Figure 1.1** Formule développée du captane et mis en avant de son groupement fonctionnel lui conférant son activité biologique (-SCCl<sub>3</sub>)

### 1.1.2.3 Réglementation du captane : Canada

Le captane est l'agent actif de différents formulations commercialisées pour la lutte des maladies fongiques au Canada. Il est vendu sous plusieurs formes : en liquide (émulsifiant, concentré liquide ou liquide prêt à l'emploi), en granulés dispersibles, en poudres mouillables ou sous forme de poussières (ARLA, 2016, p. 72,73). L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada (ARLA) s'occupe de la réévaluation des pesticides selon les dernières informations obtenues dans la littérature scientifique et les fabricants eux-mêmes (ARLA, 2018, p. 1). Cette réévaluation consiste à appliquer de nouvelles réglementations selon les dernières données recueillies sur le pesticide. Elles concernent notamment les conditions de vente (usage domestique ou usage commerciale), les conditions d'utilisation des produits et la révision des éventuels risques pour la santé des personnes exposées (ARLA, 2018; Prud'homme et al., 2020, p. 10). Ces réglementations orientent aussi les travailleurs agricoles sur les bonnes pratiques agricoles.

### 1.1.3 Le captane en agriculture

Le captane est un fongicide qui est beaucoup utilisé compte tenu de son large spectre d'utilisation (grand nombre de culture), son action sur plusieurs sites et son faible coût. Son utilisation, à des fins phytosanitaires, entraîne peu de résistance chez les espèces fongiques visées (ARLA, 2018). En agriculture, le captane est souvent utilisé comme traitement en arboriculture fruitière notamment dans les cultures de pommes, pêches, fraises et bleuets.

La culture de la fraise se retrouve en quatrième position dans l'industrie du fruit au Canada en 2017, derrière les pommes, les bleuets et le raisin. Actuellement, le Québec est la première province productrice de fraises et la deuxième de framboises au Canada (Gouvernement du Québec, 2022; MAPAQ, 2019). Il existe, en 2018, 507 entreprises liées à l'industrie de la fraise au Québec, représentant une production de 15 461 tonnes. Les fraises au Québec sont cultivées en général de mai à la mi-octobre, selon le type de plant et le choix de culture (Gouvernement du Québec, 2022). Actuellement, des efforts sont réalisés pour orienter cette agriculture conventionnelle vers une culture biologique. Cependant, il est difficile pour les agriculteurs de s'affranchir des pesticides synthétiques dans la lutte ou la prévention des maladies et nuisibles. Les travailleurs agricoles doivent répondre à une demande toujours plus importante en fruits, sur une saison plus longue (Barro, 2022; Gouvernement du Québec, 2022).

#### 1.1.3.1 Maladies fongiques

Plusieurs maladies fongiques peuvent affaiblir les rendements de la production de la fraise : la pourriture grise (*Botrytis cinerea*), l'anthracnose (*Colletotrichum spp.*) la tâche commune (*Mycosphaerella fragariae syn. Ramularia brunnea*) et la tâche pourpre (*Ramularia brunnea*) (Barro, 2022; CRAAQ, 2010; A. Firlej et al., 2022). Certains fongicides contenant du captane (Captan<sup>®</sup>, Maestro<sup>®</sup>, Supra<sup>®</sup> captan) sont notamment homologués au Québec en 2022 dans la lutte contre la moisissure grise et la tâche commune chez la fraise. Ces fongicides peuvent également être utilisés dans la prévention de maladies fongiques chez la framboise comme la Brûlure des dards (*Xenodidymella applanata syn. Didymella applanata*) ou la moisissure grise (*Botrytis cinerea syn. Botrytinia fuckeliana*) (A. Firlej et al., 2022). D'autre part, les fongicides contenant

du captane sont très utilisés dans les vergers de pommiers pour lutter contre la tache de suie (*Gloeodes pomigena*), la moucheture (*Schizothyrium pomi*) et la pourriture amère (*Colletotrichum spp.*) (Philion, 2022).

### 1.1.3.2 Traitements phytosanitaires au captane

Le captane est souvent appliqué avec d'autres fongicides lors de lutttes antiparasitaires intégrés afin d'assurer un traitement adéquat (Gordon, 2010). Les traitements au captane s'effectuent à différents stades d'évolution des cultures précédemment citées. Étant un fongicide de surface, il doit être appliqué en amont de l'infection par le champignon, lorsque celui-ci est encore en surface (ARLA, 2016). Dans l'environnement, le captane peut persister plusieurs jours sur le sol (demi-vie  $t_{1/2}$  = 1-10 jours) et dans l'eau. Sa stabilité dépend principalement des conditions de températures et de pH du milieu (Song, 2014).

Le développement des champignons dépend de trois facteurs principaux : humidité relative, température, météo (RAP, 2021). Un temps humide, pluvieux, avec des températures moyennes à fraîches et des cultures non aérées sont des conditions propices au développement de champignons sur les cultures notamment pour l'antracnose et la moisissure grise (CRAAQ, 2019; MAAARO, 2021; RAP, 2021). Afin de prévenir la pourriture grise chez la fraise, le ministère de l'Agriculture de l'Alimentation et des Affaires rurales en Ontario (MAAARO) conseille d'appliquer des formulations contenant du captane lors des premières floraisons pour prévenir l'apparition du champignon sur les feuilles. Pour lutter contre la tâche commune de la fraise, le MAAARO et le Centre de Référence en Agriculture et Agroalimentaire du Québec (CRAAQ) conseillent d'appliquer du Maestro<sup>®</sup> 80 ou Supra<sup>®</sup> captan 80 lors de « l'apparition des bourgeons floraux à l'intérieur du collet » également à la mi-août sur les champs et après la cueillette (MAAARO, 2021, p. 161, 164, 177). Selon le CRAAQ, il est possible de retraiter la même surface sept jours après le premier traitement lorsque le fraisier développe de nouvelles pousses pour les deux maladies (CRAAQ, 2019).

En arboriculture fruitière, les terres peuvent être traitées plusieurs fois par année selon la maladie ciblée avec une formulation contenant du captane (MAAARO, 2021). Le captane est donc

un des fongicides les plus utilisés en agriculture et cela sur plusieurs cultures. Les cultures de fraises et framboises représentent un important marché pour le Québec. Ainsi, les travailleurs agricoles québécois représentent une population à risque par exposition dans leur milieu professionnel au captane et aux autres pesticides.

## **1.2 Revue de la littérature**

### **1.2.1 Biosurveillance du captane**

#### **1.2.1.1 Définition de la biosurveillance**

L'évaluation de l'exposition en santé humaine permet d'estimer ou mesurer les niveaux, la fréquence et le temps d'exposition à une substance chimique (Viegas et al., 2020, p. 2). Une des méthodes pour évaluer l'exposition des travailleurs agricoles aux pesticides est la biosurveillance (Gouvernement du Canada, 2021). La biosurveillance consiste en la mesure dans les matrices biologiques humaines (sang, urines, cheveux) de contaminants ou de leurs biomarqueurs (exposition ou effet) (Gagné et Valcke, 2014a). La biosurveillance était initialement utilisée pour comprendre les expositions professionnelles à certains composés chimiques. La biosurveillance a actuellement plusieurs objectifs : elle permet d'identifier une population à risque, d'évaluer une intervention en santé publique et son efficacité, de déterminer les niveaux d'exposition dans une population, de déterminer les variations géographiques et temporelles des niveaux d'exposition (Gagné et Valcke, 2014a, p. 3).

Les biomarqueurs de l'exposition sont issus du métabolisme de contaminants chimiques après exposition à ceux-ci (Gagné et Thibault, 2017, p. 2; Gagné et Valcke, 2014b). Le choix des biomarqueurs et des matrices à étudier sont à déterminer selon les objectifs de l'étude de biosurveillance ainsi que des paramètres physico-chimiques de la molécule d'intérêt (Sturla et al., 2014). Il est également important de connaître les paramètres pharmacocinétiques de la molécule active étudiée pour définir une période de suivi adéquate à l'identification et l'analyse de ces biomarqueurs de l'exposition (U.S. EPA, 1992). Les biomarqueurs d'exposition peuvent être évalués quantitativement dans les matrices biologiques afin d'étudier la toxicocinétique du

composé d'intérêt dans le corps humain. L'évolution temporelle des quantités de métabolites chez l'humain peut être comparée à des critères sanitaires ou valeurs toxicologiques de référence (Gagné et Valcke, 2014a; Hays et al., 2007; Sturla et al., 2014).

L'interprétation des données est une étape importante en biosurveillance de l'exposition afin d'évaluer le risque pour la santé. Pour assurer une meilleure interprétation de ceux-ci, il est possible de jumeler des mesures environnementales avec la biosurveillance de l'exposition pour évaluer au mieux l'exposition réelle des individus (Angerer et al., 2007; Gagné et Valcke, 2014a; Jiang et al., 2017). Les mesures environnementales estiment la concentration de la substance chimique d'intérêt dans le milieu où il y a l'exposition (Sturla et al., 2014). Ces mesures évaluent moins bien le risque humain comparativement aux données de suivi biologique (Smolders et al., 2008). L'utilisation de questionnaires définissant mieux les habitudes de vie, les expositions passées et l'alimentation de la population à risque sur la période de suivi permet une interprétation plus fiable des données de biosurveillance (Willenbockel et al., 2022).

#### **1.2.1.2 Portrait de la biosurveillance de l'exposition humaine au captane**

Les études de biosurveillance de l'exposition au captane sont présentées dans le **Tableau 1.1**. Elles utilisent l'urine comme matrice pour l'analyse des biomarqueurs du captane. Le biomarqueur principalement étudié est le tétrahydrophthalimide (THPI), puisqu'il est spécifique aux phtalimides. L'autre biomarqueur étudié est l'acide 2-thioxothiazolidine-4-carboxylique (TTCA) qui lui n'est pas spécifique au captane, puisqu'il s'agit également d'un biomarqueur du disulfure de carbone (Amarnath et al., 2001).

Les études de biosurveillance les plus récentes évaluent les quantités de biomarqueurs dans les urines de plusieurs formulations de pesticides en même temps (Galea et al., 2015b; Pirard et al., 2020). Ceci est notamment dû à l'amélioration des outils analytiques qui permettent d'étudier en même temps plusieurs pesticides tout en étant rapide et sensible. Ces études donnent un profil exhaustif des potentielles expositions aux pesticides dans des populations à risques. Ainsi, elles permettent de compléter les questionnaires administrés concernant les sources d'exposition, les

comportements et pratiques à risques et les coexpositions potentielles pendant la période de suivi. Ces études de biosurveillance ont sélectionné des populations à risque : la majorité étudie des travailleurs agricoles (applicateurs, cueilleurs), deux études se sont focalisées sur les enfants ou adultes vivant à proximité de terres agricoles (**Tableau 1.1**). Ces populations sont plus susceptibles d'être exposées au captane que la population en général. Chez les travailleurs agricoles, les volontaires sont principalement des hommes adultes car ce corps de métier est majoritairement masculin.

La plupart de ces études couplent des données de biosurveillance humaine avec des mesures de concentrations environnementales. De ce fait, les concentrations de captane dans l'air pour certaines de ces études ont pu être déterminées (de Cock et al., 1995; Hines et al., 2008; Pirard et al., 2020; Winterlin et al., 1984). D'autres études ont également couplé les données de biosurveillance humaine avec des mesures de résidus de captane obtenus sur les fruits ou feuilles (Krieger et Dinoff, 2000; Maddy et al., 1988; Winterlin et al., 1984). De plus, beaucoup de ces équipes ont étudié la dose externe de captane ou THPI sur la partie superficielle du corps notamment à l'aide de patchs (de Cock et al., 1998; de Cock et al., 1995; Hines et al., 2008) ou via les vêtements (Krieger et Dinoff, 2000; Maddy et al., 1988). Ces informations permettent de déterminer quelles voies d'exposition influent le plus sur l'excrétion urinaire de biomarqueurs et donc sur l'exposition globale chez les individus exposés. Plusieurs études qui analysent ces données environnementales ont montré que la voie respiratoire est une des voies principales d'exposition chez l'applicateur de captane (Hines et al., 2008; Willenbockel et al., 2022). Cependant, dans la littérature, de nombreux chercheurs ont identifié la voie cutanée comme la voie principale d'exposition du captane chez les travailleurs agricoles, contrairement à la voie respiratoire ou la voie orale (Berthet, 2011, p. 19; de Cock et al., 1995; Stevens et Davis, 1981).

**Tableau 1.1** Portrait des études de biosurveillance de l'exposition au captane chez l'humain

| Etude<br>Métabolite   | Pays        | Ingrédient<br>actif<br>(descriptio<br>n)  | n   | Population  | Collecte des<br>échantillons  | LOQ*/<br>LOD                     | Concentration de<br>métabolites urinaires  |
|---|-------------|---|-----|---|---|----------------------------------|--|
| (Pirard et al., 2020)<br><b>THPI</b>                        | Belgique    | -   | 220 | Enfants (9-12 ans) résidents proche de terres agricoles (48% de filles) | Urine ponctuelle (1 <sup>ère</sup> du matin)  | 0,20 µg/L*                       | Cmax <sup>a</sup> : 4,13 µg/L  |
| (Galea et al., 2015b)<br><b>THPI</b>                        | Royaume-Uni | -   | 140 | Adultes et enfants résidents à moins de 100m de terres agricoles        | Urine ponctuelle (1 <sup>ère</sup> du matin) : 24h post-exposition, 48h post-exposition et urines de fond | 0,10 µg/L                        | Cmax : 1,2 µg/g de créatinine  |
| (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012)<br><b>THPI</b>       | Suisse      | 80 % de captane   | 2   | Applicateurs/élagueur (Arboriculteurs pour pommier)                     | Urine ponctuelle préexposition (1 <sup>ère</sup> du matin) puis toutes les mictions 168h post-exposition  | 3,8 nmol/L (0,57 µg/L)           | Cmoy applicateur : 2,95 µg/L (24h post-exposition)<br>Cmoy élagueur : 0,59 µg/L (24h post-exposition)  |
| (Hines et al., 2008)<br>(Hines et al., 2007)<br><b>THPI</b> | États-Unis  | Poudre mouillable (84 %) Liquide (16 %) Qmoy <sup>b</sup> : 0,013 lbs/gal                         | 74  | Applicateurs (vergers de pommes ou pêches) dont une femme               | Urine de 24 h : réveil, matin, après-midi, soir, nuit   | 1,7 µg/L                         | Cmoy : 3,55 µg/L   |
| (Krieger et Dinoff, 2000)<br><b>THPI</b>                    | États-Unis  | Captan <sup>®</sup> 50WP (3,75 lbs/acre)  | 41  | Récolteurs  | Urine de 24 h complète pendant 3 jours  | 5 ppb (5 µg/L)                   | Qcaptane <sup>c</sup> : 2 – 5 µg/jour  |
| (de Cock et al., 1995)<br><b>THPI</b>                       | Pays-Bas    | -   | 14  | Applicateurs (vergers)  | Miction urinaires complètes sur 24 h pendant 2 jours  | 2,7 µg/L                         | Q <sub>THPI</sub> <sup>d</sup> : 11,5 µg (24h)<br>Q <sub>THPI</sub> <sup>d</sup> : 18,4 µg (48h)   |
| (van Welie et al., 1991)<br><b>THPI</b><br><b>TTCA</b>      | Pays-Bas    | -   | 8   | Applicateurs (fruiticulteurs)   | Urine ponctuelle en post-exposition   | THPI: 2,7 µg/L<br>TTCA: 110 µg/L | Cmoy <sub>THPI</sub> : 7,2 ± 2,4 µg/L<br>Cmoy <sub>TTCA</sub> : 220,7 ± 121,6 µg/L   |
| (Maddy et al., 1988)<br><b>THPI</b>                         | États-Unis  | Captan 50WP (4 lbs.a.i/acre)  | 10  | Cueilleur (fraise)  | Urine de 24 h sur trois jours   | 0,03 µg/mL (30 µg/L)             | Cmoy <sub>THPI</sub> : 0,005 ppm (5 µg/L)  |
| (Winterlin et al., 1984)<br><b>THPI</b>                     | États-Unis  | Captan 50W (tous les 10-14 jours) Application : 2.50kg (14.025 hL <sup>-1</sup> )ha <sup>-1</sup> | 13  | Applicateurs et Cueilleur (fraise)                                      | Urines ponctuelles : la 1 <sup>ère</sup> du matin et la dernière du soir en rentrant du travail           | -                                | Cmoy applicateur : 0,03 ppm ou 30 µg/L (soir <i>post-shift</i> )<br>Cmoy applicateur : 0,03 ppm ou 30 µg/L (matin suivant)<br>Cmoy cueilleur : 0,058 ppm ou 58 µg/L (soir <i>post-shift</i> )<br>Cmoy cueilleur : 0,066 ppm ou 66 µg/L (matin suivant) |

a Cmax : Concentration maximale observée dans les échantillons urinaires

b Qmoy : Application moyenne de captane pour tout le groupe

c Qcaptane : équivalent moyen de captane éliminé dans l'urine

d Q<sub>THPI</sub> : quantité de THPI excrété dans les urines

LOQ/LOD : Limite de détection et limite de quantification

Dans le cadre de l'exposition professionnelle au captane chez les travailleurs agricoles, certains auteurs ont voulu étudier séparément les applicateurs de pesticide des autres activités agricoles (récolte, élagage) (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012; Winterlin et al., 1984). Dans l'étude de Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012), la concentration de THPI retrouvée dans les urines des applicateurs était plus élevée que pour les autres activités (2,95 µg/L vs 0,59 µg/L). Cependant, dans l'étude de Winterlin et al. (1984), ce sont les cueilleurs qui montraient une quantité de biomarqueurs plus élevée comparativement aux applicateurs (58 µg/L vs 30 µg/L) (**Tableau 1.1**). Ces différences peuvent s'expliquer par différents facteurs tels que le temps passé dans les champs, la durée entre l'application du pesticide et la récolte, le port d'équipement de protection individuelle ou les conditions météorologiques.

Concernant les deux recherches sur l'exposition au captane des résidents à proximité de terres agricoles, les auteurs ont identifié la difficulté à détecter ou quantifier le THPI dans les échantillons urinaires (Galea et al., 2015b; Pirard et al., 2020). Galea et al. (2015b) n'ont détecté du THPI que dans 11 % des échantillons d'urines ponctuelles tandis que Pirard et al. (2020) l'ont identifié dans 23,5 % des échantillons urinaires (**Tableau 1.1**). Le fait d'utiliser une urine ponctuelle peut potentiellement expliquer la faible détection du THPI dans les urines de cette population.

Les études de biosurveillance de l'exposition au captane chez l'humain sont minoritaires comparativement aux nombreuses recherches sur la cinétique du captane chez l'animal (Berthet, 2011, p. 11). Ce sont pourtant ces données, qui permettent l'évaluation du risque individuel et aident à la décision de nouvelles politiques pour réglementer la commercialisation et l'utilisation de ces composés chimiques (Vorkamp et al., 2021). Actuellement, aucune étude de biosurveillance de l'exposition des travailleurs agricoles québécois au captane n'a été effectuée.

### **1.2.1.3 Les travailleurs agricoles : une population à risque**

Les travailleurs agricoles définissent une population à risque dans l'exposition aux pesticides. En effet, plusieurs études ont démontré que les travailleurs agricoles et leur famille sont plus exposés aux pesticides que la population générale (Kumar et al., 2023, p. 2; López-Gálvez et

al., 2019). Leur activité professionnelle entraîne un risque plus élevé d'exposition lors de l'application des pesticides, sur le terrain ou lors d'autres activités (ramassage, désherbage) (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012; Galea et al., 2015b; Willenbockel et al., 2022). Dans certains cas, l'exposition aux pesticides n'est que saisonnière en milieu professionnel. C'est le cas notamment pour le captane dans la culture de la fraise.

Selon l'activité du travailleur agricole, la voie d'exposition principale peut différer. Le travailleur peut être exposé par la voie orale, la voie respiratoire et la voie cutanée (Willenbockel et al., 2022, p. 21). Comme précisé précédemment, les différentes études sur l'exposition des travailleurs agricoles aux pesticides tendent à montrer que la voie cutanée est la voie majeure d'exposition de ce fongicide (Berthet, 2011; Bureau et al., 2022; Damalas et Koutroubas, 2016; de Cock et al., 1995; Willenbockel et al., 2022). Un travailleur agricole effectuant la récolte aura un contact dermique avec le produit, à travers la manipulation des feuilles et fruits. La voie d'exposition principale, dans ce cas, est souvent la voie cutanée (Winterlin et al., 1984). Cependant, un applicateur peut être en contact avec le produit sous forme de vapeur et peut donc être exposé à travers des gouttelettes ou particules. Il sera ainsi plus exposé par la voie respiratoire (Willenbockel et al., 2022). Différents scénarios peuvent impliquer la voie orale dans l'absorption du captane. L'exposition peut se faire lors des repas, ou lors de pauses cigarettes lorsque les mains ne sont pas lavées (comportement mains-bouche) (Kim et al., 2017). De plus, un travailleur agricole effectue généralement plusieurs activités dans la journée, ce qui peut impliquer plusieurs voies et plusieurs scénarios d'exposition. C'est notamment ce qu'ont constaté plusieurs études sur des travailleurs agricoles exposés à la lambda-cyhalothrine (coexposés au captane) et sur des travailleurs exposés au captane seul (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012; Bouchard et al., 2023).

Pour caractériser l'exposition individuelle des travailleurs agricoles et évaluer leur risque, il est important de prendre en compte toutes les voies d'exposition, et tous les scénarios d'exposition au captane.

## **1.2.2 Analyse des biomarqueurs d'exposition au captane et toxicocinétique**

Les études effectuées à la fois *in vitro* et *in vivo* chez les animaux sont un bon moyen d'évaluer la toxicocinétique du captane et de ses biomarqueurs d'exposition (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012; Berthet, Bouchard et Vernez, 2012; Krieger et Thongsinthusak, 1993). Les études cliniques (en conditions contrôlées) préalables aux études de biosurveillance sont également utiles pour déterminer la cinétique du captane et de ses biomarqueurs chez l'humain selon les différentes voies d'exposition (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012; Berthet, Bouchard et Vernez, 2012; Krieger et Thongsinthusak, 1993). En effet, le métabolisme du captane est différent selon la voie d'absorption puisque selon la voie, le composé passera dans différents organes et tissus du corps (Willenbockel et al., 2022, p. 21). Pour pouvoir étudier la toxicocinétique du captane, des outils analytiques performants et sensibles sont nécessaires.

### **1.2.2.1 Outils d'analyse des métabolites du captane**

Dans la littérature, pour détecter les biomarqueurs d'exposition au captane, la chromatographie est toujours utilisée. Elle permet une séparation des analytes d'un échantillon selon une phase mobile et une phase stationnaire (liquide ou solide) (Ismail, 2017). Avant les années 2000, pour l'analyse du TTCA ou du THPI (principaux biomarqueurs étudiés) dans les échantillons urinaires, la chromatographie en phase gazeuse (GC) était principalement utilisée (Aprea et al., 2002; de Cock et al., 1995; Hines et al., 2008; Krieger et Dinoff, 2000; Krieger et Thongsinthusak, 1993; Schoen et Winterlin, 1982; van Welie et al., 1991; Winterlin et al., 1984).

Récemment, les études ont privilégié la chromatographie en phase liquide (LC) pour analyser le THPI (Berthet et al., 2011; Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012; EU Reference Laboratories for Residues of Pesticides Single Residue Methods, 2019; Galea et al., 2015b; Oulkar et al., 2019) ainsi que le TTCA dans le cas d'exposition au disulfure de carbone (Alwis et al., 2012; Amarnath et al., 2001; Kuang et al., 2019; Song et al., 2022). La LC/MS en tandem (LC-MS/MS) est une technique très sensible, plus spécifique, avec des temps d'analyse généralement plus courts (selon la taille de la colonne) que la GC-MS (Vogesser et Seger, 2008, p. 650). Il n'y a actuellement

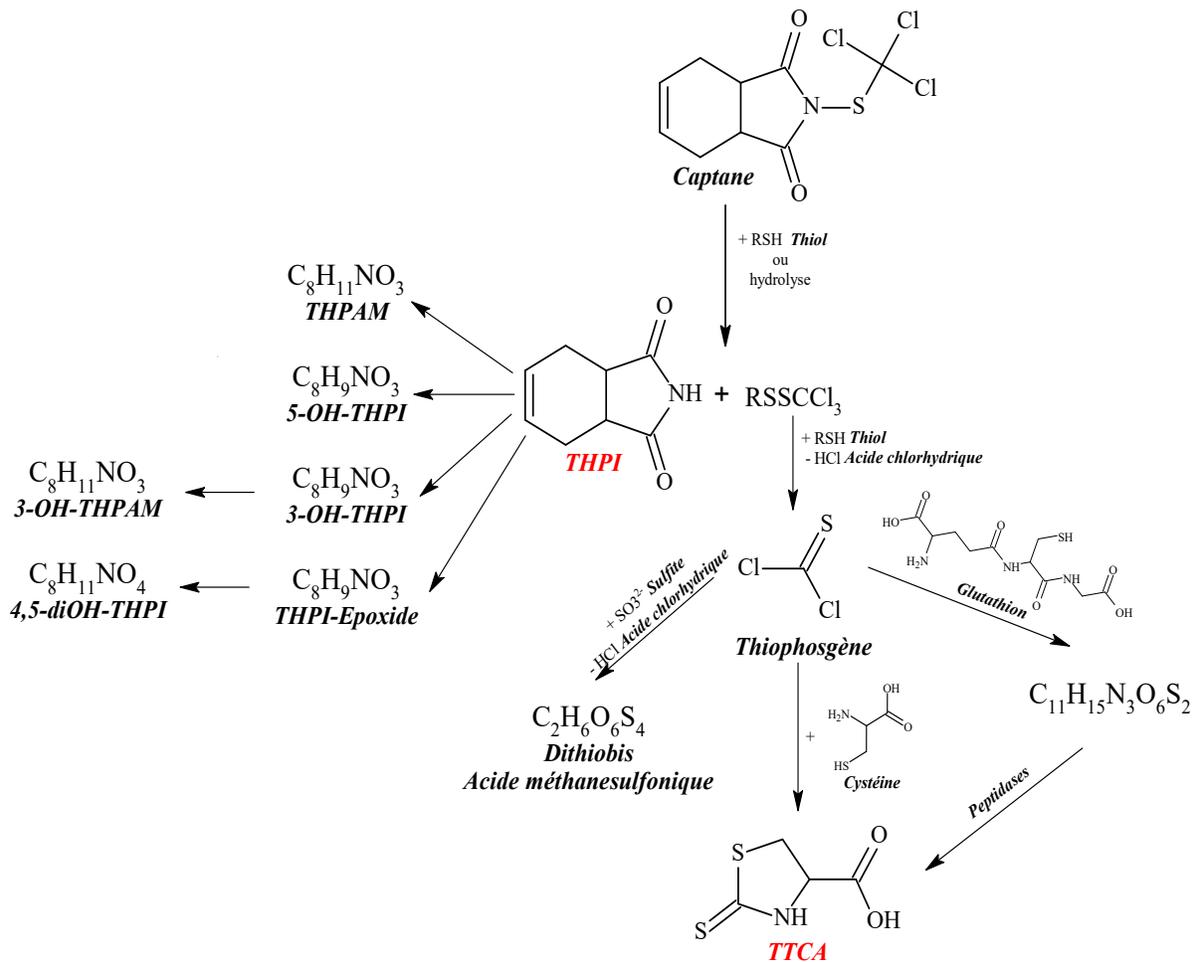
pas de consensus dans la littérature concernant l'appareil analytique à utiliser pour étudier les biomarqueurs d'exposition au captane. Ceci peut être dû à la difficulté à les analyser (Cutillas et al., 2021). Le choix de ces techniques analytiques nécessite une bonne connaissance des propriétés physico-chimiques des molécules d'intérêts (Cutillas et al., 2021) ainsi que de la matrice étudiée.

### 1.2.2.2 Voie métabolique du captane

Les études toxicocinétique du captane ont été réalisées principalement chez les rongeurs. En plus des études *in vivo*, Gordon et al. (2001) ont pu démontrer *in vitro* que la demi-vie du captane dans le sang était de 0,97 secondes chez l'homme. En effet, le captane se dégrade rapidement dans le sang puisque le groupement  $-SCCl_3$  (**Figure 1.2**) réagit avec les groupements thiols pour former le THPI et la molécule  $-RSCCl_3$  (Heredia-Ortiz et Bouchard, 2012). Ensuite, la molécule  $-RSCCl_3$  va de son côté réagir avec d'autres groupements thiols sanguins pour former le thiophosgène comme cela est illustré dans la **Figure 1.2** (Gordon, 2010, p. 1018; Provan et al., 1995, p. 181; Somerville, 1986, p. 1020).

Le thiophosgène est une molécule très réactive avec une demi-vie dans le sang de 0,6 secondes (Gordon, 2010). Ainsi, le thiophosgène, hautement réactif, va rapidement réagir avec des molécules, un acide aminé ou un peptide et former trois autres molécules. Dans le cas d'une exposition par voie orale, lors du passage de la molécule dans le tractus gastro-intestinal, le captane va subir la même dégradation et former les mêmes dérivés qu'au niveau du sang (Gordon et al., 2001; Heredia-Ortiz et Bouchard, 2012). Le tractus gastro-intestinal semble être un site majeur pour le métabolisme du captane (Song, 2014). Chez la souris, le captane semble rester stable au niveau de l'estomac étant donné l'acidité élevée de celui-ci, mais va rapidement être dégradé (en THPI et thiophosgène) n'étant pas stable en condition basique lorsqu'il passe dans le duodénum (Bhat et al., 2020, p. 689). DeBaun et al. (1974) ont mis en évidence, chez le rat, après exposition par voie orale au captane marqué au carbone 14 ( $^{14}C$ ) que le thiophosgène est capable de réagir avec de la cystéine ou du glutathion pour former du TTCA et une autre molécule intermédiaire (**Figure 1.2**). Cette même molécule, sous l'action de peptidases, peut perdre un groupement et former du TTCA (DeBaun et al., 1974). Chez le rat, le thiophosgène est également capable de produire du dioxyde de carbone par oxydation ou hydrolyse ou former une autre molécule, le

dithiobis (acide méthanesulfonique) par réaction avec des sulfites. Le THPI ou tetrahydrophthalimide est plus stable que le thiophosgène mais peut subir différentes réactions chimiques (hydroxylation, époxydation, un réarrangement, isomérisation ou une scission) pour donner d'autres molécules (THPAM, 5-OH-THPI, 3-OH-THPI, THPI-époxyde, 4,5-diOH-THPI) (Gordon, 2010, p. 1921; Heredia-Ortiz et Bouchard, 2012; Krieger et Thongsinthusak, 1993, p. 213). Cette voie métabolique obtenue majoritairement chez les rongeurs est commune à plusieurs animaux (chèvre et les bovins) et est supposée être la même chez l'humain (**Figure 1.2**).



**Figure 1.2** Voies métaboliques du captane obtenues via différentes études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* inspirées et simplifiées de celles rapportées dans l'étude de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012)

DeBaun et al. (1974, p. 108) ont mis en évidence chez le rat que les principales voies d'excrétion du captane étaient les voies urinaires (51,8 %), l'air expiré (22,8 %) et plus minoritairement les fèces (15,9 %) après 96 heures de suivi suite à une ingestion par voie orale du captane (100 mg/kg). Cette étude met également en lumière les organes chez le rat qui stockent le captane ou ses métabolites : après 24 heures, le  $^{14}\text{C}$  est retrouvé majoritairement dans l'estomac (34 ppm équivalent captane), l'intestin (31 ppm équivalent captane) et le rein (12 ppm équivalent captane). Après 96 heures, le captane marqué est majoritairement identifié dans le rein suivi par l'estomac (DeBaun et al., 1974). Comparativement, Couch et al. (1977), après avoir injecté à des rats du captane marqué au soufre 35 (6 mg/kg, dose unique) en intrapéritonéale, ont déterminé que 60 % de la dose totale était excrétée dans les urines et 8 % de cette même dose dans les fèces 24 heures après l'exposition. De plus, l'équipe a déterminé que 89 % de la dose totale de captane marquée était excrétée 72 heures après l'administration (Couch et al., 1977, p. 553).

Dans une étude van Welie et al. (1991), des rats ont été exposés par voie orale (400; 815 ou 1250 mL/kg) ou en intra-péritonéale (20; 50; 75 mL/kg) au captane. L'excrétion urinaire de THPI suite à une exposition par voie orale était de 3 à 9 % de la dose totale de captane, 48 heures après l'exposition. Après exposition par voie orale au captane, c'est 2 à 5 % de la dose totale de captane qui est excrétée dans les urines sous la forme de TTCA, 48 heures après l'exposition. Pour le TTCA, l'étude n'a pas montré de différence pour les quantités excrétées après une exposition en intra-péritonéale ou après une exposition par voie orale. Une autre étude de Lappin et Havell (1990) (résumée dans l'étude de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012)) chez le rat exposé par voie orale (10 ou 500 mg/kg) a montré que le THPI représentait 11 % du total de  $^{14}\text{C}$  captane absorbé, le métabolite majoritaire étant le 3-OH-THPI (3-hydroxy-4,5-cyclohexene-1,2-dicarboximide) à 42 %.

Dans les différentes études de biosurveillance de l'exposition humaine, le principal biomarqueur d'exposition au captane analysé et quantifié est le THPI (**Tableau 1.1**). Ce métabolite est spécifique au captane et au captafol (EU Reference Laboratories for Residues of Pesticides Single Residue Methods, 2019). Ce métabolite est reconnu pour sa stabilité dans les urines pour les études de biosurveillance de l'exposition. Le TTCA est beaucoup moins étudié en biosurveillance de l'exposition au captane chez l'humain, sûrement dû à la non spécificité de ce

métabolite pour le captane et à la difficulté de l'analyser (Amarnath et al., 2001). Le captane et le folpet partagent la même voie métabolique à partir de la formation du thiophosgène indiquant que le TTCA est également un métabolite du folpet (Berthet, 2011, p. 16). Ce métabolite semble avoir également une bonne stabilité lors des analyses chromatographiques ainsi qu'un bon pourcentage de récupération : 90 % de récupération pour Krieger et Thongsinthusak (1993) et 97 % pour l'équipe de van Welie et al. (1991). Cependant, dans ces études, les limites de détection du TTCA sont beaucoup plus élevées que celles pour le THPI. Dans l'étude van Welie et al. (1991), la limite de détection du THPI était de 2,7 µg/L alors que celle pour le TTCA était de 110 µg/L (**Tableau 1.1**). Pour l'étude de Krieger et Thongsinthusak (1993), chez des volontaires, la limite de détection était de 50 ppb (50 µg/L) pour le TTCA et de 5 à 10 ppb pour le THPI (Krieger et Thongsinthusak, 1993).

Toutes ces études nous donnent des indications sur la période de suivi à envisager lors d'une étude de biosurveillance de l'exposition. Elles nous indiquent que le TTCA est un métabolite intéressant pour une étude dans l'exposition au captane et que comparativement à l'animal, il a très peu été étudié chez l'humain. Enfin, elles prouvent que l'urine représente une matrice adéquate à l'étude des biomarqueurs d'exposition au captane.

### **1.2.2.3 Cinétique du captane dans les études cliniques**

Trois études cliniques ont été réalisées pour comprendre la cinétique du captane dans le corps humain (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012; Berthet, Bouchard et Vernez, 2012; Krieger et Thongsinthusak, 1993). Krieger et Thongsinthusak (1993) ont évalué l'exposition orale et l'absorption digestive chez deux volontaires masculins qui ont avalé des capsules de gélatine contenant 0,1 ou 1 mg/kg de captane. Berthet, Bouchard et Danuser (2012) ont demandé à dix volontaires Suisses d'ingérer 1 mg/kg pc de captane dans 25 mL de jus d'orange et ont récupéré toutes les mictions urinaires pendant 96 heures post-exposition ainsi que des échantillons de sang 72 heures après administration. Berthet, Bouchard et Vernez (2012) ont également appliqué 10 mg/kg de captane sur 80 cm<sup>2</sup> de l'avant-bras chez cinq volontaires masculins et cela sans lavage pendant 24 heures pour étudier l'exposition par la voie cutanée.

Ces études ont permis de déterminer que le THPI est dose-dépendant. Dans les études de Berthet, Bouchard et Vernez (2012) et Berthet, Bouchard et Danuser (2012) différents paramètres toxicocinétiques ont été déterminés après l'administration orale et cutanée chez des volontaires, de captane : surface sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC), le temps moyen de résidence (MRT), clairance du plasma (CL), le volume de distribution (Vd). Ils ont également estimé que 3,5 % de la dose ingérée de captane est excrétée dans l'urine sous la forme de THPI, après 96 heures. Krieger et Thongsinthusak (1993) l'ont estimé à 2,2 % après 96 heures à la suite d'une administration orale chez des volontaires. Pour le TTCA, Krieger et Thongsinthusak (1993) ont estimé que 4 à 9 % de la dose ingérée (0,1 mg/kg et 1 mg/kg respectivement) de captane est retrouvée sous la forme de ce métabolite. Quatre-vingt-seize heures après une exposition par voie cutanée, Berthet, Bouchard et Vernez (2012) ont déterminé que 0,02 % de la dose de captane est excrétée sous la forme de THPI dans les urines. La peau semble être une barrière efficace pour limiter l'absorption du captane. Ainsi la demi-vie moyenne du THPI dans le sang suite à une exposition cutanée est estimée à 24,7 heures chez des volontaires (Berthet, Bouchard et Vernez, 2012). Dans le cas d'une exposition et absorption orale, la demi-vie d'élimination moyenne du THPI dans le sang est quant à elle de 15,7 heures chez des volontaires humains (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012).

Grâce à ces études, il est possible de déterminer une période de suivi adéquate lors des études de biosurveillance de l'exposition puisque les métabolites du captane dans ces études sont presque totalement excrétés dans les urines 72 à 96 heures après l'exposition. Elles confirment ce qui avait déjà été déterminé dans les études *in vivo* chez les rongeurs. Elles permettent de comprendre l'évolution temporelle de deux métabolites (THPI et TTCA) du captane dans le corps humain, selon une certaine voie d'exposition.

### **1.2.3 Potentiel toxique du captane sur l'écosystème**

Dans la littérature, plusieurs études se sont penchées sur les effets néfastes du captane sur l'écosystème à la suite d'une exposition unique lors d'une période d'observation définie. C'est ce qu'on appelle la toxicité aiguë (Chan et al., 2014). Ces études donnent plusieurs indicateurs de la toxicité d'une substance comme la dose létale 50 (LD<sub>50</sub>) ou la concentration létale 50 (LC<sub>50</sub>). Dans

le cas du captane, la LD<sub>50</sub> correspond à la quantité de captane qui entraîne la mort de 50 % des animaux testés. En plus des données sur l'effet létal du captane, ces études permettent de définir les potentielles irritations, sensibilisations et réactions photo allergiques et photo toxiques (Chan et al., 2014, p. 617).

### **1.2.3.1 Les champignons et bactéries**

Le captane, comme évoqué précédemment, réagit avec son groupement -SCCl<sub>3</sub> avec des groupements -SH et -NH<sub>2</sub> au niveau intracellulaire (Richmond et Somers, 1962). Cette action entraîne la formation d'une molécule très réactive, le thiophosgène. Celle-ci entraîne une inhibition des voies métaboliques vitales chez les espèces fongiques (Richmond et Somers, 1962). Ces espèces ne pouvant assurer leur fonction vitale ne peuvent alors plus se développer. Dans une étude de l'Autorité européenne de sécurité des aliments datant de 2020, les auteurs ont identifié un risque faible de toxicité du captane ainsi que deux de ses métabolites : le THPI et le THPAM sur les micro-, macro-organismes du sol et les verres de terre (EFSA et al., 2020, p. 16).

### **1.2.3.2 Les insectes et poissons**

Il semblerait que le captane soit plus toxique pour les invertébrés à haute dose. Plusieurs études chez le poisson, relatées par le *U.S. EPA*, ont démontré que le captane peut être très toxique pour certaines espèces de poissons (crapet arlequin, vairon à grosse tête, omble de fontaine et la truite commune) avec des LC<sub>50</sub> comprises entre 26,2 et 72 ppb d'ingrédient actif pendant une période d'observation de 96 heures (U.S. EPA, 2004, p. 35). Le captane a également démontré une nocivité pour les larves d'abeille (Huntzinger et al., 2008; Iwasaki et Hogendoorn, 2021). L'Institut de recherche et développement en agroenvironnement a déterminé que le captane (Captan<sup>®</sup>, Maestro<sup>®</sup> Supra<sup>®</sup> Captan) est faiblement toxique pour les abeilles domestiques, certaines espèces d'acariens, les coccinelles, les punaises, les guêpes parasites, certaines espèces de moucheron et de mouches (A. Firlej et al., 2022; A. Firlej et al., 2022).

### 1.2.3.3 Les mammifères

De nombreuses études toxicologiques se sont penchées sur l'effet du captane chez l'animal, particulièrement chez les rongeurs. Dans une revue de Arce et al. (2010), les auteurs ont identifié différentes études qui testent la réponse mutagène du captane. *In vitro*, chez les mammifères, le captane semble induire une réponse mutagène faible, entraînant une augmentation des mutations cellulaires et une baisse de la survie des cellules de façon dose-dépendante. Gaines et Linder (1986) ont estimé chez le rat une toxicité faible du captane après une administration orale ( $LD_{50}$  supérieure à 5 000 mg/kg) tandis qu'après administration sur la peau, la  $LD_{50}$  a été estimée à 2 000 mg/kg (U.S. EPA, 2004). La  $LD_{50}$  après exposition au captane par voie intrapéritonéale chez le rat est plus faible que celle par voie orale. Gordon (2010) suppose que l'intestin est donc une barrière protectrice, à l'absorption du captane. Pour le lapin, après exposition sur la peau du captane, la  $LD_{50}$  a été estimée supérieure à 2000 mg/kg (Gordon, 2010). Chez une souche de souris, le captane a montré un effet génotoxique *in vitro* tandis que cet effet n'a pu être démontré *in vivo* au niveau des cellules du tractus gastro-intestinal et du foie (Provan et al., 1995). Lors d'une administration par voie orale, la souris peut présenter des irritations au niveau de son tractus gastro-intestinal (Gordon, 2010). Ainsi, des tumeurs duodénales (adénocarcinomes) ont été découvertes au niveau du duodénum des intestins de souris (Arce et al., 2010). Le captane est cancérigène chez la souris mais de façon non génotoxique (Arce et al., 2010; Gordon, 2010).

Le captane n'est actuellement pas considéré comme un perturbateur endocrinien, il n'a pas montré d'effets tératogènes puisqu'aucune étude sur les animaux n'a été concluante. Cependant une étude récente, menée *in vitro*, montre le captane comme un perturbateur endocrinien potentiel. Il semblerait que le captane puisse inhiber l'aromatase CYP19A1 impliquée dans la transformation de la testostérone en estradiol, hormone indispensable dans la croissance fœtale (Ge et al., 2018). Il a été démontré que le captane provoque un risque d'irritation important pour les yeux chez le lapin (U.S. EPA, 2004). Le U.S. EPA classe de ce fait le captane comme toxicité de catégorie I (catégorie la plus haute de toxicité) pour l'irritation des yeux.

Toutes ces études toxicologiques nous donnent des indications sur les dangers du captane. En général, la nocivité chez les animaux est due à des concentrations d'exposition trop élevées de

captane. Les concentrations d'exposition considérées dans les études animales sont peu envisageables lors d'une exposition professionnelle humaine. Cependant, à partir de ces données, nous pouvons estimer des valeurs toxicologiques provenant de l'extrapolation des critères toxicologiques chez les animaux. À partir de ces données l'évaluation du risque est alors possible.

## **1.2.4 Évaluation du risque pour la santé humaine**

L'évaluation du risque passe par 4 étapes : l'identification du danger, l'évaluation de la relation dose-réponse, l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques. Cette évaluation prend en compte toutes les études toxicologiques, cinétiques, et cliniques ainsi que les études physico-chimiques sur la substance d'intérêt. Ceci permet d'estimer au mieux le risque lors d'une exposition à un agent chimique dans une population cible (EFSA Scientific Committee et al., 2019; Schwela, 2014). La notion de risque est dépendante à la fois de l'exposition (contact avec le danger), de la quantité de la substance dans l'environnement et de la toxicité que représente la substance (Damalas et Koutroubas, 2016; Stanfield et al., 2022).

### **1.2.4.1 Toxicité et potentiel cancérigène du captane pour la santé humaine**

Il existe très peu d'études sur la toxicité du captane chez l'humain (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012; Berthet, Bouchard et Vernez, 2012; Krieger et Thongsinthusak, 1993) pour des raisons éthiques. Une étude de Guo et al. (1996) a souligné les risques des travailleurs agricoles taiwanais exposés au captane. Lors d'une exposition au niveau de la peau, les auteurs ont associé l'utilisation de captane avec la dermatite des doigts de la main. Dans la revue de Gordon (2010), il est mentionné que le captane est un sensibilisant pour la peau.

L'ARLA (2018) fait également état de plusieurs études épidémiologiques qui ont associé l'utilisation de captane à certaines maladies. Une étude a notamment indiqué que le risque de dégénérescence rétinienne augmente (rapport de cote de 4,  $IC_{95\%}[2 - 8,1]$ ) lorsqu'un applicateur est exposé au captane durant plus de 51 jours. Une autre étude cas-témoins chez des humains, a associé une augmentation du risque de développer des myélomes multiples avec l'utilisation du

captane (ratio de cote de 2,96, IC<sub>95%</sub>[1,40 – 6,24]). De nouveau, une étude cas-témoin chez des humains provenant de Colombie-Britannique semble démontrer une augmentation du risque de cancer de la prostate lorsqu'ils sont exposés au captane (ratio de cote et IC<sub>95%</sub> supérieurs à 1). Cependant, comme le conclut l'ARLA, ces études comportent des limites notamment dans la classification de l'exposition au captane. Les données auto-rapportées par les volontaires dans ces études n'ont pas forcément été vérifiées par un médecin.

À partir de ces données, la classification du captane pour sa cancérrogénicité est alors possible. Le Centre international de Recherche sur le Cancer le classe comme un agent de groupe 3 qui ne peut pas être classé pour sa cancérrogénicité depuis 1983 (IARC, 1983, p. 59). En 2004, le U.S. EPA a recatégorisé le captane comme un cancérigène peu probable pour l'humain (Gordon, 2007; U.S. EPA, 2004) lorsque toutes les réglementations d'utilisation sont respectées. Avant 2004, cette agence classait le captane à la catégorie B2, ou « carcinogène humain probable ». Cette décision a été influencée par les dernières études chez l'humain et l'animal *in vivo*. L'Agence européenne des produits chimiques classe le captane comme une substance susceptible de causer le cancer de catégorie 2 (notation H351) (EFSA et al., 2020, p. 8). Pour tous ces organismes, on retrouve une similarité sur la classification du captane pour sa dangerosité.

#### **1.2.4.2 Les indicateurs de risques et valeurs toxicologiques de référence**

Pour caractériser le risque lors d'une exposition au captane, il faut comparer les données de biosurveillance de l'exposition avec des valeurs toxicologiques de référence. La marge d'exposition est un bon indicateur de toxicité pour la santé humaine dans le cadre d'exposition à des substances exogènes comme les pesticides. Elle se base sur la dose sans effet toxique observable (DSENO) ou *no-observed (adverse) effect level (NO(A)EL* en anglais) et le niveau d'exposition humaine selon un scénario d'exposition (IPCS et WHO, 2009). La marge d'exposition pour le captane dans le cadre des irritations et tumeurs gastro-intestinales est de 1 000 000. Ceci indique que le risque pour ces maladies est très faible chez l'humain (Gordon, 2010).

Pour déterminer la dose journalière admissible chez l'humain (DJA) ou *acceptable daily intake* (ADI en anglais), ou dose de référence (Reference dose (RfD) en anglais), on peut extrapoler la DSENO (*NO(A)EL*) obtenue chez l'animal à l'humain. Ainsi, le *U.S. EPA* considère une RfD aiguë de 0,1 mg/kg pc/jour de captane chez l'humain. Cette valeur toxicologique est extrapolée à partir d'une étude s'intéressant au développement du lapin et dont la DSENO (*NO(A)EL*) était, après exposition par voie orale, de 10 mg/kg pc/jour. Ils considèrent un facteur 100 d'incertitude pour « l'extrapolation inter espèce et la variabilité intra espèce » (U.S. EPA, 2004, p. 9). En 2004, la RfD chronique était considérée à 0,13 mg/kg pc/jour et provenait d'une étude chez le rat, après exposition répétée par voie orale au captane et dont la DSENO (*NO(A)EL*) était de 12,5 mg/kg pc/jour. Pour l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), depuis 2017, le niveau acceptable d'exposition pour un opérateur (*Acceptable Operator Exposure Level* ou *AOEL* en anglais) est passé de 0,1 mg/kg pc/jour (même étude que pour le *U.S. EPA* chez le lapin en développement) à 0,25 mg/kg pc/jour sur la base d'une étude chez le rat sur plusieurs générations. Comme pour le *U.S. EPA*, l'EFSA a appliqué un facteur d'incertitude de 100 pour l'extrapolation des données à d'autres espèces (EFSA et al., 2020). L'ARLA considère que la DJA (ADI) de captane est de 0,13 mg/kg pc/jour (ARLA, 2018).

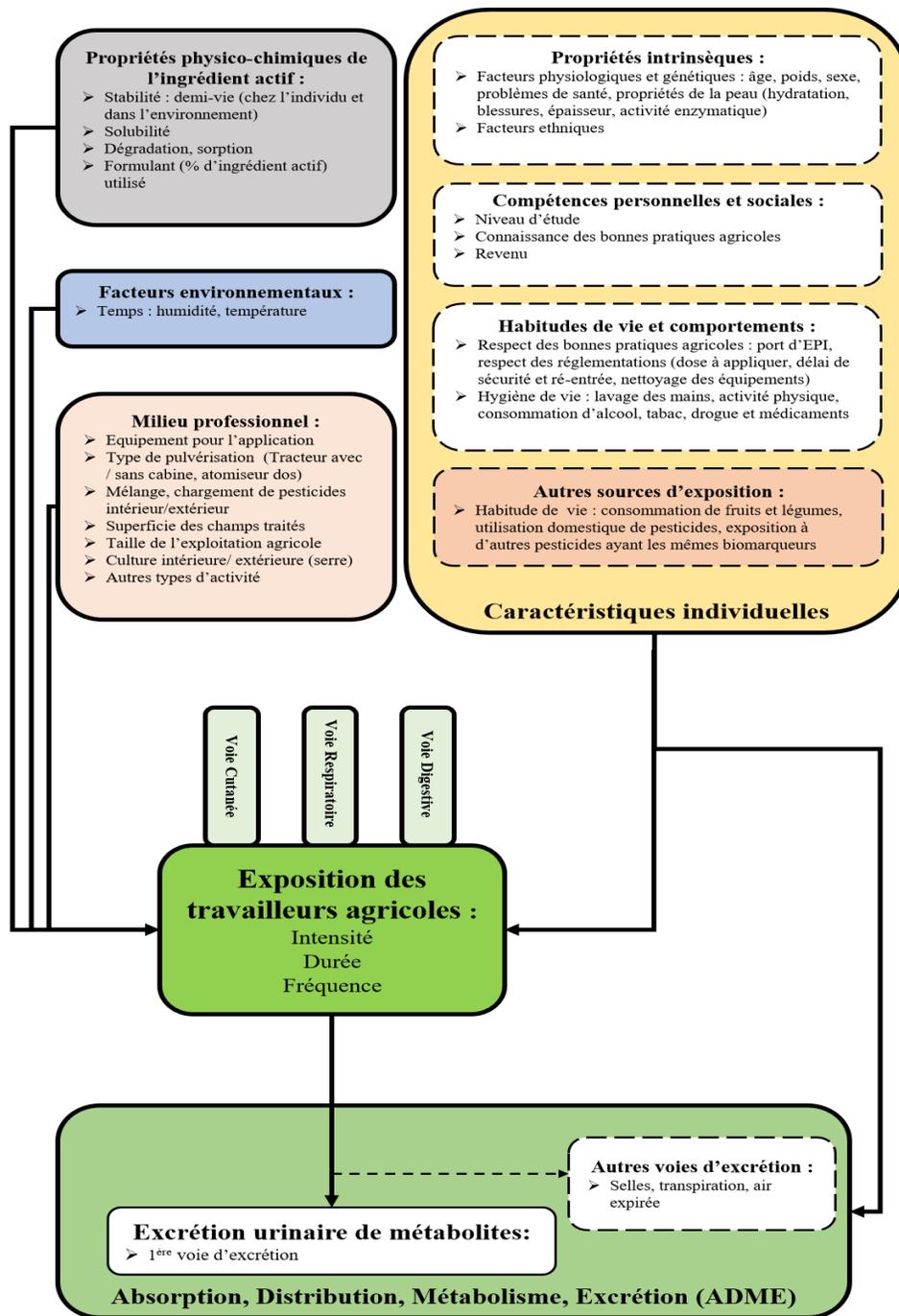
Ces critères sont indispensables dans l'évaluation du risque lors d'exposition au captane chez des travailleurs agricoles. Les doses absorbées, estimées lors d'études de biosurveillance sont comparées à ces critères et caractérisent le danger du captane lors d'un épisode d'exposition. Néanmoins, ces critères sont sujets à des incertitudes et ne dérivent que d'études effectuées chez l'animal.

#### **1.2.4.3 Les facteurs influençant les études de biosurveillance de l'exposition chez les travailleurs agricoles**

Une étude de biosurveillance de l'exposition est influencée par une multitude de facteurs dont la plupart ont été explicités précédemment. Un modèle conceptuel résumant tous les paramètres et facteurs influençant l'excrétion de métabolites, dans le cas d'une exposition au captane chez des travailleurs agricoles est présenté dans la **Figure 1.3**. L'exposition d'un travailleur agricole va dépendre de différentes caractéristiques du milieu professionnel et caractéristiques

individuelles : le respect des réglementations et recommandations d'utilisation (port d'équipement de protection individuelle, respect du délais de ré entrée), la technique de vaporisation du pesticide (lance, atomiseur au dos, tracteur avec ou sans cabine), les conditions de mélange du pesticide (Oltramare et al., 2023), les conditions d'hygiène (Berthet, 2011) mais également les différentes tâches effectuées dans son travail (ré entrée au champ, désherbage, ramassage).

Le respect des règles de sécurité (port d'équipement de protection individuelle) proposées par les organismes gouvernementaux, ou les vendeurs de produits lors d'activités d'épandage, peut influencer l'exposition des travailleurs agricoles. Une étude qualitative de Oliveira Pasiani et al. (2012) s'est intéressée aux attitudes et connaissances des travailleurs agricoles (applicateurs de pesticides) au Brésil. Il en est ressorti que 99,1 % de ces travailleurs estimait nécessaire le port de protection, mais que la moitié n'utilisait pas correctement ces équipements ou ne les portait pas du tout (Oliveira Pasiani et al., 2012). Les facteurs environnementaux peuvent également influencer l'exposition des travailleurs agricoles. Les conditions météorologiques, telles que l'humidité et la chaleur, peuvent influencer la stabilité du captane (Song, 2014), mais également la capacité de la peau à l'absorber (Kim et al., 2017, p. 528) (**Figure 1.3**). Chaque individu étant unique, il peut y avoir des variations intra et interpersonnelles dans l'exposition au captane. Ces variations prennent en compte le facteur ethnique, l'âge, le poids et la condition de santé de la personne (**Figure 1.3**). En plus d'une exposition dans le milieu professionnel, les travailleurs agricoles peuvent être exposés dans leur quotidien aux pesticides, notamment dans l'alimentation, ou par l'utilisation domestique d'autres pesticides (**Figure 1.3**). La plupart de ces informations sont complétées par des questionnaires dans les études de biosurveillance. Ces questionnaires deviennent indispensables dans l'évaluation et la compréhension de l'exposition des travailleurs agricoles (Willenbockel et al., 2022).



**Figure 1.3** Modèle conceptuel des facteurs pouvant influencer la biosurveillance de l'exposition chez les travailleurs agricoles, inspiré de l'équipe de Bevan et al. (2017)

#### **1.2.4.4 Les modèles toxicocinétiques pour la prédiction de l'exposition au captane dans une population à risque**

En dépit des informations obtenues dans les études de biosurveillance pour caractériser l'exposition des travailleurs agricoles, il manque les données sur les doses réellement absorbées de captane. Ces informations sont pourtant importantes dans l'évaluation du risque (Schwela, 2014). Pour y remédier, il est possible d'estimer les doses absorbées selon la voie d'exposition pour chaque travailleur agricole à l'aide de modèles toxicocinétiques. Actuellement, les modèles de prédiction sont principalement de type pharmacocinétique physiologique (PBPK). Les modèles PBPK font intervenir à la fois des paramètres physiologiques, physico-chimiques et biochimiques. Ils nécessitent des études cliniques chez l'humain pour estimer certains paramètres. Ces modèles sont plus spécifiques et estiment des doses de composés dans les différents organes et tissus du corps (Kuepfer et al., 2016). Les doses absorbées sont alors estimées par dosimétrie inverse selon la voie d'exposition étudiée (Bevan et al., 2017, p. 24).

Pour le captane, le modèle toxicocinétique le plus récent est celui produit par Heredia-Ortiz et Bouchard (2012). Ce modèle estime les doses absorbées de captane de chaque travailleur selon l'excrétion urinaire de THPI observée. Il a nécessité les données de trois études : deux chez des volontaires suisses exposés par voie cutanée ou orale au captane à des doses définies dans des conditions contrôlées (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012; Berthet, Bouchard et Vernez, 2012) et une chez des volontaires de sexe masculin exposés par voie orale (Krieger et Thongsinthusak, 1993). En plus de ces données, ce modèle a nécessité la compilation de plusieurs études sur la toxicocinétique du captane. Ce modèle a pu être utilisé dans une étude de biosurveillance chez deux travailleurs agricoles exposés au captane suite à plusieurs activités (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012). Actuellement, dans la littérature, ce modèle prédictif est le seul utilisant les données de biosurveillance de l'exposition au captane. Plus récemment, Galea et al. (2015a) ont utilisé un modèle d'évaluation réglementaire de l'exposition (REA) couplé à un modèle toxicocinétique pour estimer l'exposition au captane d'habitants vivants proches de terres traitées au captane. Les auteurs ont conclu que le modèle avait tendance à surestimer (97 % des cas) les doses excrétés de métabolites du captane dans les urines par rapport aux données aux observées (Galea et al., 2015a).

Aucun modèle prédictif n'a été actuellement proposé en utilisant les données d'excrétion urinaire du TTCA ou d'autres métabolites du captane.

## Chapitre 2 – Problématique et objectifs

De nombreuses études *in vitro* ou *in vivo* chez les animaux ont permis d'évaluer la toxicocinétique du captane et de ses dérivés. Cependant, ces résultats sont parfois difficiles à extrapoler au niveau humain dû aux différences intra et inter espèces (London et al., 2010). Les études de surveillance biologique de l'exposition au captane chez l'humain se font rares (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012; de Cock et al., 1995; Galea et al., 2015b; Hines et al., 2008; Krieger et Dinoff, 2000; Maddy et al., 1988; Pirard et al., 2020; van Welie et al., 1991; Winterlin et al., 1984). Les travailleurs agricoles représentent une population à risque puisqu'ils peuvent être exposés au captane dans leur milieu professionnel, particulièrement pendant son application. Pourtant, il n'existe actuellement aucune étude de biosurveillance de l'exposition au captane chez des travailleurs agricoles au Québec. Les données de biosurveillance combinées à la toxicocinétique et à la modélisation mathématique permettent d'estimer des doses absorbées de captane pour chaque travailleur. Ces données peuvent être comparées à des valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation du risque comme la DJA (*ADI*). Ces études aident à la décision pour l'évaluation de la réglementation des produits phytosanitaires afin d'assurer la santé et la sécurité de la population exposée professionnellement à ces composés (Viegas et al., 2020).

L'objectif général est de montrer l'importance de l'utilisation des profils temporels de biomarqueurs de l'exposition au captane afin d'évaluer l'exposition individuelle de travailleurs agricoles exposés à ce pesticide. Plus particulièrement, ces travailleurs agricoles sont des applicateurs du fongicide, cette population étant plus à risque.

Les objectifs spécifiques sont :

- 1 Étudier les biomarqueurs de l'exposition du captane dans les fluides biologiques en fonction du temps pour produire des profils d'excrétion urinaire ;
- 2 Expliquer qualitativement, via les questionnaires auto-rapportés, les profils d'excrétion urinaire ;
- 3 Estimer les doses absorbées de captane pour chaque travailleur agricole et déterminer les principales voies d'exposition à l'aide d'un modèle toxicocinétique ;

4 Comparer les doses absorbées estimées à des valeurs toxicologiques de référence.

Notre question de recherche est la suivante : nous souhaitons comprendre les mesures biologiques obtenues à un instant  $t$  pour chaque travailleur agricole exposé dans des conditions réelles au captane. Nous voulons vérifier si la modélisation mathématique permet de prédire les données observées chez les travailleurs agricoles selon une voie d'exposition. Enfin, nous nous demandons quelles sont les doses absorbées estimées afin d'évaluer le risque des travailleurs agricoles exposés au captane.

## **Chapitre 3 – Méthodologie**

### **3.1 Devis de recherche**

#### **3.1.1 Étude descriptive**

Pour étudier l'exposition des travailleurs agricoles au captane, nous avons utilisé un devis de recherche descriptif. Cette étude est un suivi biologique pour chaque applicateur en condition réelle d'exposition au captane. Elle fait partie d'une recherche secondaire dont les données ont été récoltées initialement pour un précédent projet de Bouchard et al. (2023) durant l'été 2019 et l'été 2020 dans des fermes agricoles du Québec. Ces données ont été utilisées pour l'étude de l'exposition de travailleurs agricoles à un pyréthroïde (insecticide) en coexposition avec le captane (Bossou et al., 2022).

#### **3.1.2 Population ciblée et stratégie d'échantillonnage**

La population cible se compose de travailleurs agricoles qui appliquent le captane. Chaque applicateur est son propre témoin. Comme évoqué précédemment, ce sont principalement des fermes pratiquant la culture de la fraise qui ont été ciblées étant donné que le Québec est le premier producteur de fraise au niveau du Canada (Gouvernement du Québec, 2022). Les fermes ciblées se trouvaient à 100 km autour de l'Université de Montréal. Les applicateurs retenus pour cette étude cultivaient également la framboise et la pomme majoritairement. Ces cultures sont également susceptibles d'être traitées avec du captane.

Le recrutement des participants est basé sur un échantillonnage de convenance non probabiliste. L'équipe de recherche s'est aidée d'un comité de suivi pour le recrutement. Celui-ci comprenait plusieurs acteurs communautaires : l'Association des Producteurs de fraises et framboises du Québec, l'Union des producteurs agricoles, le Ministère de l'Agriculture, Pêcherie et alimentation du Québec, le Ministère du Développement durable, Environnement et Lutte contre les Changements Climatiques du Québec et la Direction de la santé publique (DSP) de la Montérégie – CIUSSS de la Montérégie-Centre. Le recrutement des participants s'est basé sur un répertoire des fermes du

Québec provenant de l'Association des producteurs maraîchers du Québec. Le répertoire classait les fermes selon le type de culture et la ville dont elles provenaient. Les fermes à cent kilomètres autour de l'Université de Montréal ont été sélectionnées. Ensuite, chaque représentant de ces fermes a été contacté pour déterminer si les terres étaient traitées avec des formulations contenant de la lambda-cyhalothrine ou du captane durant la période d'étude. Lors de ce contact, l'équipe déterminait si le représentant de la ferme était prêt à participer et à faire participer ses employés (selon les critères d'éligibilité).

### **3.1.2.1 Critères d'éligibilité et volontaires inclus**

Les applicateurs devaient appliquer un pesticide contenant la molécule active du captane ou de la lambda-cyhalothrine durant la période de suivi. Ils devaient éviter de prendre des médicaments sur cette période de suivi et ne devaient pas avoir de problèmes de santé pouvant influencer l'étude de biomarqueurs de l'exposition sur cette même période. Les applicateurs devaient accepter de fournir séparément chaque miction d'urine durant les 0 – 72 heures post-exposition et une urine complète sur -24 – 0 heures préexposition.

## **3.2 Mesures et analyses**

La matrice analysée dans cette étude est l'urine. C'est une matrice de choix pour l'analyse de biomarqueurs de l'exposition provenant des pesticides. Le prélèvement d'urine est également moins contraignant pour les volontaires, qui peuvent ainsi effectuer librement leur tâche professionnelle (Gagné et Valcke, 2014a, p. 4). De plus, la participation à l'étude est meilleure lorsque les techniques de mesures ne sont pas invasives (Willenbockel et al., 2022). Les métabolites du captane ont une durée de demi-vie courte dans le sang humain, notamment le THPI :  $t_{1/2}$  de 24,7 heures suite à une exposition par voie cutanée et  $t_{1/2}$  de 15,7 heures suite à une exposition par voie orale (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012; Berthet, Bouchard et Vernez, 2012). Ainsi, chaque miction d'urine a été recueillie sur une période de trois jours post-exposition (0 – 72 heures). En plus des échantillons d'urine, des questionnaires ont été administrés pour chaque volontaire. Ces questionnaires sont indispensables pour l'interprétation des résultats de quantités de biomarqueurs excrétées dans les urines (Tolonen et al., 2022; Willenbockel et al., 2022).

### **3.2.1 Questionnaires auto-rapportés**

Dans l'intention d'évaluer certains facteurs pouvant influencer l'excrétion de biomarqueurs de l'exposition dans les urines, trois questionnaires ont été administrés (anglais et espagnol) pour chaque volontaire. Les réponses ont été obtenues par écrit. Ces questionnaires comportaient des questions ouvertes, à choix multiples ou binaires. Le premier questionnaire devait être rempli à l'inscription à l'étude et demandait des informations socio-démographiques et des mesures anthropométriques : adresse postale, téléphone, courriel, sexe, âge, poids, taille, langue maternelle, origine ethnique, type d'emploi, état de santé, le temps de travail à la ferme et leur utilisation de pesticides. Le deuxième questionnaire a été rempli lors de la période de préexposition (-24 - 0 heures) et demandait différentes informations : la date et l'heure exacte de leur première urine à la dernière urine de la journée, l'exposition potentielle à des pesticides durant cette période, leur consommation alimentaire (fruits, légumes et céréales), leur consommation de tabac, alcool et médicaments. Le dernier questionnaire a été rempli chaque jour, durant la période de post exposition (0 – 72 heures). Plusieurs informations ont été recueillies dans ce questionnaire : type de mélange utilisé pour l'épandage, technique d'épandage du pesticide (lance, atomiseur au dos, tracteur avec ou sans cabine), le temps de préparation du composé, le produit actif dans le mélange, les autres tâches effectuées (réentrée au champs, inspection de la zone traitées, lavage des équipements), les incidents survenus au cours du traitement, les types de vêtement et équipements de protection portés, l'hygiène au travail et les potentiels symptômes ressentis après le traitement ainsi que les mêmes informations sur les habitudes de vie du questionnaire préexposition.

### **3.2.2 Préparation des urines et quantification des métabolites**

Les études de biosurveillance se sont développées grâce à des outils analytiques performants, sensibles et spécifiques provenant de la chimie organique (Angerer et al., 2007). Différents paramètres peuvent influencer la détection et la quantification des biomarqueurs de l'exposition urinaire : l'effet matrice dans les échantillons urinaires, la capacité d'extraction des métabolites urinaires, la sensibilité de l'outil d'analyse (Schlittenbauer et al., 2015). Pour prendre en compte ces différents aspects, plusieurs essais ont été réalisés.

Les urines ont été conservées dans la biobanque dans des tubes Sarstedt en polypropène de 120 mL. Pour chaque échantillon urinaire conservé, des aliquotes de 12 mL d'urine ont été prélevées et incorporées dans des tubes Sarstedt de 15 mL. En attendant l'extraction et l'analyse des échantillons, ces échantillons ont été recongelés à -20° C.

### 3.2.2.1 Produits chimiques et outils d'analyse

Les produits chimiques utilisés lors de l'extraction des métabolites étaient : l'eau Milli-Q 18,2 MΩ, le méthanol Fisher<sup>®</sup> (grade HPLC et pureté à 99,9 %), le dichlorométhane VWR<sup>®</sup> (grade HPLC et pureté > 99,5 %), l'acide chlorhydrique Fisher<sup>®</sup> (certifié ACS Plus, 12,1 N). Un système de purification de l'eau Milli-Q<sup>®</sup>, un système d'extraction en phase solide de 20 places Waters<sup>®</sup> lié à une pompe à vide, des cartouches Oasis HLB 3cc (60 mg WAT094226) et un système d'évaporation automatisé Biotage<sup>®</sup> (TurboVap<sup>®</sup> *Classic LV*) fonctionnant avec de l'azote liquide NIM-K, Praxair<sup>®</sup> ont été utilisés pour la purification des échantillons urinaires. Le THPI ou cis-1,2,3,6-tétrahydrophthalimide (T14206-100G) provenait de Sigma-Aldrich<sup>®</sup> Canada et possédait une pureté de 96 %. Le standard interne du THPI, le cis-1,2,3,6-tétrahydrophthalimide 3,3,4,5,6,6-d<sub>6</sub> (D-7871) provenait de C/D/N Isotopes Inc et avait une pureté de 98,7 %. Le TTCA ou l'acide 2-thioxothiazolidine-4-carboxylique venait de Cedarlane<sup>®</sup> (T368830) et possédait une pureté de 99,33 %, tandis que son standard interne, l'acide (4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl) acétique (347558-5G) provenait de Sigma-Aldrich<sup>®</sup> Canada et avait une pureté supérieure à 99 %.

Dans le cadre de cette étude, deux types de spectromètre de masse ont été utilisés : un spectromètre de masse à temps de vol quadripolaire (MS-QTOF) et un spectromètre de masse triple quadripôle (MS/MS), tous deux provenant d'Agilent<sup>®</sup>. Le MS/MS était le *Agilent 6495C Triple Quadripole LC/MS* tandis que le Q-TOF était un *Agilent 6500 Series QTOF*. L'instrument d'analyse chromatographique était le *HPLC Agilent 1290 Infinity II* comprenant une pompe binaire, un échantillonneur automatique et un compartiment à colonne thermostaté. La source d'ionisation utilisée était une ionisation par électro nébuliseur comprenant la technologie *Jet Stream* spécifique à Agilent<sup>®</sup>. La technologie *iFunnel* était incluse dans la source du MS/MS. Le système chromatographique possédait une colonne *Rapid Resolution HD* Agilent Zorbax Eclipse plus C18 (2,1 x 50 mm; 1,8 μm) et une pré-colonne Fast Guard Zorbax Eclipse plus C18 (2,1 x 5

mm; 1,8  $\mu\text{m}$ ). L'acide acétique glacial Fisher<sup>®</sup> (certifié ACS) de pureté 99,7 % a été utilisé pour acidifier les phases mobiles. La phase mobile B contenait du méthanol Honeywell grade HPLC enrichi à 0,01 % d'acide acétique et la phase mobile A contenait de l'eau Milli-Q enrichie avec 0,01 % d'acide acétique.

Pour la détection et la quantification des métabolites, les logiciels *Qualitative Analysis*, *Quantitative analysis*, *Optimizer* et *Source Optimizer* liés à *MassHunter* ont été utilisés.

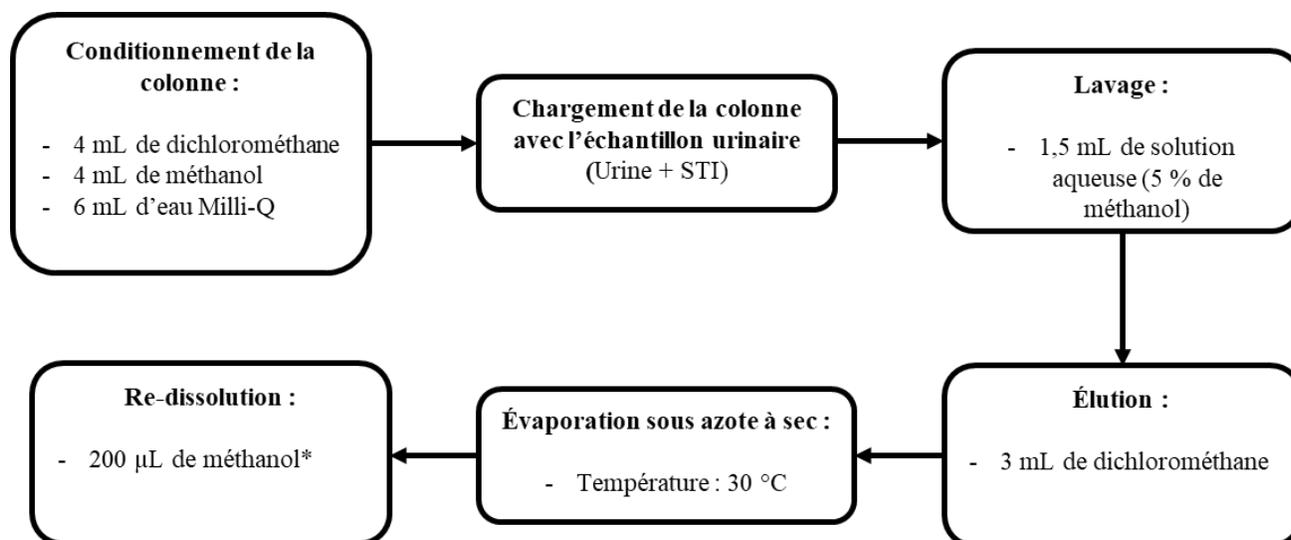
### 3.2.2.2 Préparation des échantillons urinaires

La technique d'extraction du THPI diffère de celle du TTCA. Plusieurs méthodes d'extraction ont été testées pour purifier les échantillons urinaires (Amarnath et al., 2001; Berthet, 2011; Bossou et al., 2022) mais aucune d'entre elles n'étaient assez sensible pour extraire les deux métabolites en même temps.

#### 3.2.2.2.1 Extraction du THPI

La méthode de purification des échantillons urinaires pour le THPI s'est inspirée de celle de Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012) et a été ajustée pour la quantité de solvants utilisée. C'est une méthode d'extraction en phase solide (SPE) qui utilisait des cartouches de type Oasis HLB 3cc. Pour chaque miction urinaire d'applicateur, 3 mL d'urine ont été prélevés puis enrichis avec 50  $\mu\text{L}$  du standard interne (THPI-d) de concentration 20 nmol/mL. Le conditionnement, le lavage et l'élution sont représentés à la **Figure 3.1**.

Concernant la courbe standard dans l'urine du THPI, une urine contrôle négative de 24 heures a été utilisée. La courbe standard de THPI comprenait dix points de courbe : 0, 125, 250, 500, 1 000, 1 750, 2 500, 3 750, 5 000 et 7 500 pmol/mL. Chaque urine a été enrichie avec la même quantité de standard interne (THPI-d) que les échantillons urinaires de travailleurs (50  $\mu\text{L}$  de la solution à 20 nmol/mL).



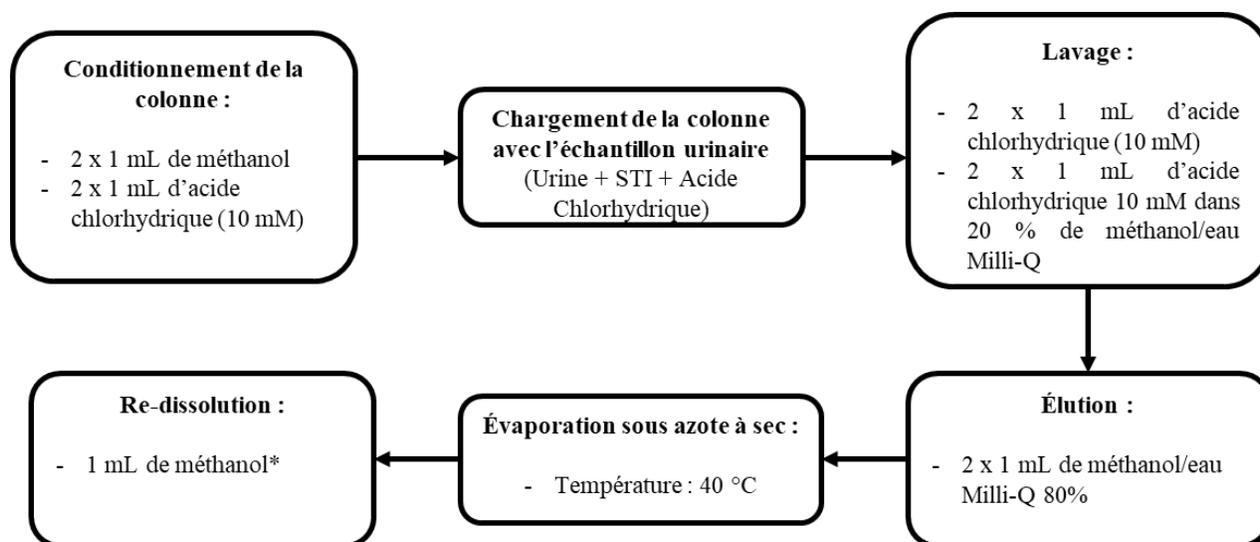
\*Méthanol Honeywell

**Figure 3.1** Méthode d'extraction urinaire pour le THPI

#### 3.2.2.2.2 Extraction du TTCA

La méthode de purification des échantillons urinaires pour le TTCA provenait de celle d'Amarnath et al. (2001). La méthode a été ajustée à la disponibilité des cartouches en laboratoire (Oasis HLB 3cc au lieu de 1cc). Les quantités de solvant ont été testées pour obtenir la meilleure détection du métabolite. Pour chaque miction urinaire d'applicateur, 1 mL d'urine a été prélevée puis enrichie avec 10 µL du standard interne de concentration 20 nmol/mL. L'échantillon a également été acidifié avec 50 µL d'acide chlorhydrique de concentration 1 N. Le conditionnement, le lavage et l'élution sont représentés à la **Figure 3.2**.

La courbe standard de TTCA dans l'urine a été réalisée dans une urine contrôle de 24 heures qui était la même que celle pour le THPI. La courbe standard comprenait 10 points de courbes concentrés en TTCA: 0, 25, 50, 75, 100, 200, 350, 500, 750 et 1 000 pmol/mL. Chaque échantillon a été enrichi avec 10 µL de la solution du standard interne concentrée à 20 nmol/mL.



\*Méthanol Honeywell

**Figure 3.2** Méthode d'extraction urinaire pour le TTCA

### 3.2.2.3 Détection et quantification des métabolites urinaires

L'analyse des métabolites du captane retrouvés dans les échantillons urinaires peut être réalisée par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Le spectromètre de masse (MS) est l'outil qui permet de quantifier et d'identifier des molécules ionisées et leur abondance relative selon un rapport masse sur charge ( $m/z$ ) (de Hoffmann, 1996, p. 129). Sur les deux métabolites, seul le TTCA a pu être étudié à l'aide de l'UHPLC-MS-QTOF, la détection du THPI était trop faible pour pouvoir quantifier la molécule avec cet appareil. De plus, les données analysées proviennent exclusivement de l'UHPLC-MS/MS pour le TTCA. Ceci est dû à un souci technique provenant du Q-TOF lors de l'analyse des échantillons. L'appareil ne détectait plus les masses de références entraînant un ajustement des ratios de masse sur charge biaisé.

L'analyse des deux métabolites TTCA et THPI dans le MS/MS a été effectuée séparément (deux méthodes d'acquisition différentes) pour maximiser la détection du THPI. Les conditions chromatographiques (phase mobile, température de la colonne et débit) étaient semblables sauf pour les gradients de phase mobile. Les conditions du spectromètre de masse et de la chromatographie pour l'analyse du THPI ont été inspirées d'un rapport analytique d'observation

de l'EU Reference Laboratories for Residues of Pesticides Single Residue Methods (2019). Pour le TTCA, ces conditions ont été inspirées du projet de Bouchard et al. (2023) sur l'analyse des métabolites des pyréthrinoïdes. Pour s'assurer qu'il n'y ait pas eu de problèmes durant les analyses, des blancs de méthanol ainsi que des blancs d'urine ont été ajoutés durant les *batch* d'analyse. Les blancs de méthanol permettaient de laver le système après un certain nombre d'échantillons pour éviter l'effet du report (*carry over* en anglais).

### 3.2.2.3.1 Conditions chromatographiques et du spectromètre de masse en tandem pour la quantification du THPI

La colonne a été maintenue à 30 degrés à un débit de 0,3 mL/min pendant 11 minutes, avec une limite de pression de 1 000 Bar. Le volume d'injection était de 5 µL et l'aiguille a été lavée pendant 30 secondes dans du méthanol Honeywell 100 %. La phase mobile A contenait de l'eau Milli-Q acidifiée (0,01 % acide acétique) et la phase mobile B du méthanol Honeywell acidifié (0,01 % acide acétique). Les gradients de phase mobile sont présentés dans le **Tableau 3.1**.

**Tableau 3.1** Gradient de phase mobile pour l'analyse du THPI

| Phase mobile B | Temps (min) |
|----------------|-------------|
| 2 %            | 0,00        |
| 2 %            | 0,70        |
| 98 %           | 2,10        |
| 98 %           | 6,00        |
| 2 %            | 6,10        |
| 2 %            | 10,00*      |

\*Le temps d'analyse est de 11 minutes, avec un *post-run* de 1 min

Les conditions du spectromètre de masse ont été optimisées à l'aide des logiciels *MassHunter Optimizer* et *MassHunter Optimizer Source*. L'utilisation de ces logiciels a permis d'augmenter considérablement la détection du THPI et de trouver les meilleurs transitions et énergies de collision pour cette molécule (**Tableau 3.2**). L'approche utilisée était la détection des réactions multiples ou *Multiple Reaction Monitoring* (MRM). Ainsi, l'ion parent a été sélectionné spécifiquement dans le premier quadripôle puis a été fractionné dans la cellule de collision. Ce

fractionnement a créé des ions filles qui ont été détectés dans le deuxième quadripôle. Les paramètres du MS/MS retenus pour le THPI étaient : l'ionisation par électro nébuliseur en mode négatif (ESI-), la température de la source du gaz de 280 °C avec un débit de 15 L/min, la pression du gaz du nébuliseur de 30 psi, la température du *sheath gas* de 400 °C et son débit de 12 L/min, le voltage du capillaire et du *nozzle* de 3500 V et 1500 V respectivement.

**Tableau 3.2** Transitions et paramètres de la cellule de collision du THPI

| Molécule | m/z Ion mère | m/z Ion fille | CE <sup>a</sup> (V) | CAV <sup>b</sup> (V) | RT <sup>c</sup> (min) |
|----------|--------------|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| THPI     | 150,1        | 96            | 25                  | 2                    | 2,394                 |
| THPI-d   | 156,1        | 96            | 25                  | 2                    | 2,384                 |

<sup>a</sup> énergie de collision

<sup>b</sup> *Collision cell accelerator voltage* : contrôle la vitesse à laquelle l'ion fille sort de la cellule de collision

<sup>c</sup> Temps de rétention

### 3.2.2.3.2 Conditions chromatographiques et du spectromètre de masse en tandem pour la quantification du TTCA

Les conditions chromatographiques du TTCA étaient les mêmes que celles du THPI : la colonne a été maintenue à 30 °C, le débit était de 0,3 mL/min, le temps d'acquisition était de 11 minutes, et la limite de pression était de 1 000 Bar. Le volume d'injection était de 5 µL et l'aiguille a été lavée pendant 30 secondes dans du méthanol Honeywell 100 %. La phase mobile A contenait de l'eau Milli-Q acidifiée (0,01 % acide acétique) et la phase mobile B du méthanol Honeywell acidifié (0,01 % acide acétique). Les gradients de phase mobile sont présentés dans le **Tableau 3.3**.

**Tableau 3.3** Gradient de phase mobile pour l'analyse du TTCA

| Phase mobile B | Temps (min) |
|----------------|-------------|
| 2 %            | 0,00        |
| 25 %           | 0,90        |
| 98 %           | 2,40        |
| 98 %           | 6,00        |
| 2 %            | 6,10        |
| 2 %            | 10,00*      |

\*Le temps d'analyse est de 11 minutes, avec un *post-run* de 1 min

Les conditions du spectromètre de masse en tandem ont été optimisées via *Source Optimizer* comme pour le THPI. Les paramètres des molécules étudiées sont présentés dans le **Tableau 3.4**. La détection des molécules d'intérêt a été réalisée par des réactions multiples ou *Multiple Reaction Monitoring* (MRM). Les paramètres du MS/MS retenus étaient : l'ionisation par électro nébuliseur en mode négatif (ESI -), la température de la source du gaz de 120 °C avec un débit de 17 L/min, la pression du gaz du nébuliseur de 50 psi, la température du *sheath gas* de 400 °C et son débit de 12 L/min, le voltage du capillaire et du *nozzle* de 2000 V et 500 V respectivement.

**Tableau 3.4** Transitions et paramètres de la cellule de collision du TTCA

| Molécule | m/z Ion mère | m/z Ion fille | CE <sup>a</sup> (V) | CAV <sup>b</sup> (V) | RT <sup>c</sup> (min) |
|----------|--------------|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| TTCA     | 161,9        | 57,9          | 5                   | 4                    | 1,271                 |
| STI-TTCA | 190,0        | 45            | 40                  | 4                    | 1,935                 |

<sup>a</sup> énergie de collision

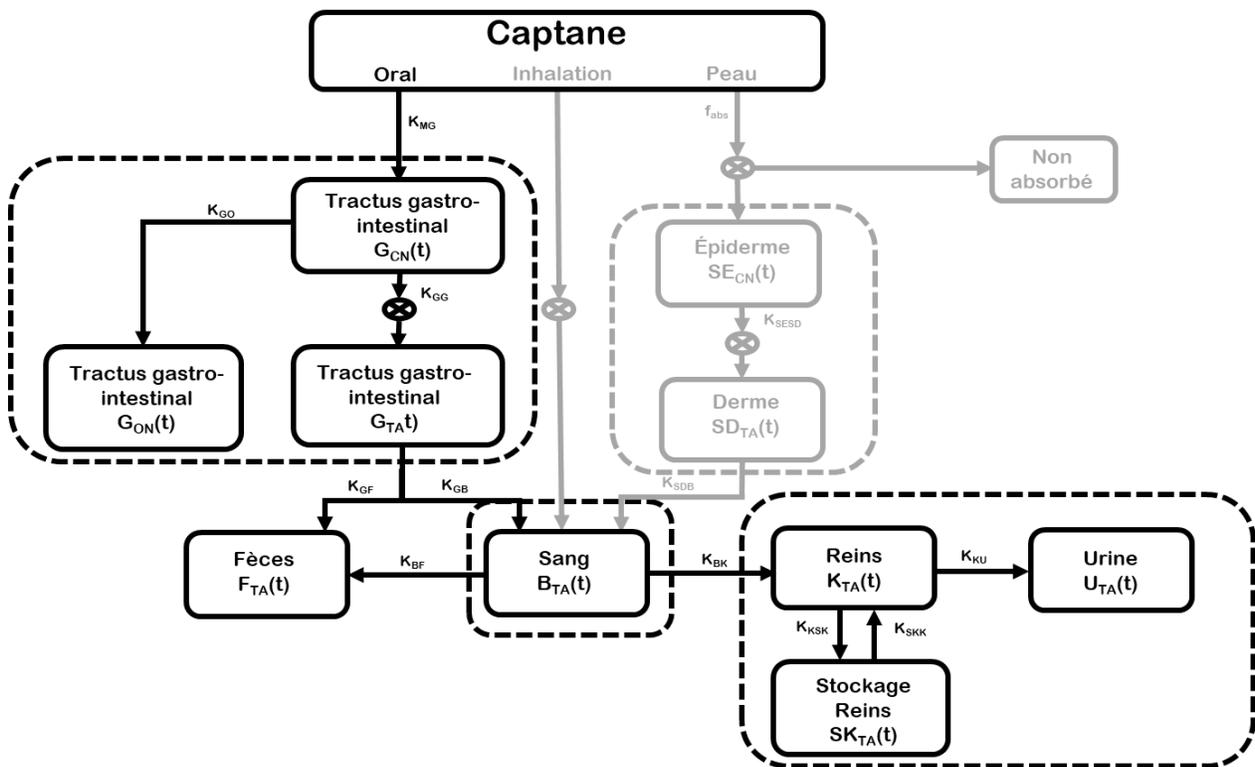
<sup>b</sup> *Collision cell accelerator voltage*

<sup>c</sup> Temps de rétention

### 3.2.3 Modèle biomathématique

Les modèles biomathématiques ou toxicocinétiques sont utiles pour simuler les doses absorbées de pesticides à partir des quantités de biomarqueurs retrouvées dans les différentes matrices telles que l'urine. Un modèle toxicocinétique pour le captane a été produit pour décrire la cinétique du TTCA. Le modèle est inspiré de celui produit à partir de l'excrétion urinaire de THPI par Heredia-Ortiz et Bouchard (2012). Le modèle est multi-compartimental et le tout représente le corps humain (**Figure 3.3**). Les différents compartiments représentent les organes ou tissus dans lesquels la molécule d'intérêt circule et se métabolise (**Figure 3.3**). Ces compartiments diffèrent selon les voies d'exposition (voie orale, voie cutanée et voie respiratoire) et ont une signification biologique spécifique. L'approche se concentre principalement sur la surveillance du bilan massique ce qui signifie que la dose peut être liée à la somme totale des quantités présentes dans le corps.

Le modèle du TTCA a été développé à l'aide de données obtenues chez des volontaires ( $n = 4$ ) exposés au captane par voie orale (1 mg/kg pc). Il s'agit de la même expérience que celle décrite dans l'étude de Berthet, Bouchard et Danuser (2012). Cependant, seuls les résultats pour le THPI chez les volontaires ont été expliqués par cette équipe. Dans cette expérience, le TTCA avait été mesuré par Berthet, Bouchard et Danuser (2012) dans le plasma et l'urine. Ces résultats bruts ont ainsi été utilisés dans la conceptualisation du modèle adaptée pour la présente étude et la détermination des paramètres associés (**Figure 3.3, Tableau 3.5**). Les trois voies d'exposition sont représentées dans notre modèle mais seule l'exposition par la voie orale est simulée dans cette étude. Le modèle conceptuel du TTCA (**Figure 3.3**) se différencie de celui du THPI par l'ajout d'un compartiment de stockage au niveau du rein entre le sang et l'urine. Dans le modèle avec le TTCA, le profil du taux d'excrétion urinaire n'évolue pas en parallèle avec le profil sanguin. Ceci suggère l'ajout d'un compartiment entre le sang et l'urine.



**Figure 3.3** Cadre conceptuel du modèle toxicocinétique du captane obtenu à partir de l'excrétion urinaire du TTCA et inspiré du modèle de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012)

En plus des études cliniques chez l'humain, le modèle de Heredia-Ortiz et collègues s'est inspiré de données obtenues lors d'études réalisées *in vivo* et *in vitro* chez l'animal (Gordon, 2010; Gordon et al., 2001) pour comprendre la cinétique et le métabolisme du captane dans le corps humain (Heredia-Ortiz et Bouchard, 2012).

La détermination des paramètres du modèle s'est principalement focalisée sur la voie orale. Les paramètres à déterminer sont donc les taux d'absorption, d'élimination, de biotransformation ou de transfert du captane et du TTCA ( $k_{MG}$ ,  $k_{GG}$ ,  $k_{GO}$ ,  $k_{GB}$ ,  $k_{GF}$ ,  $k_{BF}$ ,  $k_{BK}$ ,  $k_{KSK}$ ,  $k_{SKK}$ ,  $k_{KU}$ ) (**Tableau 3.5**). L'estimation de ces paramètres ainsi que la reconstruction des doses absorbées se sont effectuées de la même manière que pour ceux de la lambda-cyhalothrine (pyréthrianoïde) dans le projet de Bouchard et al. (2023). Ces paramètres sont estimés depuis les données obtenues chez les quatre volontaires incluant les taux d'excrétion urinaire, la quantité d'excrétion urinaire, le cumul de métabolites dans les urines, ainsi que les quantités dans le sang de TTCA, en fonction du temps. Ils sont obtenus à partir d'une fonction *Matlab adapter* capable d'optimiser les paramètres recherchés par minimisation des moindres carrés. Les valeurs initiales de la recherche des paramètres nécessaires à la fonction *Matlab* sont attribuées de manière aléatoire. Par résolution matricielle des équations différentielles, l'optimisateur des paramètres obtient un ensemble de valeurs paramétriques en fonction des valeurs initiales insérées dans la fonction. Lorsque l'erreur générée par les simulations est inférieure à 20 % par rapport aux données observées, l'ensemble des valeurs paramétriques est retenu. Ces opérations sont répétées jusqu'à générer 500 ensembles de valeurs paramétriques.

Pour déterminer les doses absorbées chez les travailleurs agricoles, on applique l'hypothèse que les paramètres déterminés chez les volontaires suivent une distribution log-normale. Par simulation de Monte Carlo, les dix paramètres sont fixés aléatoirement à partir de ces distributions log-normales. En considérant une multi-exposition par voie orale (une exposition à chaque heure), la routine mathématique détermine les doses absorbées de captane à partir de ces dix paramètres fixés. Plus précisément, par la méthode de la minimisation des moindres carrés, les doses excrétées de TTCA simulées sont ajustées sur celles observées chez les travailleurs en faisant varier la dose absorbée. L'erreur maximale tolérée est de 5 à 20 % (dépendamment des travailleurs). Ce processus est réitéré jusqu'à obtenir 1 000 ensembles de reconstruction possible pour chaque travailleur.

**Tableau 3.5** Description des paramètres utilisés dans le cadre conceptuel pour la cinétique du captane et du métabolite TTCA

| Paramètre      | Unité    | Définition  |
|----------------|----------|---|
| $G_{CN}(t)$    | mol      | Quantités de captane dans le tractus gastro-intestinal en fonction du temps                       |
| $G_{TA}(t)$    | mol      | Quantités de TTCA dans le tractus gastro-intestinal en fonction du temps                          |
| $G_{ON}(t)$    | mol      | Quantités de métabolites non surveillées dans le tractus gastro-intestinal en fonction du temps   |
| $SE_{CN}(t)^*$ | mol      | Quantités de captane dans l'épiderme en fonction du temps   |
| $SD_{TA}(t)^*$ | mol      | Quantités de TTCA dans le derme en fonction du temps  |
| $B_{TA}(t)$    | mol      | Quantités de TTCA dans le compartiment sanguin en fonction du temps                               |
| $F_{TA}(t)$    | mol      | Quantités de TTCA excrétées dans les fèces en fonction du temps                                   |
| $K_{TA}(t)$    | mol      | Quantités de TTCA dans le compartiment des reins en fonction du temps                             |
| $U_{TA}(t)$    | mol      | Quantités de TTCA excrétées dans les urines en fonction du temps                                  |
| $k_{MG}$       | $h^{-1}$ | Taux de transfert du captane de la bouche vers le tractus gastro-intestinal                       |
| $k_{GB}$       | $h^{-1}$ | Taux de TTCA absorbé du tractus gastro-intestinal vers le compartiment sanguin                    |
| $k_{GF}$       | $h^{-1}$ | Taux d'élimination fécale de TTCA non absorbé (provenant du tractus gastro-intestinal)            |
| $k_{GO}$       | $h^{-1}$ | Taux de TTCA biotransformé en un autre métabolite non surveillé dans le tractus gastro-intestinal |
| $k_{GG}$       | $h^{-1}$ | Taux de biotransformation du captane en TTCA  |
| $k_{BK}$       | $h^{-1}$ | Taux de transfert du TTCA provenant du compartiment sanguin vers les reins                        |
| $k_{KSK}$      | $h^{-1}$ | Taux de transfert du TTCA des reins vers le stockage des reins                                    |
| $k_{SKK}$      | $h^{-1}$ | Taux de transfert du TTCA dans le stockage des reins vers les reins                               |
| $k_{ku}$       | $h^{-1}$ | Taux de transfert du TTCA provenant du compartiment des reins vers les urines                     |
| $k_{BF}$       | $h^{-1}$ | Taux de transfert du TTCA provenant du compartiment sanguin vers les fèces                        |
| $k_{SESD}^*$   | $h^{-1}$ | Taux de diffusion épidermique du captane  |
| $k_{SDB}^*$    | $h^{-1}$ | Taux de diffusion du TTCA dans le derme où il se forme presque instantanément                     |

\*Paramètres non étudiés pour cette étude : valeurs données par défaut dans le modèle

### 3.2.4 Ajustement des taux excrétés de métabolites de l'exposition

Pour chaque miction urinaire, la quantité de métabolites du captane a été corrigée à l'aide de plusieurs méthodes d'ajustement. Plusieurs méthodes permettent actuellement d'ajuster les taux de métabolites excrétés lorsque la matrice étudiée est l'urine. Ces méthodes concernent l'analyse de l'osmolarité, la densité, le taux d'excrétion urinaire et le taux de créatinine, cette dernière étant la plus couramment utilisée (Aylward et al., 2014; Barr et al., 2005). Le taux de créatinine urinaire pour une personne donnée est plus constant que le débit urinaire, cette méthode est donc privilégiée pour l'ajustement des données dans les études de biosurveillance de l'exposition (Aylward et al., 2014, p. 52).

### 3.2.4.1 Créatinine urinaire

Dans cette étude, les concentrations de biomarqueurs excrétés en fonction du temps sont normalisées selon la concentration de créatinine urinaire. Cette méthode est très largement utilisée en biosurveillance pour les études de terrain. Elle permet de s'affranchir des différences de concentrations urinaires durant la journée selon la balance hydrique (Barr et al., 2005; Cocker et al., 2011). La créatinine urinaire est excrétée par filtration glomérulaire et provient du catabolisme de la créatine dans les muscles ou de l'alimentation (Barr et al., 2005; Hosten, 1990; Viau et al., 2004). L'excrétion de créatinine urinaire est également influencée par notre consommation de viande rouge, par l'âge et par des facteurs génétiques et biologiques (sexe, IMC). Il est supposé que les analytes étudiés (TTCA et THPI) sont excrétés de la même façon que la créatinine urinaire (Barr et al., 2005; Viau et al., 2004). Cette correction ne doit être utilisée que lorsque le taux d'excrétion de biomarqueurs ne dépend pas du taux de production d'urine par le rein (Aylward et al., 2014, p. 52; Jones, 2006).

Pour mesurer cet effet, la méthode de Jaffe a été utilisée dans l'analyse. La réaction de Jaffe, décrite en 1886, est une méthode analytique qui implique une réaction entre l'acide picrique et la créatinine dans un milieu alcalin enrichi en hydroxyde de soude (Delanghe et Speeckaert, 2011; Hosten, 1990). Cette réaction colore la solution en rouge au contact de la créatinine. Les concentrations de créatinine dans les échantillons urinaires sont proportionnelles à la vitesse de l'apparition de la coloration. Cette réaction est analysable avec un spectrophotomètre à une longueur d'onde fixée à 520 nm. Cette méthode a notamment été privilégiée pour son faible coût en comparaison avec l'analyse enzymatique (Hosten, 1990). Cependant, la réaction de Jaffe est limitée lorsqu'il y a la présence d'autres substances pseudo chromogènes (médicaments) dans les échantillons qui peuvent interférer avec la créatinine et augmenter les concentrations observées (Delatour et al., 2011; Hosten, 1990).

Les concentrations de créatinine sont exprimées en g/L ou en mmol/L. Les limites considérées acceptables pour un échantillon urinaire diffèrent dans la littérature scientifique (Barr et al., 2005; Carrieri et al., 2000; Cocker et al., 2011; Gagné, 2012; Sauvé et al., 2015; Viau et al., 2004). Selon l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), un

échantillon d'urine est analysable si le taux de créatinine est compris entre 4,4 mmol/L et 26,5 mmol/L (Gagné, 2012, p. 22).

Pour cette étude, nous avons utilisé la même formule que celle utilisée dans une majorité d'études de biosurveillance. La concentration de biomarqueur ajustée pour la créatinine à un instant  $t$  est exprimé en  $\mu\text{mol}$  de métabolites par mol de créatinine. La formule utilisée est la suivante:

$$\left(\frac{\Delta\text{Biomarqueur}}{\Delta t}\right)_{i \text{ ajusté } CU} = \frac{\left(\frac{\Delta\text{Biomarqueur}}{\Delta t}\right)_i}{\left(\frac{\Delta\text{Créatinine}}{\Delta t}\right)_i}$$

$\left(\frac{\Delta\text{Biomarqueur}}{\Delta t}\right)_{i \text{ ajusté } CU}$  : Taux de biomarqueur excrété ajusté sur la créatinine urinaire sur l'intervalle de temps  $i$

$\left(\frac{\Delta\text{Biomarqueur}}{\Delta t}\right)_i$  : Taux de biomarqueur excrété sur l'intervalle de temps  $i$

$\left(\frac{\Delta\text{Créatinine}}{\Delta t}\right)_i$  : Taux de créatinine excrété sur l'intervalle de temps  $i$

### 3.2.4.2 Densité urinaire

La densité urinaire a également été déterminée dans cette étude. Elle représente une voie intéressante pour ajuster les taux de biomarqueurs excrétés lorsque les taux de créatinine urinaire dans les échantillons sont très variables (Aylward et al., 2014; Miller et al., 2004). Contrairement à la créatinine urinaire, la densité urinaire semble moins influencée par certains paramètres physiologiques (sexe, âge, IMC) et par la variabilité intra individuelle (Barr et al., 2005; Carrieri et al., 2000; Miller et al., 2004; Phiri et al., 2020; Rosen Vollmar et al., 2019; Sauvé et al., 2015; Sieniawska et al., 2012). La densité urinaire est un paramètre qui dépend du niveau de dilution de l'urine et donc des taux de solutés urinaires (Carrieri et al., 2000).

Une méthode indirecte par réfractométrie a été appliquée pour mesurer la densité urinaire pour chaque échantillon (Chadha et al., 2001). Nous avons utilisé un réfractomètre portatif (ATAGO® 4410 PAL-10S) dont les paramètres étaient : une plage de mesure entre 1 et 1,06, une résolution de 0,000 1 et une précision de  $\pm 0,001$ . Le principe était de déposer 300  $\mu\text{L}$  d'urine sur

une lentille. Par la suite, un rayon lumineux était envoyé au niveau de la lentille et était réfracté selon la composition en solutés de l'urine. Ainsi, l'indice de réfraction de l'urine a été déterminé par un rapport entre le changement de vitesse de la lumière dans l'air et le changement de la vitesse de la lumière dans la solution (Chadha et al., 2001, p. 376).

Comme pour la créatinine urinaire, la densité urinaire est influencée par certains facteurs pouvant compromettre l'interprétation des taux de biomarqueurs excrétés. La densité urinaire est influencée par les solutés urinaires au poids moléculaire élevé (Chadha et al., 2001). Ainsi, il n'est pas conseillé d'ajuster pour la densité urinaire si la personne a une forte glycosurie (hyperglycémie) ou protéinurie ou si elle est atteinte d'hypertension artérielle (Chadha et al., 2001; Middleton et al., 2016; Rosen Vollmar et al., 2019).

Les limites de densité urinaire pour analyser les biomarqueurs dans un échantillon urinaire sont similaires dans la littérature scientifique (Barr et al., 2005; Carrieri et al., 2000; Chadha et al., 2001; Gagné, 2012; Sauvé et al., 2015). Nous nous fions aux limites données par l'IRSST qui considère un échantillon analysable pour une densité comprise entre 1,010 et 1,030 (Gagné, 2012, p. 22).

La formule pour l'ajustement des taux de biomarqueurs excrétés à la densité urinaire fait consensus dans la littérature scientifique (Miller et al., 2004; Phiri et al., 2020; Rosen Vollmar et al., 2019). La formule est adaptée pour les biomarqueurs du captane de la façon suivante :

$$Biomarqueur_{ajustéDU} = Biomarqueur_{NA} \times \left[ \frac{(DU_{moy} - 1)}{(DU - 1)} \right]$$

*Biomarqueur<sub>ajustéDU</sub>* : Taux de biomarqueur excrété ajusté à la densité urinaire

*Biomarqueur<sub>NA</sub>* : Taux de biomarqueur excrété non ajusté de l'échantillon à un instant T

*DU<sub>moy</sub>* : Densité urinaire moyenne sur la période de suivi de la personne

*DU* : Densité urinaire de l'échantillon étudié à un instant T

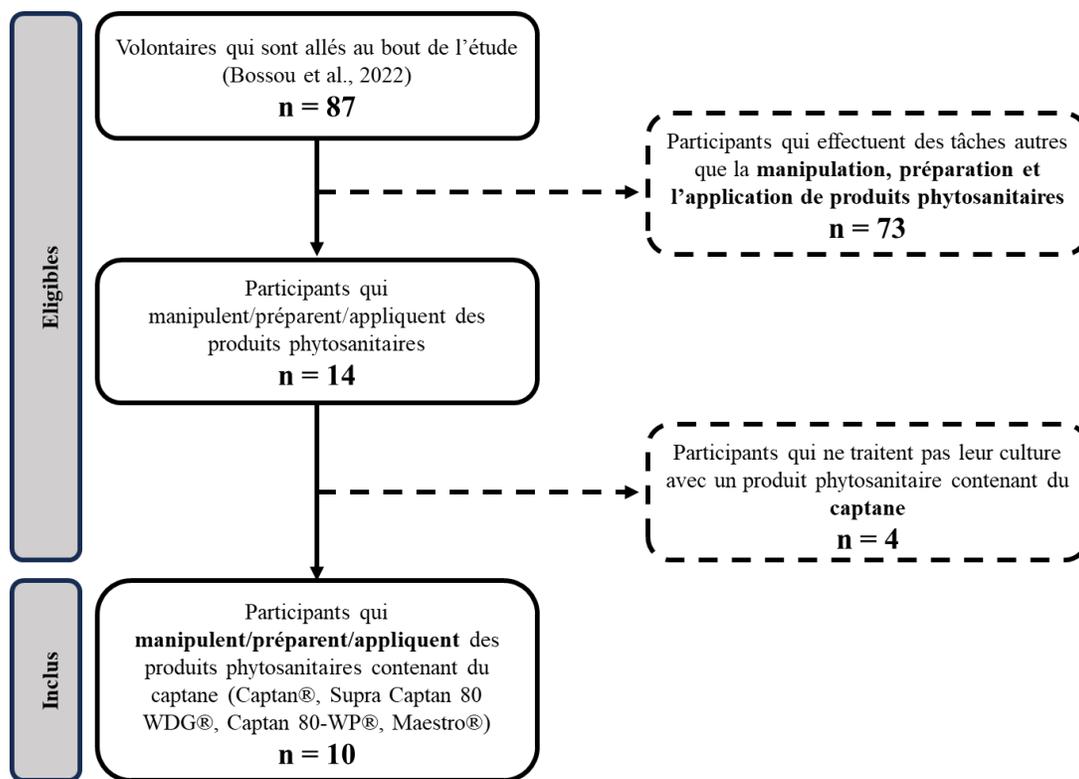
### **3.3 Considérations éthiques**

Cette étude fut acceptée par le Comité d'éthique de recherche clinique (CERES) de l'Université de Montréal le 6 mars 2019. Le recrutement de l'étude se basait sur le volontariat des travailleurs agricoles à participer, la compensation financière pour la participation n'influçait pas la décision à participer. Chaque participant a signé le formulaire de consentement écrit et éclairé. Le formulaire précisait que les données étaient conservées durant sept années. Leur anonymat a été conservé en attribuant un code d'identification unique pour chaque participant auquel seul l'équipe de recherche avait accès. En plus de ce formulaire, des membres de l'équipe de recherche sont allés voir en personne les travailleurs agricoles pour parler des exigences et risques en lien avec l'étude. Les participants pouvaient se retirer à n'importe quel moment de l'étude. Seules les analyses de biomarqueurs de l'exposition au captane et à la lambda-cyhalothrine dans les urines sont autorisées dans ce projet.

# Chapitre 4 – Résultats

## 4.1 Inclusion des travailleurs

Parmi le lot de travailleurs qui ont participé au projet de Bouchard et al. (2023) (n = 87), nous avons sélectionné dix travailleurs (**Figure 4.1**). Ces travailleurs ont appliqué, manipulé et préparé un pesticide contenant du captane durant la période d'été 2019 ou 2020 (**Figure 4.1**). Les informations socio-démographiques et anthropométriques sont présentées dans le **Tableau 4.1**.



**Figure 4.1** Représentation schématique de l'inclusion des travailleurs agricoles

Le travailleur T106 a été étudié sur trois périodes d'exposition différentes, étant donné l'utilisation répétée de captane comme traitement phytosanitaire sur les deux années d'étude de terrain. Les données sur son poids, sa taille et son âge correspondent au moment de l'inclusion dans l'étude. Les travailleurs sélectionnés sont de sexe masculin et étaient tous âgés de moins de 65 ans, la moyenne du groupe étant de  $46,9 \pm 10,8$  ans. Ils résidaient tous dans la ferme où ils travaillaient

et ceci depuis plus d'un an. Majoritairement, ces travailleurs sont nés Canada. Seul un applicateur est d'origine Mexicaine. Par comparaison, les travailleurs effectuant des emplois autres que l'application des pesticides (cueilleur, fermier, ouvrier agricole) étaient majoritairement des travailleurs d'origine d'Amérique Latine (Guatemala, Mexique, Honduras) (Bouchard et al., 2023).

**Tableau 4.1** Données socio-démographiques et anthropométriques rapportées lors des questionnaires auto-administrés

| <b>ID</b>         | <b>Pays de naissance</b> | <b>Age</b> | <b>Taille (cm)</b> | <b>Poids (kg)</b> | <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Niveau d'étude *</b> | <b>Maladie Diagnostiquée</b> | <b>Traitement médicamenteux quotidien</b> |
|-------------------|--------------------------|------------|--------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|---|
| T101              | Canada                   | 64         | 182                | 80                | 24,2                          | Université              | Non                          | Oui                                       |
| T102              | Canada                   | 32         | 189                | 109,1             | 30,5                          | DEP                     | Non                          | Non                                       |
| T103              | Mexique                  | 49         | 165                | 80                | 29,4                          | Primaire                | Non                          | Non                                       |
| T105              | Canada                   | 55         | 177                | 77,3              | 24,7                          | Cégep                   | Non                          | Non                                       |
| T106 <sup>a</sup> | Canada                   | 34         | 182                | 95,5              | 28,8                          | DEP                     | Non                          | Non                                       |
| T108              | Canada                   | 53         | 177                | 79,5              | 25,4                          | DEP                     | Non                          | Non                                       |
| T109              | Canada                   | 34         | 156                | 76,4              | 31,4                          | DEP                     | Non                          | Non                                       |
| T111              | Canada                   | 48         | 155,5              | 66                | 27,3                          | Cégep                   | Non                          | Non                                       |
| T112              | Canada                   | 44         | 180                | 84                | 25,9                          | Université              | Non                          | Non                                       |
| T113              | Canada                   | 56         | 155,5              | 127               | 52,5                          | Secondaire              | Maladie de Crohn             | Oui                                       |

\*DEP : diplôme d'études spécialisées, formation professionnelle après 9 ou 10 années de scolarité

Primaire : 6 années, obligatoire à partir de 6 ans

Secondaire : 5 années, jusqu'à généralement 16 ans

Cégep : études collégiales qui peuvent durer entre 1 à 3 ans

<sup>a</sup>Travailleur étudié sur trois périodes d'exposition différentes

Ces applicateurs ont des niveaux d'étude hétérogènes, la majorité a obtenu un diplôme d'études professionnelles (40 %), 20 % sont allés jusqu'au Cégep, 20 % à l'université, 10 % au primaire et 10 % ont terminé le secondaire. Les informations auto-rapportées par les travailleurs sur leur taille et leur poids ont permis de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) qui est un indicateur de risque pour la santé. Selon Santé Canada, il existe quatre classes d'IMC : poids insuffisant ( $IMC < 18,5$ ), poids normal ( $18,5 \leq IMC \leq 24,9$ ), excès de poids ( $25 \leq IMC \leq 29,9$ ), et obésité ( $IMC \geq 30$ ) (Santé Canada, 2006). Parmi ces travailleurs, deux sont dans la classe du poids normal, cinq sont considérés en surpoids et trois sont considérés en obésité. Ces classements sont à considérer avec précaution puisque l'IMC ne prend pas en compte la densité osseuse, la masse musculaire et le sexe (Nuttall, 2015).

Neuf des dix travailleurs sélectionnés ne présentaient pas de problèmes de santé et n'étaient pas suivis régulièrement par un médecin, au moment de l'étude. Un travailleur (T113) était atteint de la maladie de Crohn qui est une maladie inflammatoire de l'intestin (**Tableau 4.1**). Ce travailleur était soumis à un traitement quotidien (Mcal 500mg et Sandoz Telmisartan), tout comme le T101 qui était traité avec un médicament qui contrôle le taux de cholestérol (Crestor 20 mg). En raison de sa condition de santé, le travailleur T113 ne pouvait pas consommer de fruits et légumes.

## 4.2 Données préliminaires et auxiliaires

### 4.2.1 Stabilité de la créatinine

La première partie de cette étude consiste en la détermination de la stabilité des urines de travailleurs. Elles ont été récoltées durant l'été 2019 et l'été 2020 et ont été réanalysées au courant de la fin de l'année 2022 et du début de l'année 2023. Ainsi les urines datent parfois de plus de trois ans. Un des moyens pour tester la stabilité des urines est de réanalyser la créatinine urinaire et de comparer, statistiquement, la similitude de ces nouvelles données avec celles de Bouchard et al. (2023) (lors de l'étude de l'exposition à la lambda-cyhalothrine chez ces mêmes travailleurs). Les données de créatinine urinaire sont présentées en annexe, dans le **Tableau S1** et la **Figure S1 A, B**. Les moyennes ont été comparées statistiquement à l'aide d'un test de *Student* pour échantillons appariés. Lorsque le groupe total de travailleurs est étudié (**Tableau S1, Figure S1**

A), nous pouvons voir que les moyennes de la créatinine urinaire ne diffèrent pas significativement ( $p > 0,05$ ) entre les périodes d'analyse de celles-ci (2022 vs 2020). La moyenne géométrique en 2022 pour tout le groupe était de  $14,52 \pm 1,56$  mmol/L tandis qu'en 2020, la moyenne géométrique de la créatinine urinaire était de  $14,46 \pm 1,58$  mmol/L (**Tableau S1**). Ceci est d'autant plus visible dans le diagramme en boîte de la **Figure S1 A**. Dans une étude de Askenazi et al. (2014), les auteurs ont démontré que la moyenne de la créatinine urinaire est stable dans un groupe de six personnes volontaires 1 jour, 1 mois, 3 mois puis 12 mois après le prélèvement urinaire (Askenazi et al., 2014).

Pour chaque miction urinaire ( $n = 179$ ), dans tout le groupe, en 2020, 7,26 % des urines étaient trop concentrées ( $> 26,5$  mmol/L), tandis qu'en 2022, seul 3,91 % de ces urines étaient trop concentrées. Ces urines trop concentrées en créatinine appartiennent majoritairement aux travailleurs T103b, T113, T111. Elles sont justifiées par des concentrations de créatinine qui diffèrent au cours d'une journée selon la balance hydrique (Barr et Needham, 2002). Notamment, la moyenne de leur créatinine urinaire pour les travailleurs T103b et T111 ne dépasse pas les limites fixées par l'IRSST (**Figure S1**) (Gagné, 2012).

#### 4.2.2 Stabilité de la densité urinaire

Toutes les mictions urinaires de travailleurs ont été testées pour la densité urinaire (DU). Comme pour la créatinine, cette méthode est un indicatif pour déterminer la stabilité de l'urine. Les urines n'ont pas pu être testées pour la DU directement après prélèvement des urines en 2019 ou 2020. Lorsqu'on compare les DUs obtenus en 2022 comparativement à la créatinine urinaire, nous trouvons moins d'échantillons en dehors des limites instaurées par l'IRSST (Gagné, 2012). La moyenne géométrique de la DU dans tout le groupe de travailleurs est de  $1,020 \pm 1,006$  SU. Aucune de ces mictions urinaires ne dépassent la densité urinaire de 1,030 (**Figure S1 C, D**) tandis que 5,03 % des échantillons d'urine sont en dessous de la limite de 1,010 (majoritairement le T112 avec 2,23 %). Ainsi, le T113 ne possède aucune miction urinaire dont la DU dépasse les limites fixées par l'IRSST (**Figure S1 D**). La densité urinaire semble donc être un meilleur indicatif pour ajuster l'excrétion des métabolites urinaires du captane comparativement à la créatinine urinaire pour le cas du travailleur T113. Pour le travailleur T112, c'est le contraire, il est préférable d'ajuster

l'excrétion des métabolites du captane avec la créatinine urinaire, puisqu'il y a moins de valeurs aberrantes.

### 4.2.3 Analyses chromatographiques des échantillons d'urine

#### 4.2.3.1 Excrétion urinaire du THPI

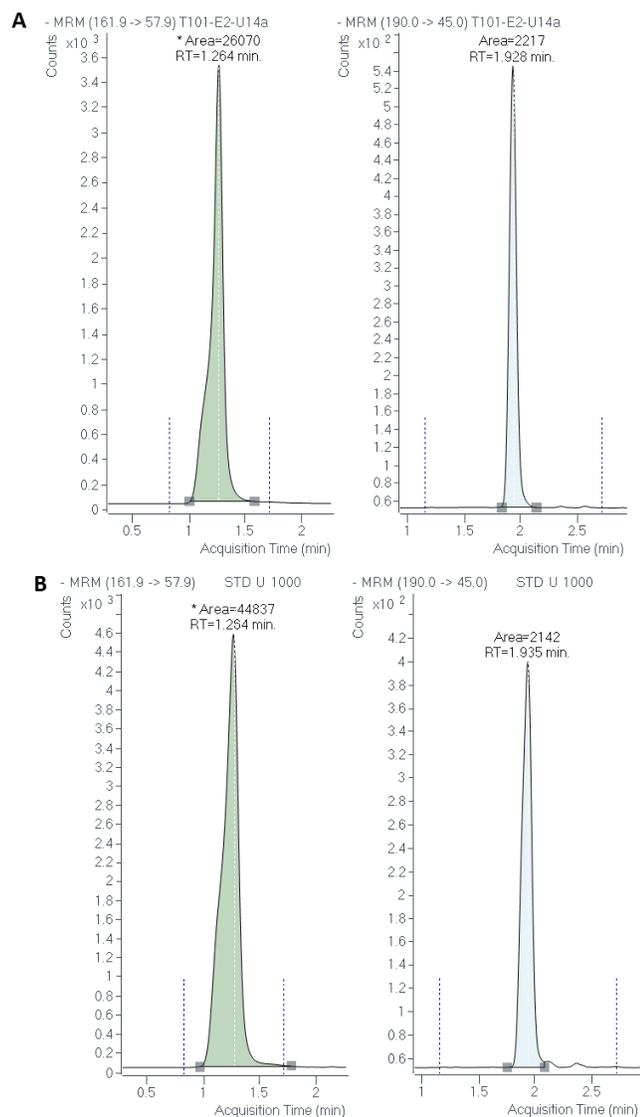
Les données obtenues pour l'excrétion du THPI chez les travailleurs agricoles n'ont pas été concluantes. Certaines difficultés ont été rencontrées en laboratoire pour détecter le THPI et pour le quantifier. L'analyse par ESI- dans le UHPLC-MS/MS a permis de détecter le THPI et son standard interne (THPI-d6) dans les urines contrôles avec des abondances relatives très faibles (aire sous la courbe des pics chromatographiques). Les courbes d'étalonnage donnaient un coefficient de détermination ( $r^2$ ) toujours supérieur à 0,99 avec une bonne stabilité du standard interne THPI-d6 dans les urines contrôles. Cependant, le standard interne et le THPI sortaient quasiment au même temps de rétention dans les urines. Ainsi des essais ont été réalisés pour déterminer si l'appareil était capable de différencier les deux ions filles dans le deuxième quadripôle du UHPLC MS/MS. Deux tests ont été réalisés : un duplicata d'un échantillon de travailleur a été extrait sans le standard interne et un duplicata avec le standard interne. Un triplicata de blanc d'urine a été extrait également sans le standard interne. Les données d'abondance pour le THPI lorsqu'il y a présence ou absence du standard interne (THPI-d6) sont semblables, ce qui confirme que l'appareil est effectivement capable de différencier les deux molécules même si elles sortent au même temps de rétention. La difficulté est le manque de stabilité du standard interne dans les urines de travailleurs contrairement à l'urine contrôle. Il n'est pas possible de travailler sans le standard interne pour ajuster les concentrations de THPI. L'analyse du standard interne permet de déterminer qu'il n'y a pas eu de problème lors de l'analyse du THPI. Ceci a provoqué des profils d'excrétion urinaire du THPI qui ne sont pas cohérents, avec des concentrations atteignant parfois 800  $\mu\text{mol}$  de THPI par mol de créatinine. Les résultats sont présentés en annexe (**Figure S2**). Seul le travailleur T106b-E2 semble avoir une évolution temporelle de THPI, dans les urines, semblable à celle du TTCA (**Figure S2**).

Ainsi, les prochains résultats que ce soit pour les profils d'excrétion urinaire de métabolites du captane et pour le modèle biomathématique, sont expliqués avec pour seul métabolite, le TTCA.

#### 4.2.3.2 Excrétion urinaire du TTCA

Contrairement au THPI, le TTCA a bien été détecté dans les urines de travailleurs. Le TTCA a pu être détecté à la fois par le UHPLC-QTOF et par le UHPLC-MS/MS. Seuls les résultats obtenus par UHPLC-MS/MS sont discutés. Les courbes de calibration dans les urines contrôles donnaient de bons coefficients de détermination, supérieurs à 0,99. Le standard interne du TTCA était stable dans les urines ce qui a permis un ajustement correct de l'excrétion du TTCA dans les urines de travailleurs. La **Figure 4.2** représente les chromatogrammes obtenus après application de la méthode analytique du TTCA dans un échantillon urinaire contrôle (B) ou dans un échantillon de travailleurs (A). Ces échantillons ont été analysés par MRM ou *Multiple-reaction monitoring* en anglais. Les échantillons d'urine sont passés par une extraction en phase solide avant d'être analysés par UHPLC-MS/MS (**Figure 4.2** A et B). Les pics en chromatographie sont bien définis que ce soit pour le standard interne ou le TTCA lui-même. Au cours de l'acquisition, aucun autre pic chromatographique n'est visible pour la transition du TTCA dans les urines contrôles et de travailleurs. Ceci démontre que cette méthode analytique est spécifique pour l'analyse du TTCA. La sensibilité est plutôt bonne puisque l'aire sous la courbe (*area* en anglais) des pics chromatographiques est élevée ce qui n'était pas le cas avec le THPI (abondance n'excédant pas les 2 500 pour des concentrations de THPI de 7 500 pmol/mL) (**Figure 4.2**). Dans cette étude, la limite de détection (LOD) analytique du TTCA dans l'urine était de 0,93 µg/L. La variabilité intra-*batch*, déterminée à partir d'urines contrôles positives (n = 4), était de 7,4 %.

Le TTCA est moins spécifique que le THPI pour le captane. Il est retrouvé également dans la voie métabolique du carbone de disulfure. Le carbone de disulfure est un composé organique volatil que l'on retrouve dans l'environnement et notamment dans la fumée de tabac (Alwis et al., 2012). C'est également un solvant utilisé en industrie pour la production de viscosité et de dithiocarbamate (Ghittori et al., 1998). Ces informations sont à prendre en compte dans l'explication de l'excrétion urinaire de TTCA chez les travailleurs agricoles.



**Figure 4.2** Chromatogrammes obtenus dans un échantillon de travailleur T101 (miction urinaire 14) (A) et un échantillon urinaire enrichi avec 1 000 pmol/mL de TTCA (B). Ces échantillons (A, B) ont une concentration de 200 pmol/mL de standard interne du TTCA (pics gris). Les chromatogrammes sont présentés en anglais et sont issus du logiciel *Quant MassHunter*.

## 4.3 Exposition des travailleurs agricoles québécois au captane

### 4.3.1 Excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs exposés au captane

Parmi les dix travailleurs inclus dans cette étude, le métabolite TTCA a été détecté chez sept travailleurs. Les travailleurs T102, T103b et T105 ne sont pas représentés puisque qu'il a été impossible de détecter des niveaux de TTCA sortant de la limite de détection. Le profil d'excrétion urinaire du travailleur T111 n'est pas non plus montré puisque le travailleur possède un pic d'excrétion du TTCA (~ 45  $\mu\text{mol}$  de TTCA par mol de créatinine) avant exposition au captane, suggérant qu'il a été exposé au captane avant la période de suivi de celui-ci. Il n'y a plus de détection du TTCA dans les urines de ce travailleur après l'exposition au captane. Lorsqu'on compare ces données avec celles obtenues par Bossou et al. (2022, p. 2472), l'équipe avait été capable de produire des profils cinétiques des métabolites des pyréthrinoïdes pour le T103b. Ce n'est pas le cas pour le TTCA, le métabolite du captane.

La majorité des profils d'excrétion urinaire est obtenue avec ajustement pour la créatinine urinaire permettant ainsi de comparer les données des métabolites du captane avec les données de Bossou et al. (2022) pour les métabolites des pyréthrinoïdes. Seul un applicateur, le T113, est présenté avec un ajustement pour la densité urinaire étant donné que la moyenne de sa créatinine urinaire en 2020 sur la période d'exposition dépasse les limites fixées par l'IRSST (**Figure S1**). La période d'exposition étudiée est la période E2 qui correspond à l'application d'un pesticide contenant de la lambda-cyhalothrine et d'un pesticide contenant du captane. Les métabolites acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), acide 3-(4'-hydroxy)phénoxybenzoïque (4-OH3PBA), acide cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl) -2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique (CFMP), acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (c-DCCA) et acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (t-DCCA) sont des métabolites de pyréthrinoïdes qui ont été analysés dans le projet de Bouchard et al. (2023) dans les urines de ces mêmes travailleurs. Le Matador<sup>®</sup> et le Silencer<sup>®</sup> sont des pesticides contenant pour ingrédient actif, la lambda-cyhalothrine (un pyréthrinoïde) (Bossou et al., 2022). Pour comprendre les différents

profils d'excrétion urinaire de TTCA chez ces applicateurs du captane, un tableau résumé des différentes expositions aux pesticides est présenté :

**Tableau 4.2** Résumé des différentes expositions des travailleurs agricoles aux pesticides durant les trois jours après l'exposition initiale au captane par l'application

|                               | <b>Jour 1 (0 – 24h)</b>  | <b>Jour 2 (24h – 48h)</b>               | <b>Jour 3 (48h – 72h)</b>                       |
|-------------------------------|--|---|---|
| <b>T101 (Figure 4.3)</b>      |  |   |   |
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (0 – 0,5 h)  | /                                       | /   |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (0,5 – 1,5 h)  | /                                       | /   |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | /  | /                                       | /   |
| Autres tâches                 | /  | /                                       | /   |
| Application autres pesticides | Matador <sup>®</sup><br>(0 – 1,5 h)  | /                                       | /   |
| <b>T106 (Figure 4.4)</b>      |  |   |   |
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (1,75 – 2 h)   | /                                       | /   |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (2 – 3,25 h)   | /                                       | /   |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | Oui (1,92 – 2 h)   | /                                       | /   |
| Autres tâches                 | Inspection<br>(18,25 – 18,5 h)   | Inspection<br>(23,5 – 25,5 h)           | Inspection<br>(52,5 – 52,75 h)<br>(65,5 – 66 h) |
| Application autres pesticides | Matador <sup>®</sup><br>(1,75 – 3,25 h)<br>Roundup <sup>®</sup> , Lumax <sup>®</sup><br>(18,5 – 20,75 h) | Roundup <sup>®</sup><br>(29,5 – 32,5 h) | /   |
| <b>T106b-E2 (Figure 4.5)</b>  |  |   |   |
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (2,5 – 2,67 h)   | /                                       | /   |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (2,75 – 3,5 h)   | /                                       | /   |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | /  | /                                       | /   |
| Autres tâches                 | /  | /                                       | /   |
| Application autres pesticides | Silencer <sup>®</sup><br>(2,5 – 3,5 h)   | /                                       | /   |
| <b>T106b-E5 (Figure 4.6)</b>  |  |   |   |
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (1 – 1,08 h)   | /                                       | /   |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (1,17 – 1,5 h)   | /                                       | /   |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | /  | /                                       | /   |
| Autres tâches                 | /  | /                                       | /   |
| Application autres pesticides | Swich <sup>®</sup><br>(0,25 - 0,83 h)<br>Silencer <sup>®</sup><br>(1 – 1,5 h)                            | /                                       | /   |

| <b>T108 (Figure 4.7)</b>      |  |   |   |
|-------------------------------|--|---|---|
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (2 – 2,25 h)   | /   | / |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (2,25 – 3,25 h)  | /   | / |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | Oui (3,25 – 3,5 h)   | /   | / |
| Autres tâches                 | /  | /   | / |
| Application autres pesticides | Oui Silencer <sup>®</sup><br>(2 – 3,5 h)   | Intercept <sup>®</sup><br>(26 – 27,5 h)   | / |
| <b>T109 (Figure 4.8)</b>      |  |   |   |
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (0 – 0,5 h)  | /   | / |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (0,5 – 3,5 h)  | /   | / |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | Oui (non indiqué)  | /   | / |
| Autres tâches                 | Préparation Supra <sup>®</sup><br>Captan, Flint <sup>®</sup><br>(17,5 – 17,75 h)<br>(19,25 – 19,50 h)<br>(21 – 22,5 h) | Préparation Captan <sup>®</sup> ,<br>Flint <sup>®</sup><br>(43,5 – 43,75 h)<br>(45,5 – 45,75 h) | / |
| Application autres pesticides | Oberon <sup>®</sup> , Matador <sup>®</sup><br>(0,5 – 3,5 h)  | /   | / |
| <b>T112 (Figure 4.9)</b>      |  |   |   |
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (0,5 – 1 h)  | /   | / |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (1,17 – 2,5 h)   | /   | / |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | /  | /   | / |
| Autres tâches                 | /  | /   | / |
| Application autres pesticides | Oui Silencer <sup>®</sup><br>(0,5 – 2,5 h)   | /   | / |
| <b>T113 (Figure 4.10)</b>     |  |   |   |
| Préparation <sup>a</sup>      | Oui (0 – 0,25 h)   | /   | / |
| Application <sup>a</sup>      | Oui (0 – 0,50 h)   | /   | / |
| Nettoyage <sup>a</sup>        | *  | /   | / |
| Autres tâches                 | /  | /   | / |
| Application autres pesticides | /  | /   | / |

<sup>a</sup>Préparation, application et nettoyage suite à l'exposition initiale au captane

\*Avant l'exposition par application au captane (-2 – 0 h)

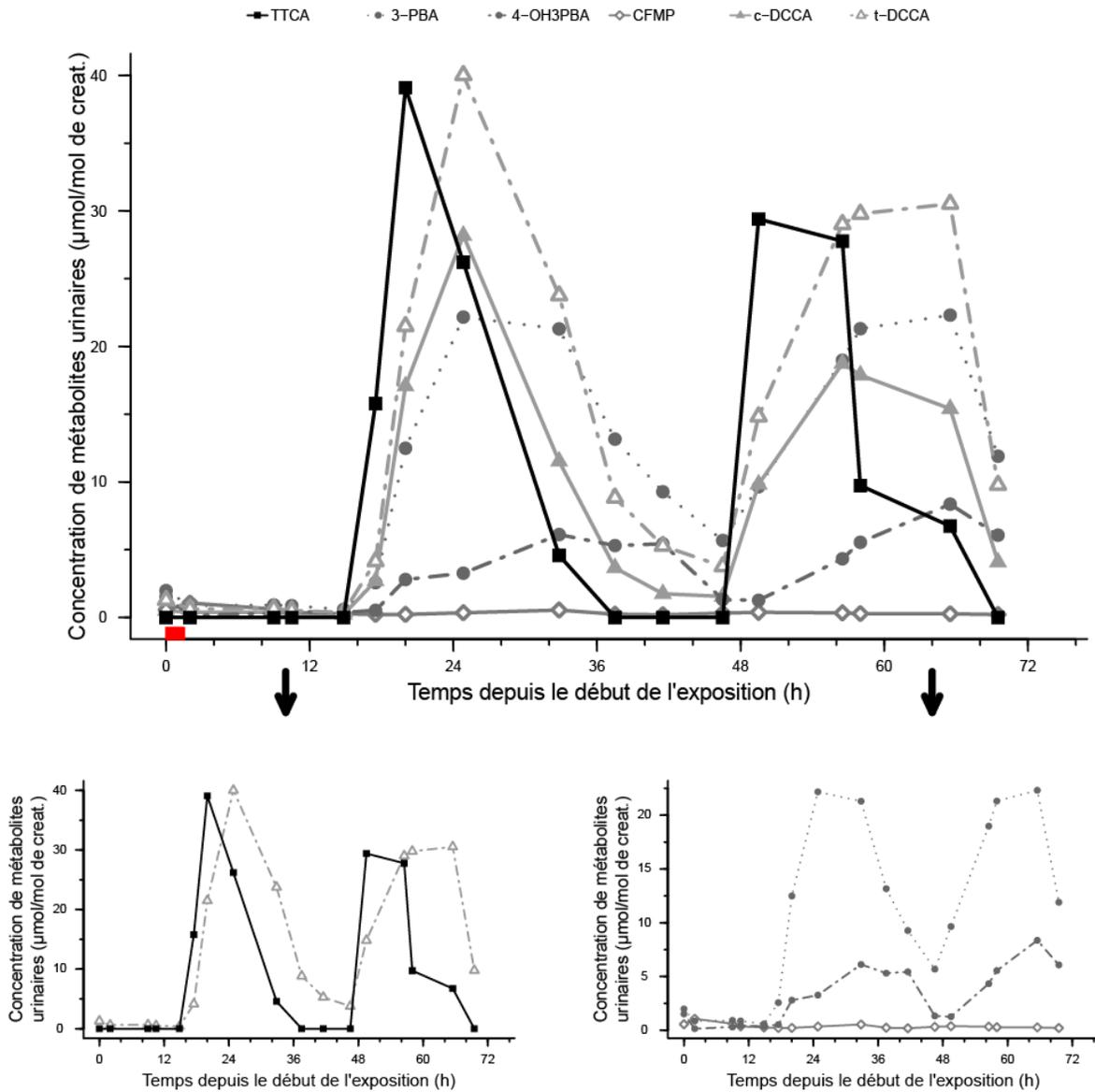
Le **Tableau 4.2** indique que les travailleurs agricoles ont été exposés à plusieurs autres pesticides que les pyréthriinoïdes ou le captane. Certains applicateurs ont effectué d'autres tâches que la préparation ou l'application de captane incluant le nettoyage des équipements (T106, T108, T109) et l'inspection des champs traités (T06) durant les trois jours suivant l'exposition initiale (par l'application) au captane.

#### 4.3.1.1.1 Travailleur T101

Le travailleur T101 est exposé au captane combiné à un pyréthriinoïde (Matador<sup>®</sup>), durant 1,5 heures lors de la manipulation, la préparation et l'application. D'après les informations obtenues dans les questionnaires auto-rapportées, le travailleur n'a pas effectué d'autres activités (nettoyage équipement, inspection des champs, entretien et autres tâches) dans ces mêmes champs traités durant les trois jours post-exposition (**Tableau 4.2**). Sur la **Figure 4.3**, l'aplicateur T101 présente un profil d'excrétion urinaire pour le TTCA qui est semblable à un métabolite des pyréthriinoïdes, le t-DCCA (métabolite de la perméthrine, cyfluthrine et de la cyperméthrine) (Bossou et al., 2022).

Le TTCA semble s'excréter plus rapidement dans les urines que les métabolites des pyréthriinoïdes (**Figure 4.3**). Ce profil montre deux pics principaux d'excrétion urinaire : un autour des 20 heures et un autour des 52 heures post-exposition. Ce travailleur a donc été exposé deux fois au captane avec une concentration assez importante pour qu'on retrouve des quantités de métabolites (TTCA) dans ses urines. Pour comprendre ces profils d'excrétions urinaires, des informations supplémentaires concernant les conditions de l'exposition sont nécessaires. Il y a un délai d'environ 16 heures entre le début de l'exposition au captane et la détection des pics d'excrétion de métabolites du captane dans les urines. Ce travailleur a pu être exposé par les trois voies différentes (orale, respiratoire, cutanée). Certaines voies d'absorption ne sont pas envisageables pour expliquer ce premier pic. En effet, le délai entre le début de la pulvérisation du captane et la détection des métabolites du captane dans l'urine du travailleur est trop long. Ceci indique que la voie respiratoire est une voie minoritaire dans l'exposition de ce celui-ci, puisque que le captane est quasiment directement absorbé dans le sang avec cette voie (Gordon, 2010; Heredia-Ortiz et Bouchard, 2012). Le pic devrait apparaître dès les premières heures avec cette voie d'exposition. La voie orale pourrait être une voie d'absorption à considérer chez cet applicateur. Lorsque l'on compare avec la littérature, l'étude de Krieger et Thongsinthusak (1993), chez des volontaires exposés par voie orale au captane (0,1 mg de captane/kg pc), avait quantifié des métabolites du captane dès les premières heures avec un pic de concentration de TTCA entre 12 et 24 heures. La voie cutanée ne semble pas être une voie majeure d'absorption chez ce

travailleur puisque l'élimination du TTCA est rapide (< 18 heures) ce qui ne correspond pas à une diffusion lente à travers la peau du captane (Berthet, Bouchard et Vernez, 2012).



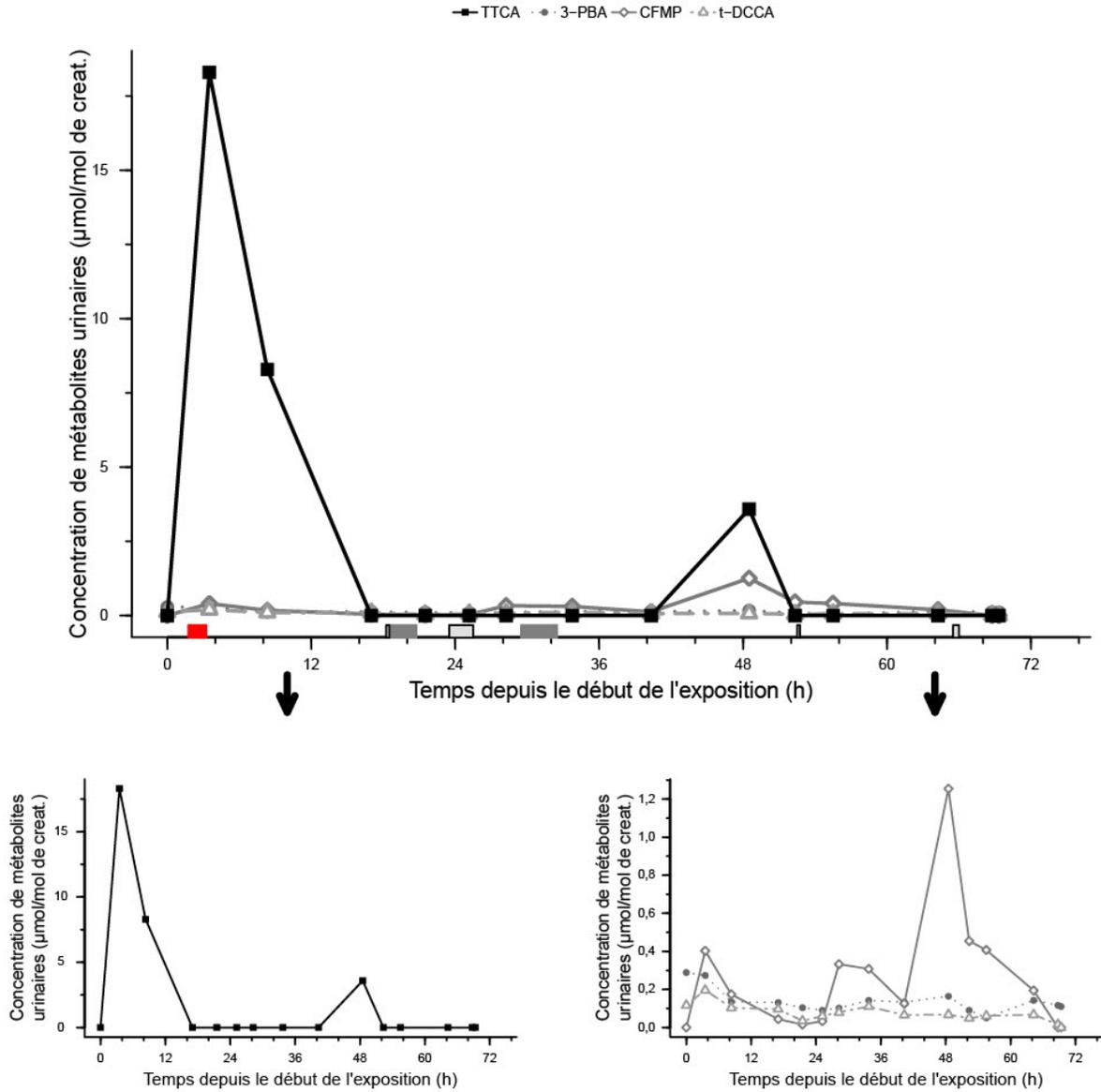
**Figure 4.3** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T101, ajusté pour la créatinine. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador®.

Un pic d'excrétion du TTCA est identifiable après 48 heures ce qui démontre une exposition secondaire au pesticide qui ne s'explique pas par la pulvérisation du captane dans le champ. Entre 37 et 47 heures les niveaux d'excrétion de TTCA reviennent à 0. Cette exposition secondaire est également supposée par Bossou et al. (2022) dans l'étude de l'exposition aux pyréthroïdes. Le travailleur n'a pas renseigné d'activités supplémentaires comme le nettoyage, l'inspection des terres traitées ou l'entretien lors du jour trois post-exposition. Les données du questionnaire ne peuvent donc pas expliquer ce pic d'excrétion urinaire de TTCA, entre 48 et 70 heures.

#### 4.3.1.1.2 Travailleur T106

Concernant le travailleur T106, nous obtenons deux pics distincts d'excrétion urinaire du TTCA (**Figure 4.4**). Le travailleur T106 a appliqué du Captane<sup>®</sup> et du Matador<sup>®</sup> entre 1,25 heures et 3,25 heures. Contrairement au travailleur T101, cet applicateur a également effectué un nettoyage de son équipement (jour 1) et a inspecté les terres traitées à la lambda-cyhalothrine (Jour 1, 2, 3) (**Tableau 4.2**). Le premier pic d'excrétion urinaire de TTCA arrive rapidement lorsqu'on compare avec le travailleur T101. Une augmentation de la concentration urinaire de TTCA est observée 2 heures après l'exposition initiale au captane jusqu'à 16 heures. Cette excrétion pourrait être due à une absorption majoritairement par voie orale. Comme le montre Krieger et Thongsinthusak (1993), le pic d'excrétion du TTCA après ingestion de 0,1 mg/ kg pc de captane, se trouve entre 0 et 24 heures puis se stabilise après 24 heures. La voie respiratoire pourrait jouer un rôle également dans ce type de profil, puisqu'on a une augmentation rapide de la concentration de TTCA urinaire suite à l'application de captane. La voie cutanée est difficilement envisageable pour ce scénario d'exposition. La peau est une barrière qui limite l'absorption du captane comme l'a montré l'équipe de Berthet, Bouchard et Vernez (2012). Ici, le TTCA est détecté dès les premières heures suivant l'application du captane ce qui ne reflète pas une diffusion lente à travers la peau du captane.

À 48 heures, un nouveau pic d'excrétion du TTCA est observé dans les urines du travailleur mais en quantité moindre (< 5 µmol/mol de créatinine). Ce pic d'excrétion semble coïncider avec l'excrétion du CFMP dans l'exposition à la lambda-cyhalothrine (**Figure 4.4**) mais avec une concentration moins élevée (concentration de TTCA près de 4 fois plus élevée que celle du CFMP).



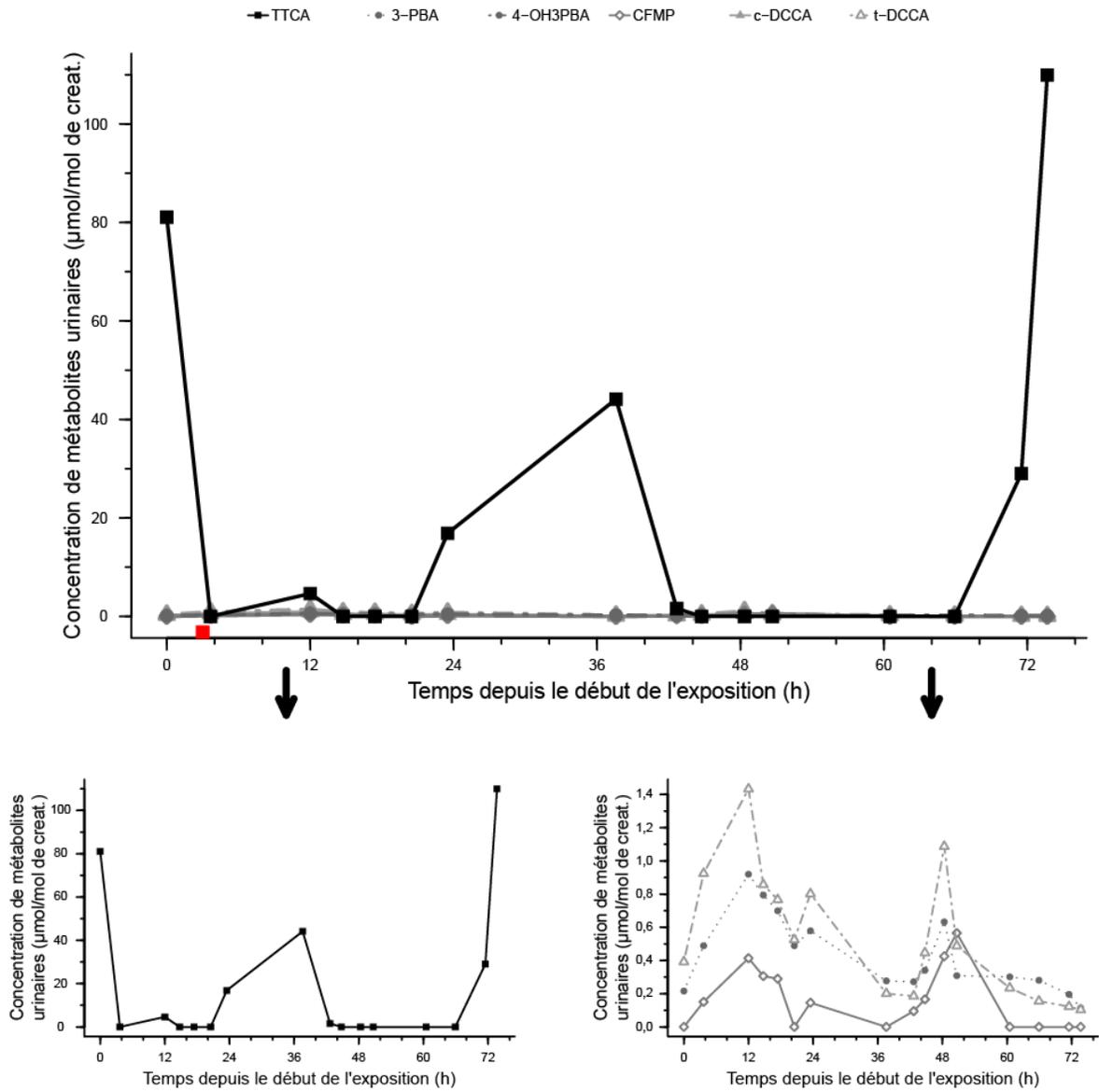
**Figure 4.4** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T106. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador®. Les rectangles gris foncé représentent l'application d'autres pesticides tels que le Roundup® et le Lumax®. Les rectangles gris clair, encadrés de noir représentent les tâches d'inspection des zones traitées.

Contrairement au travailleur T101, les informations obtenues dans les questionnaires pour le T106 peuvent expliquer l'apparition de ce deuxième pic d'excrétion du TTCA. Le travailleur réalise plusieurs tâches, autres que l'application du captane entre 18 et 33 heures post-exposition dont l'application d'autres pesticides (herbicides). Le Roundup<sup>®</sup> est composé majoritairement de glyphosate et le Lumax<sup>®</sup> d'atrazine, de mesotrione et de S-métolachlore. Ces ingrédients actifs ne partagent pas la même voie métabolique que le captane. Le travailleur utilise le même matériel pour appliquer ces pesticides ce qui peut expliquer l'exposition secondaire et l'apparition du pic de TTCA après 40 heures. En plus de l'application d'autres pesticides, ce travailleur inspecte ses champs traités à la lambda-cyhalothrine le deuxième jour suivant l'application de Matador<sup>®</sup> et de Captan<sup>®</sup> (**Tableau 4.2**).

#### 4.3.1.1.3 Travailleur T106b-E2

Le travailleur T106b-E2 est le même travailleur que le T106 mais a été étudié sur deux périodes d'exposition différentes. Le travailleur a manipulé, préparé et appliqué du captane entre 2,5 et 3,5 heures (**Tableau 4.2**, **Figure 4.5**). Le profil d'excrétion urinaire de TTCA est complètement différent de celui obtenu chez le T106. Comme pour le travailleur T111 (donnée non montrée), nous voyons que l'urine du travailleur T106b-E2 avant l'exposition au captane contient une dose quantifiable et élevée de TTCA (~ 80 µmol/ mol de créatinine). Le travailleur semble donc avoir été exposé au captane avant la période de suivi de celui-ci. Un pic d'excrétion, entre 20 et 45 heures, est nettement visible dans ce profil d'excrétion urinaire de TTCA, avec une concentration maximale d'environ 44 µmol de TTCA par mol de créatinine. Ce pic s'apparente à celui obtenu chez le travailleur T101 (**Figure 4.5**) entre 15 et 37 heures avec une concentration maximale de 39 µmol de TTCA par mol de créatinine. Comme pour le travailleur T101, ce travailleur ne semble pas avoir effectué de surveillance de ses champs traités en post-exposition. Ce pic intervient environ 18 heures après le début de l'exposition au captane par l'application. Le temps de latence est long entre l'exposition par application de captane et l'excrétion de TTCA urinaire (**Figure 4.5**). Ce pic d'excrétion semble donc être dû à une exposition secondaire au captane. Notamment, d'après le **Tableau 4.2**, le travailleur n'a effectué aucune tâche de nettoyage de son équipement après application du captane. Le travailleur pourrait avoir été exposé via la

réutilisation de son équipement. Cependant, le travailleur n'indique aucune autre tâche ce qui pourrait indiquer que ce travailleur n'a pas réutilisé son matériel après l'application du captane.

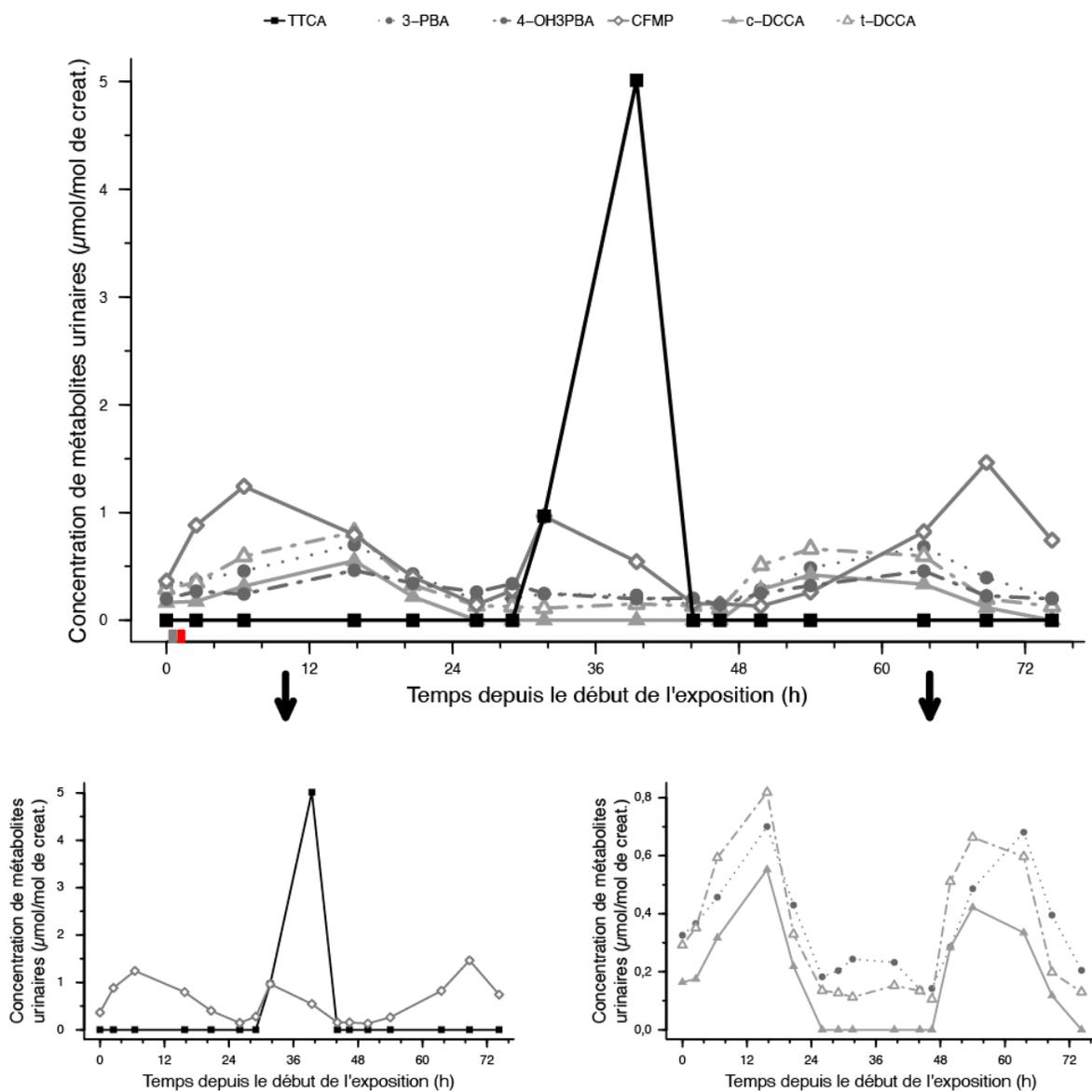


**Figure 4.5** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T106b-E2. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Silencer® 120 EC.

L'excrétion des métabolites urinaires des pyréthrinoïdes pour ce travailleur est complètement différente de celle pour le TTCA. Deux pics principaux sont identifiables, avec une concentration maximale autour de 12 heures pour le premier pic et un autre avec une concentration maximale autour des 48 heures que ce soit pour le CFMP, le t-DCCA et le 3-PBA. Les concentrations de métabolites des pyréthrinoïdes sont également beaucoup plus faibles que pour le TTCA (**Figure 4.5**). De plus, à partir de 66 heures, il y a une forte augmentation de la concentration urinaire de TTCA ( $\sim 110 \mu\text{mol}$  de TTCA/ mol de créatinine) contrairement aux métabolites des pyréthrinoïdes qui ne sont presque plus visibles dans les urines de ce travailleur après 60 heures post-exposition. Cette augmentation de concentration urinaire de TTCA à partir de 66 heures ne peut pas s'expliquer par le questionnaire rempli par le travailleur. Le questionnaire ne renseigne aucune autre activité le deuxième et troisième jour post exposition (**Tableau 4.2**).

#### 4.3.1.1.4 Travailleur T106b-E5

Le travailleur T106b-E5 est le seul travailleur ayant un scénario d'exposition qui diffère des autres travailleurs. La période d'exposition étudiée se déroule trois jours après un traitement avec un pesticide contenant de la lambda-cyhalothrine (Silencer<sup>®</sup>). Avant d'être exposé au captane, le travailleur a appliqué un autre fongicide le Switch<sup>®</sup> contenant deux matières actives : le cyprodinil et le fludioxonyl. Ces deux matières actives ne font pas parties de la même classe chimique que le captane et n'ont donc pas la même voie métabolique (Gupta, 2014, p. 422 - 425). Entre 1 et 1,5 heures, le travailleur a manipulé et préparé le captane mais ne semble pas avoir nettoyé son équipement après l'application du pesticide (**Figure 4.6**). Dans ce profil, seulement un pic d'excrétion urinaire du TTCA est observable et ceci 27 heures après l'exposition par application au captane. Le CFMP semble avoir le même pic d'excrétion que le TTCA entre 26 et 44 heures post-exposition. Le TTCA est, cependant, cinq fois plus concentré que le CFMP sur cette période (5 vs 1  $\mu\text{mol/mol}$  de créatinine urinaire). L'évolution temporelle des autres métabolites des pyréthrinoïdes n'a aucune ressemblance avec celle du TTCA.



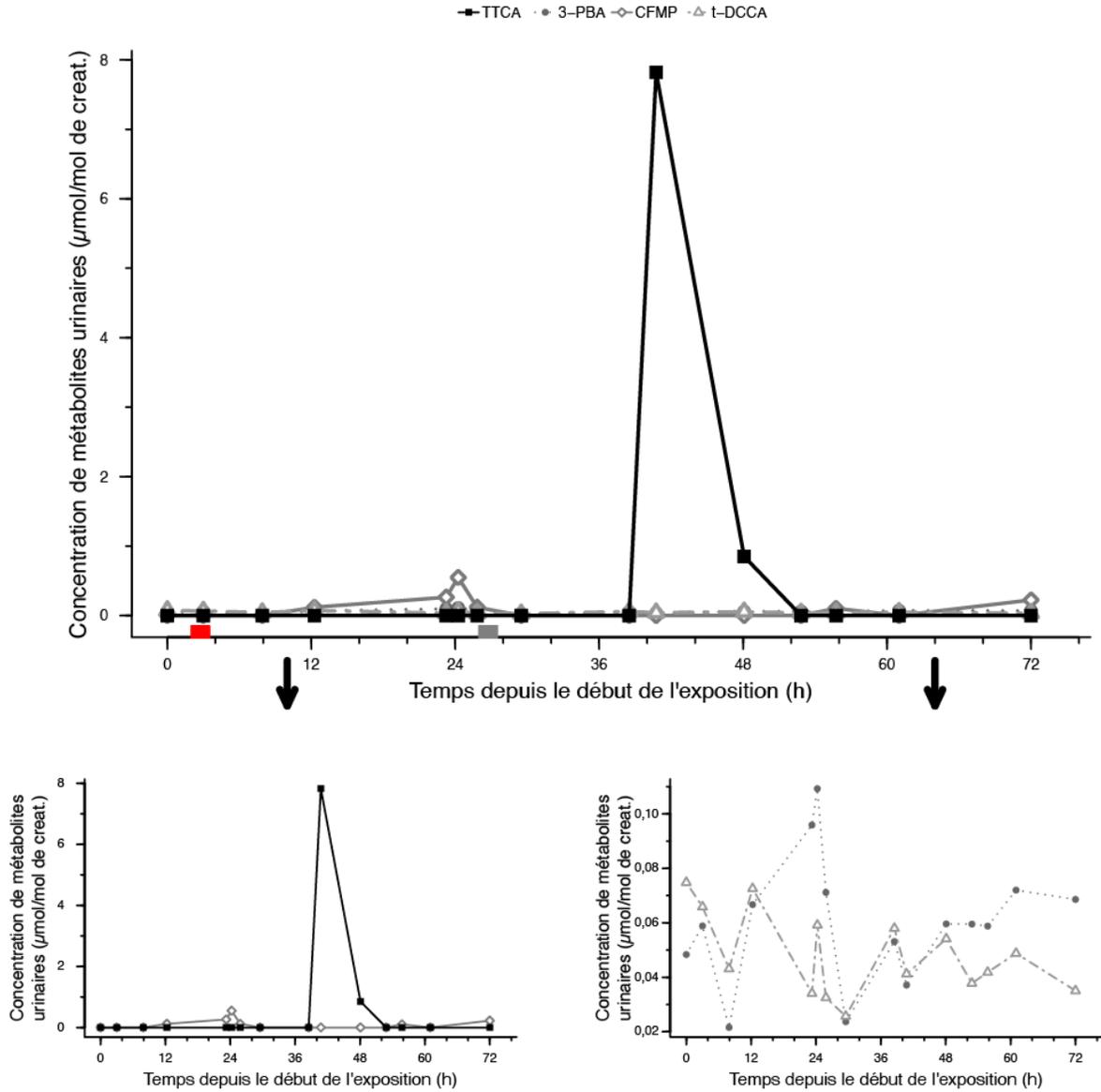
**Figure 4.6** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T106b-E5, le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan®. Le rectangle gris foncé représente l'application d'un autre pesticide, le Switch®

Comme pour les travailleurs T106b-E2 et T101, le travailleur T106b-E5 n'a renseigné aucune autre activité (dont le nettoyage de l'équipement) que l'application du Captan® et du Switch® (**Tableau 4.2**). La durée de latence entre l'application d'un pesticide contenant du captane et le pic d'excrétion urinaire de TTCA est d'environ 27 heures (**Figure 4.6**). Ce temps semble trop long pour que l'application de captane puisse expliquer le pic d'excrétion urinaire du TTCA. Le travailleur a très probablement été exposé d'une autre manière au captane qui n'a pas été renseignée dans les questionnaires auto-administrés.

#### 4.3.1.1.5 Travailleur T108

Le travailleur T108 a été exposé entre 2 et 3,5 heures au Captan® et au Silencer® lors de la manipulation, préparation et l'application de ces produits phytosanitaires (**Tableau 4.2**). Comme pour le travailleur T106b-E5, le T108 ne possède qu'un seul pic d'excrétion du TTCA (**Figure 4.7**). Comparativement aux métabolites des pyréthrinoïdes, l'excrétion urinaire du TTCA est plus élevée que l'excrétion de ces métabolites. L'évolution temporelle dans l'urine du TTCA ne ressemble à aucune de celles des métabolites des pyréthrinoïdes (**Figure 4.7**). En effet, le pic d'excrétion du TTCA se retrouve entre 37 et 50 heures suivant l'application du captane tandis que le pic de CFMP se retrouve entre 10 et 28 heures ( $\sim 8 \mu\text{mol}$  de TTCA /mol de créatinine *vs*  $0,55 \mu\text{mol}$  de CFMP /mol de créatinine). La durée de latence entre l'exposition du travailleur par application au captane et le pic d'excrétion de TTCA semble trop longue pour pouvoir l'expliquer par l'application de captane (**Figure 4.7**). Contrairement à certains applicateurs, celui-ci a effectué le nettoyage de ses équipements directement après l'application ce qui ne peut pas non plus expliquer le pic d'excrétion du TTCA à 42 heures.

Cependant, ce travailleur a préparé et appliqué un autre pesticide au jour 2 (entre 26 et 27,5 heures), l'Intercept® contenant pour matière active de l'imidaclopride. Cette exposition arrive donc environ 10 heures avant la détection de TTCA dans les urines de ce travailleur. Le travailleur pourrait être exposé suite à l'utilisation du même matériel que pour l'application du captane. Ainsi, ce scénario pourrait potentiellement expliquer l'évolution temporelle de TTCA dans ses urines.



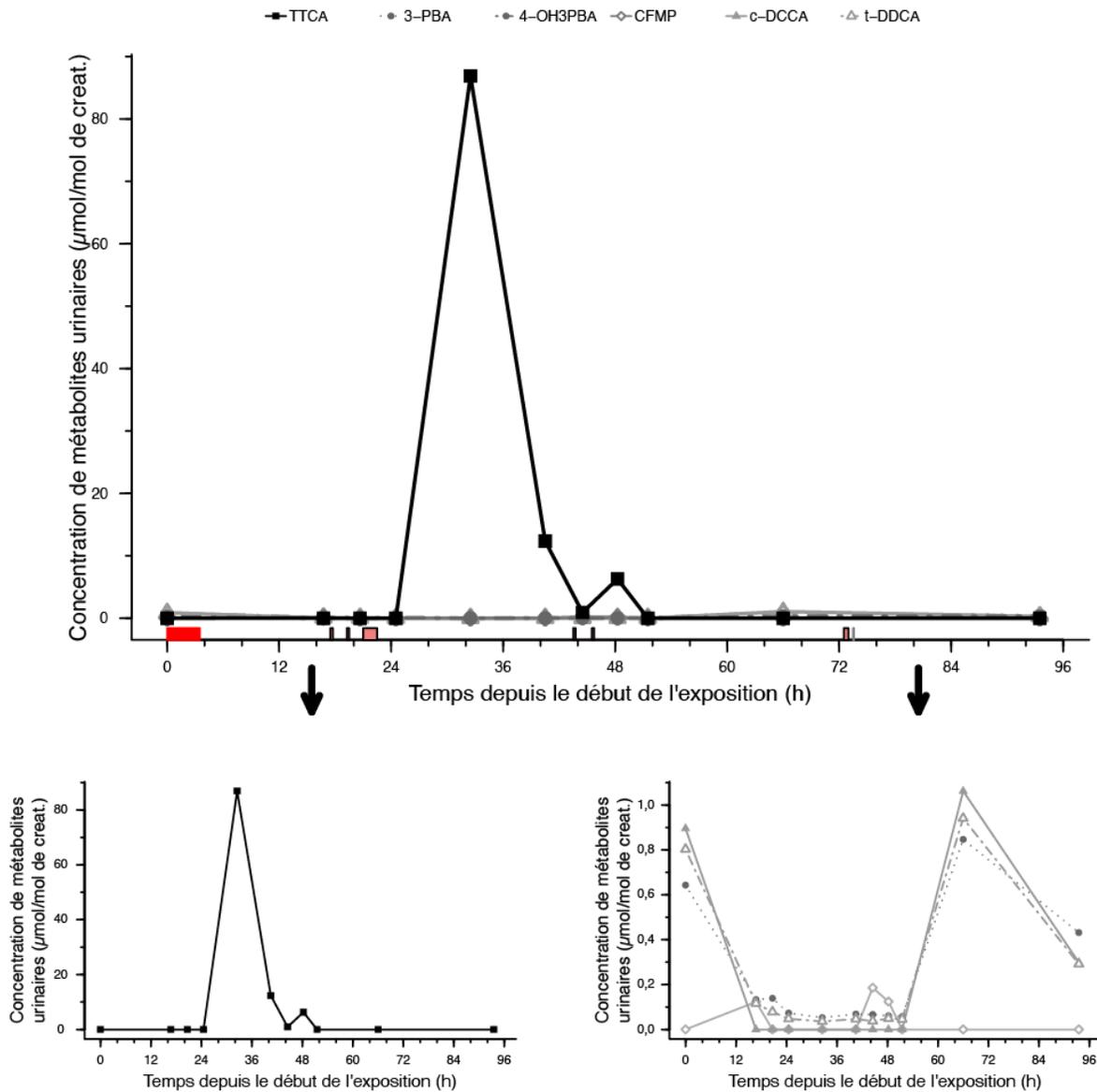
**Figure 4.7** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyrèthrinoïdes chez le travailleur T108, le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Silencer®. Le rectangle gris foncé représente la préparation et l'application d'un autre pesticide, l'Intercept®.

#### 4.3.1.1.6 Travailleur T109

Pour le travailleur T109, les données ne sont pas montrées dans l'étude de Bossou et al. (2022) pour l'excrétion des métabolites des pyréthriinoïdes. De nouveau, comme pour les travailleurs T108 et T106b-E5, nous ne retrouvons qu'un seul pic d'excrétion du TTCA chez ce travailleur (**Figure 4.8**). Les profils d'excrétion urinaire des métabolites des pyréthriinoïdes ne ressemblent pas à celui pour le TTCA (**Figure 4.8**). On retrouve des concentrations de 3-PBA, c-DCCA et t-DDCA avant l'exposition au Matador<sup>®</sup>, puis des pics d'excrétion de ces métabolites après 52 heures. Ce n'est pas le cas pour le TTCA.

Ce travailleur a appliqué ou préparé plusieurs pesticides durant les trois jours post-exposition. En même temps que le Captan<sup>®</sup>, le travailleur a préparé et appliqué de l'Oberon<sup>®</sup> et du Matador<sup>®</sup>. L'Oberon<sup>®</sup> est un insecticide acaricide ayant pour matière active le spiromesifen (selon Bayer). Le spiromesifen ne fait pas partie de la même classe chimique que le captane. Le jour 1, le travailleur a préparé également du Supra<sup>®</sup> captan et du Flint<sup>®</sup> 17 heures après l'application de Captan<sup>®</sup> (**Tableau 4.2**). Le Flint<sup>®</sup> est composé majoritairement de trifloxystrobine pour matière active (selon Bayer). Elle ne fait pas non plus partie de la classe chimique du captane. Le spiromesifen et le trifloxystrobine ont donc une voie métabolique différente du captane.

Le pic d'excrétion du TTCA arrive 24 heures après le début de l'exposition au captane. Comme pour le travailleur T106b-E5, et le T108, ce temps de latence semble trop long pour pouvoir associer ce pic d'excrétion avec l'exposition par application du Captan<sup>®</sup>. Cependant, entre 17,5 et 22,5 heures, le travailleur a préparé un autre pesticide, le Supra<sup>®</sup> captan contenant du captane. Il s'est donc écoulé 6,5 heures entre cette exposition secondaire au captane et le pic d'excrétion de TTCA dans les urines (**Figure 4.8**). Cette exposition pourrait expliquer la dose excrétée de TTCA sur cette période. Comme évoqué précédemment, ce type d'absorption pourrait ressembler à celle des volontaires de l'étude de Krieger et Thongsinthusak (1993) qui ont ingéré du captane (pic d'excrétion du TTCA entre 0 et 12 heures après ingestion de 1 mg de captane/kg pc).

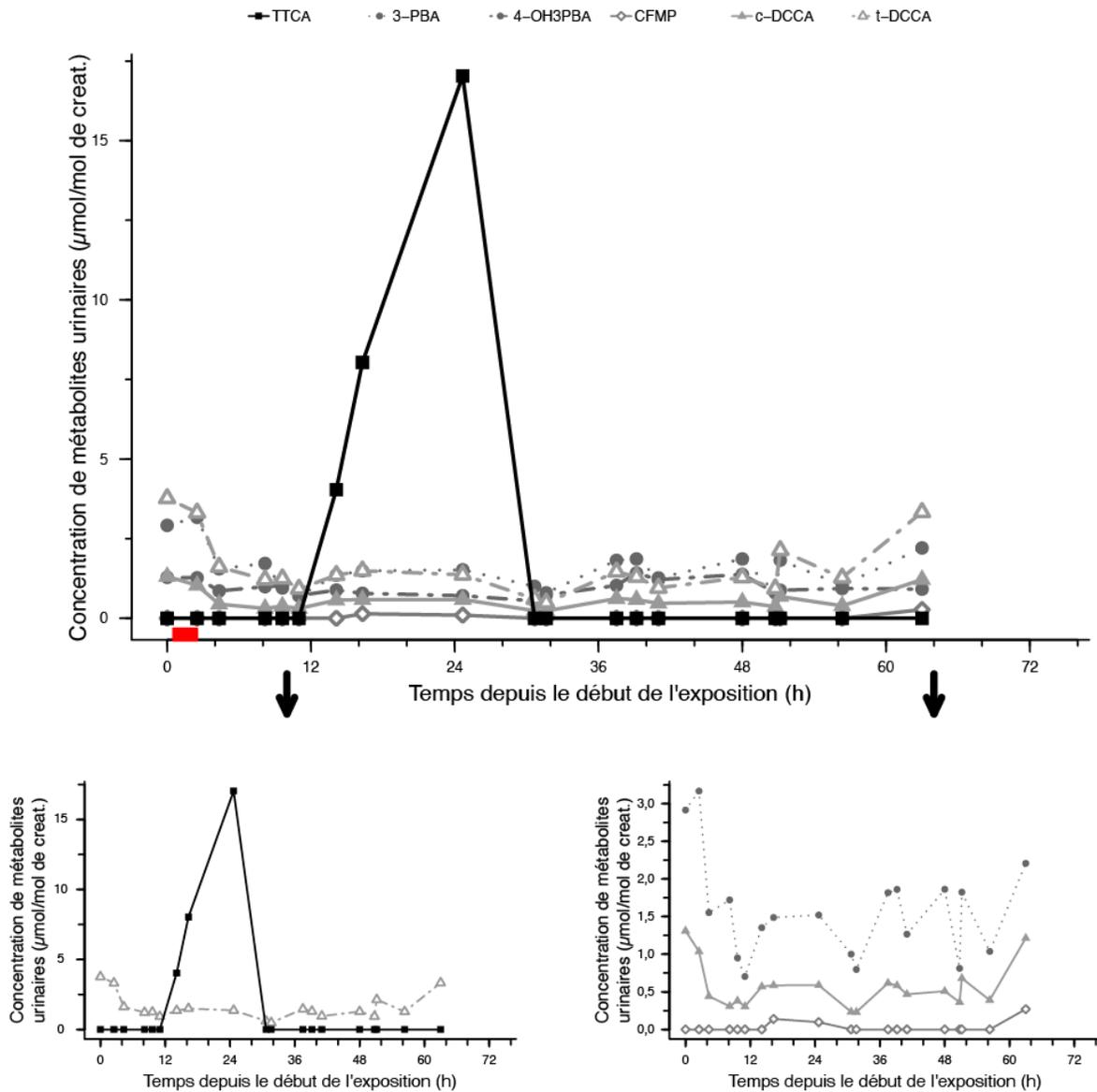


**Figure 4.8** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthrinoides chez le travailleur T109, le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador® et l'Oberon® ainsi que la période de nettoyage. Le rectangle gris foncé représente l'application d'autres pesticides (non mentionnés). Les rectangles rose encadrés en noirs représentent l'application ou la préparation de mélanges contenant du Supra® captan ou Captan® et du Flint®.

#### 4.3.1.1.7 Travailleur T112

Le travailleur T112 a manipulé, préparé et appliqué du Captan® et du Silencer® entre 0 et 2,5 heures (**Figure 4.9**). Comme pour les travailleurs T106b-E5, T108 et T109, ce travailleur ne possède qu'un seul pic d'excrétion urinaire de TTCA. Ce pic d'excrétion intervient environ dix heures après l'exposition initiale au captane. Ce profil d'excrétion urinaire du TTCA ne ressemble pas à ceux des métabolites des pyréthriinoïdes (**Figure 4.9**). Le pic d'excrétion du TTCA a un niveau maximal de concentration beaucoup plus élevé que les métabolites des pyréthriinoïdes (~ 17,5 vs 4 µmol/mol de créatinine pour le TTCA et le t-DCCA respectivement).

Dans le questionnaire auto-rapporté, ce travailleur n'indique aucune autre exposition à des pesticides ou d'autres activités qui pourraient entraîner l'excrétion de TTCA dans les urines. Le pic d'excrétion du TTCA arrive relativement tôt suite à l'application de captane. Ainsi, cette exposition, par la préparation ou l'application de captane, peut expliquer la détection de TTCA dans les urines de ce travailleur. Ce profil pourrait correspondre à une absorption de captane majoritairement par la voie orale puisque le pic d'excrétion n'est présent que sur environ 19 heures de temps. Il est difficile de penser à la voie cutanée comme voie principale d'absorption au vu de la rapidité du TTCA à s'éliminer dans les urines chez ce travailleur (Berthet, Bouchard et Vernez, 2012). Pour une absorption par les voies respiratoires, on s'attendrait à un pic d'excrétion du TTCA dès les premières heures suivant l'application de captane, ce qui n'est pas le cas dans ce profil.



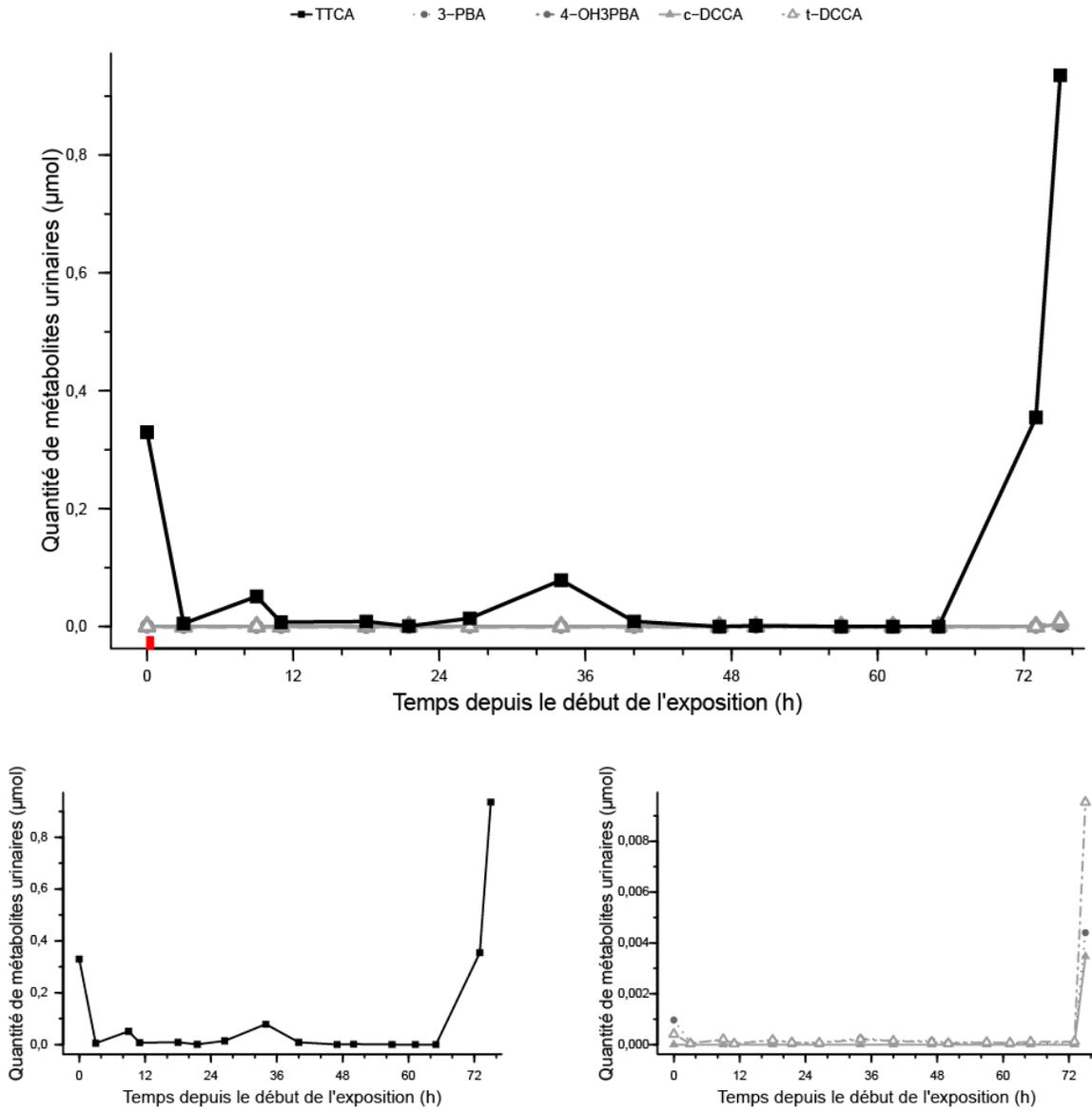
**Figure 4.9** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthrinoides chez le travailleur T112. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Silencer®.

#### 4.3.1.1.8 Travailleur T113

Le travailleur T113, comme évoqué précédemment, a un profil d'excrétion urinaire du TTCA qui est ajusté pour la densité urinaire et non pas pour la créatinine. Les résultats pour la créatinine urinaire sont montrés en annexe (**Figure S3**). Lorsqu'on compare l'ajustement pour la créatinine du TTCA avec l'ajustement pour la densité urinaire, nous percevons certaines différences. Les pics d'excrétion du TTCA après ajustement pour la densité urinaire semblent moins importants qu'après l'ajustement à la créatinine urinaire pour celui entre 3 et 18 heures et celui entre 22 et 40 heures (**Figure 4.10**).

Dans la **Figure 4.10**, l'évolution temporelle du TTCA ressemble à l'évolution temporelle des métabolites des pyréthrinoïdes dans l'urine mais avec des concentrations beaucoup plus élevées pour le TTCA (100 fois plus élevé pour le TTCA par rapport au t-DCCA après 72 heures). Ce travailleur a un niveau de TTCA quantifiable dans ses urines avant l'exposition au captane, comme pour le travailleur T106b-E2. On retrouve un pic d'excrétion du TTCA entre 22 et 48 heures qui ressemble à celui chez le T106b-E2 entre 20 et 43 heures. Ce pic d'excrétion du TTCA intervient 22 heures après l'exposition par application au captane. Ce temps de latence est long pour que la tâche de l'application puisse expliquer ce pic d'excrétion de TTCA. Ce travailleur agricole rejoint d'autres applicateurs sur de potentiels expositions secondaires au captane qui n'ont pas été mentionnées dans les questionnaires auto-rapportés.

Comme pour le travailleur T106b-E2, le travailleur T113 a une augmentation de l'excrétion du TTCA à la fin de sa période de suivi (après 72 heures). Nous n'avons aucune information sur la façon dont va évoluer la concentration de TTCA après cette période. Dans son questionnaire, ce travailleur ne rapporte aucune autre exposition que celle lors de la manipulation, la préparation et l'application de captane. Le travailleur, au troisième jour semble avoir été exposé au captane au vu de l'augmentation du TTCA dans les urines de ce travailleur après 72 heures.



**Figure 4.10** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyréthriinoïdes chez le travailleur T113. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan® et du Matador®.

### 4.3.2 Influence du port des équipements de protections individuelles et de l'hygiène au travail sur les profils d'excrétion urinaire

Tous ces profils d'excrétion urinaire montrent les variations inter et intra personnelles dans l'exposition des travailleurs agricoles au captane. Pour beaucoup de travailleurs, nous retrouvons un seul pic d'excrétion urinaire du TTCA dans ces profils (quatre applicateurs dont le T106b-E5, T108, T109, T112). Seuls les travailleurs T101, T106, T106b-E2 et T113 ont des profils avec plus d'un pic d'excrétion urinaire du TTCA. Malgré le fait qu'il s'agisse du même travailleur pour le T106, T106b-E2, T106b-E5, les profils d'excrétion urinaire du TTCA ne se ressemblent aucunement.

Le travailleur T101 est le seul qui a un profil d'excrétion du TTCA qui ressemble à ceux pour les métabolites des pyréthriinoïdes. Pour ce travailleur, les concentrations de TTCA sont semblables à celles du t-DCCA, mais tous les travailleurs ont majoritairement des concentrations de TTCA bien supérieures aux métabolites des pyréthriinoïdes. De plus, le TTCA, lorsqu'il est détecté, est rapidement éliminé des urines, notamment chez les travailleurs T108 (éliminé en 14 heures) et les travailleurs T106, T106b-E5 (TTCA éliminé en 16 heures). Les métabolites des pyréthriinoïdes semblent, quant-à-eux, s'éliminer moins rapidement que le TTCA dans les urines de ces travailleurs agricoles.

Certains pics d'excrétion du TTCA ne s'expliquent pas par la manipulation, la préparation et l'application initiale de captane, au vu du temps de latence entre l'exposition et la détection du TTCA dans les urines. Ceci est notamment visible dans les profils des travailleurs T106b-E2 (**Figure 4.5**), T106b-E5 (**Figure 4.6**) et T113 (**Figure 4.10**). Pour certains travailleurs, ce sont des expositions ultérieures (application ou préparation de pesticides, inspection de champs traités) renseignées dans les questionnaires qui semblent coïncider avec l'excrétion de TTCA urinaire. C'est le cas pour les travailleurs T108 et T109. Enfin, pour deux travailleurs (T101 et T106), le premier pic d'excrétion du TTCA pourrait s'expliquer par l'application initiale de captane, mais leur deuxième pic d'excrétion du TTCA est très probablement dû à une exposition secondaire (**Figure 4.3**, **Figure 4.4**). Les travailleurs, excepté le travailleur T109 (une cigarette le premier

jour), ne sont pas fumeurs pendant la période de suivi. Ainsi, la présence de pics d'excrétion du TTCA ne peut s'expliquer par une exposition au carbone de disulfure présent dans la fumée de cigarette (Alwis et al., 2012). La source de TTCA dans les urines de travailleurs semble donc venir exclusivement d'une exposition à un pesticide contenant du captane. D'autres informations peuvent venir compléter ou expliquer ces profils d'excrétion urinaire, notamment en étudiant la façon dont les travailleurs se sont protégés lors de l'application ou la préparation du captane.

#### **4.3.2.1 Équipements de protection individuelle et profils d'excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs agricoles**

Les équipements de protection individuelle portés par les travailleurs lors de l'exposition au captane ou lors d'autres activités sont présentées dans le **Tableau 4.3**. Lors de l'application du pesticide, la majorité des travailleurs ont utilisé un tracteur avec cabine. Seul un travailleur a appliqué le captane avec un tracteur sans cabine (T112). Ce travailleur s'est cependant protégé lors de l'application du pesticide avec un demi-masque avec filtre et des gants en caoutchouc. Pendant la préparation et la manipulation du pesticide, le travailleur T112 ne semble pas s'être protégé avec un masque ou des gants, tout comme le travailleur T109. Six applicateurs sur huit utilisent des gants en caoutchouc pendant la préparation (T101, T106, T106b-E2, T106b-E5, T113) ou l'application (T112) du captane. Cinq travailleurs sur huit ont utilisé un demi-masque avec filtre pendant la préparation (T106, T106b-E2, T106b-E5, T113) ou l'application (T112) de captane. Le travailleur T108 est l'unique travailleur ayant utilisé un casque complet avec filtre durant la préparation et le nettoyage. De plus, seulement deux applicateurs ont utilisé des lunettes lors de la préparation du captane (T113) ou d'un autre pesticide (T108). Concernant les chaussures, tous les travailleurs ont utilisé des chaussures fermées incluant les bottes en cuir ou les bottes en caoutchouc durant la préparation ou l'application de captane. Majoritairement, les travailleurs ont utilisé des vêtements à manches longues et des pantalons longs pendant la préparation et l'application de captane (**Figure 4.4**). Seul un applicateur a utilisé un imperméable pour la préparation et l'application du captane (T112). Le travailleur T113 a utilisé une chienne de travail (recouvrant une partie du corps) pour la préparation du captane. Le travailleur T106 s'est moins protégé les

bras (manches courtes) lors de l'application du captane par rapport à la préparation du captane (manches longues).

**Tableau 4.3** Informations auto-rapportées des travailleurs sur les équipements de protection portés lors des activités de préparation, d'application de pesticides, de nettoyage des équipements ou d'inspection des champs traités

| Identifiant            | Jour <sup>a</sup> | Outils pour l'application | Masque   | Gants et lunette   | Chapeau, vêtements et chaussures   |
|------------------------|-------------------|---------------------------|--|--|--|
| T101<br>Figure 4.3     | 1                 | Tracteur avec cabine      | /  | (0 – 0,5h) Gants en caoutchouc : <b>P</b>  | (0 – 1,5h) Manches et pantalon longs, bottes en caoutchouc : <b>P, A</b>   |
| T106*<br>Figure 4.4    | 1                 | Tracteur avec cabine      | (1,75 – 2 h) Demi-masque avec filtre : <b>P</b><br><br>(18,5 – 20,75 h) Demi-masque avec filtre : <b>P</b> | (1,75 – 2 h) Gants en caoutchouc : <b>P</b><br><br>(18,5 – 20,75 h) Gants en caoutchouc : <b>P</b> | (1,75 – 2 h) Manches et pantalons longs, chaussures fermées, chapeau de tissu : <b>P</b><br><br>(2 – 3,25 h) Manches courtes, chaussures fermées, chapeau de tissu : <b>A</b><br><br>(18,5 – 20,75 h) Manches et pantalons longs, chaussures fermées, chapeau de tissu : <b>P</b><br><br>(18,5 – 20,75 h) Manches courtes, chaussures fermées, chapeau de tissu : <b>A</b><br><br>(18,25 – 18,5 h) Manches courtes et pantalon long, chaussures fermées, chapeau de tissu : <b>I</b> |
|                        | 2                 | Tracteur avec cabine      | (29,5 – 32,5 h) Demi-masque avec filtre : <b>P</b>   | (29,5 – 32,5 h) Gants en caoutchouc : <b>P</b>   | (23,5 – 25,5 h) Manches courtes et pantalon long, chaussures fermées, chapeau imperméable : <b>I</b><br><br>(29,5 – 32,5 h) Manches et pantalon longs, chaussures fermées, chapeau imperméable : <b>P, A</b>   |
| T106b-E2<br>Figure 4.5 | 1                 | Tracteur avec cabine      | (2,5 – 2,67 h) Demi-masque avec filtre : <b>P</b>  | (2,5 – 2,67 h) Gants en caoutchouc : <b>P</b>  | (2,5 – 3,5 h) Manches et pantalons longs, bottes de cuir, chapeau de tissu : <b>P, A</b>   |
| T106b-E5<br>Figure 4.6 | 1                 | Tracteur avec cabine      | (1 – 1,08 h) Demi-masque avec filtre : <b>P</b>  | (1 – 1,08 h) Gants en caoutchouc : <b>P</b>  | (1 – 1,5 h) Manches courtes, bottes de cuir, chapeau de tissu : <b>P, A</b>  |

|                      |   |                      |   |   |  |
|----------------------|---|----------------------|---|---|--|
| T108<br>Figure 4.7   | 1 | Tracteur avec cabine | (2 – 3,5 h)<br>Casque complet avec filtre : <b>P, N</b> | /   | (2 – 3,5 h) Manches et pantalons longs, bottes de cuir : <b>P, A, N</b>  |
|                      | 2 | Tracteur avec cabine | (26 – 27,5 h)<br>Casque complet avec filtre : <b>P</b>  | (26 – 27,5 h)<br>Lunette : <b>P</b>                       | (26 – 27,5 h) Manches et pantalons longs, bottes de cuir : <b>P</b><br><br>(26 – 27,5 h) Bottes de cuir : <b>A</b>   |
| T109*<br>Figure 4.8  | 1 | Tracteur avec cabine | /   | /   | (0 – 3,5 h) Manches et pantalons longs, bottes de cuir : <b>P, A</b><br><br>(17,5 – 22,5 h) Manches et pantalons longs, bottes de cuir : <b>P</b>              |
|                      | 2 | /                    | /   | /   | (43,5 – 45,75 h) Manches et pantalons longs, bottes de cuir : <b>P</b>   |
| T112<br>Figure 4.9   | 1 | Tracteur sans cabine | (1,17 – 2,5 h)<br>Demi-masque avec filtre : <b>A</b>    | (1,17 – 2,5 h)<br>Gants en caoutchouc : <b>A</b>          | (0,5 – 1 h) Imperméable, bottes en caoutchouc : <b>P</b><br><br>(1,17 – 2,5 h) Imperméable, manches longues, bottes en caoutchouc, chapeau de tissu : <b>A</b> |
| T113*<br>Figure 4.10 | 1 | Tracteur avec cabine | (0 – 0,25 h)<br>Demi-masque avec filtre : <b>P</b>      | (0 – 0,25 h)<br>Gants en caoutchouc et lunette : <b>P</b> | (0 – 0,25 h) Chienne, Manches et Pantalon longs, bottes en caoutchouc : <b>P</b>   |

<sup>a</sup>Jour débutant par l'exposition initiale au captane, J1= 0 – 24 heures, J2= 24 – 48 heures, J3 = 48 – 72 heures post-exposition

/ Travailleurs qui ne portaient pas ces équipements

\*Travailleurs qui n'ont pas renseigné les équipements pour le nettoyage (T106, T109), l'application (T113) et l'inspection (T106)

**P** : activité de préparation et de chargement du pesticide

**A** : activité d'application du pesticide

**N** : activité de nettoyage des équipements suite à l'application de pesticides

**I** : activité d'inspection des champs traités

Les données sur le port d'équipements de protection individuelle sont intéressantes pour expliquer certaines expositions au captane chez ces travailleurs. Notamment, le travailleur T112, est le seul n'ayant pas utilisé un tracteur avec cabine. Chez ce travailleur, le TTCA est détecté 10 heures après l'application du captane. Ce pic pourrait s'expliquer par une exposition lors de l'application, étant donné qu'il n'était pas protégé par une cabine. La majorité de ces travailleurs ont utilisé des masques avec filtres durant la préparation et avaient une cabine pour protection lors

de l'application. Ainsi l'absorption par la voie respiratoire du captane lors de la préparation ou l'application du captane semble peu probable pour la majorité de ces travailleurs agricoles.

#### 4.3.2.2 Hygiène au travail et profils d'excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs agricoles

Les conditions d'hygiène au travail sont présentées dans le **Tableau 4.4**. À la différence du tableau sur les équipements de protection individuelle (**Tableau 4.3**), les jours ne débutent pas par l'exposition initiale au captane. Ces données peuvent expliquer certaines expositions secondaires surtout chez les travailleurs où l'exposition initiale au captane, par l'application, n'explique les profils d'excrétion urinaire du TTCA.

**Tableau 4.4** Hygiène au travail suite à l'exposition des travailleurs agricoles au captane lors de l'application

|                 | Jour*  | Hygiène des mains   | Changement des vêtements de travail   | Lavage vêtements de travail                    | Hygiène corporel  |
|-----------------|--------|---|---|--|---|
| <b>T101</b>     | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements changés en fin de soirée au domicile  | Vêtements non lavés et réutilisés de la veille | Douche en fin de journée  |
| <b>T106</b>     | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements changés sur le lieu de travail et enlevés directement en rentrant au domicile | Vêtements lavés en laveuse                     | Douche directement après l'exposition aux pesticides                      |
|                 | Jour 2 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements enlevés directement en rentrant au domicile                                   | Vêtements lavés en laveuse                     | Douche directement après l'exposition aux pesticides                      |
|                 | Jour 3 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements changés en fin de soirée au domicile  | Vêtements lavés en laveuse                     | Douche en fin de journée  |
| <b>T106b-E2</b> | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements enlevés directement en rentrant au domicile                                   | Vêtements lavés en laveuse                     | Douche directement après l'exposition aux pesticides et en fin de journée |

|                 |        |   |  |                            |                          |
|-----------------|--------|---|--|----------------------------|--------------------------|
| <b>T106b-E5</b> | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements enlevés directement en rentrant au domicile  | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
|                 | Jour 2 | Lavage des mains seulement avant de manger  | Vêtements changés en fin de soirée au domicile   | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
|                 | Jour 3 | Lavage des mains seulement avant de manger  | Vêtements changés en fin de soirée au domicile   | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
| <b>T108</b>     | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements enlevés directement en rentrant au domicile  | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
|                 | Jour 2 | Lavage des mains seulement avant de manger  | Vêtements enlevés directement au domicile  | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
|                 | Jour 3 | Pas de lavage des mains avant de manger   | /  | Vêtements non lavés        | Pas de douche            |
| <b>T109</b>     | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements changés sur le lieu de travail directement après exposition aux pesticides, puis en rentrant au domicile | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
|                 | Jour 2 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements changés sur le lieu de travail directement après exposition aux pesticides, puis en rentrant au domicile | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
|                 | Jour 3 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements enlevés directement en rentrant au domicile  | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
| <b>T112</b>     | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | Vêtements changés en fin de soirée au domicile   | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |
| <b>T113</b>     | Jour 1 | Lavage des mains directement après l'exposition aux pesticides et avant de manger | NS   | Vêtements lavés en laveuse | Douche en fin de journée |

\*Jour : ne débute pas par l'exposition initiale au captane

NS : contradiction, le travailleur a répondu oui sur toutes les questions concernant les changements de vêtements, sur le lieu de travail, à la maison, en fin de soirée.

/ : non reporté par le travailleur

La plupart des travailleurs ont indiqué se laver les mains avant de prendre leur repas, sauf pour le travailleur T108 lors du troisième jour (**Tableau 4.4**). Ils ont également indiqué se laver les mains directement après l'exposition aux pesticides, sauf au deuxième et troisième jour pour le travailleur T106b-E5 et T108. Majoritairement, les travailleurs ont indiqué prendre une douche en fin de soirée (T101, T106b-E5, T108, T109, T112, T113). Seuls les travailleurs T106 (jour 1 et 2) et T106b-E2 (jour 1) ont indiqué prendre une douche directement après l'exposition (préparation, application, inspection, nettoyage) aux pesticides. Concernant les habits de travail, le travailleur T101 a indiqué réutiliser les mêmes habits de travail que la veille. Les autres travailleurs ne réutilisent pas leurs habits de travail et les lavent à la laveuse. Pour la plupart des travailleurs, les vêtements de travail ont été changés directement en arrivant à leur domicile (T106, T106b-E2, T108, T109) après l'exposition initiale aux pesticides. Le travailleur T106 est le seul qui a laissé ses vêtements, ayant été utilisés pour l'application de captane, sur son lieu de travail avant de rentrer à son domicile.

Les travailleurs agricoles peuvent être exposés par contact cutané au captane lorsqu'ils reprennent leurs mêmes habits de travail sans les avoir lavés ou lorsque les mains ne sont pas lavées suite à l'application de captane. Beaucoup de ces travailleurs ont indiqué changer de vêtements seulement en rentrant à la maison, suite à une application de pesticides. Ils peuvent donc être exposés dans leur foyer suite au retrait de leur équipement surtout s'ils ne prennent pas de douche directement. Une contamination de la peau est alors possible lors de ces scénarios et peut potentiellement entraîner une absorption, par inadvertance (comportement main-bouche), par la voie orale de captane.

### **4.3.3 Reconstruction des doses absorbées et évaluation du risque**

D'après les données obtenues dans les profils d'excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs exposés au captane, certaines voies d'absorption ne semblent pas majoritaires. Même si la littérature s'accorde à dire que la voie cutanée est la voie principale d'exposition au captane, il ne semble pas que ce soit la principale voie d'absorption chez ces travailleurs. Pour beaucoup de travailleurs, l'élimination du TTCA est très rapide et ne peut pas refléter une absorption lente par la voie cutanée (Berthet, Bouchard et Vernez, 2012). C'est également ce qui a été conclu pour les

métabolites des pyréthriinoïdes dans l'étude de Bouchard et al. (2023). Le modèle toxicocinétique n'arrivait pas à simuler correctement des doses absorbées de lambda-cyhalothrine suite à une absorption cutanée chez ces mêmes travailleurs. C'était le cas tant au niveau des quantités qui devaient être absorbées pour obtenir les niveaux urinaires observés qu'au niveau des profils d'apparition rapides des métabolites dans l'urine (Bouchard et al., 2023, p. 69) .

La voie respiratoire pourrait être envisagée au vu profils urinaires et de la rapidité d'excrétion du TTCA, dans les profils urinaires. Cependant, les pics d'excrétion du TTCA aurait été visibles directement après la préparation ou l'application au captane ce qui n'est pas le cas sauf pour le travailleur T106. De plus, tous les travailleurs ont préparé le captane à l'extérieur, la plupart du temps avec un masque, ce qui rend minoritaire l'absorption par cette voie.

#### **4.3.3.1 Reconstruction des doses absorbées**

Le modèle toxicocinétique s'est seulement focalisé sur la voie orale comme principale voie d'exposition chez ces travailleurs. Dans le modèle de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012) sur le THPI, il ne semblait pas y avoir de stockage de ce métabolite dans les organes. Ce n'est pas le cas pour le TTCA (**Figure 3.3** et **Tableau 3.5**). Contrairement au THPI, le TTCA chez les volontaires ne s'éliminait pas aussi vite dans les urines que dans le sang. Ceci indique qu'entre le sang et les urines, un organe est capable de stocker temporairement le TTCA. Le seul organe envisageable pour le stockage est le rein. Ainsi un compartiment a été ajouté entre les urines et le sang dans le modèle conceptuel du TTCA comparativement à celui de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012). Les volontaires utilisés pour estimer les paramètres du modèle à partir de l'excrétion du TTCA sont les mêmes que dans l'étude de Berthet, Bouchard et Danuser (2012). L'équipe à l'époque, avait décidé de ne pas mentionner les résultats pour le TTCA. Ainsi, chez les volontaires (n = 4), après ingestion par voie orale de 1 mg/kg pc de captane, la moyenne du pourcentage de dose de captane retrouvée sous la forme de TTCA était de 2,5 % (données non montrées), après 96 heures tandis que le pourcentage sous forme de THPI était de 3,5 % (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012).

Suite à la résolution des équations différentielles de façon matricielle, amenant à la détermination des dix paramètres (**Figure 3.3** et **Tableau 3.5**), les doses absorbées de captane, pour

chaque travailleur, ont pu être reconstruites selon un scénario d'exposition par voie orale par inadvertance. Seul le travailleur T108 n'est pas représenté dû à une élimination trop rapide du TTCA dans ses urines (**Figure 4.7**). Les moyennes des doses absorbées reconstruites dans le **Tableau 4.5** proviennent des 1 000 ensembles de reconstruction, pour chaque travailleur, à chaque heure.

**Tableau 4.5** Moyennes des doses absorbées reconstruites de captane provenant des 1 000 ensemble de reconstruction, durant les trois jours suivant l'exposition au captane

| ID       | Moyenne des doses absorbées reconstruites en µg/kg pc/j<br>[Intervalle de confiance IC à 95 %] |   |   |   |
|----------|--|---|---|---|
|          | Pour un équivalent de collecte urinaire de 0-24h   | Pour un équivalent de collecte urinaire de 24-48h | Pour un équivalent de collecte urinaire de 48-72h | Pour un équivalent de collecte urinaire de 72-96h |
| T101     | 62<br>[59 - 66]  | 30<br>[28 - 32]                                   | 23<br>[22 - 24]                                   | -   |
| T106     | 32<br>[29 - 34]  | 4,9<br>[4,5 - 5,2]                                | 0<br>[0 - 0]                                      | -   |
| T106b-E2 | 86<br>[82 - 90]  | 5,0<br>[4,0 - 5,7]                                | 392<br>[379 - 405] *                              | -   |
| T106b-E5 | 0<br>[0 - 0]   | 11<br>[10 - 11]                                   | 0<br>[0 - 0]                                      | -   |
| T109     | 0,15<br>[0,01 - 0,29]  | 94<br>[87 - 100]                                  | 0<br>[0 - 0]                                      | 0<br>[0 - 0]                                      |
| T112     | 30<br>[28 - 32]  | 0<br>[0 - 0]                                      | 0<br>[0 - 0]                                      | -   |
| T113     | 9,3<br>[9,0 - 9,7]   | 11<br>[10 - 11]                                   | 139<br>[132 - 145]*                               | 415<br>[405 - 425] <sup>a*</sup>                  |

\*Surestimation probable causée par l'augmentation de l'excrétion de TTCA en fin de période de suivi

<sup>a</sup>72 -75 h

Les valeurs de doses absorbées prédites peuvent ainsi être comparées avec les valeurs toxicologiques de référence dérivées des études animales. Le *U.S. EPA* considère que la dose DJA (*ADI*) aiguë ingérée de captane ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg pc/jour (*U.S. EPA*, 2004). En considérant cette limite, nous pouvons voir d'après le **Tableau 4.5** que trois travailleurs peuvent potentiellement dépasser cette valeur toxicologique de référence dont le T106b-E2 (jour 3), le T109 (jour 2) et le T113 (jour 3 et 4) puisque l'intervalle de confiance à 95 % inclut une dose de captane absorbée supérieure ou égale à 100 µg/kg pc/jour. Pour le T113 et le T106b-E2, ce dépassement peut être lié à une limite du modèle biomathématique. En effet, lorsqu'on regarde les profils urinaires de ces deux travailleurs (**Figure 4.5** et **Figure 4.10**), on observe une augmentation de la quantité de TTCA excrétée à la fin de la période de suivi. Le modèle toxicocinétique n'est pas capable de prédire l'évolution temporelle de TTCA à la fin de la période de suivi (augmentation ou baisse de TTCA). Ces doses absorbées estimées sont donc à interpréter avec prudence. Pour les autres travailleurs, les moyennes de doses absorbées estimées ne dépassent pas la DJA (*ADI*) de 0,1 mg/kg pc/jour. L'étude de la EFSA et al. (2020) considère quant-à-elle que le niveau acceptable d'exposition pour un opérateur (*Acceptable Operator Exposure Level* ou *AOEL*) est de 0,25 mg/kg pc/jour. Dans ce cas-là, le T106b-E2 et le T113 dépassent toujours le niveau de référence mais l'intervalle de confiance (au risque alpha de 5 %) de la moyenne des doses absorbées estimées entre 24 et 48 heures du travailleur T109 ne dépasse plus le critère toxicologique *AOEL* de référence de l'EFSA (**Tableau 4.5**).

Il est possible de comparer les doses estimées absorbées de captane en représentant ces doses en probabilité de dépassement de la DJA (*ADI*) du *U.S. EPA*. La DJA (*ADI*) de 0,1 mg/kg pc/jour, fixée par le *U.S. EPA* est utilisée comme limite pour produire le **Tableau 4.6**. Pour calculer ce pourcentage de dépassement de la DJA (*ADI*), sur les 1 000 ensembles de doses absorbées estimées, il a été déterminé pour chaque jour combien de doses absorbées estimées de captane dépassaient les 100 µg/kg pc/jour de captane.

**Tableau 4.6** Probabilité de dépassement de la DJA (*ADI*), lors de la prédiction des 1 000 ensembles de reconstruction des doses absorbées pour chaque travailleur

| ID       | Probabilité de dépassement de la DJA ( <i>ADI</i> ) en % |   |   |   |
|----------|--|---|---|---|
|          | Pour un équivalent de collecte urinaire de 0-24h         | Pour un équivalent de collecte urinaire de 24-48h | Pour un équivalent de collecte urinaire de 48-72h | Pour un équivalent de collecte urinaire de 72-96h |
| T101     | 14   | 3   | 2   | -   |
| T106     | 4  | 0   | 0   | -   |
| T106b-E2 | 24   | 0   | 100*  | -   |
| T106b-E5 | 0  | 0   | 0   | -   |
| T109     | 0  | 28  | 0   | 0   |
| T112     | 3  | 0   | 0   | -   |
| T113     | 0  | 0   | 53*   | 100 <sup>a*</sup>                                 |

\*Surestimation probable causée par l'augmentation de l'excrétion de TTCA en fin de période de suivi

<sup>a</sup>72 -75 h

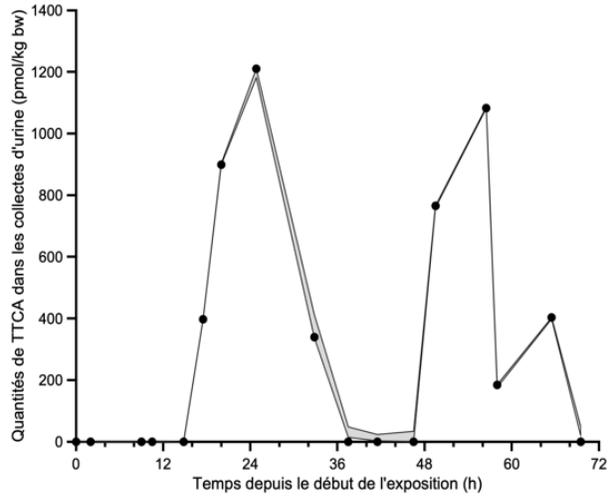
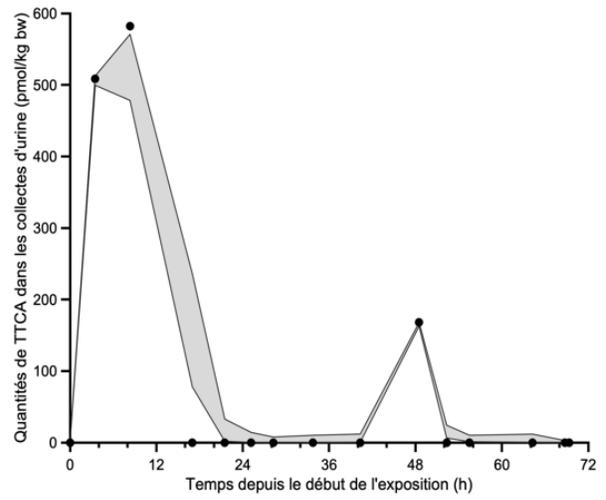
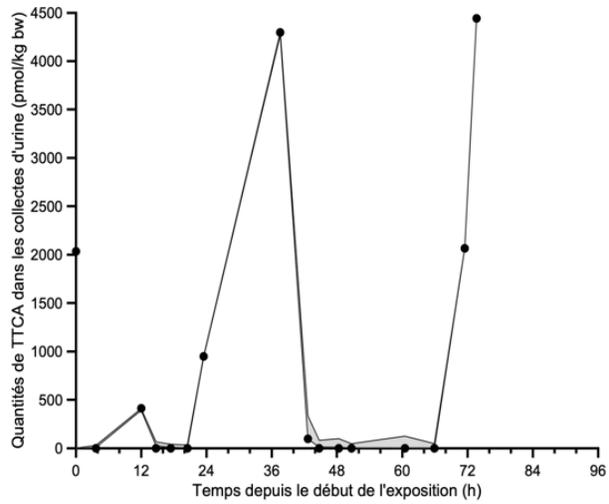
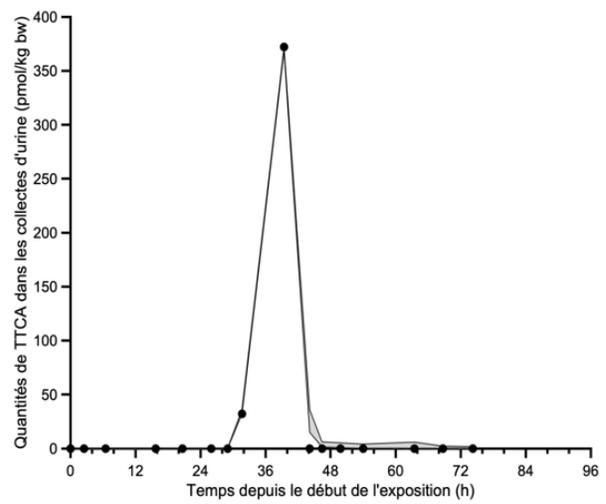
Ainsi, la probabilité de dépassement de la DJA (*ADI*) est inférieure à 1 pour la plupart des travailleurs. Comme évoqué précédemment, les travailleurs T106b-E2 et T113 ont une probabilité de dépassement élevée de la DJA (*ADI*) due à l'évolution temporelle du TTCA à la fin de la période de suivi. Le travailleur T106b-E5 est le seul possédant une probabilité de dépassement de la DJA (*ADI*) nulle pour le captane. Lorsque l'on compare ces données avec celles obtenues à partir du CFMP pour la lambda-cyhalothrine dans l'étude de Bouchard et al. (2023), on remarque que la probabilité de dépassement de la valeur toxicologique de référence pour la lambda-cyhalothrine est plus élevée pour les travailleurs T106b-E5 et le travailleur T101 que celle pour le captane. Ceci

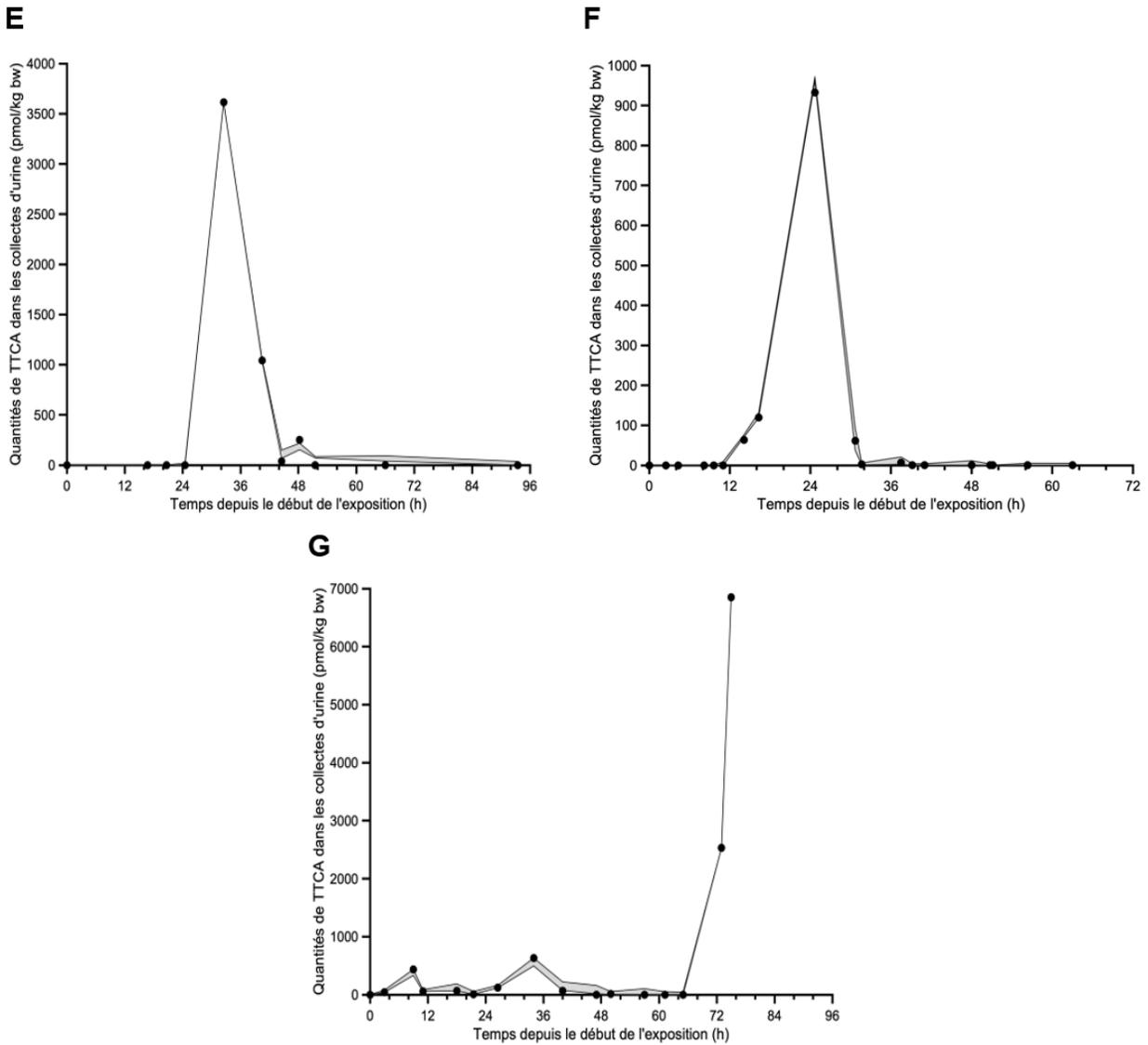
s'explique par l'*AOEL* de référence de la lambda-cyhalothrine qui est beaucoup plus faible que la *DJA (ADI)* référence du captane (0,00063 vs 0,10 mg/kg pc/j) (Bouchard et al., 2023, p. 115).

Les probabilités de dépassement de la valeur toxicologique de référence *DJA (ADI)*, dans le cas d'exposition au captane, chez ces travailleurs restent faibles voire nulles. Les travailleurs, au vu des questionnaires auto-rapportés, se sont pour la plupart bien protégés durant les événements de préparation, d'application de captane ou même de nettoyage (**Tableau 4.3**). Comme évoqué précédemment, ce sont des expositions secondaires, parfois non renseignées dans les questionnaires qui semblent être responsables de l'excrétion de TTCA dans les urines. On le voit particulièrement avec les travailleurs T106b-E5 et T109 qui, sur les 0 à 24 heures après application, n'ont quasiment pas absorbé de captane (**Figure 4.6, Tableau 4.5, Figure 4.8**).

#### **4.3.3.2 Ajustement des taux excrétés de TTCA simulés par le modèle toxicocinétique sur les données observées de travailleurs**

Le modèle toxicocinétique permet également d'estimer des quantités excrétées de TTCA et de comparer ces quantités à celles réellement observées chez les travailleurs. Ces données sont montrées sur la **Figure 4.11**. Elles ont été obtenues à la suite de la simulation de 1 000 données pour chaque point de collecte et pour chaque travailleur agricole, par la méthode de la minimisation des moindres carrés. D'après ces données, le modèle toxicocinétique avec une absorption par voie orale semble bien s'ajuster avec les données observées pour les travailleurs T101, T106b-E2, T106b-E5, T109, T112 et T113 (**Figure 4.11, A, C, D, E, F, G**). Pour ces travailleurs agricoles, l'erreur mesurée par la méthode de la minimisation des moindres carrés est de 5 à 10 %. Le travailleur T106 semble avoir un moins bon ajustement des données simulées aux données observées. Pour ce travailleur, l'erreur maximale mesurée est de 20 % entre les données observées et les données simulées.

**A****B****C****D**



**Figure 4.11** Quantités excrétées de TTCA provenant des 1 000 simulations ajustées aux données observées chez les travailleurs (A) T101, (B) T106, (C) T106b-E2, (D) T106b-E5, (E) T109, (F) T112, (G) T113. Les points ronds, noirs représentent les données observées des travailleurs à chaque collecte urinaire. Les deux courbes noires représentent le 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles des 1 000 données simulées à chaque point de collecte. La zone grisée représente les valeurs simulées entre ces deux percentiles.

Globalement, le modèle biomathématique prédit bien les quantités excrétées de TTCA dans les urines de ces travailleurs agricoles lors d'une exposition au captane par voie orale. Ceci conforte l'idée que la voie orale est une voie principale d'absorption par inadvertance chez ces travailleurs. Cette conclusion avait déjà été mise en avant par l'équipe de Bouchard et al. (2023), dans l'exposition de ces mêmes travailleurs à la lambda-cyhalothrine. Les simulations du modèle pour le CFMP s'ajustaient aux données observées avec une erreur maximale de 5 % pour les travailleurs T101, T103, T106, T106b-E2 et E5 et T108 en considérant une exposition principalement par voie orale (Bouchard et al., 2023). Concernant le travailleur T106, il est possible que la voie principale d'absorption de captane de ce travailleur ne soit pas la voie orale. On peut le constater directement en regardant son profil d'excrétion urinaire (**Figure 4.4**). Le travailleur agricole présente un pic d'excrétion de TTCA qui se manifeste dès l'application du captane. La quantité de TTCA s'élimine rapidement, ce qui ne semble pas convenir à une absorption par voie cutanée. Ainsi, une absorption par les voies respiratoires de captane chez ce travailleur semble très probable.

## Chapitre 5 – Discussion

### 5.1 Discussion générale sur l'exposition des travailleurs agricoles au captane

#### 5.1.1 Évolution temporelle des métabolites du captane dans les urines de travailleurs agricoles exposés au captane

Les informations obtenues dans cette étude permettent d'alimenter les données en biosurveillance de l'exposition du captane au Québec. À la différence de beaucoup d'articles scientifiques sur la biosurveillance de l'exposition du captane, cette étude s'est focalisée sur un autre métabolite, le TTCA. Une étude de biosurveillance de van Welie et al. (1991) a permis d'étudier les concentrations de TTCA et de THPI dans les urines de travailleurs (applicateurs de captane) après le quart de travail. Dans notre étude, suite à une exposition au captane via la préparation et l'application de captane, la moyenne de TTCA retrouvée dans les urines était de  $30,0 \pm 36,1$   $\mu\text{mol/mol}$  de créatinine (**Tableau S2**), 24 heures après l'exposition initiale, dans tout le groupe de travailleurs agricoles. Dans l'étude de van Welie et al. (1991), la moyenne de TTCA excrétée dans les urines était de  $152 \pm 84$   $\mu\text{mol/mol}$  créatinine après le quart de travail. La moyenne de TTCA semble beaucoup plus élevée dans l'étude de van Welie (1991) que dans la nôtre. Cependant, ceci peut s'expliquer par une limite de détection du TTCA élevée de 110  $\mu\text{g/L}$  dans leur étude. Ainsi, leur méthode analytique n'était pas capable de détecter de faibles concentrations de TTCA. En 1991, les outils analytiques n'étaient pas aussi performants qu'aujourd'hui. De plus, dans cette étude, ils n'ont prélevé qu'une urine ponctuelle à la fin du quart de travail, ce qui peut avoir tendance à surestimer la quantité de métabolites dans les urines (Berthet, Heredia-Ortiz, et al., 2012; van Welie et al., 1991). Dans l'étude de van Welie et al. (1991), le groupe de travailleurs a été comparé à un groupe non exposé au captane. Les auteurs n'ont pas réussi à détecter du TTCA dans les urines du groupe contrôle comparativement aux applicateurs. Les auteurs ne précisent pas si certaines quantités de TTCA retrouvées dans les urines d'applicateurs étaient sous la limite de détection. Ils n'indiquent pas non plus comment étaient protégés les travailleurs durant

l'application du captane. Ces paramètres pourraient influencer la quantité moyenne de TTCA retrouvées dans les urines de ces applicateurs (van Welie et al., 1991).

La moyenne de TTCA durant les premiers 24 heures suivant l'application de captane est faible pour les travailleurs cultivant la fraise. L'exposition initiale au captane, par l'application, n'explique donc pas les concentrations excrétées de TTCA dans les urines. Pour beaucoup de travailleurs les niveaux de TTCA dans les urines sont faibles (T113) voire nuls (T108, T106b-E5, T109) entre 0 et 24 heures après l'application du captane, d'où l'écart-type élevé de TTCA dans notre moyenne (**Tableau S2**). Krieger et Thongsinthusak (1993) ont également étudié l'évolution temporelle du TTCA dans les urines humaines mais chez des volontaires dont les conditions d'exposition étaient contrôlées. Leur étude a cependant permis de comprendre l'élimination du TTCA sur 72 heures après une ingestion de captane par voie orale (Krieger et Thongsinthusak, 1993). Pour certains des travailleurs agricoles (T101, T108, T109, T112), l'excrétion urinaire de TTCA ressemblait aux profils d'excrétion urinaire des volontaires dans l'étude de Krieger et Thongsinthusak (1993).

Cette étude montre la nécessité d'utiliser comme outils des profils d'excrétion urinaire des métabolites du captane pour expliquer l'exposition individuelle des travailleurs agricoles. Le fait de récupérer chaque miction urinaire durant la période de suivi, contrairement à des urines ponctuelles, permet d'associer de façon plus fiable un scénario d'exposition avec l'excrétion de TTCA dans les urines. De plus, certaines mictions urinaires des travailleurs agricoles avaient des concentrations de TTCA en dessous de la limite de détection. Ceci montre l'importance de récupérer séparément toutes les mictions urinaires sur la période de suivi d'un travailleur pour avoir un vrai portrait de l'évolution temporelle des métabolites du captane. Ceci peut expliquer également pourquoi certaines études de biosurveillance de l'exposition (Galea et al., 2015b; Pirard et al., 2020), utilisant une urine ponctuelle, n'étaient pas capables de détecter des métabolites du captane dans beaucoup de leurs échantillons. En conditions réelles d'exposition de travailleurs agricoles au captane, l'étude de Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012) est la seule étude, avec celle-ci ayant récupérée chaque miction urinaire de travailleur sur une période de suivi (**Tableau 1.1**).

L'excrétion urinaire du TTCA chez les travailleurs agricoles, cultivant la fraise, était très rapide. Ceci suppose que la voie cutanée est une voie d'absorption minoritaire chez ces travailleurs. La peau est une très bonne barrière qui limite l'absorption du captane comme l'ont démontré l'équipe de Berthet, Bouchard et Vernez (2012) chez des volontaires. La diffusion du captane à travers la peau est lente et ne reflète pas ce que nous avons trouvé chez ces travailleurs agricoles. L'étude de Berthet, Bouchard et Vernez (2012) a permis de montrer que 96 heures après une exposition par voie cutanée, seul 0,02 % de captane est retrouvé sous forme de THPI dans les urines tandis que seulement 0,15 % de captane est retrouvé sous forme de TTCA (données non montrées). Dans le cas d'une exposition par voie orale (1 mg/kg pc) chez des volontaires, c'est environ 2,5 % de captane qui est retrouvé sous forme de TTCA dans les urines après 96 heures (données non montrées). Au vu des concentrations de TTCA retrouvées dans les urines chez ces travailleurs agricoles, il faudrait qu'ils soient en contact par la peau avec une très grande quantité de captane et sur une longue période pour expliquer les profils d'excrétion urinaire. C'est également ce qui est supposé par Bouchard et al. (2023) pour l'exposition de ces travailleurs à la lambda-cyhalothrine. Les travailleurs peuvent cependant avoir été exposés avec du captane au niveau de leur main (pendant leur quart de travail ou au retour à leur domicile) et peuvent, à la suite d'un comportement main-bouche, absorber le captane par la voie orale. Ce scénario d'exposition et d'absorption par inadvertance est également supposé dans une étude de Côté et Bouchard (2018) évaluant avec un modèle toxicocinétique l'exposition de travailleurs agricoles à la cyperméthrine et à la perméthrine.

Le TTCA n'est pas un métabolite qui est spécifique au captane, contrairement au THPI (spécifique des phtalimides). On pourrait se demander si une exposition au carbone de disulfure n'influe pas sur les quantités de TTCA retrouvées dans les urines de travailleurs. Le carbone de disulfure est un solvant beaucoup utilisé en industrie (Ghittori et al., 1998). C'est un composé organique volatil qui peut se retrouver dans la fumée de cigarette (Alwis et al., 2012). Parmi tous les travailleurs et durant les trois jours suivant l'exposition au captane, aucun travailleur n'a fumé de cigarettes, à part le T109 (au jour 1). De plus, l'étude de Alwis et al. (2012) n'a pas montré de différence significative (avec une erreur alpha de 5 %) dans les concentrations de TTCA urinaires entre fumeurs et non-fumeurs. Ceci conforte l'idée que les quantités de TTCA détectées dans les

urines de ces travailleurs agricoles sont principalement dues à l'exposition au captane et non au carbone de disulfure, sauf pour le travailleur T109.

Les profils d'excrétion urinaire, pour chaque travailleur agricole, ont été ajustés pour la créatinine urinaire et la densité urinaire. Il ne semble pas y avoir eu de changements visuels sur l'évolution temporelle du TTCA urinaire entre ces deux ajustements. Le travailleur T113 a cependant une évolution temporelle du TTCA ajustée pour la densité urinaire ( $\mu\text{mol}/\text{SU}$ ) qui semble mieux s'apparenter au taux d'excrétion urinaire ( $\text{pmol}/\text{kg pc}/\text{h}$ ) (données non montrées). Dans l'étude de Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012, p. 822), dans le cas de l'excrétion de THPI urinaire chez un travailleur appliquant le captane, le THPI évoluait dans le temps de la même façon après ajustement et sans ajustement pour la créatinine urinaire.

Dans cette étude, le THPI chez ces travailleurs agricoles n'a pu être quantifié de façon fiable comparativement au TTCA (**Figure S2**). Le contraire s'est produit dans l'étude de Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012) chez des travailleurs exposés au captane lors de l'application du captane ou lors de la récolte. Dans notre étude, le THPI quantifié dans les urines de travailleurs n'était pas cohérent avec les données obtenues dans la littérature. Notamment, les concentrations de THPI sont en général plus faibles que les concentrations de TTCA dans les urines humaines (Krieger et Dinoff, 2000; van Welie et al., 1991). Dans cette étude (**Figure S2**), les travailleurs T106b-E5 et T106 avaient des concentrations maximales de THPI d'environ  $450 \mu\text{mol}/\text{mL}$  et  $800 \mu\text{mol}/\text{mol}$  de créatinine respectivement. Aucune des études de biosurveillance n'a atteint des niveaux aussi élevés de THPI dans les urines (**Tableau 1.1**). Nous avons également remarqué, comme van Welie et al. (1991) que le TTCA n'était pas détecté dans certains profils pour lesquels le THPI l'était (données non montrées). Ceci a été observé chez les travailleurs T103b, T102 et T105 (données non présentées). Les résultats d'analyse du THPI, n'ont par conséquent, pas été rapportés.

### **5.1.2 Hygiène au travail et équipements de protection : facteurs influençant l'exposition des travailleurs agricoles au captane**

Dans nos résultats, nous avons vu que pour beaucoup de travailleurs agricoles, l'excrétion urinaire de TTCA ne semblait pas être liée à la période d'application du captane. C'est le cas pour

les travailleurs agricoles T101 (deuxième pic d'excrétion du TTCA), T106b-E2, T106b-E5, T108, T109 et T113. L'exposition au captane pour les travailleurs agricoles T109 et T108 peut s'expliquer par une exposition secondaire renseignée dans les questionnaires auto-rapportés. Pour les autres travailleurs, les questionnaires concernant les renseignements sur l'exposition (**Tableau 4.2**) n'ont pas permis d'expliquer les pics d'excrétion de TTCA (Travailleurs T101 (deuxième pic d'excrétion), T106b-E2, T106b-E5, T113). Ce phénomène a également été évoqué chez ces travailleurs dans l'exposition aux pyréthrinoïdes (Bouchard et al., 2023). Cette équipe supposait déjà une absorption via la voie orale par inadvertance (comportement main-bouche) (Bouchard et al., 2023, p. 2,3). Dans la littérature, la voie d'exposition majoritaire est la voie cutanée (Berthet, 2011; Bureau et al., 2022; Damalas et Koutroubas, 2016; de Cock et al., 1995; Stevens et Davis, 1981; Willenbockel et al., 2022). L'étude de Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012) a montré, à l'aide d'un modèle toxicocinétique que l'absorption par voie cutanée était le scénario le plus probable dans l'exposition de travailleurs agricoles au captane. Cependant, la voie d'exposition principale peut différer de la voie d'absorption lors d'un scénario d'exposition, comme cela est supposé dans notre étude (contamination cutanée puis absorption par voie orale lors d'un comportement main-bouche).

Nous avons compilé les données sur l'hygiène de travail et sur les équipements de protection portés lors des différentes activités des travailleurs agricoles. Certains comportements peuvent influencer l'exposition au captane. La première étape était de renseigner tous les équipements de protection qu'ont porté les travailleurs agricoles pendant la préparation, l'application de captane, le nettoyage et l'inspection, comme ce fut le cas pour l'étude de Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012). Les travailleurs se sont majoritairement plus protégés pendant la préparation du pesticide que pendant l'application (sauf le travailleur T112). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'ils se sentent protégés par leur cabine sur le tracteur lors de l'application. Le travailleur T112 est un des seuls travailleurs avec le T106 dont les profils d'excrétion urinaire du TTCA peuvent s'expliquer par la tâche d'application de captane. Le travailleur T112 est le seul qui épand du captane à l'aide d'un tracteur sans cabine, et se retrouve donc plus exposé que les autres travailleurs au pesticide. D'autres comportements peuvent expliquer l'exposition des travailleurs agricoles dont notamment leur hygiène au travail et en rentrant du quart de travail. Ces données

avaient déjà fait l'objet d'une étude par Hines et al. (2007). Dans notre étude, les travailleurs se lavaient tous les mains avant de manger et après avoir appliqué les pesticides au jour 1 (**Tableau 4.4**) contrairement à ce qui a été obtenu chez Hines et al. (2007). Dans leur étude, les applicateurs ne se lavaient pas les mains après la préparation du captane dans 77 % des 144 jours d'études (Hines et al., 2007, p. 216).

Une autre source d'exposition qui mérite de l'attention est le fait que beaucoup de travailleurs agricoles ne laissent pas leurs vêtements potentiellement contaminés au travail (sauf le T109 et le T106). Pour la plupart, il ne l'enlève qu'en rentrant à leur domicile. La contamination peut alors s'effectuer lorsqu'ils enlèvent leurs vêtements (contamination par inadvertance des mains). De plus, la majorité des travailleurs (sauf le T106, T106b-E2 et le T113) ne prenaient une douche que le soir et non directement après l'exposition au pesticide. Ces comportements peuvent potentiellement expliquer certains profils d'excrétion urinaire chez ces travailleurs agricoles. Cette conclusion reste néanmoins une supposition puisque qu'aucune données environnementales (ou exposition externe) n'a été déterminée dans cette étude.

### **5.1.3 Évaluation du risque par le modèle toxicocinétique**

Le modèle toxicocinétique, dans cette étude est le premier modèle ayant utilisé les données de TTCA pour reproduire les doses absorbées estimées de captane chez les travailleurs agricoles, selon une absorption par la voie orale. Dans le modèle de Heredia-Ortiz et Bouchard (2012), les trois voies d'exposition ont été étudiées (voie orale, cutanée et respiratoire). Avec ce modèle, Berthet, Heredia-Ortiz, et al. (2012) ont pu déterminer que les données simulées s'ajustaient mieux aux données observées chez deux arboriculteurs suisses effectuant des tâches d'application et de récolte pour une absorption par voie cutanée.

Dans notre étude, les données simulées par la modélisation s'ajustaient bien aux données observées pour un scénario d'exposition par voie orale au captane pour tous les travailleurs sauf le T106 (**Figure 4.11 B**). Dans le cas du travailleur T106, il est probable qu'il soit exposé majoritairement par la voie respiratoire au captane. Il est difficile de l'expliquer via les

questionnaires auto-administrés, puisque lors de la préparation des pesticides ce travailleur portait un demi-masque avec filtre comme beaucoup d'autres travailleurs.

Le modèle toxicocinétique a permis également d'estimer les doses absorbées de captane à chaque heure et pour chaque travailleur (sauf pour le travailleur T108), selon un scénario d'exposition par la voie orale. Actuellement, au vu des résultats, il ne semble pas y avoir de risque appréciable pour la santé suite à une exposition au captane pour les travailleurs T101, T106, T106b-E5, T109, T112. En effet, la probabilité de dépassement de la DJA (*ADI*), fixée à 0,1 mg de captane/kg pc/jour était inférieure à 1 pour la plupart des opérateurs sur les trois jours suivant l'exposition au captane. Concernant les résultats obtenus chez les travailleurs T113 et T106b-E2, la probabilité de dépassement de la DJA (*ADI*) est probablement dû à la limite du modèle toxicocinétique. Le risque appréciable évalué pour ces deux travailleurs est donc biaisé. Ceci nécessite une étude sur une période de suivi plus longue pour déterminer le temps que met le TTCA à s'éliminer de leurs urines.

## **5.2 Les limites de l'étude**

Plusieurs limites sont à souligner dans ce projet. Tout d'abord, dans la méthode d'analyse, les urines sont conservées depuis plus de 2 à 3 ans. Il y a une probabilité que les quantités urinaires de TTCA chez les travailleurs agricoles aient été sous-estimées. Alwis et al. (2012) ont notamment constaté que le TTCA avait diminué de 20 % dans leur échantillon après 5 épisodes de congélation-décongélation, et qu'il n'était pas stable sous 4 °C pendant une semaine. Cependant, les échantillons urinaires de ces travailleurs ont seulement été décongelés pour ce projet, ce qui limite cet effet dans les urines analysées.

Concernant le projet en général, plusieurs limites peuvent également être énoncées. Les travailleurs agricoles sont exposés à différents pesticides (dans l'alimentation et le milieu professionnel) autres que le captane durant leur période de suivi. Dans cette étude nous avons évalué l'exposition globale au captane et ceci de façon individuelle (Bopp et al., 2018; EFSA Scientific Committee et al., 2019). Nous ne pouvons pas déterminer si nous surévaluons ou sous-évaluons l'exposition de ces travailleurs agricoles étant donné la possibilité d'interaction du

captane et de ses biomarqueurs avec d'autres substances chimiques. Cependant, Bossou et al. (2022) n'ont pas identifié de variations dans les niveaux de métabolites de la lambda-cyhalothrine lors d'une coexposition avec le captane chez ces mêmes travailleurs agricoles.

De plus, l'exploration du TTCA comme biomarqueur de l'exposition non spécifique pour le captane peut être biaisé par une exposition au disulfure de carbone (Alwis et al., 2012; Song et al., 2022; Wei et al., 2016). Comme évoqué précédemment, nous retrouvons le carbone de disulfure principalement dans la fumée de cigarette. Or, les travailleurs agricoles de notre étude ne fument pas (excepté le travailleur T109 au jour 1) ce qui limite la confusion de l'origine du métabolite TTCA dans les urines de ces travailleurs agricoles.

Les questionnaires auto-rapportés peuvent entraîner des biais dans cette étude. Ils peuvent entraîner des biais d'information, comme le biais de rappel ou même des biais de mesure par la prévarication. En effet, certains agriculteurs peuvent omettre volontairement des informations sur leurs habitudes de vie qu'ils considèrent répréhensibles. Toutes les informations sur l'hygiène au travail peuvent donc être biaisées. Ceci peut alors impacter la validité interne de l'étude. Nous n'avons aucune donnée environnementale qui vient compléter les questionnaires auto-administrés des travailleurs agricoles. L'explication des expositions se fait majoritairement par supposition provenant des questionnaires auto-administrés. Les quantités de captane dans l'environnement pourraient être utiles pour confirmer les principales voies d'exposition des travailleurs agricoles, notamment pour documenter les résidus de captane sur les mains (étudier le comportement main-bouche).

Le modèle toxicocinétique comporte également des limites. Les paramètres du modèle peuvent être biaisés par le choix des volontaires dans l'évaluation de la toxicocinétique du captane. Cependant, la simulation de Monte Carlo, dans ce modèle, permet de produire 500 nouveaux ensembles paramétriques pour chaque paramètre et permet de diminuer la variabilité inter et intra personnelle que l'on pourrait avoir avec seulement quatre volontaires. L'autre problème rencontré est que les données chez les volontaires après une exposition par voie cutanée n'étaient pas exploitables pour le TTCA contrairement au THPI. Les données des volontaires suite à une exposition par voie orale pour le TTCA étaient également plus variables comparativement aux

données pour le THPI. Pour terminer, les doses absorbées de captane ne sont que des doses estimées à partir du modèle toxicocinétique. Les probabilités de dépassement de la DJA (*ADI*) sont inférieures à 1 dans cette étude pour la majorité des travailleurs, mais cela ne signifie pas que les travailleurs agricoles ne courent aucun risque. La DJA (*ADI*) n'est qu'un indicateur toxicologique extrapolé d'études animales et comporte lui aussi une incertitude.

### **5.3 Portée des résultats d'analyse**

Cette étude apporte de nouvelles connaissances sur l'exposition des travailleurs agricoles au captane. Elle démontre l'importance de l'utilisation des profils d'excrétion urinaire pour expliquer l'exposition individuelle des travailleurs agricoles. Ces informations peuvent aider dans les prises de décision quant à la réglementation du captane au Canada. Elle apporte le fait que l'absorption par voie orale du captane par inadvertance lors d'un comportement main-bouche n'est pas négligeable chez ces travailleurs. Elle évalue le risque de l'exposition au captane pour chaque travailleur agricole par comparaison avec un critère toxicologique (DJA ou *ADI*).

Pour la communauté scientifique, cette étude apporte une nouvelle méthode d'étude de l'exposition des travailleurs agricoles au captane, par l'analyse du métabolite TTCA. Elle met en lumière l'importance de récupérer pour toutes les mictions urinaires de façon individuelles pour associer un scénario d'exposition avec l'excrétion urinaire de métabolite du captane. Un nouveau modèle biomathématique a pu être produit à partir d'un métabolite qui est peu étudié comparativement au THPI. Ces outils peuvent être utilisés dans les futures études de biosurveillance.

Ces résultats vont être partagés avec le comité de suivi ayant servi pour le recrutement des travailleurs agricoles. Ce comité inclut différents partenaires communautaires dont les producteurs de fraises et de framboises du Québec. L'objectif est de partager les résultats avec les principaux concernés.

## 5.4 Ouverture sur de nouvelles perspectives de recherche

Les travaux de Bouchard et al. (2023) sur la même population ont permis d'étudier la coexposition d'un pyréthriinoïde, la lambda-cyhalothrine avec le captane. Ces recherches n'ont pas montré d'impact de la coexposition au captane sur les concentrations de biomarqueurs de l'exposition de la lambda-cyhalothrine (Bossou et al., 2022). Les études de biosurveillance tendent à évaluer l'exposition à différents pesticides en même temps pour prendre en compte toutes les interactions possibles avec les molécules endogènes ou entre les xénobiotiques (Galea et al., 2015a, 2015b). Il pourrait être intéressant de poursuivre les travaux de Bouchard et al. (2023), en étudiant la coexposition du captane avec plusieurs autres pesticides que ces travailleurs agricoles utilisent sur la même période de suivi (Roundup ®, Lumax ®, Intercept ®). Ceci donnerait un portrait complet de leur exposition. Il faudrait pouvoir développer une méthode qui permettent d'analyser tous les métabolites en même temps, puisque ce sont les objectifs des dernières études de biosurveillance de l'exposition (Galea et al., 2015b; Pirard et al., 2020).

De nouveau, notre étude s'est effectuée chez un petit nombre de travailleur agricole. Il serait intéressant de faire une étude avec un plus grand nombre de ces travailleurs, l'objectif étant de déterminer l'impact de différents facteurs sur l'exposition au captane, comme cela a été fait dans le projet de Bouchard et al. (2023) dans le cas d'une exposition de travailleurs agricoles à la lambda-cyhalothrine. Pour compléter les questionnaires auto-rapportées, il pourrait être intéressant de combiner des mesures environnementales avec la biosurveillance pour évaluer au mieux l'exposition des travailleurs agricoles. Il faudrait également pouvoir suivre un travailleur agricole durant une journée type de travail, pour récolter le plus d'informations sur des éventuelles expositions orales par inadvertance (comportement main-bouche, conditions dans lesquelles ils enlèvent leurs habits de travail).

Enfin, il pourrait être intéressant d'analyser d'autres biomarqueurs du captane comme le 3-OH-THPI ou le 5-OH-THPI, dans les urines de travailleurs et de les comparer au THPI et au TTCA. Aucune étude ne s'est intéressée à ces métabolites pour le moment dans le cas d'exposition au captane chez l'humain. Avec le développement des outils analytiques, il est possible que d'autres biomarqueurs du captane soient plus sensibles que le TTCA et le THPI.

## Chapitre 6 – Conclusion

Les travailleurs agricoles québécois représentent une population à risque dans l'exposition au captane. La plupart du temps, ce sont les applicateurs de ces pesticides qui sont les plus exposés. Dans cette étude, nous avons montré de manière qualitative que ce n'était pas forcément directement l'application du pesticide qui entraînait la détection de métabolites du captane dans les urines. En effet, le temps de latence entre l'application et la détection de métabolites urinaires est trop long pour l'expliquer par cette activité. Seulement deux applicateurs (T112 et T106) ont un profil d'excrétion urinaire du TTCA qui peut être lié à l'application. De plus, le travailleur T112 est le seul qui n'a pas utilisé de tracteur avec cabine et qui s'est moins protégé durant la préparation du captane. Les questionnaires auto-rapportés ont permis de constater que ces travailleurs portaient des équipements de protection individuelle lors des activités de préparation et d'application au captane. Les trois quarts de ces travailleurs portaient des masques ou des gants. L'exposition secondaire au captane peut être due à des comportements, ou à l'hygiène au travail entraînant une exposition par la voie cutanée et une absorption orale par inadvertance. Le fait de ne pas laisser son habit de travail sur son lieu de travail peut entraîner une source d'exposition secondaire au captane, chez ces travailleurs.

Ainsi les profils d'excrétion urinaire de métabolites du captane, comprenant chaque miction urinaire, durant une période de suivi, sont importants dans l'explication de l'exposition individuelle des travailleurs agricoles. Ils permettent de relier un scénario d'exposition, autre que l'application du captane avec l'excrétion de métabolites urinaires.

L'élimination du TTCA dans les urines de ces travailleurs agricoles cultivant la fraise est rapide, parfois en moins de 16 heures (T108, T106, T106b-E5). Les profils d'excrétion urinaire du TTCA, chez ces travailleurs, ont permis de supposer que la voie orale est la principale voie d'absorption du captane. À partir de cette supposition, un modèle toxicocinétique a pu être développé pour estimer les doses absorbées de captane durant les trois jours suivant l'exposition. Ces doses absorbées estimées ont permis une évaluation du risque des travailleurs agricoles en les comparant à une valeur toxicologique de référence, la DJA (*ADI*) de 0,1 mg/kg pc/jour. Seuls deux

travailleurs (T106b-E2 et T113), au troisième jour post-exposition, ont une probabilité de dépassement de la DJA (*ADI*) de 1. D'après ces résultats, l'exposition au captane chez la majorité de ces travailleurs agricoles ne semble pas poser de risques appréciables sur leur santé, par comparaison avec la DJA (*ADI*).

Ces données de biosurveillance de l'exposition sont importantes et peuvent aider à la décision pour de nouvelles réglementations sur le captane, au Canada via l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire.

## Références bibliographiques

- Alwis, K. U., Blount, B. C., Britt, A. S., Patel, D. et Ashley, D. L. (2012). Simultaneous analysis of 28 urinary VOC metabolites using ultra high performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry (UPLC-ESI/MSMS). *Analytica Chimica Acta*, 750, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.04.009>
- Amarnath, V., Amarnath, K., Graham, D. G., Qi, Q., Valentine, H., Zhang, J. et Valentine, W. M. (2001). Identification of a new urinary metabolite of carbon disulfide using an improved method for the determination of 2-thioxothiazolidine-4-carboxylic acid. *Chemical Research in Toxicology*, 14(9), 1277-1283. <https://doi.org/10.1021/tx010085x>
- Angerer, J., Ewers, U. et Wilhelm, M. (2007). Human biomonitoring: State of the art. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(3), 201-228. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.024>
- Apra, C., Colosio, C., Mammone, T., Minoia, C. et Maroni, M. (2002). Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods. *Journal of Chromatography B*, 769(2), 191-219. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00044-2](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00044-2)
- Arce, G. T., Gordon, E. B., Cohen, S. M. et Singh, P. (2010). Genetic toxicology of folpet and captan. *Critical Reviews in Toxicology*, 40(6), 546-574. <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.481663>
- ARLA. (2016). *Projet de décision de réévaluation : Captane* (publication n° H113-27/2016-13F-PDF). Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. [https://publications.gc.ca/collections/collection\\_2016/sc-hc/H113-27-2016-13-fra.pdf](https://publications.gc.ca/collections/collection_2016/sc-hc/H113-27-2016-13-fra.pdf)
- ARLA. (2018). *Décision de réévaluation, Captane et préparations commerciales connexes : Décision finale* (publication n° H113-28/2018-12F-PDF). Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada.

- Askenazi, D. J., Moore, J. F., Fineberg, N., Koralkar, R., Clevenger, S. et Sharer, J. D. (2014). Comparison of Methods, Storage Conditions, and Time to Analysis of Serum and Urine Creatinine Measured from Microsamples by Liquid Chromatography Mass Spectrometry (LC/MS) vs. Jaffe. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(5), 405-408. <https://doi.org/10.1002/jcla.21701>
- Aylward, L. L., Hays, S. M., Smolders, R., Koch, H. M., Cocker, J., Jones, K., Warren, N., Levy, L. et Bevan, R. (2014). Sources of Variability in Biomarker Concentrations. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 17(1), 45-61. <https://doi.org/10.1080/10937404.2013.864250>
- Barr, D. B. et Needham, L. L. (2002). Analytical methods for biological monitoring of exposure to pesticides: a review. *Journal of Chromatography B*, 778(1), 5-29. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00035-1](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00035-1)
- Barr, D. B., Wilder, L. C., Caudill, S. P., Gonzalez, A. J., Needham, L. L. et Pirkle, J. L. (2005). Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements. *Environmental health perspectives*, 113(2), 192-200. <https://doi.org/10.1289/ehp.7337>
- Barro, A. (2022). *Évaluation de différents sels et extraits d'essences forestières pour lutter contre les maladies de la feuille et du fruit chez le fraisier* [mémoire de maîtrise, Université de Laval]. <https://corpus.ulaval.ca/server/api/core/bitstreams/daac8834-5233-4a88-b4f7-1da2911590b5/content>
- Berthet, A. (2011). *Développement d'outils de surveillance biologique pour l'évaluation des risques à la santé des travailleurs en arboriculture et en viticulture exposés aux fongicides* [thèse de doctorat, Université de Montréal, Université de Lausanne]. [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/5004/Aurelie\\_Berthet\\_2011\\_these.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/5004/Aurelie_Berthet_2011_these.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

- Berthet, A., Bouchard, M. et Danuser, B. (2012). Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in orally exposed volunteers. *J Appl Toxicol*, 32(3), 194-201. <https://doi.org/10.1002/jat.1653>
- Berthet, A., Bouchard, M., Schüpfer, P., Vernez, D., Danuser, B. et Huynh, C. K. (2011). Liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC/APCI-MS/MS) methods for the quantification of captan and folpet phthalimide metabolites in human plasma and urine. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 399(6), 2243-2255. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4601-z>
- Berthet, A., Bouchard, M. et Vernez, D. (2012). Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in dermally exposed volunteers. *Journal of Applied Toxicology*, 32(3), 202-209. <https://doi.org/10.1002/jat.1659>
- Berthet, A., Heredia-Ortiz, R., Vernez, D., Danuser, B. et Bouchard, M. (2012). A Detailed Urinary Excretion Time Course Study of Captan and Folpet Biomarkers in Workers for the Estimation of Dose, Main Route-of-Entry and Most Appropriate Sampling and Analysis Strategies. *The Annals of Occupational Hygiene*, 56(7), 815-828. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes011>
- Bertomeu-Sánchez, J. R. (2019). Introduction. Pesticides: past and present. *HoST-Journal of History of Science and Technology*, 13(1), 1-27. <https://doi.org/10.2478/host-2019-0001>
- Bevan, R., Brown, T., Matthies, F., Sams, C., Jones, K., Hanlon, J. et La Vedrine, M. (2017). *Human biomonitoring data collection from occupational exposure to pesticides* (publication n° 2397-8325). European Food Safety Authority. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2017.EN-1185>
- Bhat, V. S., Cohen, S. M., Gordon, E. B., Wood, C. E., Cullen, J. M., Harris, M. A., Proctor, D. M. et Thompson, C. M. (2020). An adverse outcome pathway for small intestinal tumors in mice involving chronic cytotoxicity and regenerative hyperplasia: a case study with

hexavalent chromium, captan, and folpet. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(8), 685-706.  
<https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1823934>

Bopp, S. K., Barouki, R., Brack, W., Dalla Costa, S., Dorne, J.-L. C. M., Drakvik, P. E., Faust, M., Karjalainen, T. K., Kephelopoulos, S., van Klaveren, J., Kolossa-Gehring, M., Kortenkamp, A., Lebret, E., Lettieri, T., Nørager, S., Rüegg, J., Tarazona, J. V., Trier, X., van de Water, B., van Gils, J. et Bergman, Å. (2018). Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals. *Environment International*, 120, 544-562.  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.037>

Boran, H., Capkin, E., Altinok, I. et Terzi, E. (2012). Assessment of acute toxicity and histopathology of the fungicide captan in rainbow trout. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(3), 175-179. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.08.003>

Bossou, Y. M., Côté, J., Mahrouche, L., Mantha, M., El Majidi, N., Furtos, A. et Bouchard, M. (2022). Excretion time courses of lambda-cyhalothrin metabolites in the urine of strawberry farmworkers and effect of coexposure with captan. *Archives of Toxicology*, 96(9), 2465-2486. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03310-5>

Bouchard, M., Bossou, M. et Côté, J. (2023). *Évaluation de l'impact de la coexposition sur les biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles (2016-0003)* (publication n° 978-2-89797-272-1). Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en Sécurité du travail. <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-1184-fr.pdf?v=2023-11-16>

Bureau, M., Béziat, B., Duporté, G., Bouchart, V., Lecluse, Y., Barron, E., Garrigou, A., Dévier, M.-H., Budzinski, H., Lebailly, P. et Baldi, I. (2022). Pesticide exposure of workers in apple growing in France. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 95(4), 811-823. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01810-y>

Carrieri, M., Trevisan, A. et Bartolucci, G. B. (2000). Adjustment to concentration-dilution of spot urine samples: correlation between specific gravity and creatinine. *International Archives*

of *Occupational and Environmental Health*, 74(1), 63-67.  
<https://doi.org/10.1007/s004200000190>

Chadha, V., Garg, U. et Alon, U. S. (2001). Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. *Pediatric Nephrology*, 16(4), 374-382.  
<https://doi.org/10.1007/s004670000551>

Chan, P. P. K., Kruger, C. L. et Hayes, A. W. (2014). Toxicity, Acute. Dans P. Wexler (dir.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (p. 617-625). Academic Press.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00069-5>

Clearwater, R. L., T.Martin et T. Hoppe. (2016). *Environmental sustainability of Canadian agriculture: Agri environmental indicator report series – Report #4* (publication n° A22-201/2016E-PDF). <https://oaresource.library.carleton.ca/wcl/2016/20160720/A22-201-2016-eng.pdf>

Cocker, J., Mason, H. J., Warren, N. D. et Cotton, R. J. (2011). Creatinine adjustment of biological monitoring results. *Occupational Medicine*, 61(5), 349-353.  
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqr084>

Costa, L. G. (2012). Toxic Effects of Pesticides. Dans Klaassen C.D. (dir.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, Eighth Edition*. McGraw-Hill  
<https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=958&sectionid=53483747>

Côté, J. et Bouchard, M. (2018). Dose reconstruction in workers exposed to two major pyrethroid pesticides and determination of biological reference values using a toxicokinetic model. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 28(6), 599-614.  
<https://doi.org/10.1038/s41370-017-0004-y>

Couch, R. C., Siegel, M. R. et Wyman Dorough, H. (1977). Fate of captan and folpet in rats and their effects on isolated liver nuclei. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 7(6), 547-558.  
[https://doi.org/10.1016/0048-3575\(77\)90048-7](https://doi.org/10.1016/0048-3575(77)90048-7)

- CRAAQ. (2010). *FRAISIER Guide de protection 2010* (publication n° EVE 017). Centre de Référence en Agriculture et Agroalimentaire du Québec. <https://www.agrireseau.net/petitsfruits/documents/EVE017.pdf>
- CRAAQ. (2019). *Guide traitements phytosanitaires FRAISIER* (publication n° PPTF0124-01PDF). Centre de Référence en Agriculture et Agroalimentaire du Québec. [https://www.agrireseau.net/documents/Document\\_105586.pdf?fbclid=IwAR1X0M68GaXUqzmmzPbJYG5ItQtY5h0YzL5GxhkoZufZDtFsawI-3H3jmQws](https://www.agrireseau.net/documents/Document_105586.pdf?fbclid=IwAR1X0M68GaXUqzmmzPbJYG5ItQtY5h0YzL5GxhkoZufZDtFsawI-3H3jmQws)
- Cutillas, V., Jesús, F., Ferrer, C. et Fernández-Alba, A. R. (2021). Overcoming difficulties in the evaluation of captan and folpet residues by supercritical fluid chromatography coupled to mass spectrometry. *Talanta*, 223, 121714. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121714>
- Damalas, C. A. et Koutroubas, S. D. (2016). Farmers' Exposure to Pesticides: Toxicity Types and Ways of Prevention. *Toxics*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.3390/toxics4010001>
- de Cock, J., Heederik, D., Boleij, J. S. M., Kromhout, H., Hoek, F., Wegh, H. et Ny, E. T. (1998). Exposure to Captan in Fruit Growing. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 59(3), 158-165. <https://doi.org/10.1080/15428119891010415>
- de Cock, J., Heederik, D., Hoek, F., Boleij, J. et Kromhout, H. (1995). Urinary excretion of tetrahydrophtalimide in fruit growers with dermal exposure to captan. *American Journal of Industrial Medicine*, 28(2), 245-256. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700280209>
- de Hoffmann, E. (1996). Tandem mass spectrometry: A primer. *Journal of Mass Spectrometry*, 31(2), 129-137. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9888\(199602\)31:2<129::AID-JMS305>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9888(199602)31:2<129::AID-JMS305>3.0.CO;2-T)
- DeBaun, J. R., Miaullis, J. B., Knarr, J., Mihailovski, A. et Menn, J. J. (1974). The Fate of N-Trichloro[14C]methylthio-4-cyclohexene-1,2-dicarboximide ([14C]Captan) in the Rat. *Xenobiotica*, 4(2), 101-119. <https://doi.org/10.3109/00498257409049350>

- Delanghe, J. R. et Speeckaert, M. M. (2011). Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? *NDT Plus*, 4(2), 83-86. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq211>
- Delatour, V., Lalelre, B., Dumont, G., Hattchouel, J.-M., Froissart, M., De Grave, J. et Vaslin-Reimann, S. (2011). Developpement d'une méthode de référence pour le dosage de la créatinine pour améliorer le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale. *REVUE FRANÇAISE DE MÉTROLOGIE* no, 26. <https://doi.org/10.1051/rfm/2011008>
- EFSA, Anastassiadou, M., Arena, M., Auteri, D., Brancato, A., Bura, L., Carrasco Cabrera, L., Chaideftou, E., Chiusolo, A., Crivellente, F., De Lentdecker, C., Egsmose, M., Fait, G., Greco, L., Ippolito, A., Istace, F., Jarrah, S., Kardassi, D., Leuschner, R., Lostia, A., Lythgo, C., Magrans, O., Mangas, I., Miron, I., Molnar, T., Padovani, L., Parra Morte, J. M., Pedersen, R., Reich, H., Santos, M., Sharp, R., Sturma, J., Szentes, C., Terron, A., Tiramani, M., Vagenende, B. et Villamar-Bouza, L. (2020). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance captan. *EFSA Journal*, 18. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6230>
- EFSA Scientific Committee, More, S. J., Bampidis, V., Benford, D., Bennekou, S. H., Bragard, C., Halldorsson, T. I., Hernández-Jerez, A. F., Koutsoumanis, K., Naegeli, H., Schlatter, J. R., Silano, V., Nielsen, S. S., Schrenk, D., Turck, D., Younes, M., Benfenati, E., Castle, L., Cedergreen, N., Hardy, A., Laskowski, R., Leblanc, J. C., Kortenkamp, A., Ragas, A., Posthuma, L., Svendsen, C., Solecki, R., Testai, E., Dujardin, B., Kass, G. E., Manini, P., Jeddi, M. Z., Dorne, J.-L. C. et Hogstrand, C. (2019). Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*, 17. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>
- EU Reference Laboratories for Residues of Pesticides Single Residue Methods. (2019). *Analysis of Captan, Folpet and their respective metabolites Phthalimide and Tetrahydrophthalimide via LC-MS/MS either directly or following hydrolysis*. European Commission. [www.eurl-pesticides.eu/library/docs/srm/EurlSrm\\_Observation\\_Captan\\_Folpet\\_LC-V1.pdf](http://www.eurl-pesticides.eu/library/docs/srm/EurlSrm_Observation_Captan_Folpet_LC-V1.pdf)

- Firlej, A., Ménard, É., Ostiguy, K., Tellier, S., Lacroix, C., Landry, G.-A., Thireau, C., Paré, J. et Villeneuve, X. (2022). *Affiche de production fruitière intégrée Fraises*. Institut de recherche et développement en agroenvironnement. <https://irda.blob.core.windows.net/media/6246/affiche-pfi-fraises-2021-print-v2.pdf>
- Firlej, A., Ménard, É., Ostiguy, K., Tellier, S., Lacroix, C., Landry, G.-A., Thireau, C., Paré, J. et Villeneuve, X. (2022). *Affiche de production fruitière intégrée Framboises*. Institut de recherche et développement en agroenvironnement. <https://irda.blob.core.windows.net/media/6245/affiche-pfi-framboise-2021-print-v2.pdf>
- Gagné, M. et Thibault, C. (2017). *Stratégie de biosurveillance au Québec: Etude de l'exposition de la population aux contaminants chimiques de l'environnement* (publication n° 978-2-550-77709-0 (PDF)). Institut national de santé publique du Québec. [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2219\\_strategie\\_biosurveillance.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2219_strategie_biosurveillance.pdf)
- Gagné, M. et Valecke, M. (2014a). *La biosurveillance des contaminants environnementaux au Québec: portrait, constats et recommandations pour l'implantation d'actions concertées* (publication n° 1927-0801). Institut national de santé publique du Québec. [http://old.inspq.qc.ca/Data/Sites/1/media/bise/articleprinc\\_publisher\\_sept2014\\_final.pdf](http://old.inspq.qc.ca/Data/Sites/1/media/bise/articleprinc_publisher_sept2014_final.pdf)
- Gagné, M. et Valcke, M. (2014b). *Réflexions sur l'élaboration d'une stratégie de biosurveillance en appui aux actions de santé publique au Québec*. (publication n° 978-2-550-71313-5 (PDF)). Institut national de santé publique du Québec. [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/1882\\_elaboration\\_strategie\\_biosurveillance.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/1882_elaboration_strategie_biosurveillance.pdf)
- Gagné, S. (2012). *Guide de prélèvement des échantillons biologiques : Guides et outils techniques de sensibilisation* (publication n° 978-2-89797-042-0). Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/T-25.pdf>

- Gaines, T. B. et Linder, R. E. (1986). Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7(2), 299-308. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(86\)90160-0](https://doi.org/10.1016/0272-0590(86)90160-0)
- Galea, K. S., MacCalman, L., Jones, K., Cocker, J., Teedon, P., Cherrie, J. W. et van Tongeren, M. (2015a). Comparison of residents' pesticide exposure with predictions obtained using the UK regulatory exposure assessment approach. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 73(2), 634-643. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.012>
- Galea, K. S., MacCalman, L., Jones, K., Cocker, J., Teedon, P., Cherrie, J. W. et van Tongeren, M. (2015b). Urinary biomarker concentrations of captan, chlormequat, chlorpyrifos and cypermethrin in UK adults and children living near agricultural land. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 25(6), 623-631. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.54>
- Ge, H., Chen, L., Su, Y., Jin, C. et Ge, R.-S. (2018). Effects of Folpet, Captan, and Captafol on Human Aromatase in JEG-3 Cells. *Pharmacology*, 102(1-2), 81-87. <https://doi.org/10.1159/000484171>
- Ghittori, S., Maestri, L., Contardi, I., Zadra, P., Marraccini, P. et Imbriani, M. (1998). Biological monitoring of workers exposed to carbon disulfide (CS<sub>2</sub>) in a viscose rayon fibers factory. *American Journal of Industrial Medicine*, 33(5), 478-484. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199805\)33:5<478::AID-AJIM7>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199805)33:5<478::AID-AJIM7>3.0.CO;2-O)
- Gordon, E. (2007). Captan: Transition from 'B2' to 'not likely'. How pesticide registrants affected the EPA Cancer Classification Update. *Journal of Applied Toxicology*, 27(5), 519-526. <https://doi.org/10.1002/jat.1265>
- Gordon, E. B. (2010). Captan and folpet. Dans *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (p. 1915-1949). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374367-1.00090-2>

- Gordon, E. B., Tali, E., Scott, M. et Michael, W. (2001). Measurement of the reaction between the fungicides captan or folpet and blood thiols. *Toxicology Methods*, 11(3), 209-223. <https://doi.org/10.1080/105172301316871617>
- Gouvernement du Canada. (2021). *Biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/contaminants-environnementaux/biosurveillance-humaine-substances-chimiques-environnement.html>
- Gouvernement du Québec. (2022). *Culture des fraises et des framboises* <https://www.quebec.ca/agriculture-environnement-et-ressources-naturelles/agriculture/industrie-agricole-au-quebec/productions-agricoles/culture-fraises-framboises#:~:text=Le%20Qu%C3%A9bec%20est%20la%201,%C3%A0%202%2C5%20millions%20%24.>
- Guo, Y. L., Wang, B. J., Lee, C. C. et Wang, J. D. (1996). Prevalence of dermatoses and skin sensitisation associated with use of pesticides in fruit farmers of southern Taiwan. *Occupational and Environmental Medicine*, 53(6), 427. <https://doi.org/10.1136/oem.53.6.427>
- Gupta, P. K. (2014). Chapter 24 - Herbicides and fungicides. Dans R. C. Gupta (dir.), *Biomarkers in Toxicology* (p. 409-431). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00024-5>
- Hays, S. M., Becker, R. A., Leung, H. W., Aylward, L. L. et Pyatt, D. W. (2007). Biomonitoring equivalents: A screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 47(1), 96-109. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.08.004>
- Heredia-Ortiz, R. et Bouchard, M. (2012). Toxicokinetic modeling of captan fungicide and its tetrahydrophthalimide biomarker of exposure in humans. *Toxicology Letters*, 213(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.09.023>

- Hines, C. J., Deddens, J. A., Coble, J. et Alavanja, M. C. (2007). Fungicide application practices and personal protective equipment use among orchard farmers in the agricultural health study. *J Agric Saf Health*, 13(2), 205-223. <https://doi.org/10.13031/2013.22620>
- Hines, C. J., Deddens, J. A., Jaycox, L. B., Andrews, R. N., Striley, C. A. et Alavanja, M. C. (2008). Captan exposure and evaluation of a pesticide exposure algorithm among orchard pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Annals of occupational hygiene*, 52(3), 153-166. <https://doi.org/10.1093/annhyg/men001>
- Hosten, A. O. (1990). BUN and Creatinine. Dans H. K. Walker, W. D. Hall et J. W. Hurst (dir.), *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Butterworths. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305/>
- Huntzinger, C. I., James, R. R., Bosch, J. et Kemp, W. P. (2008). Fungicide Tests on Adult Alfalfa Leafcutting Bees (Hymenoptera: Megachilidae). *Journal of Economic Entomology*, 101(4), 1088-1094. <https://doi.org/10.1093/jee/101.4.1088>
- IARC. (1983). *Miscellaneous Pesticides : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Volume 30* (publication n° 92-832-1530-3). International Agency for Research on Cancer. <https://publications.iarc.fr/publications/media/download/1578/ec61549eb4e8ed1491e9108a42cdf53c5c843ceb.pdf>
- IPCS et WHO. (2009). *Environmental Health Criteria 239, Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals*. The International Programme on Chemical Safety et World Health Organization. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43940/9789241572392\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43940/9789241572392_eng.pdf?sequence=1)
- Ismail, B. P. (2017). Basic Principles of Chromatography. Dans S. S. Nielsen (dir.), *Food Analysis* (p. 185-211). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45776-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45776-5_12)

- Iwasaki, J. M. et Hogendoorn, K. (2021). Non-insecticide pesticide impacts on bees: A review of methods and reported outcomes. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 314, 107423. <https://doi.org/10.1016/j.agee.2021.107423>
- Jiang, W., Hernandez, B., Richmond, D. et Yanga, N. (2017). Harvesters in strawberry fields: A literature review of pesticide exposure, an observation of their work activities, and a model for exposure prediction. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 27(4), 391-397. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.36>
- Jones, A. W. (2006). Urine as a Biological Specimen for Forensic Analysis of Alcohol and Variability in the Urine-to-Blood Relationship. *Toxicological Reviews*, 25(1), 15-35. <https://doi.org/10.2165/00139709-200625010-00002>
- Kim, K.-H., Kabir, E. et Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment*, 575, 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>
- Kittleson, A. R. (1953). Fungicides, Preparation and Some Properties of N-Trichloromethylthiotetrahydrophthalimide. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1(10), 677-679. <https://doi.org/10.1021/jf60010a006>
- Krieger, R. et Dinoff, T. (2000). Captan fungicide exposures of strawberry harvesters using THPI as a urinary biomarker. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 38(3), 398-403. <https://doi.org/10.1007/s002449910053>
- 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. <https://doi.org/10.3109/01480549309031997>
- Kuang, H., Li, Y., Jiang, W., Wu, P., Tan, J., Zhang, H., Pang, Q., Ma, S., An, T. et Fan, R. (2019). Simultaneous determination of urinary 31 metabolites of VOCs, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, and trans-3'-hydroxycotinine by UPLC-MS/MS: 13C- and 15N-labeled

isotoped internal standards are more effective on reduction of matrix effect. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(29), 7841-7855. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-02202-5>

Kuepfer, L., Niederal, C., Wendl, T., Schlender, J.-F., Willmann, S., Lippert, J., Block, M., Eissing, T. et Teutonico, D. (2016). Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 5(10), 516-531. <https://doi.org/10.1002/psp4.12134>

Kumar, D., Sinha, S. N., Rajendra, S. et Sharma, K. (2023). Assessing farmer's exposure to pesticides and the risk for non-communicable diseases: A biomonitoring study. *Science of The Total Environment*, 891, 164429. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164429>

Leong, W.-H., Teh, S.-Y., Hossain, M. M., Nadarajaw, T., Zabidi-Hussin, Z., Chin, S.-Y., Lai, K.-S. et Lim, S.-H. E. (2020). Application, monitoring and adverse effects in pesticide use: The importance of reinforcement of Good Agricultural Practices (GAPs). *Journal of Environmental Management*, 260, 109987. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109987>

London, L., Coggon, D., Moretto, A., Westerholm, P., Wilks, M. F. et Colosio, C. (2010). The ethics of human volunteer studies involving experimental exposure to pesticides: unanswered dilemmas. *Environmental Health*, 9(1), 50. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-50>

López-Gálvez, N., Wagoner, R., Quirós-Alcalá, L., Ornelas Van Horne, Y., Furlong, M., Avila, E. g. et Beamer, P. (2019). Systematic literature review of the take-home route of pesticide exposure via biomonitoring and environmental monitoring. *International journal of environmental research and public health*, 16(12), 2177. <https://doi.org/10.3390/ijerph16122177>

MAAARO. (2021). *Guide de protection des petits fruits* (publication n° 360B-F). Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation et des Affaires rurales. <http://omafra.gov.on.ca/french/crops/pub360/pub360B.pdf>

- Maddy, K. T., Krieger, R. I., O'Connell, L., Bisbiglia, M. et Margetich, S. (1988). Use of Biological Monitoring Data from Pesticide Users in Making Pesticide Regulatory Decisions in California. Dans *Biological Monitoring for Pesticide Exposure* (vol. 382, p. 338-353). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/bk-1988-0382.ch02610.1021/bk-1988-0382.ch026>
- MAPAQ. (2019). *Portrait-diagnostic sectoriel de l'industrie de la fraise et de la framboise au Québec* Ministère de l'Agriculture des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec. [https://www.mapaq.gouv.qc.ca/fr/Publications/Portraitdiagnostic-sectorielfraises\\_framboises.pdf](https://www.mapaq.gouv.qc.ca/fr/Publications/Portraitdiagnostic-sectorielfraises_framboises.pdf)
- Middleton, D. R. S., Watts, M. J., Lark, R. M., Milne, C. J. et Polya, D. A. (2016). Assessing urinary flow rate, creatinine, osmolality and other hydration adjustment methods for urinary biomonitoring using NHANES arsenic, iodine, lead and cadmium data. *Environmental Health*, 15(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0152-x>
- Miller, R. C., Brindle, E., Holman, D. J., Shofer, J., Klein, N. A., Soules, M. R. et O'Connor, K. A. (2004). Comparison of Specific Gravity and Creatinine for Normalizing Urinary Reproductive Hormone Concentrations. *Clinical Chemistry*, 50(5), 924-932. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032292>
- Nuttall, F. Q. (2015). Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*, 50(3), 117-128. <https://doi.org/10.1097/nt.0000000000000092>
- Office Québécois de la langue Française. (1992). fongicide Dans. Gouvernement du Québec,. [https://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id\\_Fiche=8401859#:~:text=Substance%20\(mati%C3%A8re%20active\)%20ou%20pr%C3%A9paration,cultures%20et%20des%20produits%20r%C3%A9colt%C3%A9s.](https://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8401859#:~:text=Substance%20(mati%C3%A8re%20active)%20ou%20pr%C3%A9paration,cultures%20et%20des%20produits%20r%C3%A9colt%C3%A9s.)
- Oliveira Pasiani, J., Torres, P., Roniery Silva, J., Diniz, B. Z. et Caldas, E. D. (2012). Knowledge, Attitudes, Practices and Biomonitoring of Farmers and Residents Exposed to Pesticides in

- Brazil. *International journal of environmental research and public health*, 9(9), 3051-3068.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph9093051>
- Oltramare, C., Mediouni, Z., Shoman, Y., Hopf, N. B., Graczyk, H. et Berthet, A. (2023). Determinants of Pesticide Exposure in Occupational Studies: A Meta-Analysis. *Toxics*, 11(7), 623. <https://www.mdpi.com/2305-6304/11/7/623>
- Oulkar, D. P., Shinde, R., Khan, Z., Organtini, K., Leonard, S. et Banerjee, K. (2019). Improved analysis of captan, tetrahydrophthalimide, captafol, folpet, phthalimide, and iprodione in fruits and vegetables by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 301, 125216. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125216>
- Parween, T. et Jan, S. (2019). Chapter 1 - Pesticides and environmental ecology. Dans T. Parween et S. Jan (dir.), *Ecophysiology of Pesticides* (p. 1-38). Academic Press.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817614-6.00001-9>
- Philion, V. (2022). *Le complexe mouchetur et tache de suie*. Réseau-Pommier, Production fruitière intégrée et Institut de recherche et de développement en agroenvironnement.  
<https://reseau-pommier.irda.qc.ca/?p=28824>
- Phiri, F. P., Ander, E. L., Lark, R. M., Bailey, E. H., Chilima, B., Gondwe, J., Joy, E. J. M., Kalimira, A. A., Phuka, J. C., Suchdev, P. S., Middleton, D. R. S., Hamilton, E. M., Watts, M. J., Young, S. D. et Broadley, M. R. (2020). Urine selenium concentration is a useful biomarker for assessing population level selenium status. *Environment International*, 134, 105218. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105218>
- Pirard, C., Remy, S., Giusti, A., Champon, L. et Charlier, C. (2020). Assessment of children's exposure to currently used pesticides in wallonia, Belgium. *Toxicology Letters*, 329, 1-11.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.04.020>
- Provan, W. M., Eyton-Jones, H., Lappin, G., Pritchard, D., Moore, R. B. et Green, T. (1995). The incorporation of radiolabelled sulphur from captan into protein and its impact on a DNA

- binding study. *Chemico-Biological Interactions*, 96(2), 173-184.  
[https://doi.org/10.1016/0009-2797\(94\)03592-V](https://doi.org/10.1016/0009-2797(94)03592-V)
- Prud'homme, P., Labrèche, F., Mathieu, A. et Krishnan, K. (2020). *Effets sanitaires des pesticides agricoles les plus vendus au Québec (version révisée)* (publication n° QR-1104).  
<https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/QR-1104.pdf?v=2022-05-30>
- Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., Srivastav, A. L. et Kaushal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*, 283, 124657.  
<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>
- RAP. (2021). *La moisissure grise dans la fraise* Réseau d'avertissements phytosanitaire et Agri Réseau. <https://www.agrireseau.net/rap/documents/100134/fraise-fiche-technique-la-moisissure-grise-dans-la-fraise?s=1191&a=1&r=pourriture+grise>
- Richmond, D. V. et Somers, E. (1962). Studies on the fungitoxicity of captan. *Annals of Applied Biology*, 50(1), 33-43. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.1962.tb05984.x>
- Rosen Vollmar, A. K., Rattray, N. J. W., Cai, Y., Santos-Neto, Á. J., Deziel, N. C., Jukic, A. M. Z. et Johnson, C. H. (2019). Normalizing Untargeted Periconceptional Urinary Metabolomics Data: A Comparison of Approaches. *Metabolites*, 9(10), 198.  
<https://doi.org/10.3390/metabo9100198>
- Santé Canada. (2006). *Votre santé et vous : Obésité* (publication n° H13-7/20-2006F-PDF).  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/vie-saine/votre-sante-vous/mode-vie/obesite.html>
- Sauvé, J.-F., Lévesque, M., Huard, M., Drolet, D., Lavoué, J., Tardif, R. et Truchon, G. (2015). Creatinine and Specific Gravity Normalization in Biological Monitoring of Occupational Exposures. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(2), 123-129.  
<https://doi.org/10.1080/15459624.2014.955179>

- Schlittenbauer, L., Seiwert, B. et Reemtsma, T. (2015). Matrix effects in human urine analysis using multi-targeted liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1415, 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.08.069>
- Schoen, S. R. et Winterlin, W. L. (1982). Gas Chromatographic Determination of the Captan Metabolite Tetrahydrophthalimide in Urine. *Journal of Association of Official Analytical Chemists*, 65(6), 1382-1384. <https://doi.org/10.1093/jaoac/65.6.1382>
- Schwela, D. (2014). Risk Assessment, Human Health. Dans P. Wexler (dir.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (p. 158-164). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00451-6>
- Sharma, A., Kumar, V., Shahzad, B., Tanveer, M., Sidhu, G. P. S., Handa, N., Kohli, S. K., Yadav, P., Bali, A. S., Parihar, R. D., Dar, O. I., Singh, K., Jasrotia, S., Bakshi, P., Ramakrishnan, M., Kumar, S., Bhardwaj, R. et Thukral, A. K. (2019). Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Applied Sciences*, 1(11), 1446. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-1485-1>
- Sieniawska, C. E., Jung, L. C., Olufadi, R. et Walker, V. (2012). Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann Clin Biochem*, 49, 341-351. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011179>
- Smolders, R., Koppen, G. et Schoeters, G. (2008). Translating biomonitoring data into risk management and policy implementation options for a European Network on Human Biomonitoring. *Environmental Health*, 7(1), S2. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-S1-S2>
- Somerville, L. (1986). The metabolism of fungicides. *Xenobiotica*, 16(10-11), 1017-1030. <https://doi.org/10.3109/00498258609038980>
- Song, W., Han, Q., Wan, Y., Qian, X., Wei, M., Jiang, Y. et Wang, Q. (2022). Repeated measurements of 21 urinary metabolites of volatile organic compounds and their associations with three selected oxidative stress biomarkers in 0–7-year-old healthy

- children from south and central China. *Chemosphere*, 287, 132065. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132065>
- Song, X. (2014). Captan. Dans P. Wexler (dir.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (p. 659-660). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00105-6>
- Stanfield, Z., Setzer, R. W., Hull, V., Sayre, R. R., Isaacs, K. K. et Wambaugh, J. F. (2022). Bayesian inference of chemical exposures from NHANES urine biomonitoring data. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00459-0>
- Statistics Canada. (2019). *Table 32-10-0209-01 Type of pesticides used on farms*. <https://doi.org/10.25318/3210020901-eng>
- Stevens, E. R. et Davis, J. E. (1981). Potential exposure of workers during seed potato treatment with captan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 26(1), 681-688. <https://doi.org/10.1007/BF01622157>
- Sturla, S. J., Boobis, A. R., FitzGerald, R. E., Hoeng, J., Kavlock, R. J., Schirmer, K., Whelan, M., Wilks, M. F. et Peitsch, M. C. (2014). Systems Toxicology: From Basic Research to Risk Assessment. *Chemical Research in Toxicology*, 27(3), 314-329. <https://doi.org/10.1021/tx400410s>
- Tolonen, H., Moore, S., Lermen, D., Virgolino, A., Knudsen, L. E., Andersson, A.-M., Rambaud, L., Ancona, C. et Kolossa-Gehring, M. (2022). What is required to combine human biomonitoring and health surveys? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 242, 113964. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.113964>
- Trewavas, A. (2001). Urban myths of organic farming. *Nature*, 410(6827), 409-410. <https://doi.org/10.1038/35068639>
- U.S. EPA. (1992). *Guidelines for exposure assessment*. U.S. Environmental Protection Agency. [https://rais.ornl.gov/documents/GUIDELINES\\_EXPOSURE\\_ASSESSMENT.pdf](https://rais.ornl.gov/documents/GUIDELINES_EXPOSURE_ASSESSMENT.pdf)

- U.S. EPA. (2004). *Captan Reregistration Eligibility Decision (RED), List A, Case 120*. U.S. Environmental Protection Agency.  
<https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0120red.pdf>
- van Welie, R. T., van Duyn, P., Lamme, E. K., Jäger, P., van Baar, B. L. et Vermeulen, N. P. (1991). Determination of tetrahydrophthalimide and 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid, urinary metabolites of the fungicide captan, in rats and humans. *Int Arch Occup Environ Health*, 63(3), 181-186. <https://doi.org/10.1007/bf00381566>
- Viau, C., Lafontaine, M. et Payan, J. P. (2004). Creatinine normalization in biological monitoring revisited: the case of 1-hydroxypyrene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77(3), 177-185. <https://doi.org/10.1007/s00420-003-0495-9>
- Viegas, S., Zare Jeddi, M., B. Hopf, N., Bessems, J., Palmen, N., S. Galea, K., Jones, K., Kujath, P., Duca, R.-C., Verhagen, H., Santonen, T. et Pasanen-Kase, R. (2020). Biomonitoring as an Underused Exposure Assessment Tool in Occupational Safety and Health Context—Challenges and Way Forward. *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5884. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165884>
- Vogeser, M. et Seger, C. (2008). A decade of HPLC–MS/MS in the routine clinical laboratory — Goals for further developments. *Clinical Biochemistry*, 41(9), 649-662. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.02.017>
- Vorkamp, K., Castaño, A., Antignac, J.-P., Boada, L. D., Cequier, E., Covaci, A., Esteban López, M., Haug, L. S., Kasper-Sonnenberg, M., Koch, H. M., Pérez Luzardo, O., Osīte, A., Rambaud, L., Pinorini, M.-T., Sabbioni, G. et Thomsen, C. (2021). Biomarkers, matrices and analytical methods targeting human exposure to chemicals selected for a European human biomonitoring initiative. *Environment International*, 146, 106082. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106082>
- Wei, B., Alwis, K. U., Li, Z., Wang, L., Valentin-Blasini, L., Sosnoff, C. S., Xia, Y., Conway, K. P. et Blount, B. C. (2016). Urinary concentrations of PAH and VOC metabolites in

marijuana users. *Environment International*, 88, 1-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.003>

Willenbockel, C. T., Prinz, J., Dietrich, S., Marx-Stoelting, P., Weikert, C., Tralau, T. et Niemann, L. (2022). A Critical Scoping Review of Pesticide Exposure Biomonitoring Studies in Overhead Cultures. *Toxics*, 10(4), 170. <https://doi.org/10.3390/toxics10040170>

Winterlin, W. L., Kilgore, W. W., Mourer, C. R. et Schoen, S. R. (1984). Worker reentry studies for captan applied to strawberries in California. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 32(3), 664-672. <https://doi.org/10.1021/jf00123a059>

## Annexes

**Tableau S1** Statistiques descriptives des concentrations de créatinine urinaire entre 2020 et 2022 dans tout le groupe d'applicateur après un scénario d'exposition E2

|                        | Année | $\bar{X}_g \pm sd_g$ | R100 <sub>5</sub> | R100 <sub>10</sub> | R100 <sub>25</sub> | Me    | R100 <sub>75</sub> | R100 <sub>90</sub> | R100 <sub>95</sub> | $\bar{X} \pm sd$ | p <sup>a</sup> |
|------------------------|-------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| Créatinine<br>(mmol/l) | 2022  | 14,52 ± 1,56         | 5,89              | 7,33               | 11,74              | 16,08 | 20,31              | 23,2               | 25,45              | 15,84 ± 6,06     | <b>0,65</b>    |
|                        | 2020  | 14,46 ± 1,58         | 6,69              | 8,23               | 11,09              | 14,93 | 19,23              | 24,62              | 28,62              | 15,99 ± 7,83     |                |

<sup>a</sup> : p-valeur suite à un test statistique de Student pour la comparaison de la moyenne de concentration de créatinine entre les deux années (2022 vs 2020) (échantillons appariés)

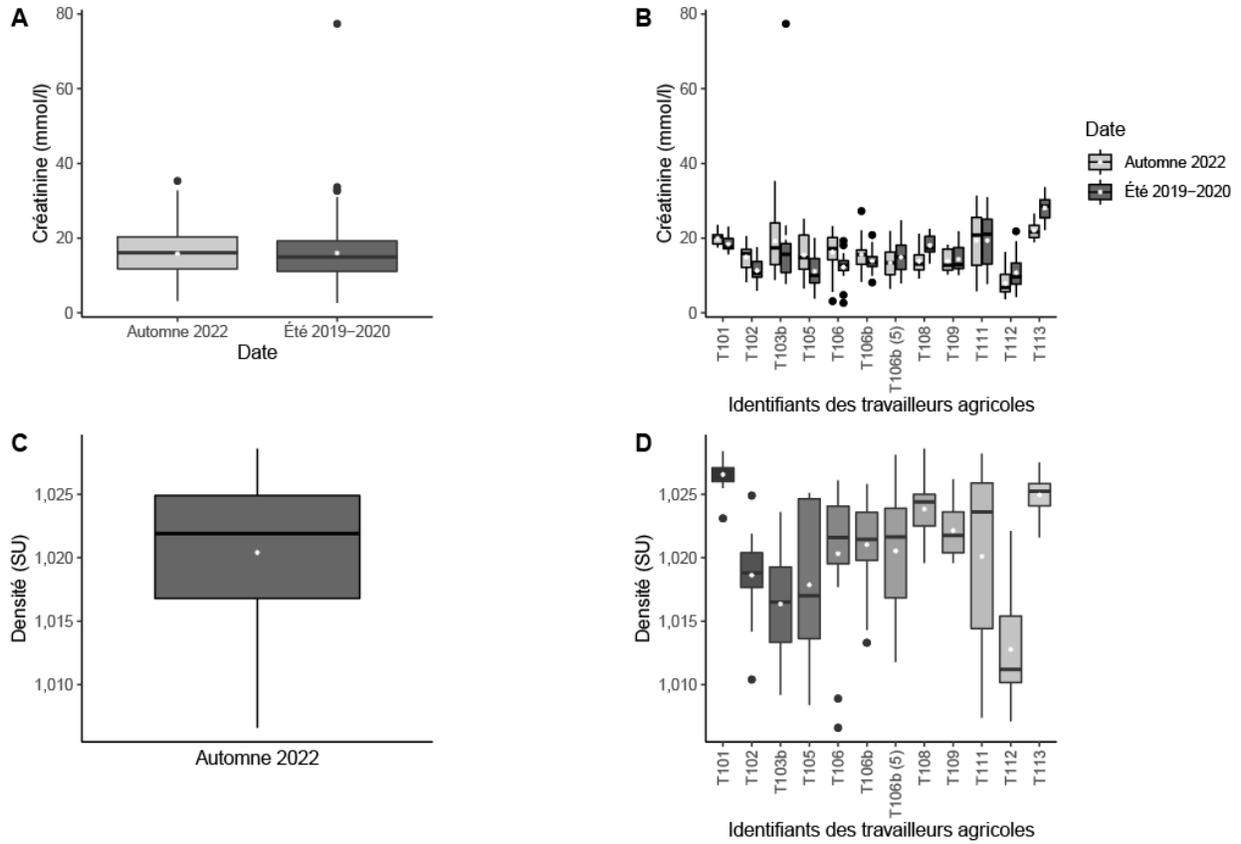
**R100<sub>x</sub>** : quantile de niveau x

$\bar{X}$  : moyenne

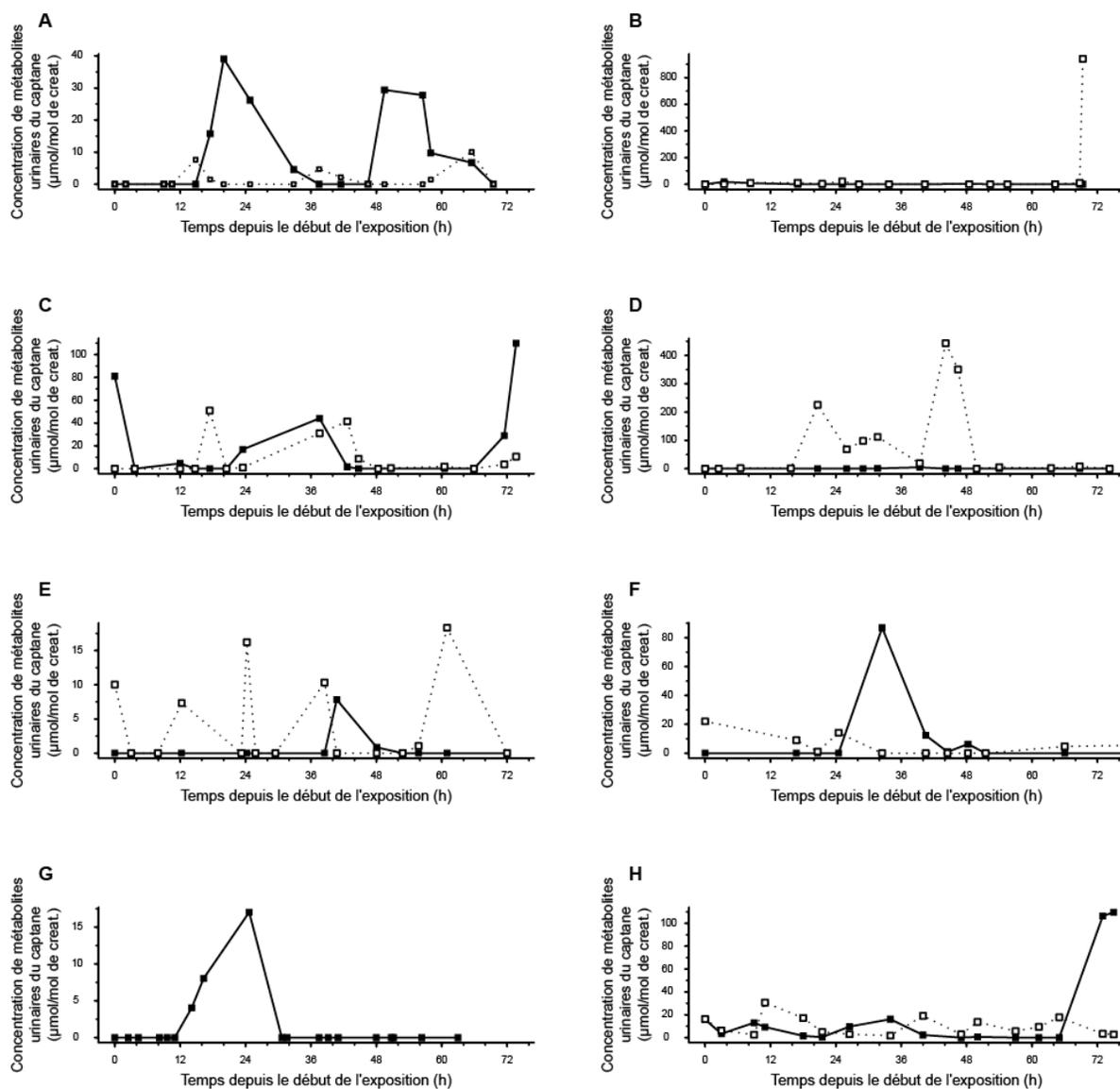
**g** : géométrique

**Me** : médiane

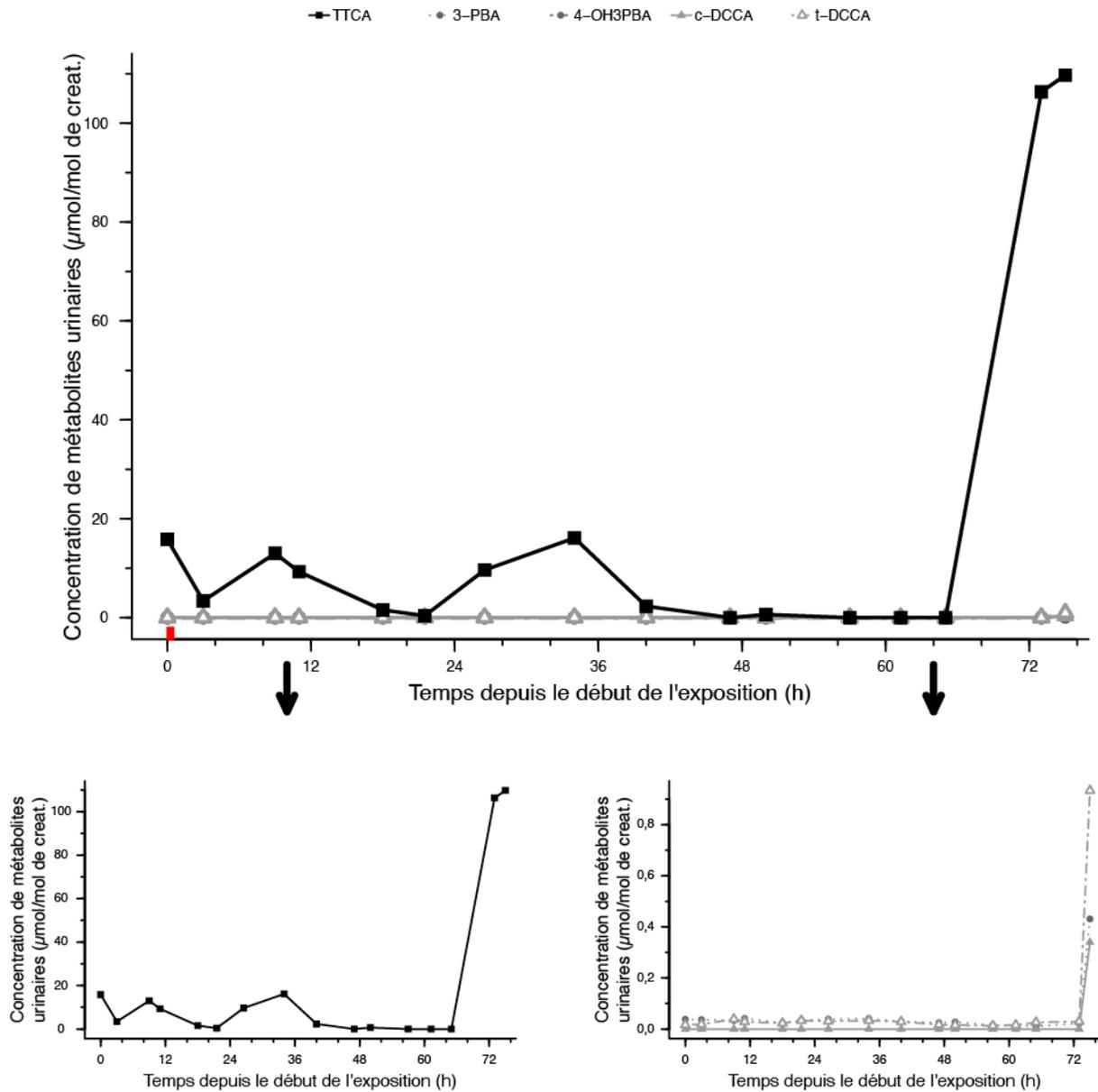
**sd** : écart-type



**Figure S1** Boîtes à moustaches de la répartition de la créatinine urinaire (A, B) et de la densité urinaire (C,D) dans tout le groupe (A,C) et pour chaque applicateur (B, D) durant la période d'exposition E2 ou E5



**Figure S2** Profils d'excrétion urinaire du TTCA (carrés noirs, ligne pleine noire) et du THPI (carré rempli de blanc, ligne en tiret) chez les travailleurs T101 (A), T106 (B), T106b-E2 (C), T106b-E5 (D), T108 (E), T109 (F), T112 (G), T113 (H), durant les trois jours suivant l'exposition au captane



**Figure S3** Profil d'excrétion urinaire du TTCA et des métabolites des pyrèthriinoïdes chez le travailleur T113. Le rectangle rouge représente la période d'exposition du travailleur lors de la manipulation, la préparation et l'application du Captan<sup>®</sup> conjointement avec le Matador<sup>®</sup>.

**Tableau S2** Concentration de TTCA urinaire pour chaque travailleur durant les 3 jours suivant l'exposition au captane

|                                    | <b>Concentration de TTCA excrétée dans les urines en <math>\mu\text{mol/mol}</math> de créatinine</b> |  |  |
|------------------------------------|---|--|--|
|                                    | <b>Pour un équivalent de collecte urinaire de 0 -24h</b>  | <b>Pour un équivalent de collecte urinaire de 24 - 48h</b> | <b>Pour un équivalent de collecte urinaire de 48 - 72h</b> |
| <b>T101</b>                        | 54,9  | 30,8   | 73,7   |
| <b>T106</b>                        | 26,6  | < LOD  | 3,59   |
| <b>T106b-E2</b>                    | 103   | 45,7   | 139  |
| <b>T106b-E5</b>                    | < LOD   | 5,98   | < LOD  |
| <b>T108</b>                        | < LOD   | 7,82   | 0,85   |
| <b>T109</b>                        | < LOD   | 100  | 6,29   |
| <b>T112</b>                        | 12,1  | 17,0   | < LOD  |
| <b>T113</b>                        | 43,5  | 28,1   | 217  |
| <b>Moyenne <math>\pm</math> SD</b> | 30,0 $\pm$ 36,1   | 29,5 $\pm$ 32,3  | 55,0 $\pm$ 82,4  |

**SD** : écart-type

**LOD** : limite de détection