

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Caractérisation de l'exposition aux pyréthrinoïdes dans la population rurale agricole de la
Montérégie

par
Caroline Couture

Département de santé environnementale et santé au travail
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en santé environnementale et santé au travail
option recherche

Avril, 2008

©, Caroline Couture, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Caractérisation de l'exposition aux pyréthrinoïdes dans la population rurale agricole de la
Montérégie

présenté par
Caroline Couture

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Michel Gérin
président-rapporteur

Michèle Bouchard
directrice de recherche

Gaétan Carrier
codirecteur

Robert Tardif
membre du jury



RÉSUMÉ

Les pyréthrinoïdes, des insecticides utilisés en agriculture et en milieu domestique, sont de plus en plus utilisés au Québec dû entre autres à la nécessité de remplacer certains pesticides plus toxiques chez l'humain. Par contre, l'exposition de la population générale québécoise, nécessaire pour évaluer les risques d'atteinte à la santé, n'est pas connue. Cependant, on soupçonne qu'elle provienne principalement de la consommation chronique d'aliments contaminés. L'objectif du projet était de documenter, à l'aide de biomarqueurs urinaires et de questionnaires spécifiques, l'exposition environnementale aux pyréthrinoïdes dans la population rurale d'une région avec une forte concentration de terres en culture et de chercher à expliquer les variations intra- et intergroupes observées. Au total, 163 volontaires de diverses municipalités rurales de la Montérégie, comprenant 49 enfants et 114 adultes, ont été invités à fournir une collecte urinaire complète durant une période de 12 h allant de 18 heures jusqu'au lendemain matin, entre les mois de juin et août 2006, puis à remplir un questionnaire pour documenter certaines caractéristiques personnelles et certains facteurs pouvant contribuer à l'exposition aux pesticides. Six métabolites urinaires de pyréthrinoïdes, les acides *trans*- et *cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (tDCCA et cDCCA), l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), l'acide *trans*-chrysanthémumdicarboxylique (CDCA), l'acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (DBCA) et l'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (4F-3PBA), ont alors été analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Pour chaque sujet, les quantités totales (pmol) de ces métabolites excrétées quotidiennement par unité de poids corporel ont été déterminées. Chez les adultes comme chez les enfants, la distribution relative de chaque métabolite était la suivante : tDCCA > PBA > cDCCA > CDCA > DBCA > FPBA. Les quantités

médianes des quatre métabolites principaux étaient respectivement de 19,83, 19,55, 6,23 et de 2,34 pmol/kg poids corporel/12 h chez les enfants et de 15,15, 12,68, 6,07 et de 0,80 pmol/kg poids corporel/12 h chez les adultes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les quantités excrétées des différents métabolites entre les adultes et les enfants. Cependant, autant chez les adultes que les enfants, une grande variabilité interindividuelle dans l'excrétion des métabolites a été observée. De plus, certaines associations significatives ont été observées entre certains métabolites et quelques facteurs d'exposition évalués. Toutefois, pour des métabolites hautement corrélés, c'est-à-dire provenant des mêmes molécules, des incohérences ont été observées. En effet, alors que l'on aurait dû s'attendre à ce que les associations soient similaires pour ces métabolites, les résultats étaient contradictoires. Bien que cette étude n'ait pas permis d'identifier de façon claire la contribution des diverses sources d'exposition aux pyréthrinoïdes, elle a le mérite de générer les premières données sur le bruit de fond d'exposition à ces pesticides dans une population rurale du Québec en période estivale.

Mots clés : pyréthrinoïdes, insecticides, exposition, métabolites, population rurale

ABSTRACT

Pyrethroids, which are insecticides used in agriculture and at home, are increasingly used in Quebec, because of the necessity to substitute pesticides which are more toxic to humans. However, exposure of the general population of Quebec, essential for risk assessment, is not known. This exposure is suspected to arise mainly from chronic consumption of contaminated food. The aim of the project, using urinary biomarkers and specific questionnaires, was to document environmental exposure to pyrethroids in a rural population in a region with a high density of crops and to attempt to explain observed intra- and intergroup variations. Eligible volunteers, from a few rural municipalities of the Montérégie region, consisting of 49 children and 114 adults, were invited to collect all their urine voided from 6 p.m. until the next morning, during one day between June and August 2006, and to fill a questionnaire documenting personal characteristics and factors contributing to the exposure to pyrethroids. Six urinary pyrethroid metabolites, *cis*- and *trans*-2,2-(dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (cDCCA and tDCCA), 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA), chrysanthemum dicarboxylic acid (CDCA), *cis*-2,2-(dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (DBCA) and 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid (4F-3PBA) were analyzed by gas chromatography coupled with a mass spectrometer. For each subject, the total daily excreted amounts (pmol) of each metabolite per kilogram of body weight were determined. In both adults and children, the relative distribution of the various metabolites was as follows: tDCCA > PBA > cDCCA > CDCA > DBCA > FPBA. Median amounts of the four main metabolites were respectively 19,83, 19,55, 6,23 and 2,34 pmol/kg body weight/12 h in children and 15,15, 12,68, 6,07 and 0,80 pmol/kg body weight/12 h in adults. There were no statistical differences in excreted amounts of the different metabolites between adults and children. However, in

each group, the absorbed amounts of pyrethroids varied greatly between individuals. Some significant associations were observed between certain metabolites and a few of the tested factors. However, for highly correlated metabolites, which originate from the same molecules, inconsistencies were observed. Indeed, in some cases where similar associations would be expected, the results were contradictory. Although this study did not clearly identify the contribution of specific sources of exposure to pyrethroids, it has the merit of being the first to generate a set of data on background exposure to these pesticides in a rural population of the Province of Quebec during summer.

Key-words : pyrethroids, insecticides, exposure, metabolites, rural population

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT.....	v
TABLE DES MATIÈRES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xi
REMERCIEMENTS.....	xiii
1. INTRODUCTION.....	1
1.1. <i>Les pyréthrinoïdes : origine, structure et utilisation.....</i>	<i>1</i>
1.2. <i>L'exposition aux pyréthrinoïdes et les valeurs limites associées.....</i>	<i>5</i>
1.3. <i>Les effets toxiques et les mécanismes de toxicité.....</i>	<i>8</i>
1.4. <i>La toxicocinétique.....</i>	<i>11</i>
1.5. <i>La surveillance biologique.....</i>	<i>14</i>
1.6. <i>Problématique et objectifs.....</i>	<i>15</i>
2. ARTICLE.....	17
2.1 <i>Rôles assurés par les auteurs et coauteurs pour la rédaction de l'article présenté.....</i>	<i>17</i>
2.2. <i>Caractérisation de l'exposition aux pyréthrinoïdes et pyréthrines dans une population rurale agricole de la Montérégie, Québec, Canada.....</i>	<i>18</i>
2.2.1. Résumé.....	19
2.2.2. Introduction.....	22

2.2.3. Méthodologie.....	24
2.2.3.1. Sélection de la région et de la population.....	24
2.2.3.2. Recrutement des volontaires et caractéristiques de l'échantillon.....	25
2.2.3.3. Cueillette des données.....	26
2.2.3.4. Traitement des échantillons.....	27
2.2.3.5. Analyse chromatographique des échantillons.....	28
2.2.3.6. Analyses statistiques des données.....	29
2.2.4. Résultats.....	32
2.2.4.1. Recrutement et caractéristiques de l'échantillon.....	32
2.2.4.2. Distribution des métabolites mesurés chez les participants.....	32
2.2.4.3. Corrélations.....	33
2.2.4.4. Contrôle de divers facteurs pouvant potentiellement influencer les quantités de métabolites excrétées.....	33
2.2.5. Discussion.....	36
2.2.6. Remerciements.....	42
2.2.7. Références.....	43
3. DISCUSSION.....	58
3.1. Approche utilisée.....	58
3.2. Représentativité de la population.....	61
3.3. Validité externe.....	62
3.4. Comparaison avec d'autres études.....	63
3.5. Influence de différents facteurs sur les mesures urinaires de métabolites.....	65
4. CONCLUSION.....	68
SOURCES DOCUMENTAIRES.....	69

LISTE DES TABLEAUX

1. INTRODUCTION

Tableau 1 : Molécules de pyréthrinines et de pyréthriinoïdes les plus communes.....2

Tableau 2 : Valeurs limites maximales d'exposition par ingestion proposées par divers organismes pour différents pyréthriinoïdes.....8

Tableau 3 : Biomarqueurs urinaires de l'exposition à différents pyréthriinoïdes et valeurs correspondantes au bruit de fond, selon Heudorf et al. (2006), exprimées en concentration urinaire pour la population générale..... 15

2. ARTICLE

Tableau 1 : Substances mères associées à chacun des métabolites mesurés.....49

Tableau 2 : Paramètres analytiques en fonction des différents métabolites.....50

Tableau 3 : Effet des différents facteurs sur l'excrétion urinaire des métabolites de pyréthriinoïdes chez les adultes et les enfants combinés.....51

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets à l'étude.....53

Tableau 5 : Paramètres de la distribution des différents métabolites et des acides cyclopropanes carboxyliques totaux (ACT) chez les enfants.....54

Tableau 6 : Paramètres de la distribution des différents métabolites et des acides cyclopropanes carboxyliques totaux (ACT) chez les adultes.....55

3. DISCUSSION

Tableau 4 : Comparaison des données obtenues dans la présente étude pour le 3-PBA chez les adultes avec celles obtenues par Saieva et al. (2004).....64

LISTE DES FIGURES

1. INTRODUCTION

Figure 1 : Structure moléculaire des différents types de pyréthrinoïdes.....2

Figure 2 : Biotransformation de la perméthrine.....12

2. ARTICLE







Figure 1 : Comparaison du nombre de volontaires obtenus constituant l'échantillon du groupe d'adultes, selon le sexe et l'âge, avec le nombre attendu sur la base de la distribution réelle des diverses classes d'âges analysées dans la population totale de la zone étudiée ( : femmes attendues,  : hommes attendus,  : femmes obtenues,  : hommes obtenus).....56

Figure 2 : Proportion (en %) de la population de la zone ciblée et de l'échantillon obtenu représentée par chaque municipalité ( : % attendu,  : % obtenu).....57

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

^{14}C : Isotope 14 du carbone

^{13}C : Isotope 13 du carbone

3-PBA ou PBA : Acide 3-phénoxybenzoïque

4F-3PBA ou FPBA : Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque

ACIA : Agence canadienne d'inspection alimentaire

ACT : Acides cyclopropanes carboxyliques totaux

ADI : Acceptable daily intake

ARLA : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase : Pompe à calcium et à magnésium

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

cis-DCCA ou *cis*- Cl_2CA : Acide *cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane
carboxylique

DBCA ou *cis*- Br_2CA : Acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique

DDT : 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophényl)éthane

DJA : Dose journalière acceptable

DTH: Direction de la toxicologie humaine

EPA : Environmental Protection Agency

FAO : Food and Agricultural Organization of the United Nations

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

K_{ow} : Coefficient de partage octanol/eau

LMR : Limite maximale de résidus

MAMR : Ministère des Affaires municipales et des Régions

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

MDDEP : Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs

MRC : Municipalité Régionale de Compté

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PC : Poids corporel

RfD : Reference Dose for Chronic Oral Exposure

r_s : Rhos de Spearman (coefficient de corrélation)

trans-CDCA : Acide *trans*-chrysanthémumdicarboxylique

trans-DCCA ou *trans*-Cl₂CA : Acide *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane
carboxylique

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais bien sûr remercier Michèle Bouchard, ma directrice de même que Gaétan Carrier, mon codirecteur pour leur présence, leur rigueur et la confiance qu'ils m'ont accordée tout au long de mes études. Merci aussi pour leur contribution financière qui m'a permis de consacrer mon temps et mon énergie à mes études.

Un grand merci sincère à tous ceux et celles, participants et aides de terrain, qui ont sans aucun doute été essentiels pour la rédaction de ces quelques pages. Merci aussi à Michel Gérin et Robert Tardif pour leurs commentaires constructifs qui ont permis d'améliorer celles-ci. De plus, j'aimerais souligner ma reconnaissance vis-à-vis l'Institut national de santé publique du Québec et l'Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie qui ont fourni les ressources financières et humaines grâce auxquelles mon projet d'études a été rendu possible. Merci à la Chaire d'analyse et de gestion des risques toxicologiques, alors présidée par M. Viau, pour le financement d'un séjour en Chine où les résultats de ce mémoire ont pu être partagés par le biais d'un symposium.

Je tiens aussi à remercier mes collègues du département, étudiants ou employés, collègues de labo et/ou partenaires festifs, et ceux des associations étudiantes, de même que le comité social et autres créateurs de beaux moments. Finalement, un grand merci à Didier, mon copain, Nath et Isa, mes sœurs, Pierre et Ginette, mes parents pour leur support, leur patience, leur compréhension et leur encouragement continus. Merci aussi à mes vieux amis, Jean-Seb, Julie, Aline et Pam, qui ont su rester disponibles pour moi malgré la place qu'a occupé mon ordinateur durant les deux dernières années.

1. INTRODUCTION

1.1. Les pyréthrinoïdes : origine, structure et utilisation

Les pyréthrinoïdes sont une gamme d'insecticides utilisés en agriculture, en horticulture, dans le secteur résidentiel et en extermination. Ils sont des composés synthétiques dérivés des pyréthrines naturelles produites par les fleurs de chrysanthème, *Chrysanthemum cinerariaefolium* et *Chrysanthemum coccineum* (Klaassen, 2001). Mis sur le marché depuis les années 1980, les pyréthrinoïdes possèdent une activité insecticide supérieure aux pyréthrines desquelles ils dérivent et sont également plus persistants que ces dernières dans l'environnement, leur dégradation par photolyse étant plus faible (ATSDR, 2003 ; Klaassen, 2001 ; Soderlund et al., 2002).

Il existe 6 types de pyréthrines, alors que les pyréthrinoïdes les plus communs, présentés au tableau 1, sont au nombre de 18 molécules (ATSDR, 2003; Gorse et al., 2002). Ces dernières ne sont toutefois pas toutes homologuées pour une utilisation au Québec (Gorse, communication personnelle, 2006). Les pyréthrinoïdes peuvent être identifiés selon leur nom commercial ; parmi ceux-ci, notons le Matador (cyhalothrine-lambda), le Ripcord (cyperméthrine), le Decis (deltaméthrine) et le Pounce (perméthrine).

Tableau 1 : Molécules de pyréthrinés et de pyréthrinoïdes les plus communes^a

Pyréthrinés	Pyréthrinoïdes	
	Utilisés au Québec	Utilisés ailleurs seulement
-Cinérine I et II -Jasmoline I et II -Pyréthrine I et II	-Alléthrine (ou Bioalléthrine, D-trans-alléthrine, D-cis-trans-alléthrine) (I) -Cyhalothrine-λ (II) -Cyfluthrine (II) -Cyperméthrine (II) -Deltaméthrine (II) -Fluvalinate (II) -Perméthrine (I) -Phénothrine (d-Phénothrine, n-Phénothrine) (I) -Pralléthrine (I) -Resméthrine (Bioresméthrine) (I) -Tétraméthrine (I) -Téfluthrine (I)	-Bifenthrine (I) -Fenpropathrine (II) -Fenvalerate (II) -Flucythrinate (II) -Fluméthrine (II) -Tralométhrine (II)

^a Selon ATSDR (2003), Gorse et al. (2002) et Gorse (2006).

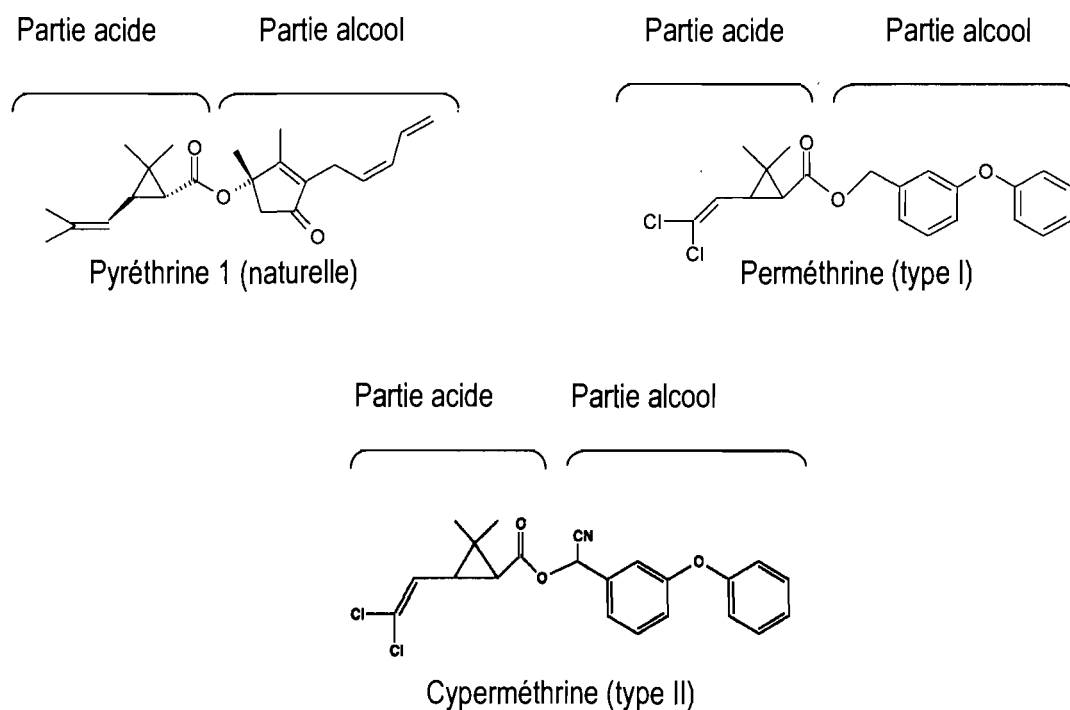


Figure 1 : Structure moléculaire des différents types de pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes sont divisés en deux groupes, les types I et II tels qu'ils sont indiqués au tableau 1, qui se différencient par leur structure et leur toxicité. Pour ce qui est de

la structure, les pyréthriinoïdes de type I n'ont pas de groupement cyanure (CN) contrairement à ceux du type II. Par contre, leurs molécules se scindent toutes en une partie acide et une partie alcool, tel qu'illustré à la figure 1 ci-dessus (Klaassen, 2001). La toxicité différentielle entre ces deux groupes sera traitée dans une section ultérieure.

Au Québec, les pyréthriinoïdes sont principalement utilisés en agriculture (cyhalothrine-lambda, deltaméthrine, téfluthrine, cyperméthrine et perméthrine) et en extermination ou en milieu domestique (perméthrine, pyréthrines, cyfluthrine et cyhalothrine-lambda). Leur utilisation est non-spécifique, c'est-à-dire qu'ils sont utilisés pour contrôler de nombreuses variétés d'insectes adultes (mouches, chenilles, moustiques, pucerons, punaises, etc.), d'où le terme aduicticides, bien que chaque pyréthriinoïde ne soit pas utilisé pour chacun de ces insectes (Gorse et al., 2002).

Les pyréthriinoïdes sont présents dans des anti-moustiques, dans des produits utilisés pour l'extermination de même que dans des shampoings contre les poux. Ils sont également homologués pour une utilisation dans les usines de fabrication des aliments destinés au bétail ou à la consommation humaine (ACIA, 2006). En agriculture, les pyréthriinoïdes sont appliqués sur de nombreux types de culture (céréales (maïs, avoine, blé, canola, lin, orge, tournesols), arbres fruitiers (pommes, pêches, poires), petits fruits (fraises, bleuets, vignes), pommes de terre, crucifères et presque tous les autres légumes, tabac, pépinières et plantes ornementales en serre) à l'exception de la téfluthrine, qui est homologuée uniquement pour le maïs (fourrager, sucré ou semences) (Gorse, communication personnelle, 2006).

Aux États-Unis, les quantités de pyréthriinoïdes utilisées varient selon les molécules. Selon le CDC (2005), environ 175 000 livres (79 000 kg) de cyfluthrine et de cyperméthrine et 1 million de livres (450 000 kg) de perméthrine étaient utilisées annuellement au début des années 2000. Au Québec, les ventes de pyréthriinoïdes pour l'année 2003, tout secteur confondu, s'élèvent à 6 466 kg d'ingrédients actifs alors que les quantités consacrées à la production agricole, à l'extermination et au secteur domestique sont respectivement de 2155 kg, de 1603 kg et de 1226 kg d'ingrédients actifs (Gorse et Dion, 2007). La portion des pyréthriinoïdes totaux non incluse dans ces trois domaines, d'une valeur non négligeable de 1482 kg d'ingrédients actifs, est utilisée dans le secteur des autres travaux agricoles, qui englobe toutes les activités agricoles autres que la culture au champ ou en serre, telles que l'élevage (Gorse et Dion, 2007).

Plusieurs raisons portent à croire que les pyréthriinoïdes ont été utilisés de façon grandissante depuis quelques dizaines d'années. L'une d'elle est l'abolition de plusieurs pesticides persistants ou toxiques appartenant aux familles des organochlorés et des organophosphorés et leur remplacement par les pyréthriinoïdes (Environnement Canada, 2003a). La molécule de la famille des organochlorés la plus connue à cause de son haut degré de persistance et de toxicité est sans contredit le 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophényl)éthane, ou DDT, molécule dont l'homologation fut retirée au Canada en 1985 (Environnement Canada, 2003b). En 2001, quatre organophosphorés, le dulfotep, l'éthion, l'éthyl parathion et le méthidathion, ont aussi cessé d'être utilisés ou homologués (ARLA, 2001a; ARLA, 2001b; ARLA, 2001c; ARLA, 2001d). Une autre raison qui expliquerait l'utilisation croissante des pyréthriinoïdes serait l'augmentation de la superficie, au Québec, des terres consacrées à certaines cultures susceptibles d'être traitées par des pyréthriinoïdes

(maïs-grain, soja, maïs-fourragère, légumes, petits fruits) (Gorse, 2005; Gorse et Dion, 2007). De plus, les quantités de pyréthriinoïdes utilisées en extermination en 2003, selon les dernières statistiques disponibles, ont bondi d'un facteur 5 par rapport à l'année précédente mais, dans ce domaine, de grandes fluctuations apparaissent régulièrement d'une année à l'autre (Gorse et Dion, 2007).

D'un autre côté, l'utilisation des pesticides en général tend à diminuer depuis la dernière décennie (Gorse, 2005; MDDEP, 2006). Le MDDEP explique cette tendance par les nouvelles pratiques adoptées suite à la Stratégie phytosanitaire québécoise, à la diminution de l'utilisation de pesticides encouragée par les conseillers du MAPAQ, à l'implication des intervenants du secteur privé et à la participation du Réseau d'avertissements phytosanitaires. L'application localisée ou réduite, le désherbage mécanique, l'utilisation de la lutte biologique, de moyens physiques et d'interventions combinées, sont toutes des méthodes qui ont été mises en place pour réduire les quantités totales de pesticides appliquées (MDDEP, 2006).

1.2. L'exposition aux pyréthriinoïdes et les valeurs limites associées

Au Québec, la population québécoise est exposée aux pyréthriinoïdes de multiples façons, principalement par l'ingestion d'aliments contaminés, cultivés au Québec ou importés d'autres pays et, dans certains cas, par contact cutané avec des surfaces traitées (Valcke, 2004). En ce qui concerne l'inhalation, sa contribution est très peu significative; en effet, lorsque détectés dans l'air de milieux résidentiels, les pyréthriinoïdes étaient présents seulement en faibles concentrations, de l'ordre du ng/m³, dû à leur faible volatilité (Bradman et al., 2007; Becker et al., 2006).

Selon le CDC (2005), la majorité de l'exposition aux pyréthrinoïdes de la population en général a lieu *via* l'alimentation. Cela s'expliquerait par la consommation régulière d'aliments contenant des résidus de pyréthrinoïdes, mais aussi par un haut degré d'absorption de ces molécules par le tractus digestif. En effet, Woollen et al. (1992) ont documenté un pourcentage d'absorption orale moyen de 36% pour la cyperméthrine. Pour la population en général, contrairement aux travailleurs, l'exposition par voie cutanée reste négligeable à cause d'un risque d'exposition faible et du faible pourcentage d'absorption par cette voie qui varie de 1% à 2% selon la substance (Woollen et al., 1992; Tomalik-Scharte et al., 2005). Concernant la voie respiratoire, bien que le pourcentage d'absorption soit élevé, l'exposition demeure faible dû au caractère peu volatil des pyréthrinoïdes (ATSDR, 2003).

Les aliments les plus susceptibles de contenir des pyréthrinoïdes sont principalement les fruits, les légumes et les céréales. Ainsi, au Canada, la majorité des limites maximales de résidus (LMR) dictées par la Loi sur les aliments et drogues, sont associées à ces aliments. La LMR est établie en tenant compte de la toxicité de la molécule et de la fréquence de consommation de l'aliment concerné. Certaines limites ont aussi été établies pour le lait et ses produits dérivés. L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont également établi des limites maximales de résidus rassemblées dans le Codex alimentarius. Pour les aliments pour lesquels des LMR sont dictées dans cette dernière source ainsi que dans le Règlement canadien modifiant le Règlement sur les aliments et les drogues (Gouvernement du Canada, 2003a), on constate certaines différences dans les valeurs entre ces deux sources; par exemple, les LMR canadiennes pour la perméthrine varient de 2 à 20 ppm selon l'aliment (raisins, pommes,

laitue pommée, épinards) alors que les LMR du Codex, plus conservatrices, sont toutes de 2 mg/kg (ou 2 ppm) pour le même pyréthrianoïde, peu importe l'aliment (FAO et OMS, 2007).

Par ailleurs, d'après les analyses effectuées par l'ACIA (1998), le taux de dépassement des LMR et celui de détection des différents pyréthrianoïdes sont très faibles, que ce soit pour les aliments frais ou transformés, qu'ils soient canadiens ou importés. Columé et al. (2001) ont d'ailleurs détecté des niveaux de pyréthrianoïdes dans certains fruits et légumes, provenant d'un marché d'Espagne, variant de quelques dizaines à quelques centaines de ng/g d'échantillon frais, ces valeurs se situant toutes sous les LMR européennes, comparables aux LMR canadiennes. La plupart des LMR, qu'elles soient européennes, canadiennes ou internationales, sont de l'ordre de quelques dixièmes de $\mu\text{g/g}$ (ou ppm).

Comme les différents pyréthrianoïdes ne sont pas tous utilisés sur les mêmes cultures et qu'ils n'ont pas le même potentiel toxique, les limites établies pour ceux-ci ne concernent pas toujours les mêmes aliments et lorsque c'est le cas, elles ne sont pas nécessairement de même valeur. Ainsi, dans le cas de la laitue pommée, la LMR canadienne diffère d'un facteur 5 entre la perméthrine (10 ppm) et la cyhalothrine-lambda (2 ppm) (Gouvernement du Canada, 2003a; Gouvernement du Canada, 2003b). Cette différence s'explique par le fait que la première substance est un pyréthrianoïde de type I alors que la seconde en est un de type II.

Les doses de référence établie par l'Agence de protection environnementale américaine (EPA, 2006) pour ces deux mêmes substances diffèrent d'un facteur 10, soit 0,005 mg/kg PC/jour pour la cyhalothrine-lambda et 0,05 mg/kg PC/jour pour la perméthrine, pour laquelle l'OMS a établi la même valeur. Pour la cyhalothrine-lambda, l'ARLA (2003) propose la

même valeur que l'EPA. Ces valeurs, de même que celles correspondant à d'autres substances, sont rassemblées au tableau 2.

Tableau 2 : Valeurs limites maximales d'exposition par ingestion proposées par divers organismes pour différents pyréthrinoïdes

Pyréthrinoïde	Valeur(s) (mg/kg de poids corporel/jour)	Type(s) de valeur	Référence(s)
Cyfluthrine	0,02 et 0,025	DJA, RfD	OMS, 2007 ; EPA, 2006
Cyhalothrine-lambda	0,005	RfD	EPA, 2006
Cyperméthrine	0,01	RfD	EPA, 2006
Deltaméthrine	0,01	ADI, DJA	Leng et al., 2006 ; OMS, 2007
Perméthrine	0,05	RfD, ADI, DJA	EPA, 2006 ; Leng et al., 2006 ; OMS, 2007
Pyréthrine	0,04	ADI	Leng et al., 2006
Resméthrine	0,03	RfD	EPA, 2006

À titre indicatif, le CDC (2005) évalue que, pour la perméthrine, le pyréthrinoïde le plus fréquemment utilisé, la dose moyenne absorbée quotidiennement par un homme de 70 kg est d'environ 3,2 µg/jour, ce qui correspond à une valeur au moins 1000 fois plus faible que la dose journalière acceptable (DJA) établie conjointement par la FAO et l'OMS, qui correspond d'ailleurs à la RfD établie par l'EPA.

1.3. Les effets toxiques et les mécanismes de toxicité

Les pyréthrinoïdes sont des molécules à potentiel neurotoxique pour les insectes. Quatre facteurs principaux modulent leur activité insecticide : la propriété physico-chimique du pyréthrinoïde particulier, la dose, la période écoulée depuis l'exposition ainsi que les propriétés physiologiques de l'organisme exposé (Klaassen, 2001). Selon la dose d'exposition,

ces substances peuvent également causer des effets toxiques chez l'humain (Stokes et al., 1995 ; Zahm et Ward, 1998), notamment, par une atteinte du système nerveux (Soderlund et al., 2002).

Selon des études chez des rongeurs exposés de façon intraveineuse à des doses toxiques aiguës, les pyréthrinoïdes faisant partie du groupe I sont susceptibles de provoquer le syndrome T (pour « tremor »), caractérisé par des tremblements, une ataxie (trouble de la coordination), une hyperexcitation, des convulsions et la paralysie, alors que les pyréthrinoïdes de type II sont plutôt responsables de choréathétose (mouvements involontaires) accompagnée de salivation, ou syndrome CS (Klaassen et al., 2001; Soderlund et al., 2002). Une paresthésie réversible (trouble de la sensibilité), qui se manifeste par des picotements ou des brûlures de la peau, a déjà été observée chez des travailleurs (Klaassen et al., 2001).

Les autres effets potentiels recensés dans la littérature (perturbation endocrinienne, immunotoxicité, dommages à l'ADN) ont surtout été observés dans des études animales, *in vitro* et *ex vivo* (Kim et al., 2005; McCarthy et al., 2006; Madsen et al., 1996; Diel et al., 2003; Undeger et Basaran, 2005). En fait, chez l'humain, selon Fengsheng (1993), les seuils d'effets n'ont pas été établis pour beaucoup de pesticides, sauf dans des cas d'empoisonnement.

En ce qui concerne les interactions possibles avec d'autres insecticides souvent présents dans les aliments, les pyréthrinoïdes agissent en synergie avec les organophosphorés, car ces derniers possèdent la capacité d'inhiber les estérases qui participent à la biotransformation des pyréthrinoïdes. De plus, le butoxyde de pipéronyle,

faisant parfois partie des formulations contenant des pyréthriinoïdes comme principe actif, inhibe les monooxygénases microsomiales des tissus, ce qui a pour effet d'augmenter le potentiel toxique des pyréthriinoïdes de 10 à 300 fois (Klaassen, 2001).

Les pyréthriinoïdes agissent comme insecticide principalement en altérant à la hausse la perméabilité membranaire des nerfs au sodium; ils agissent directement sur les canaux sodiques voltage-dépendants en affectant leur ouverture, mais aussi leur fermeture (Klaassen, 2001; Soderlund et al., 2002). Une différence entre les deux types de pyréthriinoïdes est observée quant à leur mécanisme; les pyréthriinoïdes de type I retiennent les canaux ouverts pour une période s'exprimant en millisecondes, alors que ceux de type II ont une action plus longue, de l'ordre de plusieurs secondes (Klaassen, 2001), ce qui expliquerait la différence du potentiel de toxicité entre ces deux types.

Il existe aussi d'autres sites d'action chez l'humain. Les pyréthriinoïdes de type I agissent sur les canaux à Ca^{2+} en inhibant la Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase, ce qui crée une augmentation du calcium intracellulaire, la libération des neurotransmetteurs ainsi qu'une dépolarisation postsynaptique. Les pyréthriinoïdes de type II interfèrent avec les canaux Cl^- GABA-dépendants en diminuant la circulation de ces ions : cette excitabilité cellulaire entre en synergie avec les effets induits simultanément sur les canaux sodiques (Klaassen, 2001).

Malgré que certains insectes résistants aux pyréthriinoïdes aient acquis génétiquement une sensibilité réduite des nerfs (Soderlund et al., 2002), la plus grande sensibilité des insectes par rapport aux mammifères, mise à part leur plus petite taille, s'explique par le fait que les canaux sodiques des insectes sont 100 fois plus sensibles que ceux des mammifères

(Klaassen, 2001). Par contre, la configuration stéréochimique des différentes molécules de pyréthrinoïdes influence grandement leur toxicité, principalement chez les mammifères. En effet, les isomères *trans* seraient moins toxiques pour ces derniers dû à la rapidité à laquelle ils subissent un clivage hydrolytique, comparativement aux isomères *cis* (Soderlund et al., 2002).

1.4. La toxicocinétique

Pour que les effets toxiques se manifestent, les pyréthrinoïdes doivent être absorbés par l'organisme et se distribuer aux organes cibles. Étant donné leur forte affinité pour les lipides, les pyréthrinoïdes absorbés présents sous forme non métabolisée se distribuent dans les tissus adipeux, incluant le système nerveux central (ATSDR, 2003); les coefficients de partage octanol/eau ($\log K_{ow}$) varient de 4 à 6 (Kaneko et Miyamoto, 2001). Par contre, rien n'indique à ce jour qu'une accumulation à long terme d'une certaine charge corporelle de pyréthrinoïdes se produit (Leng et al., 2006).

Des études réalisées chez l'animal exposé de façon chronique *via* l'alimentation ont mené à l'identification de hauts niveaux d'exposition sans effets, ce qui suggère que les pyréthrinoïdes s'accumulent peu et qu'il peuvent être métabolisés rapidement (Klaassen, 2001). Suite à une exposition par ingestion, les demi-vies des métabolites de la cyperméthrine, de la cyfluthrine et de la pyréthrine I dans l'organisme humain sont respectivement de 16,5, 6,4 et 4,2 h (Leng et al., 2006). En fait, après une absorption orale, 90% des composés sont excrétés en 6 à 24 heures sous forme de métabolites (Heudorf et al., 2006).

Les pyréthrinoïdes sont donc rapidement métabolisés au niveau du foie, en commençant par l'hydrolyse du lien ester de la molécule mère assumée par les carboxylestérases, mais aussi par les microsomes présents dans pratiquement tous les tissus (ATSDR, 2003). Ces molécules sont alors scindées en une partie acide, correspondant aux acides cyclopropanes carboxyliques, puis en une partie alcool, précurseur des acides phénoxybenzoïques. Plusieurs réactions d'oxydation, assumées par les monooxygénases, permettent d'obtenir ce type de molécule, suite à la formation d'un aldéhyde. Le dérivé de la partie alcool de même que celui de la partie acide subissent finalement une conjugaison pour former un dérivé glucuronide ou sulfate (Soderlund et al., 2002). Le processus de biotransformation est illustré à la figure 2 pour la perméthrine, un des pyréthrinoïdes auquel la population en général est la plus exposée selon Bradman et al. (2007).

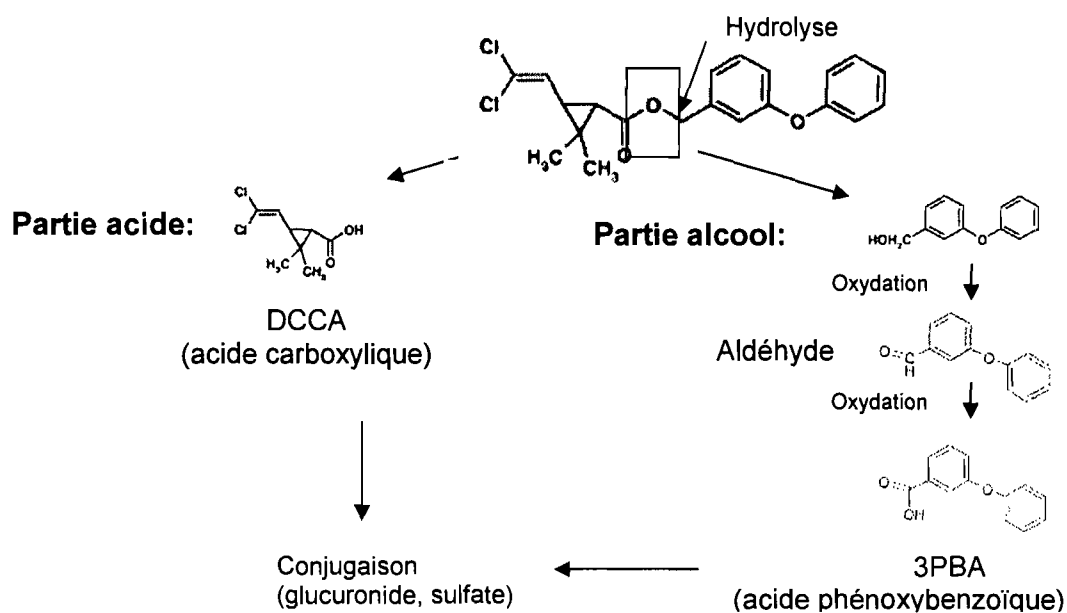


Figure 2 : Biotransformation de la perméthrine

Chaque pyréthriinoïde particulier, une fois biotransformé, peut donner naissance à des métabolites. Six de ces métabolites sont les acides *trans*- et *cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (tDCCA et cDCCA), l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), l'acide *trans*-chrysanthémumdicarboxylique (CDCA), l'acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (DBCA) et l'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (4F-3PBA). Parmi ces métabolites, certains sont communs à plusieurs pyréthriinoïdes (*cis*-DCCA, *trans*-DCCA, 3-PBA) alors que le 4F-3PBA et le DBCA sont spécifiques respectivement à la cyfluthrine et à la deltaméthrine (Becker et al., 2006 ; Kaneko et Miyamoto, 2001 ; Leng et al., 1997 ; Schettgen et al., 2002a ; Schettgen et al., 2002b). Le *cis*-DCCA, le *trans*-DCCA, le 3-PBA et le *cis*-DBCA peuvent aussi se retrouver dans l'environnement suite à une dégradation environnementale des substances mères, ce qui signifie que leur détection urinaire peut également être due à une exposition directe à ces métabolites (CDC, 2005). Par contre, la nature polaire et hydrosoluble de ces derniers pourrait entraîner une dégradation supplémentaire, suite à une exposition environnementale directe à ces métabolites, et ainsi, l'excrétion urinaire d'autres produits de dégradation (Bouvier et al., 2005).

Les métabolites des pyréthriinoïdes sont principalement éliminés par excrétion urinaire et fécale, mais aussi par excrétion biliaire (ATSDR, 2003 ; Kaneko et Miyamoto, 2001). Selon des expériences animales, la proportion d'une dose orale de pyréthriinoïde marqué au ^{14}C qui se retrouve dans l'urine, en équivalent ^{14}C , varie de 9% (fluvalinate et tétraméthrine) à 70% (cyfluthrine) pour les pyréthriinoïdes identifiés au tableau 1 (Kaneko et Miyamoto, 2001). En ce qui concerne la proportion de la dose de pyréthriinoïdes marqués qui se retrouve dans les fèces, elle se situe entre 25% (cyfluthrine) et 91% (tétraméthrine), tout isomère confondu (Kaneko et Miyamoto, 2001), toujours pour les pyréthriinoïdes notés au tableau 1. Les

substances mères peuvent aussi être éliminées par ces mêmes voies et se retrouver en faibles quantités dans le lait maternel (ATSDR, 2003). De plus, pour certaines molécules (pralléthrine et phénothrine), les isomères *trans* sont plus excrétés dans l'urine alors que ceux de type *cis* le sont plus dans les fèces (Kaneko et Miyamoto, 2001).

1.5. La surveillance biologique

La connaissance de la toxicocinétique et des métabolites précis résultant de la biotransformation des pyréthrinoïdes chez l'humain peut être très utile pour évaluer l'exposition interne de certains individus par la méthode de la surveillance biologique. Six biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes peuvent être utilisés pour documenter le profil d'exposition d'une population aux pyréthrines et pyréthrinoïdes (Aprea et al., 2002; CDC, 2005; Leng et al., 2006). Ces biomarqueurs sont présentés au tableau 3, accompagnés des substances mères desquelles ils proviennent et des valeurs associées au bruit de fond, observées dans la population générale étudiée par Heudorf et al. (2006), exprimées en concentration urinaire. Lorsque l'étude concerne la population générale, les mesures des métabolites urinaires sont plus sensibles que les mesures sanguines des molécules mères car une fois absorbés, les pyréthrinoïdes sont rapidement métabolisés (Aprea et al., 2002). De plus, puisque ces métabolites proviennent tous de la biotransformation des pyréthrinoïdes absorbés, la mesure de la quantité accumulée dans le médium où elles sont excrétées au cours de la journée est nécessairement représentative de la dose de substances mères absorbée.

Tableau 3 : Biomarqueurs urinaires de l'exposition à différents pyréthrinoïdes et valeurs correspondantes au bruit de fond, selon Heudorf et al. (2006), exprimées en concentration urinaire pour la population générale

Métabolite	Abréviation(s)	Valeur (µg/L)	Substance(s) mère(s)
Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque	4F-3PBA	ND ^a	Cyfluthrine, fluméthrine
Acide <i>cis</i> -3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique	<i>cis</i> -DCCA (<i>cis</i> -Cl ₂ CA)	1	Cyfluthrine, cyperméthrine, perméthrine
Acide <i>trans</i> -3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique	<i>trans</i> -DCCA (<i>trans</i> -Cl ₂ CA)	2	
Acide <i>cis</i> -3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique	DBCA (<i>cis</i> -Br ₂ CA)	ND ^a	Deltaméthrine
Acide 3-phénoxybenzoïque	3-PBA (ou m-PBA)	2	Cyhalothrine-I, cyperméthrine, deltaméthrine, esfenvalérate, fenpropathrine, flucythrinate, fluvalinate, perméthrine, phénothrine
Acide <i>trans</i> -chrysanthémumdicarboxylique	<i>trans</i> -CDCA	ND	Bioresméthrine, resméthrine, bioalléthrine, D- <i>trans</i> -alléthrine, D- <i>cis-trans</i> -alléthrine, phénothrine, pralléthrine, tétraméthrine, pyréthrines naturelles (mélange de cinérine 1 & 2, jasmoline 1 & 2 et pyréthrine 1 & 2)

^a Des valeurs de référence pour le DBCA et le 4F-3PBA n'ont pu être définies car la majorité des concentrations mesurées à travers diverses études étaient sous le seuil de détection (Heudorf et al., 2006)

1.6. Problématique et objectifs

Malgré l'utilisation des pyréthrinoïdes à grande échelle au Québec et le consensus au sein de la communauté scientifique concernant leur faible potentiel toxique, il n'existe pas de données publiées sur les niveaux de base d'exposition aux pyréthrinoïdes dans la population générale québécoise. Certains pyréthrinoïdes risquent donc de se retrouver dans plusieurs milieux environnementaux, soit dû à une utilisation sur le territoire ou à l'importation d'aliments

traités, ce qui porte à croire qu'une exposition aux pyréthrinoïdes de la population générale est possible et non négligeable.

Comme le système ciblé par les pyréthrinoïdes chez l'insecte, c'est-à-dire le système nerveux, fonctionne de façon similaire à celui des humains, ce dernier pourrait subir certains effets suite à une exposition à ce type d'insecticides. Afin de bien évaluer les risques pour la santé humaine qui pourraient être associés à différents types d'exposition à ces insecticides, il est important d'évaluer en premier lieu le bruit de fond, soit l'exposition de base actuelle de la population générale résultant de la pratique d'activités quotidiennes (alimentation, activités de plein air, jardinage, etc.). L'objectif du projet est de documenter, à l'aide de biomarqueurs urinaires et de questionnaires spécifiques, l'exposition à ces pesticides dans la population générale rurale infantile et adulte québécoise, représentée ici par une région ayant une forte concentration de terres en culture, la Montérégie, et de chercher à expliquer les variations intra- et intergroupes observées.

2. ARTICLE

2.1. Rôles assurés par les auteurs et coauteurs pour la rédaction de l'article présenté

Contribution personnelle

Documentation pour préparation de l'échantillonnage et planification de celui-ci, coordination de l'équipe d'échantillonnage, traitement des échantillons (aliquotage, entreposage), entrée de données des questionnaires et des paramètres de la collecte, analyses statistiques et réflexions reliées, rédaction de l'article, suivi auprès des participants

Contribution des coauteurs

-Michèle Bouchard : Développement du devis de l'étude, contribution à l'établissement de la structure et des idées de contenu de l'article, puis, à l'analyse des données et à la rédaction de l'article (en particulier, méthodologie, résultats, discussion), révision du texte

-Gaétan Carrier : Support dans la réflexion et l'analyse qui ont précédé les prises de décision concernant la méthodologie, propositions d'idées à traiter à l'intérieur de l'article, révision de celui-ci

-Marie-Chantale Fortin : Contribution à l'analyse statistique et à la réflexion scientifique, collaboration lors du suivi des participants, révision du texte

-Claude Tremblay : Orientations sur le devis de l'étude, promotion et visibilité du projet auprès de la population ciblée, support pour la réalisation de l'étude de terrain en fournissant des ressources matérielles et humaines, révision du texte

Cet article a été traduit en anglais et soumis pour publication à la revue Journal of Occupational and Environmental Hygiene.

2.2. Caractérisation de l'exposition aux pyréthriinoïdes et pyréthrines dans une population rurale agricole de la Montérégie, Québec, Canada

Caroline Couture¹, Michèle Bouchard¹, Gaétan Carrier¹, Marie-Chantale Fortin¹ et Claude Tremblay²

¹ Département de santé environnementale et santé au travail, Faculté de Médecine, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

² Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie, 1255 Beauregard, Longueuil, Québec, Canada, J4K 2M3

Adresse de correspondance:

Michèle Bouchard
Département de santé environnementale et santé au travail
Université de Montréal
P.O. Box 6128, Main Station, Montréal, Québec
H3C 3J7, CANADA
Téléphone: (514) 343-6111 ext 1640
Télécopieur: (514) 343-2200
Courriel: [REDACTED]

2.2.1. Résumé

L'utilisation de pesticides et leurs impacts sur la santé demeurent une préoccupation au sein de la population et des autorités de santé publique. Parmi ceux largement utilisés, on retrouve les pyréthrinoïdes. La population générale y serait chroniquement exposée principalement par l'alimentation, mais des expositions par d'autres voies peuvent survenir de façon aiguë ou plus sporadique. Bien qu'ils soient considérés parmi les pesticides les moins toxiques, les pyréthrinoïdes possèdent des propriétés neurotoxiques pouvant affecter l'humain, mais les niveaux d'exposition actuels de la population québécoise sont inconnus. L'objectif du projet était donc d'évaluer ces niveaux dans une population rurale agricole en période estivale, par la mesure de biomarqueurs urinaires. Au total, 163 volontaires résidant en Montérégie, dont 49 enfants et 114 adultes, ont participé à l'étude qui s'est déroulée durant les mois de juin à août 2006, soit durant la période d'application intensive de pesticides. Les volontaires devaient collecter toutes leurs mictions, allant de 18 heures jusqu'à la première du lendemain matin, ainsi que remplir un questionnaire afin de documenter les facteurs pouvant contribuer à l'exposition. L'analyse, basée sur un principe de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, consistait à quantifier dans l'urine six métabolites résultant de la biotransformation des pyréthrinoïdes, soit, les acides *trans*- et *cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (tDCCA et cDCCA), l'acide 3-phénoxybenzoïque (PBA), l'acide *trans*-chrysanthémumdicarboxylique (CDCA), l'acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (DBCA) et l'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (FPBA). Les distributions des quantités des six métabolites principaux, ajustées par unité de poids corporel pour une période de 12h, suivaient le même ordre décroissant chez les adultes et chez les enfants : tDCCA > PBA > cDCCA > CDCA > DBCA >

FPBA. Les quantités médianes des quatre métabolites principaux étaient respectivement de 19,83, 19,55, 6,23 et de 2,34 pmol/kg poids corporel/12 h chez les enfants et de 15,15, 12,68, 6,07 et de 0,80 pmol/kg poids corporel/12 h chez les adultes. Aucune différence statistiquement significative n'a par ailleurs été observée entre ces deux groupes, mais les quantités de métabolites variaient considérablement entre les individus, indiquant de larges variations dans les doses absorbées de ces composés. Par ailleurs, aucune association significative constante entre l'excrétion de métabolites corrélés et divers facteurs évalués par questionnaire (facteurs personnels, habitudes de vie, sources d'exposition potentielles) n'a pu être mise en évidence. La comparaison des données obtenues dans cette étude avec celles observées en milieu urbain au Québec, à l'été 2005, suggère une exposition plus élevée à certains pyréthrinoïdes en milieu rural en période estivale.

Mots-clés: Pesticides, pyréthrinoïdes, surveillance biologique, exposition humaine, biomarqueurs.

L'étude a été subventionnée par l'Institut National de Santé Publique du Québec. Le protocole de cette étude, nécessitant la participation de sujets humains, de même que les questionnaires et les formulaires de consentement, avaient été soumis au Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal avant sa réalisation et celui-ci l'a approuvé.

2.2.2. Introduction

L'exposition aux pesticides et leurs impacts sanitaires sont une préoccupation récurrente pour la population générale. Parmi les pesticides utilisés de façon grandissante, on retrouve les pyréthrinoïdes, dérivés des pyréthrines naturelles et synthétisés pour devenir plus résistants dans l'environnement (ATSDR, 2003). Ils sont utilisés abondamment en agriculture, en horticulture, en milieu résidentiel (comme chasse-moustiques, shampoings contre les poux) et par les exterminateurs. En général, l'humain est exposé aux pesticides principalement par l'ingestion d'aliments contaminés et, dans certains cas, par contact cutané avec des surfaces traitées (Valcke, 2004). Ces sources seraient donc potentiellement responsables d'une exposition aux pyréthrinoïdes également (Heudorf et al., 2001; Schettgen et al., 2002). Chez les enfants vivant sur une ferme où ces insecticides sont utilisés, Bradman et al. (2007) ont montré que les poussières intérieures, les surfaces de travail et les vêtements peuvent également être sources d'exposition, étant donné leurs comportements particuliers (mains dans la bouche, rampement sur le sol, etc.). En ce qui concerne l'inhalation, sa contribution en milieu non professionnel est normalement très peu significative; en effet, les pyréthrinoïdes ont seulement été détectés à de faibles concentrations (ng/m^3), dans l'air intérieur des résidences dû à leur faible volatilité (Becker et al., 2006; Bradman et al., 2007).

Les pyréthrinoïdes et pyréthrines agissent en affectant les canaux sodiques voltage-dépendants du système nerveux de l'insecte, ce qui entraîne une perturbation de la transmission de l'influx nerveux (Soderlund et al., 2002). Comme la structure et les mécanismes du système nerveux humain sont semblables à ceux de l'insecte, les pyréthrinoïdes et pyréthrines peuvent également affecter ce premier (Soderlund et al., 2002).

Cependant, il n'existe actuellement pas de données publiées sur l'exposition aux pyréthrinoïdes et pyréthrines dans la population générale québécoise, données pourtant essentielles dans une démarche de gestion visant à prévenir les risques.

Une des approches reconnues pour évaluer l'exposition aux pyréthrinoïdes et pyréthrines consiste à mesurer les produits de biotransformation excrétés dans l'urine. Dans le cas des pyréthrinoïdes et pyréthrines, plusieurs biomarqueurs résultant de la biotransformation d'un ou plusieurs de ces pesticides ont été identifiés (tableau 1) (Becker et al., 2006; Leng et al., 1997; Schettgen et al., 2002). Pour obtenir une indication de la dose absorbée des composés chimiques d'intérêt, les quantités totales de métabolites accumulées dans l'urine sur des périodes de temps définies peuvent être utilisées (Bouchard et al., 2006; Fortin et al., sous presse; Scher et al., 2007). L'objectif de l'étude était donc d'obtenir une estimation de la dose absorbée de pyréthrinoïdes et pyréthrines dans la population générale rurale infantile et adulte, représentée ici par celle de la Montérégie où une grande proportion du territoire est mise en culture, à partir de mesures de biomarqueurs urinaires. L'étude est basée sur un devis transversal.

2.2.3. Méthodologie

2.2.3.1. Sélection de la région et de la population

Au Québec, la Montérégie représente la région idéale pour l'étude de l'exposition aux pesticides d'une population rurale durant la période de production agricole, soit l'été. En effet, il s'agit d'une vaste région agricole dont une grande partie du territoire est consacrée à la culture maraîchère, de petits fruits, d'arbres fruitiers ainsi que de céréales (Institut de la statistique du Québec, 2006; MAPAQ, 2006), toutes des cultures propices à l'utilisation de pyréthrinoïdes. Pour cette étude, sept municipalités de la Municipalité Régionale de Compté (MRC) de Rouville (St-Mathias-sur-Richelieu, Rougemont, St-Paul-d'Abbotsford, St-Césaire, Marieville, Ange-Gardien, Ste-Angèle-de-Monnoir) et trois autres municipalités avoisinantes (St-Damase, St-Pie, Cantons de Granby) ont été sélectionnées principalement pour les raisons suivantes. Elles sont considérées comme étant rurales, c'est-à-dire que la densité de la population est de moins de 150 habitants par km² (Agence de la santé publique du Canada, 2007; MAMR, 2005). De plus, malgré cette faible densité, la zone ciblée représentait un assez grand bassin de population permettant d'obtenir un effectif de volontaires assez élevé, particulièrement chez les enfants. Finalement, aucune réglementation particulière concernant l'application de pesticides n'était en vigueur sur le territoire autre que la réglementation provinciale, qui consiste à délivrer des certificats d'autorisation pour l'achat et l'utilisation de pesticides par les producteurs agricoles, ce qui permettait de croire que l'utilisation de pesticides n'était pas particulièrement réduite.

Ainsi, parmi la population des dix municipalités sélectionnées, des enfants âgés de 6 à 12 ans et des adultes de 18 à 70 ans ont été recrutés. Ces classes d'âge ont été

sélectionnées pour permettre la comparaison des données de leur exposition avec celles publiées dans la littérature, dans laquelle on retrouve ces mêmes classes d'âges, et également pour limiter l'énurésie nocturne qui est rare à ces âges. Tous les individus recrutés ont participé à l'étude sur une base volontaire.

2.2.3.2.. Recrutement des volontaires et caractéristiques de l'échantillon

Pour réaliser cette étude, le recrutement des volontaires a été effectué par envois postaux, d'abord à partir d'une liste d'adresses postales établie de façon aléatoire par la firme *Échantillonneur ASDE Inc*, puis par rappel téléphonique à partir de cette liste selon l'ordre aléatoirement généré. Les individus qui ont manifesté leur intérêt à participer ont été invités à répondre à un questionnaire portant sur leur admissibilité. Les personnes atteintes de maladies rénales, hépatiques ou ayant été traitées pour un cancer ont été exclues. Un critère d'admissibilité essentiel était que les participants demeurent une majeure partie de leur temps à leur domicile durant les jours précédant l'échantillonnage afin de s'assurer que les échantillons soient représentatifs du milieu dans lequel ils vivent la majorité de l'année. Toutefois, les individus exposés aux pesticides en milieu de travail n'ont pas été exclus. Au total, le nombre de sujets visés à cette étape de la sélection a été établi à 120 adultes et 120 enfants avec l'hypothèse d'un taux d'abandon maximum de l'ordre de 20%; en visant cet effectif, ceci assurait une puissance statistique suffisante, tout en garantissant une bonne marge de sécurité. Le protocole de cette étude de même que les questionnaires et les formulaires de consentement ont été soumis au Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal avant sa réalisation et celui-ci a donné son approbation.

2.2.3.3. Cueillette des données

Dans tous les cas, les chercheurs se sont déplacés chez les participants, dans un premier temps, pour leur expliquer l'étude et répondre à leurs questions et, dans un second temps, pour recueillir le matériel. Après avoir rempli un formulaire de consentement, les participants ont été invités à recueillir leurs urines complètes sur une période de 12 heures, une journée entre le 5 juin et le 7 août 2006 inclusivement, c'est-à-dire pendant la période d'application intensive de pesticides, afin de mesurer leur exposition. Ils ont reçu comme directive de recueillir toutes leurs urines en débutant vers 18 heures en soirée et en terminant avec la première urine du lendemain matin. Les heures de la première et dernière miction dans les contenants d'urine, ainsi que l'heure de la miction précédant le début de la collecte urinaire, devaient être notées sur le contenant et dans le questionnaire auto-administré. Les parents ou tuteurs devaient assister les enfants au besoin. Advenant un problème dans la collecte (la perte d'une miction), les participants n'avaient qu'à rincer les contenants à l'eau froide et à reprendre la collecte un autre jour. Les échantillons ont été recueillis dans des bouteilles Nalgene® de polypropylène à haute densité, de 1,0 L pour les enfants et de 1,5 L pour les adultes, puis conservés au réfrigérateur par les participants. Ils ont généralement été récupérés par l'équipe de recherche dans les 72 heures suivant la collecte. Les volumes ont alors été mesurés, puis les échantillons ont été congelés à -20°C jusqu'à ce qu'ils soient analysés.

Les participants ont aussi été invités à répondre, la journée même de leur collecte urinaire, à un second questionnaire servant à documenter leur exposition aux pesticides, leurs habitudes de vie et alimentaires, leurs activités et des caractéristiques personnelles et sociodémographiques telles que l'âge, le poids, la taille et le revenu familial. Le questionnaire

a été testé préalablement et révisé en fonction des commentaires des personnes sollicitées pour le pré-test. Ce questionnaire visait donc à documenter les sources d'exposition aux pyréthrinoïdes et à étudier l'impact de ces sources sur la distribution des pyréthrinoïdes observée dans la population à l'étude d'une part, et sur les variations observées entre les groupes d'autre part.

2.2.3.4. Traitement des échantillons

Le traitement des échantillons a été réalisé selon une méthode adaptée de Leng et al. (2006). Après avoir transféré 5 mL d'urine dans un tube et y avoir ajouté un standard interne, (50 μ L d'acide $^{13}\text{C}_6$ -3-phenoxybenzoïque et 50 μ L d'acide $^{13}\text{C}_4$ -trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique 1 mg/L), 5 mL de tampon acétate (pH=5) ont été ajoutés et les métabolites contenus dans l'urine ont été soumis à une déconjugaison pour une durée de 16 heures à 37°C, à l'aide de 10 μ L de β -glucuronidase. Par la suite, l'ajout de 1 mL d'acide chlorhydrique concentré a permis l'acidification du mélange. Après extraction des métabolites avec 5 mL de dichlorométhane, les échantillons ont été agités durant 5 minutes puis centrifugés pendant la même durée à 2000 g. Après avoir retiré la phase organique du mélange, cette étape a été répétée puis, une fois les deux phases organiques rassemblées, elles ont été évaporées. Par la suite, les résidus ont été dissous dans 250 μ L d'acétonitrile et dérivés avec 30 μ L de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol et 20 μ L de N,N-diisopropylcarbodiimide pendant 10 min à la température de la pièce. Finalement, une seconde extraction a été réalisée après l'ajout de 1 mL de NaHCO_3 1 M et de 250 μ L d'hexane. Encore une fois, les tubes ont été agités, mais pour 10 min cette fois, avant d'être

centrifugés selon les mêmes conditions que précédemment. La portion d'hexane a ensuite été récupérée et concentrée dans une microfiole à un volume final de 150 µL.

2.2.3.5. Analyse chromatographique des échantillons

Les concentrations de six métabolites, soit l'acide *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (tDCCA), l'acide *cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (cDCCA), l'acide 3-phénoxybenzoïque (PBA), l'acide *trans*-chrysanthémumdicarboxylique (CDCA), l'acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (DBCA) et l'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (FPBA), ont été déterminées dans l'urine des participants par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Les analyses ont été effectuées au laboratoire de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Direction de la toxicologie humaine (DTH). La limite de détection (µg/L) ainsi que le pourcentage de récupération, associés à chacun des métabolites mesurés, sont présentés au tableau 2.

De façon détaillée, le chromatographe à phase gazeuse utilisé était de modèle Agilent 6890N; il était équipé d'un injecteur "split/splitless", d'un échantillonneur automatique Agilent 7683, d'une colonne Agilent XLB (60 m de long; 0.25 mm de diamètre interne; 0.25 µm d'épaisseur de pellicule) couplé à un détecteur sélectif de masse Agilent 5973N. Concernant les conditions d'analyse, le débit gazeux a été ajusté à un débit constant de 0,8 mL/min d'hélium. La température du four variait de la sorte : 70°C pendant 2 minutes, augmentation de 4,6°C/min jusqu'à l'atteinte de 200°C, maintenus durant 2 min, puis nouvelle augmentation jusqu'à une température de 290°C à un taux de 40°C/min, qui cette fois était maintenue

durant 5 min. L'injecteur et la ligne de transfert ont été respectivement maintenus à des températures de 275°C et de 280°C. Un volume de 2 µL d'échantillon ayant subi le traitement a été injecté selon le mode pulsé "splitless". Le détecteur a été opéré en mode d'ion sélectif (SIM) en utilisant l'ionisation négative à capture d'électrons. L'agent utilisé comme réactif était du méthane (pur à 99,97%) alors que les températures de la source d'ionisation et du quadrupole étaient respectivement réglées à 150°C et 103°C. Afin de vérifier la reproductibilité des analyses, des triplicats d'un même échantillon d'urine humaine ont été analysés sous des étiquettes différentes à l'insu des techniciens du laboratoire. Le même traitement que décrit précédemment leur a été accordé. Pour ces échantillons contrôles, les coefficients de variation se situaient entre 0,5 et 10% pour tous les métabolites, sauf pour le DBCA pour lequel ce coefficient atteignait 21%.

2.2.3.6. Analyses statistiques des données

Les statistiques de type descriptif ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft® Office Excel 2003 alors que les statistiques analytiques l'ont été à partir de la version 15.0 du logiciel SPSS® pour Windows. Afin d'obtenir une indication des doses absorbées de pyréthrinoïdes et pyréthrines chez les adultes et les enfants à l'étude, les distributions des quantités de chaque métabolite (tDCCA, cDCCA, PBA, CDCA, DBCA, FPBA) ont été déterminées. Les quantités totales excrétées ont été standardisées en pmol par unité de poids corporel (pmol/kg PC) afin de contrôler l'effet de la variation du poids corporel entre les sujets et ainsi permettre la comparaison des données récoltées dans les groupes adultes et enfants sans l'influence de cette variable. Par ailleurs, étant donné qu'il est pratiquement impossible d'obtenir de façon précise 12 heures de collecte urinaire totale, pour chaque sujet, les quantités ont été

pondérées sur 12 heures en multipliant par 12 le taux d'excrétion horaire moyen par kg de PC (pmol/kg PC/h) calculé sur la base de sa propre durée totale de collecte. L'équation 1 illustre la méthode de calcul utilisée. Pour les échantillons dont la concentration en métabolites se trouvait sous la limite de détection, une valeur égale à la moitié de cette limite leur a été accordée pour fins d'analyse.

Équation 1 :

$$\text{Quantité pondérée (pmol/kg PC/12 h)} = \frac{\text{quantité totale excrétée (pmol/kg PC)}}{\text{durée de la collecte (h)}} \times 12$$

Les participants avec des urines incomplètes, c'est-à-dire 4 adultes et 4 enfants ayant rapporté une perte d'urine de plus de 10% du volume total uriné pendant la période complète de collecte, ont été exclus des analyses. La différence dans les moyennes des concentrations des divers métabolites quantifiés avec et sans les urines incomplètes était tout au plus de 8%.

Les analyses statistiques comparatives ont ensuite été effectuées pour les métabolites dont le pourcentage d'échantillons non détectables était en général $\leq 30\%$, c'est-à-dire le tDCCA, cDCCA, PBA et CDCA. Les comparaisons ont été effectuées sur la base des quantités totales de métabolites, par unité de poids corporel, ajustées pour une période d'excrétion fixée à 12 heures, soit en pmol/kg PC/12 h. Des tests non paramétriques ont été effectués puisque les distributions n'étaient, selon le test de Shapiro-Wilk, ni normales ni log-normales. Le test de Mann-Whitney pour échantillons indépendants a été utilisé pour vérifier si des différences dans certaines variables dichotomiques documentées par questionnaire pourraient avoir une influence sur les quantités excrétées des divers métabolites et de la

somme des acides cyclopropanes carboxyliques. Certaines variables dichotomiques analysées sont présentées au tableau 3. Par ailleurs, pour vérifier l'influence de variables à plus de deux groupes (voir tableau 3) sur l'excrétion urinaire des biomarqueurs, le test de Kruskal-Wallis pour échantillons indépendants a été utilisé. Des corrélations de Spearman entre chacun des métabolites puis entre chacun d'eux et les métabolites de type acides cyclopropanes carboxyliques totaux ont aussi été effectuées. Tous ces tests ont été réalisés sur les données provenant des enfants et des adultes séparément et aussi en combinant celles des deux populations afin d'augmenter l'effectif.

2.2.4. Résultats

2.2.4.1. Recrutement et caractéristiques de l'échantillon

Au total, 53% des foyers ciblés ont été rejoints par téléphone par un des membres de l'équipe. Suite à la rencontre des volontaires, l'abandon s'exprime dans des proportions de 6 adultes sur 120 (5,0%) et de 3 enfants sur 52 (5,8%). Ainsi, une fois les participants avec mictions incomplètes retranchées, l'effectif final représentait 1,5% de la population infantile de la zone ciblée et 0,5% de la population adulte de cette même zone.

Au total, 49 enfants et 114 adultes ont participé à l'étude. Parmi les participants adultes et enfants, le ratio sexe masculin : sexe féminin était pratiquement de 50%. Le tableau 4 présente les caractéristiques des sujets à l'étude. Grâce à la sélection aléatoire des volontaires, la figure 1 illustre que, pour les adultes, la proportion femme : homme dans les différentes classes d'âge chez les participants de 20 à 69 ans était sensiblement la même que dans la population de laquelle est issu l'échantillon. De plus, la répartition de l'échantillon à travers les différentes municipalités était représentative de la contribution de chacune d'entre elles en termes de proportion de population (figure 2).

2.2.4.2.. Distribution des métabolites mesurés chez les participants

Les résultats de la distribution des six métabolites de pyréthriinoïdes et pyréthrines mesurés dans l'urine des enfants sont présentés au tableau 5 alors que ceux des adultes sont présentés au tableau 6. Rappelons que, pour fin de comparaison, les quantités mesurées dans l'urine ont été ajustées par unités de poids corporel et exprimées en pmol/kg PC pondérés sur 12h. De façon générale, les métabolites retrouvés en plus grandes quantités

étaient les mêmes chez ces deux groupes, soit le tDCCA, le cDCCA et le PBA; les valeurs des différents métabolites avaient par contre tendance à être légèrement plus élevées chez les enfants comparativement aux adultes, bien que les différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p \geq 0,050$).

Tel que présenté dans les tableaux 5 et 6, la proportion des échantillons avec des niveaux détectables de tDCCA, de cDCCA, de PBA et de CDCA semble adéquate pour effectuer des analyses statistiques comparatives pour ces métabolites. Par contre, pour le DBCA et le FPBA, le faible pourcentage de détection rend toute analyse comparative invalide.

2.2.4.3. *Corrélations*

Les coefficients de corrélation de Spearman (ρ s) entre les divers métabolites pris deux à deux et entre un des métabolites et la somme molaire des acides cyclopropanes carboxyliques sont présentés ci-dessous. Les métabolites tDCCA, cDCCA et PBA étaient tous corrélés entre eux ($r_s \geq 0,681$, $p < 0,001$). Tous ces derniers métabolites étaient corrélés avec les acides cyclopropanes carboxyliques totaux également ($r_s \geq 0,663$, $p < 0,001$). Quant au CDCA, il n'était pas corrélé au tDCCA, au cDCCA ni au PBA ($r_s \leq 0,096$, $p \geq 0,237$).

2.2.4.4. *Contrôle de divers facteurs pouvant potentiellement influencer les quantités de métabolites excrétées*

Le tableau 3 montre que la plupart des associations observées entre les différents facteurs documentés par questionnaire et pouvant potentiellement influencer les quantités excrétées des différents métabolites de pyréthrinoïdes chez les adultes et enfants combinés étaient non significatives; il en était de même lorsque les enfants et les adultes étaient

analysés séparément (non montré). Concernant les quelques associations positives, celles-ci étaient observées en général pour seulement un ou deux métabolites et n'étaient pas, contrairement à ce qui était attendu, positives pour les autres métabolites corrélés. En effet, étant donné que les principaux métabolites de pyréthriinoïdes étudiés (tDCCA, cDCCA et PBA) proviennent des mêmes produits-mères, les métabolites corrélés biologiquement devraient également générer les mêmes associations avec les différents facteurs testés. Dans les autres cas, l'effectif était très faible, affectant ainsi la précision de cette mesure, de sorte que prudence était de mise avant de conclure en une telle association. Ainsi, tel qu'indiqué au tableau 3, la puissance des tests associés aux facteurs pour lesquels un des deux groupes avait un effectif égal ou inférieur à 8 a été considérée comme insuffisante pour tirer des conclusions (Scherrer, 1984).

Plus précisément, les seules associations positives significatives observées étaient les suivantes. Chez les adultes et enfants combinés, les individus demeurant à < 100 m d'un verger montraient des niveaux urinaires de PBA significativement plus élevés ($p = 0,019$) que ceux demeurant à une plus grande distance, mais aucune relation significative n'était observée pour les autres métabolites ($p \geq 0,236$), dont ceux corrélés (tDCCA et cDCCA). Les individus consommant plus de 4 portions de fruits et légumes quotidiennement présentaient également des niveaux significativement plus élevés de PBA ($p = 0,007$) que ceux en consommant 1 à 4 portions et une tendance allant dans le même sens était observée pour le cDCCA ($p = 0,076$) mais pas pour le tDCCA ($p = 0,269$), qui leur est corrélé, ni pour le CDCA ($p = 0,174$). Les résultats vont dans le même sens pour le PBA ($p = 0,024$) et le cDCCA ($p = 0,078$) également lorsque les résultats des adultes sont analysés séparément (non montré). Les personnes ayant utilisé les services d'un exterminateur montraient aussi des niveaux

significativement plus élevés de cDCCA ($p = 0,016$) et une tendance pour le tDCCA ($p = 0,068$) et le PBA ($p = 0,076$), mais aucune association significative n'a été observée pour le CDCA ($p = 0,804$); toutefois, l'effectif des gens ayant utilisé un service d'extermination était très faible ($n = 4$), c'est pourquoi les valeurs ne sont pas présentées au tableau 3. De plus, les questions concernant l'exposition à des pesticides au travail de même que l'alimentation biologique n'ont pas permis de documenter la relation existant entre ces facteurs et le taux d'excrétion de pyréthriinoïdes. En effet, le résultat obtenu allait dans le sens contraire de ce qui était attendu.

Pour les adultes pris séparément, encore une fois, une association significative entre l'utilisation d'un service d'extermination ($n = 3$) et l'excrétion de cDCCA a été observée ($p = 0,042$) mais les relations étaient non significatives pour les autres métabolites ($p \geq 0,191$). Dans le sous-groupe d'enfants habitant dans un rang de campagne ($n = 19$), un niveau d'excrétion statistiquement plus élevé de PBA ($p = 0,028$) était observé par rapport au sous-groupe demeurant dans un village ($n = 25$); par contre, les résultats étaient non significatifs pour le tDCCA ($p = 0,105$), le cDCCA ($p = 0,145$) et le CDCA ($p = 0,868$). Les enfants ayant fréquenté des endroits où des pesticides étaient utilisés montraient également des niveaux significativement plus élevés de tDCCA ($p = 0,016$) et de cDCCA ($p = 0,003$) mais pas de PBA ($p = 0,131$) pourtant corrélé à ces premiers, ni de CDCA ($p = 0,317$); l'effectif pour ces enfants était toutefois trop faible (manque de puissance) pour conclure en une relation claire ($n = 6$). Chez les enfants demeurant à < 100 m d'un verger, une tendance à des niveaux plus élevés de tDCCA ($p = 0,091$), de PBA ($p = 0,069$) et de CDCA ($p = 0,056$) a été observée mais pas pour le cDCCA ($p = 0,218$) qui est normalement corrélé au tDCCA et au PBA; l'effectif pour ces derniers était aussi très faible ($n = 4$).

2.2.5. Discussion

Cette étude a permis d'obtenir une estimation de l'exposition aux pyréthrinoïdes et pyréthrines d'une population rurale agricole de la Province de Québec, à partir de mesures des quantités de biomarqueurs excrétées dans l'urine, ajustées pour le poids corporel et la durée de collecte (pmol/kg PC/12 h). Les quatre métabolites retrouvés en plus grandes concentrations tant chez les adultes que chez les enfants, soit le tDCCA, le PBA, le cDCCA et le CDCA, sont indicateurs d'une exposition principalement à la perméthrine et à la cyperméthrine, puis aux pyréthrines naturelles (voir tableau 1). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans une étude de surveillance biologique réalisée également dans la Province de Québec, Canada, selon un devis semblable mais en région urbaine, soit sur l'Île de Montréal (Fortin et al., sous presse). Ils sont aussi concordants avec ceux obtenus par Bradman et al. (2007) qui montraient une exposition principalement à la perméthrine et cyperméthrine chez des enfants de fermiers, tel que déterminé à partir de mesures de pyréthrinoïdes dans les poussières de maison, les frottis de surface et les vêtements, mais également dans l'air intérieur et extérieur. Concernant les autres pyréthrinoïdes, leur présence en milieu résidentiel s'expliquerait par le déplacement des résidus résultant d'une application agricole ou alors par l'utilisation récente de mesures de contrôle des vermines (Butte et Heinzow, 2002).

La présente étude a également montré que les quantités des différents métabolites de pyréthrinoïdes et pyréthrines excrétées dans l'urine des enfants, ajustées par unité de poids corporel, tendaient à être légèrement plus élevées que celles observées chez les adultes mais la différence n'était pas statistiquement significative. Le National Research Council (1993)

considère que les enfants, par rapport aux adultes, sont plus exposés aux pesticides par l'alimentation une fois l'exposition ajustée par unité de poids corporel. Les données recueillies par questionnaire dans la présente étude suggèrent que cette légère tendance vers des niveaux plus élevés de métabolites de pyréthriinoïdes et pyréthrines dans l'urine des enfants par rapport aux adultes, pourrait être reliée à un apport en fruits et légumes par unité de poids corporel plus important chez les enfants. En effet, il a été documenté par questionnaire dans la présente étude que les moyennes quotidiennes de portions de fruits et légumes ingérées, de même que celles de céréales et de viande, étaient comparables entre les enfants et les adultes, ce qui se refléterait par une ingestion plus importante de ces aliments par unité de poids corporel chez les enfants. Columé et al. (2001) ont d'ailleurs retrouvé des résidus de pyréthriinoïdes dans 6 des 8 aliments répertoriés par Wiles et Campbell (1993) comme étant les fruits et légumes les plus consommés chez les enfants des États-Unis.

Bien que l'alimentation soit généralement considérée comme étant la principale source d'exposition aux pyréthriinoïdes (Schettgen et al., 2002), Lu et al. (2006) en sont plutôt venus à la conclusion que l'exposition résidentielle, par ingestion indirecte, était responsable d'une plus grande part de l'exposition des enfants. Dans le cas des pyréthriinoïdes, leur homologation pour usage résidentiel intérieur et extérieur (Santé Canada, 2007), favorise également des expositions par contact cutané avec des surfaces traitées ou des poussières. L'exposition cutanée pourrait être plus importante chez les enfants que chez les adultes, dû à leur contact fréquent avec le sol, à leur tendance à porter leurs mains et tout objet à leur bouche et au fait que la peau des jeunes enfants soit plus perméable aux substances lipophiles que celle des adultes (West et al., 1981). À proximité d'une zone d'épandage agricole, une certaine exposition aérienne est également possible bien que la volatilité des

pyréthrinoïdes, et donc leur dérive aérienne, soit très faible (ATSDR, 2003); par contre, suite à une application, le sol a la capacité d'adsorber les particules de pyréthrinoïdes, ce qui limite leur mouvement et pourrait expliquer la présence de résidus déposés (ATSDR, 2003). Ceci pourrait suggérer une contribution supplémentaire de la voie cutanée chez les personnes demeurant à proximité de zones d'épandage, particulièrement les enfants.

Toutefois, les données cinétiques observées chez des volontaires exposés dans des conditions contrôlées, soit par voie cutanée ou par voie orale, ont montré que la fraction d'absorption par voie orale est de loin supérieure à celle observée pour la peau. Donc, l'exposition par voie cutanée doit être proportionnellement beaucoup plus importante (au moins 15 fois) que par voie orale pour contribuer significativement à la dose absorbée de pyréthrinoïdes. En effet, dans le cas de la cyperméthrine, un des pesticides auxquels la population à l'étude semble la plus exposée, Woollen et al. (1992) ont observé chez six volontaires que, dans les 120 heures suivant l'application d'une dose cutanée, seulement 0,85-1,8% de cyperméthrine appliquée étaient excrétés dans l'urine sous forme de DCCA comparés à 27-57% après administration d'une dose orale.

Dans la présente étude, les associations possibles entre l'excrétion urinaire des différents métabolites de pyréthrinoïdes et différentes sources d'expositions potentielles (localisation géographique, facteurs personnels, habitudes de vie ou alimentaires, moment de la collecte) documentées par questionnaire ont été testées (voir tableau 3) tant chez les adultes que chez les enfants ou chez les deux groupes combinés. La plupart des associations étaient non significatives et, dans le cas des quelques associations positives observées pour certains métabolites, il n'y avait pas de constance dans les résultats avec les autres

métabolites corrélés contrairement à ce qui était attendu. Autrement, pour certains des facteurs documentés, dont le recours à un exterminateur, l'exposition aux pesticides en milieu de travail, l'usage de chasse-moustiques et d'un traitement contre les puces pour un animal domestique, le nombre d'individus, adultes et enfants combinés ou adultes seulement, ayant rapporté être exposés à ces facteurs était trop faible pour permettre de conclure en une relation. Dans le cas des travailleurs, le type de pesticides auxquels ils étaient exposés n'a pas été documenté. Chez les enfants en particulier, l'effectif était aussi trop faible pour détecter un effet pour les facteurs suivants : le fait d'avoir un membre de la famille exposé à des pesticides en milieu de travail, d'avoir visité des endroits où des pesticides sont utilisés (ex : cueillette de fruits) et de demeurer à proximité d'un verger. Néanmoins, Belleville et al. (1997) ont montré que des enfants vivant à moins de 30 mètres d'un verger en période d'application d'insecticides étaient plus exposés que ceux qui demeurent à plus de 200 mètres des vergers. Dans le cas particulier de l'utilisation de shampoing contre les poux, aucun individu n'en avait rapporté l'usage dans la présente étude. Dans l'étude similaire réalisée à Montréal (Fortin et al., sous presse), à l'exception de la prise de médicaments et de la fumée de tabac chez les adultes ainsi que du traitement contre les poux chez les enfants, aucune association consistante n'a été observée entre les divers facteurs documentés par questionnaire (genre, alimentation, utilisation de chasse-moustiques, etc.) et l'excrétion des différents métabolites de pyréthrinoïdes. La relation avec la médication n'était toutefois pas préservée lorsque les hommes et les femmes étaient considérés séparément. Par ailleurs, l'excrétion urinaire statistiquement plus faible de tDCCA et cDCCA chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs persistait chez les hommes mais était moins claire chez les femmes.

Dans la présente étude, les enfants et les adultes qui provenaient de régions rurales semblaient plus exposés aux pyréthrinoïdes que les individus des mêmes groupes d'âge demeurant en milieu urbain, dans la ville de Montréal (Fortin et al., sous presse), durant la saison estivale. Cette différence persiste, même en éliminant de l'échantillon de la zone rurale, les adultes exposés en milieu de travail et ceux dont ce type d'exposition n'était pas documenté. Chez les adultes, les niveaux de tDCCA, cDCCA et PBA étaient statistiquement plus élevés en milieu rural qu'en milieu urbain et une tendance était observée pour le CDCA. Chez les enfants, les niveaux de tDCCA, cDCCA et PBA tendaient à être plus élevés en milieu rural, mais la différence n'était statistiquement significative que pour le tDCCA. Lorsque les deux groupes d'âge étaient combinés, l'analyse des données a démontré une différence statistiquement significative entre les milieux urbain et rural pour le tDCCA et le PBA, et les niveaux de cDCCA tendaient également à être plus élevés en milieu rural. Il serait surprenant que ces différences, qui vont toutes dans le même sens, soient attribuables seulement au hasard.

Dans l'étude de Fortin et al. (sous presse), les niveaux d'exposition aux pyréthrinoïdes observés étaient comparables à ceux retrouvés en milieu urbain d'autres pays industrialisés tels que l'Allemagne (Heudorf et al., 2001) et les États-Unis (CDC, 2005). Concernant une population infantile d'un milieu rural, Becker et al. (2006) ont obtenu des concentrations urinaires de tDCCA, cDCCA et PBA comparables à celles de l'étude présentée ici. Aussi, l'étude actuelle fait ressortir chez les adultes, des niveaux de PBA, exprimés en nmol/jour, similaires à ceux obtenus dans l'étude effectuée par Saieva et al. (2004). Toutefois, dans cette même étude, il est mentionné qu'aucune différence significative n'apparaissait entre la région métropolitaine et la région plutôt rurale impliquées dans l'étude, ce qui diffère des résultats de

l'étude présentée ici. Par contre, plusieurs études ont dénoté une fréquence de détection de pesticides dans les poussières résidentielles plus élevée en milieu agricole qu'en milieu non agricole (Curwin et al., 2006). Cela s'expliquerait par la proximité des zones d'application et le déplacement des résidus extérieurs sur les vêtements et les souliers des individus habitant un milieu rural (Bouvier et al., 2005; Curwin et al., 2006).

En résumé, cette étude, basée sur des mesures de biomarqueurs urinaires intégrées sur le temps, a permis d'obtenir un portrait de la distribution de l'exposition aux pyréthrinoïdes chez des adultes et des enfants habitant en milieu rural dans une région agricole du Québec. Bien que l'alimentation soit considérée la source d'exposition principale aux pesticides dans la population générale, cette étude n'a pas permis d'identifier de façon claire les facteurs qui contribuent aux variations observées entre les populations d'adultes et d'enfants étudiées. L'utilisation d'un questionnaire n'apparaît pas être l'outil le plus approprié pour bien documenter l'exposition par diverses sources potentielles. Évidemment, un des facteurs limitant dans l'étude est que la stratification visant à identifier diverses sources d'exposition a le désavantage de réduire la puissance nécessaire pour permettre de mesurer l'effet réel de ces sources.

2.2.6. Remerciements

Nous sommes profondément reconnaissants aux Drs A. Charrette et W. Lin pour la synthèse du CDCA. Nous adressons aussi un remerciement particulier à tous les participants et les participantes ainsi qu'à l'équipe de l'Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie pour sa contribution et son aide essentielles au déroulement du travail de terrain. Cette étude a aussi été rendue possible grâce au financement de l'Institut national de santé publique du Québec.

2.2.7. Références

Agence de la santé publique du Canada. 2003. « Définition de « rural » Résumé ». [En ligne].

http://www.phac-aspc.gc.ca/rh-sr/paper_f.html. Page Web consultée le 15 avril 2006.

Aprea, C., Colosio, C., Mammone, T., Minoia, C., Maroni, M. 2002. Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods. *J. Chromatogr. B.* 769, 191-219.

ATSDR. 2003. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Public Health Service, Atlanta, Georgia. 328 pp.

Becker, K., Seiwert, M., Angerer, J., Kolossa-Gehring, M., Hoppe, H.W., Ball, M., Schulz, C., Thumullas, J., Seifert, B. 2006. GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 209, 221-233.

Belleville, D., Boudreault, D., Carrier, G. 1997. Analyse des risques à la santé associés à l'exposition aux organophosphorés utilisés dans les vergers de la Montérégie. Direction de la santé publique de la Régie régionale de la santé et des services sociaux de la Montérégie. 59 pp.

Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R.C., Dumas, P., Noisel, N. 2006. Biological Monitoring of Exposure to Organophosphorus Insecticides in a Group of Horticultural Greenhouse Workers. *Ann. Occup. Hyg.* 50(5), 505-515.

Bouvier, G., Seta, N., Vigouroux-Villard, A., Blanchard, O., Momas, I. 2005. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J. Toxicol. Environ. Health B.* 8, 485-512.

Bradman, A., Whitaker, D., Quiros, L., Castorina, R., Henn, B.C., Nishioka, M., Morgan, J., Barr, D.B., Harnly, M., Brisbin, J.A., Sheldon, L.S., Mckone, T.E., Eskenazi, B. 2007. Pesticides and their Metabolites in the Homes and Urine of Farmworker Children Living in the Salinas Valley, CA. *J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol.* 17, 331-349.

Butte, W., Heinzow, B. 2002. Pollutants in House Dust as Indicators of Indoor Contamination. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 175, 1-46.

CDC. 2005. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control. 467 pp.

Columé, A., Cardenas, S., Gallego, M., Valcarcel, M. 2001. Selective of 17 pyrethroids from lyophilised agricultural samples. *J. Chromatogr. A.* 912, 83-90.

Curwin, BD., Hein, M.J., Sanderson, W.T., Striley, C., Heederik, D., Kromhout, H., Reynolds, S.J., Alavanja, M.C. 2007. Urinary Pesticide Concentrations Among Children, Mothers and Fathers Living in Farm and Non-Farm Households in Iowa. *Ann. Occup. Hyg.* 51 (1), 53-65.

Fortin, M.C., Bouchard, M., Carrier, G., Dumas, P. 2008. Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. Environ. Research. Sous presse.

Heudorf, U., Angerer, J. 2001. Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. Environ. Health Perspect. 109, 213-217.

Institut de la statistique du Québec. 2006. [En ligne]. http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/econm_finnc/filr_bioal/culture/pomme/ak112004.htm. Page Web consultée le 2 avril 2006.

Leng, G., Kühn, K.H., Idel, H. 1997. Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine : applications and limitations. Sci. Total Environ. 199, 173-181.

Leng, G., Gries, W., Selim, S. 2006. Biomarker of pyrethrum exposure. Toxicol. Lett. 162,195-201.

Lu, C., Barr, DB., Pearson, M., Bartell, S., Bravo, R. 2006. A Longitudinal Approach to Assessing Urban and Suburban Children's Exposure to Pyrethroid Pesticides. Environ. Health Perspect. 114 (9), 1419-1423.

Ministère des affaires municipales et des régions (MAMR). 2005. « Répertoire des municipalités ». [En ligne]. <http://www.mamr.gouv.qc.ca/>. Page Web consultée le 15 avril 2006.

Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ). 2006. « Profil régional de l'industrie agroalimentaire au Québec ». [En ligne]. <http://www.mapaq.gouv.qc.ca/NR/rdonlyres/1626D5B8-09FB-40B4-8A9C-4E1133D240BD/0/PR16.pdf>. Page Web consultée le 15 avril 2006.

Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs (MDDEP). 2002. « L'utilisation des pesticides dans les vergers de pommiers ; proximité des zones résidentielles et des vergers ». [En ligne]. <http://www.mddep.gouv.qc.ca/pesticides/verger/proxim.htm#derive>. Page Web consultée le 30 mai 2007.

National Research Council. Committee in Pesticides on the Diets of Infants and Children. 1993. Pesticides in the Diets of Infants and Children. Washington National Academy Press. 408 pp.

Saieva, C., Aprea, C., Tumino, R., Masala, G., Salvini, S., Frasca, G., Giurdanella M.C., Zanna, I., Decarli, A., Sciarra, G., Palli, D. 2004. Twenty-four-hour urinary excretion of ten pesticide metabolites in healthy adults in two different areas of Italy (Florence and Ragusa). *Sci. Total Environ.* 332, 71-80.

Santé Canada. 2007. « Information sur les produits ». [En ligne]. http://pr-rp.pmra-arla.gc.ca/portal/page?_pageid=53,33557&_dad=portal&_schema=PORTAL. Page web consultée le 30 mai 2007.

Scher, D.P., Alexander, B.H., Adgate, J.L., Eberly, L.E., Mandel, J.S., Acquavella, J.F., Bartels, M.J., Brzak, K.A. 2007. Agreement of pesticide biomarkers between morning void and 24-h urine samples from farmers and their children. *J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol.* 17, 350-357.

Scherrer, B. 1984. *Biostatistique*. Gaëtan Morin Éditeur Ltée. Montréal. 850 pp.

Schettgen, T., Heudorf, U., Drexler, H., Angerer, J. 2002. Pyrethroid exposure of the general population – is this due to diet? *Toxicol. Lett.* 134,141-145.

Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., Stevens, J.T., Weiner, M.L. 2002. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity : implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 171, 3-59.

Valcke, M., Samuel, O., Belleville, D., Dumas, P., Savoie, E., Bouchard, M., Tremblay, C. 2004. Caractérisation de l'exposition aux pesticides utilisés en milieu résidentiel chez des enfants québécois âgés de 3 à 7 ans. Institut national de santé publique du Québec. 62 pp + annexes.

Wiles, R., Campbell, C. 1993. *Pesticides in Children's Food*. Environmental Working Group. Washington. 88 pp.

West, P., Worobee, S., Solomon, L.M. 1981. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J. Invest. Dermatol.* 76, 147-150.

Woollen, B.H., Marsh, J.R., Laird, W.J.D., Lesser, J.E. 1992. The metabolism of cypermethrin in man : differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 22, 983-991.

Tableau 1. Substances mères associées à chacun des métabolites mesurés

Métabolite(s)	Substance(s) mère(s)
<i>trans</i> -DCCA (<i>trans</i> -Cl ₂ CA) et <i>cis</i> -DCCA (<i>cis</i> -Cl ₂ CA)	Cyfluthrine, cyperméthrine, perméthrine
3PBA (ou m-PBA)	Perméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine, esfenvalérate, cyhalothrine-I, fenpropathrine, flucythrinate, fluvalinate, phénothrine
DBCA (<i>cis</i> -Br ₂ CA)	Deltaméthrine
<i>trans</i> -CDCA	Bioresméthrine, resméthrine, bioalléthrine, D- <i>trans</i> -alléthrine, D- <i>cis-trans</i> -alléthrine, phénothrine, pralléthrine, tétraméthrine, pyréthrine naturelles (mélange de cinérine 1 & 2, jasmoline 1 & 2 et pyréthrine 1& 2)
4F-3PBA	Cyfluthrine, fluméthrine

Tableau 2. Paramètres analytiques en fonction des différents métabolites

Métabolite	Limite de détection µg/L	Récupération % n = 3
<i>trans</i> -DCCA (<i>trans</i> -Cl ₂ CA)	0,01	97
<i>cis</i> -DCCA (<i>cis</i> -Cl ₂ CA)	0,007	92
3PBA (ou m-PBA)	0,01	93
DBCA (<i>cis</i> -Br ₂ CA)	0,006	37
<i>trans</i> -CDCA	0,009	92
4F-3PBA	0,005	89

Tableau 3. Effet des différents facteurs sur l'excrétion urinaire des métabolites de pyréthriinoïdes chez les adultes et les enfants combinés

Facteur testé	n sujets	Signification statistique
Groupe d'âges		Tendance pour
Adultes	110	le tDCCA ($p = 0,087$)
Enfants	45	et le CDCA ($p = 0,050$) ^a ; NS ^b pour le cDCCA et le PBA
Genre		
Masculin	77	NS pour tous les métabolites ^c
Féminin	78	
Tabagisme (pour les adultes)		
Non-fumeur	96	NS pour tous les métabolites ^c
Fumeur	14	
Prise de médicaments		
Non	87	NS pour tous les métabolites ^c
Oui	68	
Utilisation de pesticides autour de la maison		
Non	129	NS pour tous les métabolites ^c
Oui	26	
Exposition à des pesticides au travail (pour les adultes)		Significatif pour le cDCCA ($p = 0,005$) ^d ; tendance pour le tDCCA ($p = 0,061$) ^d ; NS ^b pour le PBA et CDCA
Non	69	
Oui	12	
Visite d'endroits où des pesticides ont été utilisés ^e		
Non	133	NS pour tous les métabolites ^c
Oui	22	
Jeu sur des terrains traités (pour les enfants)		
Non	19	NS pour tous les métabolites ^c
Oui	26	
Membre de la famille exposé à des pesticides en milieu de travail (pour les enfants)		-----f
Non	37	
Oui	8	
Utilisation d'un chasse-moustiques		
Non	142	NS pour tous les métabolites ^c
Oui	13	
Utilisation récente d'un service d'extermination		
Non	151	-----f
Oui	4	
Shampooing contre les poux		
Non	155	n.a. ^g
Oui	0	

Facteur testé	n sujets		Signification statistique
Résidence à moins de 100 m d'un verger	Non	131	Significatif pour le PBA ($p = 0,019$) ^b ; NS ^b pour le tDCCA, cDCCA et CDCA
	Oui	18	
Résidence à moins de 100 m d'un champ	Non	74	NS pour tous les métabolites ^c
	Oui	80	
Situation géographique de la résidence			
Sur une route rurale desservant des entreprises agricoles		61	NS pour tous les métabolites ^c
Dans un village ou une ville		89	
Traitement contre les puces d'un animal domestique			
	Non	148	----- ^f
	Oui	7	
Alimentation biologique			
	Non	91	Significatif pour le PBA ($p = 0,003$) ^d et cDCCA ($p = 0,021$) ^d ; NS ^b pour le tDCCA et CDCA
	Oui	64	
Nombre quotidien de portions de fruits et légumes ⁱ			
	1-4	101	Significatif pour le PBA ($p = 0,007$); tendance pour le cDCCA ($p = 0,076$); NS ^b pour le tDCCA et CDCA
	> 4	48	
Nombre quotidien de portions de produits céréaliers ^g			
	1-4	129	NS pour tous les métabolites ^c
	> 4	20	
Groupes d'âge (pour les adultes)			
	18-24	3	NS pour tous les métabolites ^c
	25-34	21	
	35-44	24	
	45-54	33	
	55-64	25	
	65-70	4	

^a Les enfants ont des niveaux de biomarqueurs plus élevés que les adultes.

^b NS = non significatif, avec $p > 0.05$ et aucune tendance.

^c NS pour tous les métabolites = association non significative pour les quatre principaux métabolites de pyréthrinoides (tDCCA, cDCCA, PBA et CDCA) avec $p > 0.05$ et aucune tendance.

^d Effet contraire à ce qui était attendu (niveau de biomarqueur plus faible dans le groupe ayant répondu avoir été exposé au facteur évalué).

^e Inclut la cueillette de fruits, la visite d'un jardin botanique, d'une serre, d'une ferme ou de tout autre endroit où des pesticides ont pu être utilisés.

^f Puissance insuffisante ($n \leq 8$) pour tirer des conclusions selon Scherrer (1984).

^g n.a. = non applicable.

^h Le groupe de participants ayant répondu « oui » a des niveaux de biomarqueur plus élevé que le groupe ayant répondu « non ».

ⁱ Les analyses ont été effectuées en fonction de deux sous-classes seulement afin d'avoir un effectif suffisant dans chaque classe.

^j Le groupe de plus grands consommateurs a des niveaux de biomarqueurs plus élevés que le groupe de plus faibles consommateurs.

Tableau 4. Caractéristiques des sujets à l'étude

Variable	Adultes (n = 114)	Enfants (n = 49)
<i>Genre (% femmes (n))</i>	54 (61)	49 (24)
<i>Âge (% (n))</i>		
6-9	n.a. ^a	71 (35)
10-12	n.a. ^a	29 (14)
18-24	3 (3)	n.a. ^a
25-34	18 (21)	n.a. ^a
35-44	23 (26)	n.a. ^a
45-54	29 (33)	n.a. ^a
55-64	24 (27)	n.a. ^a
65-70	4 (4)	n.a. ^a
<i>Niveau d'éducation complété (% secondaire ou moins (n))</i>	45 (51)	22 (9) ^b
<i>Revenu familial (% avec revenu de plus de 45 000\$ CAN/année (n))</i>	67 (70) ^b	74 (32) ^b
<i>Poids en kg (moyenne (intervalle))</i>	75 (50-127)	31 (15-73)
<i>Volume urinaire en mL (moyenne (intervalle))</i>	920 (300-1860)	401 (130-1050)
<i>Durée de la collecte en h (moyenne (intervalle))</i>	14,7 (9,5-24,0)	15,0 (11,7-21,3)

^a n.a. = non applicable.

^b Cette information n'était pas disponible pour tous les participants. Le % a donc été calculé à partir du nombre total de réponses obtenues pour cette variable.

Tableau 5. Paramètres de la distribution des différents métabolites et des acides cyclopropanes carboxyliques totaux (ACT) chez les enfants

Métabolite	n détectés %	minimum	maximum	Quantité (pmol/kg poids corporel/12 h) centiles				
				5	25	50	75	95
<i>tDCCA</i>	49(100)	2,66	303	4,42	11,6	19,8	54,2	210
<i>cDCCA</i>	47(95,9)	0,118	97,4	0,464	2,78	6,22	15,2	45,1
<i>PBA</i>	45(91,8)	0,174	250	0,272	5,88	19,5	48,9	150
<i>CDCA</i>	34(69,4)	0,163	31,8	0,207	0,287	2,34	4,63	18,6
<i>DBCA</i>	6(12,2)	0,044	71,5	0,066	0,080	0,102	0,163	2,51
<i>FPBA</i>	27(55,1)	0,065	6,75	0,075	0,105	0,528	1,09	4,46
<i>ACT</i>	n.a. ^a	5,21	399	8,33	16,0	35,6	93,9	293

^a n.a. = non applicable.

Tableau 6. Paramètres de la distribution des différents métabolites et des acides cyclopropanes carboxyliques totaux (ACT) chez les adultes

Métabolite	n détectés %	minimum	maximum	Quantité (pmol/kg poids corporel/12 h) centiles				
				5	25	50	75	95
<i>tDCCA</i>	108(94,7)	0,165	438	0,946	8,90	15,1	29,9	135
<i>cDCCA</i>	109(95,6)	0,129	122	0,792	3,20	6,07	10,9	54,8
<i>PBA</i>	108(94,7)	0,179	491	0,631	6,34	12,7	26,5	131
<i>CDCA</i>	60(52,6)	0,099	550	0,140	0,322	0,804	3,25	16,3
<i>DBCA</i>	6(5,3)	0,037	16,9	0,063	0,102	0,138	0,212	0,303
<i>FPBA</i>	37(32,5)	0,042	23,1	0,053	0,095	0,157	0,459	2,44
<i>ACT</i>	n.a. ^a	1,062	563	4,83	14,0	24,7	55,6	207

^a n.a. = non applicable.

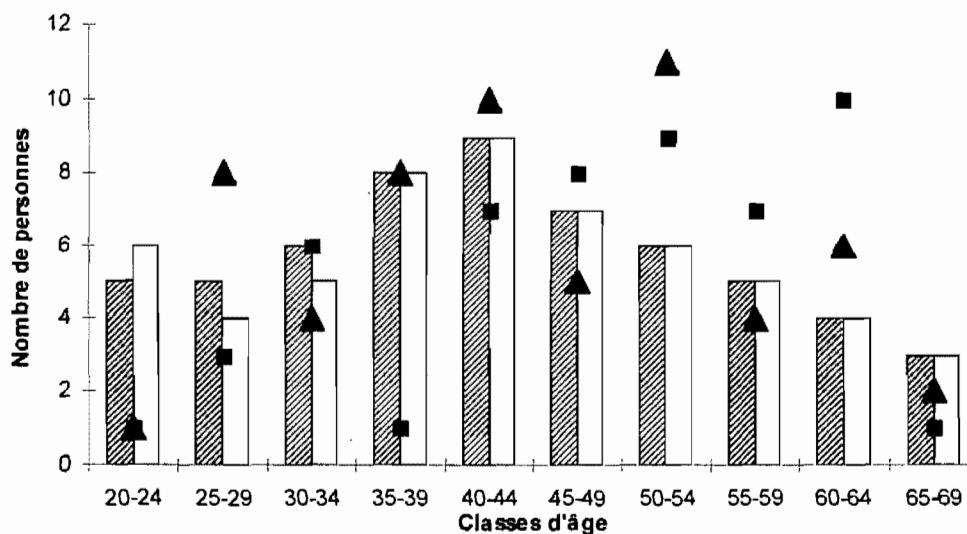


Figure 1 : Comparaison du nombre de volontaires obtenus constituant l'échantillon du groupe d'adultes, selon le sexe et l'âge, avec le nombre attendu sur la base de la distribution réelle des diverses classes d'âges analysées dans la population totale de la zone étudiée (▨ : femmes attendues, □ : hommes attendus, ▲ : femmes obtenues, ■ : hommes obtenus)

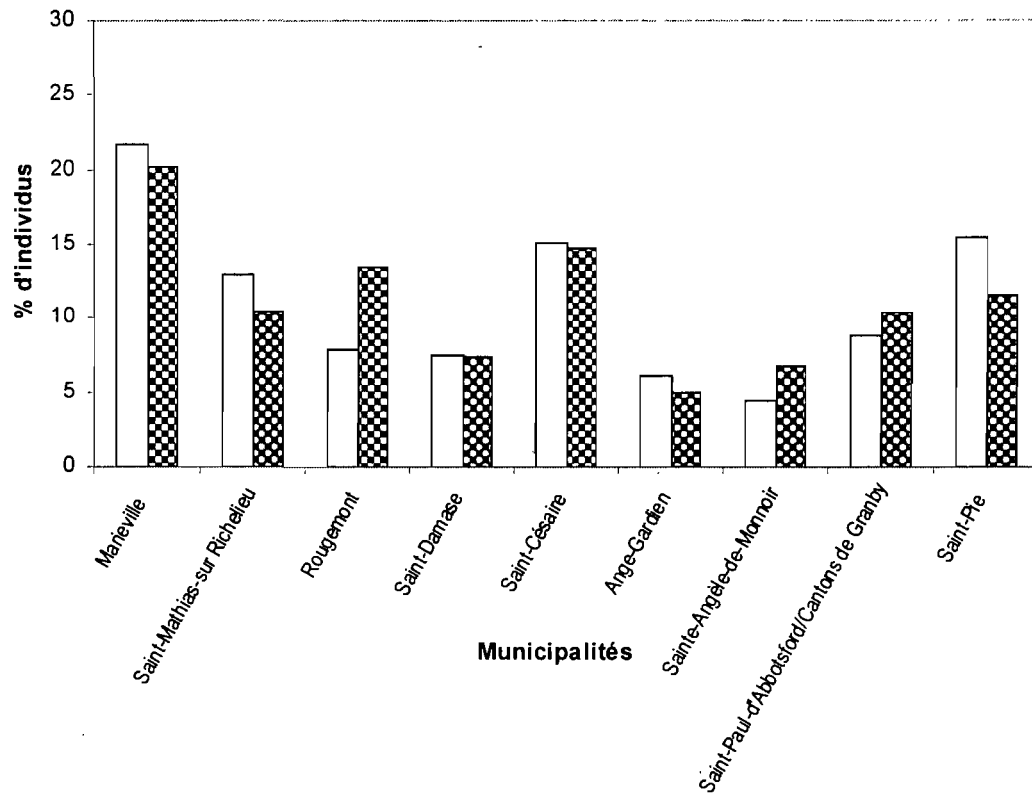


Figure 2 : Proportion (en %) de la population de la zone ciblée et de l'échantillon obtenu représentée par chaque municipalité (□ : % attendu, ▣ : % obtenu)

3. DISCUSSION

Ce projet a permis d'obtenir un portrait de l'exposition aux pyréthriinoïdes en milieu rural agricole durant la période estivale, à partir de mesures de biomarqueurs urinaires et de questionnaires. La collecte d'échantillons urinaires sur une période de 12 heures durant la nuit a permis de refléter l'exposition récente des participants, incluant celle due à leur alimentation durant la journée précédant la collecte, et ainsi, à obtenir une indication de la quantité absorbée de pyréthriinoïdes et pyréthrines. Dans cette section, en mettant l'accent sur les forces et faiblesses inhérentes à ce type d'étude, les points suivants seront discutés : l'évaluation de l'approche utilisée, la représentativité de la population et la validité externe de l'étude. Pour ce faire, les résultats d'analyses de données non présentés dans l'article ont été ajoutés. Par la suite, une comparaison avec les résultats d'autres études sera réalisée. Finalement, l'influence de différentes méthodes d'analyse des données et de certaines caractéristiques personnelles ou liées à l'exposition, sur la concentration en métabolites, sera traitée.

3.1. *Approche utilisée*

L'approche particulière utilisée et qui semble être la plus adéquate en regard des objectifs poursuivis par l'étude, c'est-à-dire l'utilisation de biomarqueurs combinée à des questionnaires auto-administrés, a le mérite d'être plus précise que l'utilisation de questionnaires seulement. En effet, la quantification des métabolites urinaires des participants documente directement les niveaux d'exposition et permet donc d'obtenir une indication de la charge corporelle réelle et ainsi, des risques d'atteintes à la santé.

Par contre, cette approche ne permet pas de distinguer l'apport des différentes sources d'exposition, bien que ces sources aient été documentées par questionnaire, ni les molécules précises auxquelles les participants ont été exposés, dû au caractère non spécifique de la plupart des métabolites. Par exemple, il est difficile de documenter l'apport alimentaire en pyréthriinoïdes par questionnaire chez un individu, qui est sans doute la principale source d'exposition aux pyréthriinoïdes dans la population québécoise en général. Tel que mentionné dans l'article, aucun lien statistiquement significatif entre l'excrétion des biomarqueurs et le nombre quotidien de portions associé à un groupe alimentaire particulier n'a été observé, sauf dans le cas du 3-PBA et des fruits et légumes, mais pas pour les autres métabolites qui y sont corrélés, ce qui témoigne de la complexité à documenter cette information. Parmi les études publiées sur le sujet, seuls la fréquence de consommation de légumes bouillis et le passage d'une alimentation conventionnelle à une alimentation biologique ont été identifiés comme étant des facteurs associés aux habitudes alimentaires qui font varier les concentrations urinaires de certains métabolites de pyréthriinoïdes (Becker et al., 2006 ; Lu et al., 2006).

Les autres sources contribuant à l'exposition des participants de l'étude sont aussi difficiles à documenter car l'importance de l'utilisation des pyréthriinoïdes dans une région particulière n'est pas très bien connue. En effet, concernant le contrôle des pesticides, et plus particulièrement des pyréthriinoïdes à usage commercial, agricole ou industriel (classe 3 selon MDDEP, 2002), les municipalités à l'étude n'avaient, au moment de l'étude, aucune autre réglementation que celle qui était en vigueur au niveau provincial¹ et par le fait même, aucune

¹ « Le Règlement sur les permis et les certificats pour la vente et l'utilisation des pesticides comporte présentement des exigences concernant le milieu agricole. Les producteurs agricoles avec carte d'exploitation

donnée enregistrée n'était disponible sur les individus qui sont plus exposés à des sources qu'ils ne contrôlent pas eux-mêmes, telles un terrain voisin traité. De plus, malgré la tenue d'un bilan des ventes de pesticides, l'usage précis qui est fait de ceux-ci n'est pas connu. L'utilisation est en fait estimée à partir d'une extrapolation du bilan des ventes au Québec (Gorse, 2005). Ainsi, le fait que certaines entreprises québécoises achètent à l'extérieur de la province les pesticides qu'ils utilisent ne permet pas d'avoir en mains un bilan exhaustif de tous les pesticides utilisés en territoire québécois. D'un autre côté, les pesticides de classe 4 et 5 peuvent être utilisés par des particuliers pour usage domestique (Gorse, 2005), ce qui inclut certaines formulations de pyréthrinoïdes utilisées comme anti-moustiques. Bien que cet usage fût documenté par questionnaire, il est pertinent de croire qu'une application de certains produits sur la peau ou toute autre utilisation de formulations à base de pyréthrinoïdes ait été omise par les participants lors du remplissage du questionnaire. Contrairement à une étude basée sur la mesure de biomarqueurs, ces détails concernant l'exposition ne seraient alors pas pris en compte dans une étude où la collecte de données serait basée essentiellement sur des questionnaires.

Comme le but de l'étude était de documenter le bruit de fond associé à l'exposition de la population rurale agricole de la Montérégie aux pyréthrinoïdes et que la mesure urinaire est

agricole doivent détenir un certificat de qualification (E1) pour utiliser des pesticides de classe 1 et 2 lorsque les travaux sont exécutés à des fins agricoles sans en faire le commerce. Les modifications réglementaires dont l'entrée en vigueur a été fixée au 3 avril 2005 étendent la certification à l'ensemble des producteurs agricoles qui utilisent des pesticides de classe 3. Aussi, tous les agriculteurs qui accomplissent des travaux comportant l'utilisation de pesticides de la classe 3 devront détenir un certificat de qualification de la sous-catégorie E1.1. Cependant, cette exigence s'étalera sur un échancier de trois ans : l'an 2005 pour les agriculteurs ou les employés dont le nom de famille commence par A à D, l'an 2006 pour ceux dont le nom commence par E à L et l'an 2007 pour ceux dont le nom commence par M à Z. Les exigences demeurent les mêmes pour les simples agriculteurs (sans carte d'exploitation agricole); ceux-ci doivent détenir un certificat de la sous-catégorie E2 pour utiliser des pesticides des classes 1 à 3. » (MDDEP, 2002).

représentative de la dose absorbée toutes sources d'exposition confondues, la méthode de surveillance biologique utilisée était plus appropriée.

3.2. Représentativité de la population

Afin d'obtenir une bonne représentativité de la population et donc d'assurer une bonne validité interne de l'étude, un échantillonnage aléatoire a été effectué. Ceci a permis de limiter les biais de sélection et de favoriser la représentativité des proportions hommes : femmes, garçons : filles. Chez les enfants comme chez les adultes, la proportion d'individus de sexe masculin et féminin dans la population s'est effectivement retrouvée dans l'échantillon.

Malgré le fait que l'effectif final chez les adultes était plus de deux fois plus élevé que celui des enfants, la représentativité de ces derniers était plus élevée car la population infantile était beaucoup plus faible que la population adulte dans les municipalités visées par l'étude. Par ailleurs, un faible taux d'abandon, parmi les personnes ayant été rencontrées, a été observé dans la population infantile (15,5%), mais particulièrement chez les adultes (3,4%). Par contre, malgré le processus de sélection aléatoire, comme l'échantillon était composé de volontaires, les personnes sensibilisées à la problématique des pesticides, incluant celles vivant à proximité de lieux d'épandage et étant plus à risque d'être exposées, auraient pu être plus enclines à participer à l'étude et moins susceptibles d'abandonner au cours de l'étude.

Pour savoir si un biais de sélection des participants aurait pu s'introduire, les caractéristiques de l'échantillon de volontaires ont été comparées avec celles des non-participants pour lesquels elles ont été documentées. Les caractéristiques de type catégorique

(genre, type d'emploi, dernier niveau de scolarité complété, revenu familial, degré de sensibilisation à la problématique des pesticides, préoccupation quant à la qualité de sa nourriture, municipalité) ont alors été comparées entre les deux groupes à l'aide d'un test de chi-carré, alors que la variable continue (âge) a été analysée par un test de t. Les seules différences statistiquement significatives entre les participants et les non participants ont été observées pour le degré de scolarité ($p = 0,001$), le revenu familial ($p = 0,001$) et le degré de sensibilisation ($p = 0,000$). Les deux premières témoignent du fait que des personnes ayant un niveau socio-économique plus élevé sont plus enclines à participer. Ainsi, les personnes à la fois plus informées et plus sensibilisées risquent plus de se retrouver dans l'échantillon, ce qui pourrait contribuer à sous-estimer l'exposition de la population car des personnes ayant conscience d'une problématique seraient plus portées à prendre des mesures pour diminuer leur exposition.

3.3 Validité externe

La représentativité de l'étude de façon globale a aussi été évaluée. Comme les pratiques agricoles dépendent énormément des conditions climatiques qui sont elles-mêmes très variables, il est justifié de croire que, d'une année à l'autre, les cultures ne nécessitent pas les mêmes traitements aux mêmes moments. Au printemps 2006, dans plusieurs régions du Québec mais particulièrement en Montérégie, la période des semis et des plantations a été retardée à partir de la mi-mai et prolongée due à la pluie fréquente et abondante (La Financière agricole du Québec, 2007). De plus, dans des vergers-pilotes en 2006, le pourcentage de pommiers affectés par des ravageurs (4,5 %) était plus faible que la moyenne (5,1%) des années 1991 à 2005 (Réseau d'avertissements phytosanitaires, 2006). D'un autre côté, des germinations inégales, la nécessité de semer à plusieurs reprises et de la pourriture

dans les semences ont aussi été observées (La Financière agricole du Québec, 2007). Les conditions de précipitations, entraînant un excès d'humidité de même que la fluctuation des températures durant la saison estivale, ont favorisé le développement de maladies dans de nombreuses cultures, principalement celles de produits maraîchers (La Financière agricole du Québec, 2007).

Ces observations laissent croire que les résultats de la présente étude ne seraient pas nécessairement représentatifs des années précédentes à la même période. Des variations dans l'exposition pourraient également exister selon les mois ou les saisons. Cependant, tel qu'il a été observé dans l'étude présentée ici, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les moyennes des métabolites mesurés chez divers groupes de volontaires ayant collecté leurs urines à des semaines différentes ou à des mois différents de l'été. De plus, selon les résultats obtenus par d'autres auteurs (Heudorf et al., 2006; Meeker et al., 2005; Valcke et al., 2006), la variabilité intra-individuelle dans les taux d'excrétion urinaire serait plus importante d'une journée à l'autre que d'une saison à l'autre. Cela serait dû au fait que chez un individu, l'alimentation serait plus variée d'une journée à l'autre que la variation moyenne d'une saison à l'autre, ce qui a été documenté en étudiant la variation quotidienne et mensuelle de l'apport en nutriments (Meeker et al., 2005).

3.4. Comparaison avec d'autres études

Les résultats de l'étude ont été comparés également avec ceux obtenus par d'autres auteurs pour permettre de situer la population québécoise par rapport à d'autres populations en termes d'exposition aux pyréthriinoïdes. Cependant, peu d'études documentant les niveaux urinaires de métabolites de pyréthriinoïdes ont été réalisées en milieu rural. Saieva et al.

(2004) ont évalué, chez des adultes vivant en zone plutôt rurale d'Italie, soit la petite municipalité de Ragusa, les niveaux urinaires de métabolites associés à une exposition à de nombreux types de pesticides, dont le 3-PBA dans le cas des pyréthriinoïdes. Les résultats, exprimés en nmol/jour, ont été présentés à l'aide de la médiane et de l'intervalle couvert par les échantillons pour lesquels la concentration était détectée. Comme leurs valeurs non détectées, comme dans le cas présenté ici, ont été remplacées par la moitié de la limite de détection, soit 0,005 µg/L, il est aussi possible de comparer les résultats de ces études sur la base des moyennes arithmétique (et écart-type) et géométrique ramenées sur une période de 24 heures. Les données des deux études sont mises en parallèle au tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison des données obtenues dans la présente étude pour le 3-PBA chez les adultes avec celles obtenues par Saieva et al. (2004)

Pays	% de détection	Médiane (nmol/jour)	Intervalle (nmol/jour)	Moyenne arithmétique et écart-type (nmol/jour)	Moyenne géométrique
Québec	94,7 ^a	1,8	0,02-51,3	4,6 ± 8,3	1,8
Italie	33,3 ^b	8,3	3,5-48,0	6,6 ± 11,5	3,3

^a Limite de détection établie à 0,01 µg/L, ce qui équivaut à 0,047 nmol/L

^b Limite de détection établie à 2,5 nmol/L

Compte tenu que la limite de détection est plus élevée dans l'étude de Saieva et al. (2004), ce qui contribue à augmenter les moyennes par rapport à celles de l'étude présente, les données des deux études témoignent de niveaux d'exposition semblables entre l'Italie et le Québec à des pesticides dégradés en 3-PBA. Par contre, comme il est mentionné dans l'article, la population rurale québécoise est plus exposée que la population urbaine québécoise, étudiée par Fortin et al. (sous presse), contrairement à ce qui est rapporté par

Saieva et al. (2004), où aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les deux populations distinctes.

La majorité des études ayant porté sur la population générale ont été réalisées en milieu urbain. Fortin et al. (sous presse), ayant analysé les niveaux d'exposition d'une population urbaine du Québec, ont comparé certains paramètres (médianes, 95^e centiles) de la distribution de l'exposition obtenue, à ceux d'études portant sur des populations urbaines d'autres pays. Lorsque les comparaisons des concentrations des différents métabolites retrouvés dans l'urine sont effectuées entre les populations d'enfants d'une part puis, d'autre part, entre les populations d'adultes, les niveaux obtenus sont comparables à ceux documentés dans d'autres pays industrialisés tels l'Allemagne et les États-Unis.

3.5. Influence de différents facteurs sur les mesures urinaires de métabolites

Dans certaines études, différents facteurs ont été identifiés comme ayant un impact sur la mesure urinaire. Ainsi, Bouvier et al. (2005) ont mentionné que certaines études ont mis en évidence des niveaux urinaires de certains métabolites d'organophosphorés plus élevés chez les enfants que chez les adultes. Cependant, la différence observée diminuait de beaucoup lorsque les concentrations n'étaient pas corrigées pour les niveaux de créatinine, ce qui signifie qu'une correction en fonction de la créatinine élève les concentrations urinaires chez les enfants par rapport aux adultes (Barr et al., 2005). Cette correction n'a pas été faite dans la présente étude car plusieurs facteurs (âge, genre, ethnie, indice de masse corporel, masse sans tissu adipeux, niveau d'activité physique et moment de la journée) peuvent modifier ces niveaux, tel que l'ont démontré Barr et al. (2005).

En plus de la correction en fonction de l'ajustement pour la concentration de créatinine, d'autres facteurs ont déjà été identifiés pour moduler la concentration urinaire de certains métabolites de pyréthrinoïdes (3-PBA, *cis*- et *trans*-DCCA) : l'âge, la zone d'échantillonnage, la présence de perméthrine dans les poussières domestiques de même que la fréquence de consommation de légumes bouillis (Becker et al., 2006). Dans ce même article, on rapporte que les concentrations de métabolites tendaient à diminuer en hiver. Par contre, Heudorf et al. (2006) n'ont identifié aucune corrélation entre l'âge et la concentration en métabolites urinaires (en $\mu\text{g/L}$), ni même avec les saisons ou avec les niveaux de perméthrine dans les poussières domestiques. Cependant, une étude traitant des organophosphorés (Fenske et al., 2005) rapporte que les enfants vivant en milieu agricole excrètent plus de métabolites durant les périodes d'arrosage des semences.

Dans l'étude présentée ici, des corrélations ont été effectuées pour chacun des métabolites, exprimés en quantité excrétée par kg PC sur 12h, entre les enfants d'un même foyer de même qu'entre les conjoints pour lesquels la date d'échantillonnage documentée était la même. Les 21 paires ainsi formées ont permis de constater que, pour les 4 principaux métabolites (tDCCA, cDCCA, 3-PBA, CDCA), de même que pour la somme des acides cyclopropanes carboxyliques, les membres d'une même famille, en contrôlant pour l'âge, ont tendance à excréter des niveaux similaires, bien que ce facteur ne soit pas le seul à expliquer la variation; en effet, les coefficients de corrélation (R^2) variaient de 0,53, à 0,97. Ainsi, il est pertinent de croire que le milieu environnant de même que les habitudes alimentaires contribuent à déterminer les niveaux d'exposition aux pyréthrinoïdes. Une corrélation entre les niveaux urinaires de métabolites des membres d'une même famille a aussi été documentée

par Valcke et al. (2006) concernant les alkylphosphates et par Curwin et al. (2007) principalement pour l'atrazine et le métholachlore.

4. CONCLUSION

En résumé, l'évaluation des niveaux de base associés à l'excrétion de métabolites de pyréthrinoïdes d'une population rurale agricole du Québec a été réalisée. La mesure de métabolites appartenant à cette famille de molécules, les corrélations existantes entre les membres d'une même famille, l'importance accordée à la méthodologie pour assurer un échantillon représentatif de la population de même que des analyses en laboratoire valides ont contribué à atteindre les objectifs de l'étude et ce, malgré la difficulté à contrôler et à quantifier de nombreux facteurs pouvant faire varier l'exposition aux pyréthrinoïdes. Il est intéressant de constater que les valeurs de métabolites urinaires observées se situent dans une fourchette de valeurs comparables à celles observées dans d'autres études. Cette étude a le mérite de fournir des informations pertinentes concernant l'exposition d'une population rurale aux pyréthrinoïdes en période estivale dans une zone du Québec où l'utilisation de ces molécules est importante. Ainsi, sa mise en commun avec l'étude réalisée en milieu urbain du Québec donne déjà une bonne indication du bruit de fond associé à l'exposition de ces insecticides en période estivale au Québec. Dans le futur, ces données, combinées à une meilleure connaissance de la relation dose-réponse associée à des expositions chroniques à faibles doses de ces substances, domaine dans lequel d'ailleurs beaucoup reste à faire, pourront servir de base à l'analyse des risques potentiels pour la santé de la population québécoise qui y sont reliés.

SOURCES DOCUMENTAIRES

ACIA. 1998. « Rapport sur les teneurs en résidus de pesticides et la fréquence de contamination de certains produits alimentaires d'origine agricole vendus au Canada entre 1994 et 1998 ». [En ligne]. <http://www.inspection.gc.ca/francais/fssa/microchem/resid/1994-1998/94-98-0f.shtml>. Page Web consultée le 11 juillet 2007.

ACIA. 2006. « Chapitre 5 – Échantillonnage et analyses ». [En ligne]. <http://www.inspection.gc.ca/francais/anima/meavia/mmopmmhv/chap5/5-1f.shtml>. Page web consultée le 11 juillet 2007.

Apra, C., Colosio, C., Mammone, T., Minoia, C., Maroni, M. 2002. Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods. J. Chromatogr. B: 769, 191-219.

ARLA. 2001a. « Note sur la réévaluation - Cessation de l'usage de l'insecticide organophosphaté éthyl-parathion ». [En ligne]. http://www.pmr-arla.gc.ca/francais/pdf/rev/rev_2001-02-f.pdf. Page Web consultée le 2 octobre 2007.

ARLA. 2001b. « Note sur la réévaluation - Cessation de l'usage du pesticide organophosphaté sulfotep ». [En ligne]. http://www.pmr-arla.gc.ca/francais/pdf/rev/rev_2001-04-f.pdf. Page Web consultée le 2 octobre 2007.

ARLA. 2001c. « Note sur la réévaluation - Cessation de l'homologation de l'insecticide organophosphaté éthion ». [En ligne]. http://www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/rev/rev_2001-03-f.pdf. Page Web consultée le 2 octobre 2007.

ARLA. 2001d. « Note sur la réévaluation - Cessation de l'homologation de l'insecticide organophosphaté méthidathion ». [En ligne]. http://www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/rev/rev_2001-01-f.pdf. Page Web consultée le 2 octobre 2007.

ARLA. 2003. « Projet de décision réglementaire - Lambda-cyhalothrine Demand CS. Insecticide ». [En ligne]. <http://www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/prdd/prdd2003-03-f.pdf>. Page Web consultée le 2 octobre 2007.

ATSDR. 2003. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Public Health Service, Atlanta, Georgia. 328 pp.

Barr, D.B., Wilder, L.C., Caudill, S.P., Gonzalez, A.J., Needham, L.L., Pirkle, J.L. 2005. Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population : Implications for urinary Biologic Monitoring Measurements. *Environ. Health Perspect.* 113 (2), 192-200.

Becker, K., Seiwert, M., Angerer, J., Kolossa-Gehring, M., Hoppe, H.W., Ball, M., Schulz, C., Thumullas, J., Seifert, B. 2006. GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 209, 221-233.

Bradman, A., Whitaker, D., Quiros, L., Castorina, R., Henn, B.C., Nishioka, M., Morgan, J., Barr, D.B., Harnly, M., Brisbin, J.A., Sheldon, L.S., Mckone, T.E., Eskenazi, B. 2007. Pesticides and their Metabolites in the Homes and Urine of Farmworker Children Living in the Salinas Valley, CA. *J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol.* 17, 331-349.

CDC. 2005. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control. 467 pp.

Curwin, B.D., Hein, M.J., Sanderson, W.T., Striley, C., Heederik, D., Kromhout, H., Reynolds, S.J., Alavanja, M.C. 2007. Urinary Pesticide Concentrations Among Children, Mothers and Fathers Living in Farm and Non-Farm Households in Iowa. *Ann. Occup. Hyg.* 51 (1), 53-65.

Diel, F., Horr, B., Bork, H., Irman-Florjanc, T. 2003. Pyrethroid insecticides influence the signal transduction in T helper lymphocytes from atopic and nonatopic subjects. *Inflam. Research.* 52, 154-63.

Environnement Canada. 2003a. « Pesticides ». [En ligne]. <http://www.nwri.ca/threatsfull/ch3-1-f.html>. Page Web consultée le 5 juillet 2007.

Environnement Canada. 2003b. « Projet de Règlement sur l'interdiction totale, partielle et conditionnelle de certaines substances toxiques ». [En ligne]. <http://www.ec.gc.ca/nopp/docs/consult/toxicReg/ddt/fr/fact.cfm>. Page Web consultée le 7 décembre 2007.

EPA. 2006. « Integrated risk information system (IRIS) ». [En ligne]. <http://www.epa.gov/iris>.
Page Web consultée le 6 octobre 2006.

FAO et OMS. 2007. « Résidus de pesticides dans les denrées alimentaires ». [En ligne].
http://www.codexalimentarius.net/mrls/pestdes/jsp/pest_q-f.jsp. Page web consultée le 11
juillet 2007.

Fengsheng, H. 1993. Biological monitoring of occupational pesticides exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, S69-S76.

Fenske, R.A., Lu, C., Curl, C.L., Shirai, J.H., Kissel, J.C. 2005. Biological Monitoring to Characterize Organophosphorus Pesticide Exposure among Children and Workers: An Analysis of Recent Studies in Washington State. *Environ. Health Perspect.* 113 (11), 1651-1657.

Fortin, M.C., Bouchard, M., Carrier, G., Dumas, P. 2007. Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environ. Research*. Sous presse.

Gorse, I., Grégoire, F., Laverdière, C., Toussel, T., Samuel, O., Saint-Laurent, L. 2002. Répertoire des principaux pesticides utilisés au Québec. Ministère de l'Environnement. 486 pp.

Gorse, I. 2005. Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2001. Québec. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs. 70 pp.

Gorse, I. 2006. Communication personnelle. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs.

Gorse, I., Dion, S. 2007. Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2003. Québec. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs. 80 pp.

Gouvernement du Canada. 2003a. « Règlement modifiant le règlement sur les aliments et drogues (1331 – perméthrine). Gazette du Canada 137 (11) ». [En ligne]. <http://canadagazette.gc.ca/partII/2003/20030521/html/sor170-f.html>. Page Web consultée le 30 mai 2007.

Gouvernement du Canada. 2003b. « Règlement sur les aliments et drogues - Modifications. Gazette du Canada 137 (29) ». [En ligne]. <http://gazetteducanada.gc.ca/partI/2003/20030719/pdf/g1-13729.pdf>. Page Web consultée le 30 mai 2007.

Heudorf, U., Butte, W., Schultz, C., Angerer, J. 2006. Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urines for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 209, 293-299.

Kaneko, H., Miyamoto, J. 2001. Chapitre 58: Pyrethroid Chemistry and Metabolism dans Handbook of Pesticide Toxicology Volume 2. Robert Krieger. Academic Press. Riverside. 1908 pp.

Kim, S.S., Lee, R.D., Lim, K.J., Kwack, S.J., Rhee, J.S., Seok, J.H., Lee, G.S., An, B.S., Jeung, E.B., Park, K.L. 2005. Potential Estrogenic and Antiandrogenic Effects of Permethrin in Rats. *J. Reprod. Develop.* Vol. 51 (2), 201-210.

Klaassen, C.D. 2001. Casarett and Doull's toxicology : The basic science of poisons 6th edition. McGraw-Hill. NY. 1236 pp.

La Financière agricole du Québec. 2007. « L'état des cultures au Québec – Rapport N° 15 – Bilan 2006 ». [En ligne]. <http://www.fadq.qc.ca/index.php?id=1078>. Page Web consultée le 2 octobre 2007.

Leng, G., Kühn, K.H., Idel, H. 1997. Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid matabolites in urine: applications and limitations. *Sci..Tot. Environ.* 199, 173-181.

Leng, G., Gries, W., Selim, S. 2006. Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicol. Letters* 162, 195-201.

Lu, C., Barr, D.B., Pearson, M., Bartell, S., Bravo, R. 2006. A Longitudinal Approach to Assessing Urban and Suburban Children's Exposure to Pyrethroid Pesticides. *Environ. Health Perspect* 114 (9), 1419-1423.

Madsen, C., Claesson, M.H., Ropke, C. 1996. Immunotoxicity of the pyrethroid insecticides deltamethrin and alpha-cypermethrin. *Toxicology*. 107, 219-27.

McCarthy, A.R., Thomson, B.M., Shaw, I.C., Abell, A.D. Estrogenicity of pyrethroid insecticide metabolites. *J. Environ. Monit.* 8(1), 197-202.

MDDEP. 2002. « La réglementation sur les permis et les certificats en bref. » [En ligne]. <http://www.mddep.gouv.qc.ca/pesticides/permis/index.htm#agriculteurs>. Page web consultée le 5 avril 2006.

MDDEP. 2006. Les pesticides en milieu agricole : état de la situation environnementale et initiatives prometteuses. [En ligne]. <http://www.mddep.gouv.qc.ca/pesticides/etat-env/etat-env.pdf>. Page web consultée le 11 juillet 2007.

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

OMS. 2007. « Sécurité d'emploi des moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïdes ». [En ligne]. http://www.who.int/malaria/docs/whopes/safety_pt_mn_fr.pdf. Page web consultée le 11 juillet 2007.

Réseau d'avertissements phytosanitaires. 2006. « Bulletin de la saison 2006 ». [En ligne]. <http://www.agrireseau.gc.ca/Rap/documents/b09pom06.pdf>. Page web consultée le 2 octobre 2007.

Saieva, C., Aprea, C., Tumino, R., Masala, G., Salvini, S., Frasca, G., Giurdanella M.C., Zanna, I., Decarli, A., Sciarra, G., Palli, D. 2004. Twenty-four-hour urinary excretion of ten pesticide metabolites in healthy adults in two different areas of Italy (Florence and Ragusa). *Sci. Total Environ.* 332, 71-80.

Schettgen, T., Koch, H.M., Drexler, H., Angerer, J. 2002a. New gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of urinary pyrethroid metabolites in environmental medicine. *J. Chromatogr. B.* 778, 121-130.

Schettgen, T., Heudorf, U., Drexler, H., Angerer, J. 2002b. Pyrethroid exposure of the general population – is this due to the diet? *Toxicol. Letters.* 134, 141-145.

Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., Stevens, J.T., Weiner, M.L. 2002. Mechanisms of pyrethroids neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 171, 3-59.

Stokes, L., Stark, A., Marshall, E., Narang, A. 1995. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. *Occup. Environ. Med.* 52(10), 648-653.

Tomalik-Scharte, D., Lazar, A., Meins, J., Bastian, B., Ihrig, M., Wachall, B., Jetter, A., Tantcheva-Poor, I., Mahrle, G., Fuhr, U. 2005. Dermal absorption of permethrin following topical administration. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 61(5-6), 399-404.

Undeger, U., Basaran, N. 2005. Effects of pesticides on human peripheral lymphocytes in vitro: Induction of DNA damage. *Arch. Toxicol.* 79, 169-176.

Valcke, M., Samuel, O., Belleville, D., Dumas, P., Savoie, E., Bouchard, M., Tremblay, C. 2004. Caractérisation de l'exposition aux pesticides utilisés en milieu résidentiel chez des enfants québécois âgés de 3 à 7 ans. Institut national de santé publique du Québec. 62 pp + annexes.

Valcke, M., Samuel, O., Bouchard, M., Dumas, P., Belleville, D., Tremblay, C. 2006. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides in children living in peri-urban areas of the Province of Quebec, Canada. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79(7), 568-77.

Woollen, B.H., Marsh, J.R., Laird, W.J.D., Lesser, J.E. 1992. The metabolism of cypermethrin in man : differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 22, 983-991.

Zahm, S.H., Ward, M.H. 1998. Pesticides and childhood cancer. *Environ. Health Perspect.* 106(Suppl 3), 893-908.