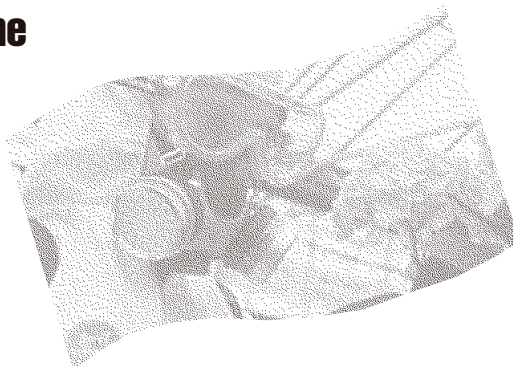


# Évaluation de l'exposition humaine aux organophosphorés et des risques associés à l'aide de biomarqueurs urinaires

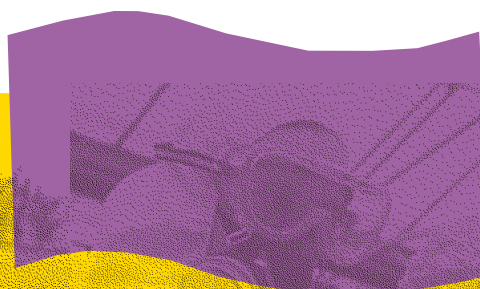


# ÉTUDES ET RECHERCHES

Gaëtan Carrier  
Robert C. Brunet  
Michèle Bouchard  
Nathalie H. Gosselin  
Marie-Josée Dumoulin  
Yvette Bonvalot

R-406

RAPPORT





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

## **NOS RECHERCHES** *travaillent pour vous !*

### **MISSION**

- ▶ Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- ▶ Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- ▶ Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

### **POUR EN SAVOIR PLUS...**

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.  
**[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)**

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.

**Abonnement : 1-877-221-7046**

Dépôt légal  
Bibliothèque nationale du Québec  
2005

IRSST - Direction des communications  
505, boul. De Maisonneuve Ouest  
Montréal (Québec)  
H3A 3C2  
Téléphone : (514) 288-1551  
Télécopieur : (514) 288-7636  
[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)  
**[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)**

© Institut de recherche Robert-Sauvé  
en santé et en sécurité du travail,  
mars 2005

# Évaluation de l'exposition humaine aux organophosphorés et des risques associés à l'aide de biomarqueurs urinaires

Gaëtan Carrier<sup>1</sup>, Robert C. Brunet<sup>2</sup>, Michèle Bouchard<sup>1</sup>,  
Nathalie H. Gosselin<sup>1</sup>, Marie-Josée Dumoulin<sup>1</sup>, Yvette Bonvalot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de santé environnementale et santé au travail,  
Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup>Département de mathématiques et de statistique, Université de Montréal

# ÉTUDES ET RECHERCHES

**RAPPORT**

Cliquez recherche  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)



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

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

**CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST**

**Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document  
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Chapitre 1</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Les organophosphorés</b> .....	<b>1</b>
1.1 Usage.....	1
1.2 Propriétés toxicologiques.....	1
1.3 Évaluation des risques associés à l'exposition aux organophosphorés chez l'humain .....	2
1.4 Outils de surveillance biologique de l'exposition et des effets : les biomarqueurs.....	2
1.4.1 Biomarqueurs d'exposition .....	3
1.4.2 Biomarqueurs d'effets.....	3
1.4.3 Valeurs de référence biologique pour les organophosphorés .....	3
1.5 Objectifs de cette recherche .....	5
<b>Chapitre 2</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Développement de modèles cinétiques</b> .....	<b>6</b>
2.1 Modèle cinétique général.....	6
2.1.1 Représentation du modèle conceptuel général.....	7
2.1.2 Représentation des équations différentielles du modèle cinétique général	7
2.1.3 Détermination des valeurs paramétriques du modèle général .....	8
2.2 Modèle cinétique pour le malathion .....	9
2.2.1 Généralités .....	9
2.2.2 Biotransformation du malathion .....	9
2.2.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au malathion .....	11
2.2.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au malathion.....	12
2.2.4.1 Conservation des masses.....	12
2.2.4.2 Détermination des valeurs paramétriques .....	12
2.2.5 Résultats .....	12
2.2.6 Validation du modèle spécifique au malathion.....	16
2.3 Modèle cinétique pour le parathion .....	17
2.3.1 Généralités .....	17
2.3.2 Biotransformation du parathion .....	17
2.3.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au parathion .....	19
2.3.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au parathion .....	20
2.3.4.1 Conservation des masses.....	20
2.3.4.2 Détermination des valeurs paramétriques .....	21
2.3.5 Résultats .....	22
2.3.6 Validation du modèle spécifique au parathion.....	26
2.4 Modèle cinétique pour le chlorpyrifos .....	27
2.4.1 Généralités .....	27
2.4.2 Biotransformation du chlorpyrifos.....	27
2.4.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au chlorpyrifos.....	29

2.4.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au chlorpyrifos .....	30
2.4.4.1 Conservation des masses .....	30
2.4.4.2 Détermination des valeurs paramétriques .....	30
2.4.5 Résultats .....	32
2.4.6 Validations du modèle spécifique au chlorpyrifos .....	35
2.5 Modèle cinétique pour le triclopyr .....	37
2.5.1 Généralités .....	37
2.5.2 Biotransformation du triclopyr .....	37
2.5.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au triclopyr .....	38
2.5.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au triclopyr .....	39
2.5.5 Résultats .....	41
<b>Chapitre 3</b> .....	<b>43</b>
<b>3. Détermination des valeurs biologiques de référence (VBR)</b> .....	<b>43</b>
3.1 Approche pour déterminer les VBR du malathion, du parathion et du chlorpyrifos .....	43
3.1.1 Détermination de la dose absorbée des OPs correspondant au NOEL ...	44
3.1.1.1 Le malathion .....	44
3.1.1.2 Le parathion .....	44
3.1.1.3 Le chlorpyrifos .....	45
3.1.2 Présentation des VBR pour le malathion, parathion et le chlorpyrifos ...	45
3.2 Approche pour déterminer des VBR pour le triclopyr .....	46
3.2.1 Détermination de la dose absorbée du triclopyr correspondant au NOEL .....	46
3.2.2 Présentation des VBR pour le triclopyr .....	47
3.3 Directives d'utilisation lors d'une étude de surveillance sur le terrain .....	48
<b>Chapitre 4</b> .....	<b>49</b>
<b>4. Application de l'approche pour évaluer le risque de travailleurs exposés au Garlon 4©</b> .....	<b>49</b>
4.1 Étude de terrain .....	49
4.2 Analyses des risques .....	49
<b>5. Discussion</b> .....	<b>53</b>
<b>6. Conclusion</b> .....	<b>56</b>
<b>7. References</b> .....	<b>58</b>
<b>ANNEXE 1 : Propriétés toxicologiques et mécanismes d'action des OPs</b> .....	<b>66</b>
1.1 Inhibition de la pseudocholinestérase plasmatique (ChE-plasma) .....	66
1.2 Inhibition de l'acétylcholinestérase érythrocytaire .....	66
<b>ANNEXE 2 – Systèmes d'équations différentielles</b> .....	<b>69</b>
2.1 Description du modèle fonctionnel .....	69
2.1.1 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au malathion .....	69

2.1.2 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au parathion .....	70
2.1.3 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au chlorpyrifos .....	72
2.1.4 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au triclopyr .....	73

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Représentation conceptuelle du modèle cinétique général des organophosphorés.</b> .....	7
<b>Figure 2 : Représentation des voies de biotransformation du malathion.</b> .....	10
<b>Figure 3 : Représentation de la cinétique du malathion et de ses métabolites, les acides mono- et di-carboxylique (MCA, DCA), le diméthyl dithiophosphate (DMDTP), le diméthyl thiophosphate (DMTP), le diméthyl phosphate (DMP) et le malaoxon.</b> .....	11
<b>Figure 4 : Comparaison entre les données expérimentales de Feldmann and Maibach (1974) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de <sup>14</sup>C-total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez les volontaires exposés à 1 µCi de <sup>14</sup>C-malathion par voie intraveineuse (O) et par voie cutanée (x). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).</b> .....	14
<b>Figure 5 : Comparaison entre les données expérimentales de Maibach <i>et al.</i> (1971) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de <sup>14</sup>C-total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez les volontaires exposés au <sup>14</sup>C-malathion par voie cutanée (4 µg/cm<sup>2</sup>) sur l'avant-bras (x), la paume de la main (+), le dos de la main (□) et sur le front (◇). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).</b> .....	15
<b>Figure 6 : Simulations du profil temporel de la quantité cumulative des métabolites du malathion excrétés dans l'urine (exprimée en pourcentage de la dose administrée) suite à une exposition orale au malathion (lignes).</b> .....	16
<b>Figure 7 : Représentation des voies de biotransformation du parathion.</b> .....	18
<b>Figure 8 : Représentation de la cinétique du parathion et de ses métabolites métabolites, le paraoxon, le para-nitrophénol (<i>p</i>-NP) et les alkyl phosphates (APs).</b> .....	19
<b>Figure 9 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Feldmann et Maibach (1974) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative d'éthyle <sup>14</sup>C-total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez des volontaires exposés à 1 µCi d'éthyle <sup>14</sup>C-parathion par voie intraveineuse (O) et par voie cutanée (x). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).</b> .....	23



- Figure 10 : Comparaison entre les données expérimentales de Maibach *et al.* (1971) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de  $^{14}\text{C}$ -total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez les volontaires exposés à  $4\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de  $^{14}\text{C}$ -parathion par voie cutanée ( $4\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) sur l'avant-bras (x), la paume de la main (+), le dos de la main ( $\square$ ) et sur le front ( $\diamond$ ). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6)...... 23**
- Figure 11 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Hartwell *et al.* (1964) sur le profil temporel du *p*-nitrophénol accumulé dans l'urine du volontaire exposé par la voie respiratoire à des vapeurs de parathion durant 2,5 heures à une température de  $38^\circ\text{C}$ ...... 24**
- Figure 12 : Comparaison entre les données expérimentales de Hayes *et al.* (1964) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel du *p*-nitrophénol accumulé dans l'urine du volontaire exposé durant 2 heures, 5 jours consécutifs, à des poussières de parathion appliquées sur une main et un avant-bras recouvert d'un sac de polyéthylène et maintenu à une température de  $41^\circ\text{C}$ . ..... 25**
- Figure 13 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Michalke (1984) sur le profil temporel du *p*-nitrophénol accumulé dans l'urine du sujet intoxiqué au parathion par voie orale. .... 25**
- Figure 14 : Représentation des voies de biotransformation du CPS..... 28**
- Figure 15 : Représentation de la cinétique du chlorpyrifos (CPS) et de ses métabolites : le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (3,5,6-TCP) et les alkyl phosphates (APs) (i.e. la somme des diéthyl thiophosphate (DETP) et le diéthyl phosphate (DEP)) (rappelons qu'une mole de CPS est scindée en une mole de APs et une mole de 3,5,6-TCP)...... 29**
- Figure 16 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol dans le sang et l'urine de volontaires exposés à  $0,5\ \text{mg}$  de chlorpyrifos/kg p.c. par voie orale. Les simulations du modèle sont représentées par des lignes et les données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) sont représentées par des symboles. .... 33**
- Figure 17 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Drevenkar *et al.* (1993) sur les profils temporels du chlorpyrifos et de ses métabolites alkyl phosphates dans le sang et l'urine d'un sujet intoxiqué au chlorpyrifos. Les simulations du modèle sont représentées par des lignes et les données expérimentales de Drevenkar *et al.* (1993) sont représentées par des symboles. .... 34**

<b>Figure 18 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Nolan <i>et al.</i> (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol dans le sang et l'urine de volontaires exposés à 5 mg de chlorpyrifos/kg p.c. par voie cutanée. Les simulations du modèle sont représentées par des lignes et les données expérimentales de Nolan <i>et al.</i> (1984) sont représentées par des symboles.....</b>	<b>36</b>
<b>Figure 19 : Différentes formes du triclopyr.....</b>	<b>38</b>
<b>Figure 20 : Représentation de la cinétique du triclopyr.....</b>	<b>39</b>
<b>Figure 21 : Comparaison entre les données expérimentales de Carmichael <i>et al.</i> (1989) (x) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel (A) de la concentration sanguine de triclopyr (<math>\mu\text{g/mL}</math>) et (B) du taux d'excrétion urinaire de triclopyr (mg/h) chez les volontaires exposés à 0,5 mg/kg p.c. de triclopyr. Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).....</b>	<b>41</b>
<b>Figure 22 : Comparaison entre les données expérimentales de Carmichael <i>et al.</i> (1989) (x) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel (A) de la concentration sanguine de triclopyr (<math>\mu\text{g/mL}</math>) et (B) du taux d'excrétion urinaire de triclopyr (mg/h) chez les volontaires exposés à 0,1 mg/kg p.c. de triclopyr. Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).....</b>	<b>42</b>
<b>Figure 23 : Triangle relationnel illustrant les relations entre la dose absorbée dans l'organisme, les biomarqueurs mesurés dans l'urine et les effets sur la santé humaine.....</b>	<b>43</b>
<b>Figure 24 : Simulation du profil temporel de la quantité cumulative de triclopyr excrétée dans l'urine (fraction de la dose journalière absorbée) pour une période d'exposition correspondant à une journée de 8 heures avec des poses de 15 minutes l'avant-midi et l'après-midi, ainsi qu'une pose de 30 minutes pour dîner (quart de travail spécifique aux travailleurs assignés à la coupe et au traitement) : — <math>k_{\text{abs}}=0,1 \text{ hr}^{-1}</math>; -·-· <math>k_{\text{abs}}=0,05 \text{ hr}^{-1}</math>; --- <math>k_{\text{abs}}=0,03 \text{ hr}^{-1}</math>.....</b>	<b>52</b>

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Poids moléculaires utiles pour l'étude du malathion.....	12
Tableau 2 : Valeurs paramétriques du modèle cinétique du malathion et les études qui ont permis leur détermination. ....	13
Tableau 3 : Poids moléculaires utiles pour l'étude du parathion.....	20
Tableau 4 : Valeurs paramétriques du modèle cinétique du parathion et les études qui ont permis leur détermination. ....	21
Tableau 5 : Poids moléculaires du CPS et de ses métabolites .....	30
Tableau 6: Tableau des valeurs paramétriques du modèle cinétique du CPS et les données utilisées pour leur détermination.....	31
Tableau 7 : Valeurs possibles pour la fraction de la dose absorbée de triclopyr éventuellement excrétée dans l'urine ( $F_u$ ) en fonction de la fraction d'absorption orale ( $f_{abs\_orale}$ ). ....	40
Tableau 8 : Valeurs paramétriques du modèle cinétique spécifique au triclopyr. ....	40
Tableau 9 : Valeurs biologiques de référence (VBR) pour le malathion, le parathion et le chlorpyrifos pour une période de collecte urinaire de 0 – 24 heures suivant le début de l'exposition.....	46
Tableau 10 : Valeur biologiques de référence pour la quantité de triclopyr mesurée dans l'urine collectée pendant une période de 24 heures suivant le début d'une journée de travail. ....	48
Tableau 11 : Quantité de triclopyr mesurée (mg) dans les échantillons urinaires cumulatifs de 22 heures et le poids corporel de chaque travailleur (kg). ....	50
Tableau 12 : Estimation de la dose journalière de triclopyr (mg) absorbée par chaque travailleur selon le pire scénario d'absorption. ....	51
Tableau 13 : Comparaison entre l'estimation de la dose journalière de triclopyr absorbée ( $D_{abs}$ ) et la dose absorbée correspondant au niveau d'exposition le plus élevé qui a été observé sans effet néfaste (NOEL).....	52

## Chapitre 1

### *1. Les organophosphorés*

#### 1.1 Usage

Les insecticides organophosphorés (OPs) constituent une grande classe de substances chimiques organiques avec plus de 50 000 congénères. Aujourd'hui, il y a environ 200 OPs vendus sur le marché sous forme de milliers de produits différents. Quoiqu'on leur connaisse de multiples usages : insecticides, rodenticides, nématocides, herbicides, gaz de guerre, traitement de la myasthénie gravis et du glaucome chez l'humain, additifs dans certains produits de plastique et de pétrole, aujourd'hui, ces produits sont principalement utilisés comme insecticides sur les plantes, les animaux et l'humain (contre les poux, les mites et la malaria). Au Québec, les OPs dominent nettement le marché des insecticides, avec 70,5 % des ventes en milieu agricole (Grégoire, 1997). Ils sont utilisés en agriculture, horticulture, extermination, forêt, entretien paysager, milieu industriel et milieu domestique. Ils peuvent ainsi affecter plusieurs groupes de travailleurs. En fait, des milliers de travailleurs sont exposés à ces substances au Québec.

#### 1.2 Propriétés toxicologiques

Les OPs sont des substances neurotoxiques qui agissent sur le système nerveux des insectes cibles. Malheureusement, leur action n'est pas totalement spécifique aux insectes; les OPs peuvent causer des effets similaires chez de plus hautes formes de vie, l'humain n'y échappant pas (Ecobichon, 1995). Le potentiel toxique des OPs utilisés comme insecticides au Québec est élevé. Selon la dose absorbée, la réponse observée varie de l'absence de symptômes à des altérations de la santé, aiguës ou chroniques sévères pouvant même aller jusqu'à la mort (Sidell, 1994). Les symptômes et les signes cliniques observés suite à des intoxications aux OPs sont principalement dus à leur capacité d'inhiber l'acétylcholinestérase (AChE) des tissus du système nerveux, enzyme responsable de la désactivation, par hydrolyse, du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) (Zavon, 1965; Ecobichon, 1995). L'ACh est un neurotransmetteur qui est sécrété par les fibres nerveuses de type cholinergique, au niveau de leur jonction synaptique avec des récepteurs cellulaires de tissus cibles, en réponse à un stimuli électrique produit dans cette même fibre via le système nerveux. La liaison ACh-récepteur provoque une réponse propre au tissu auquel est liée cette fibre nerveuse : contraction musculaire, sécrétion hormonale, accélération ou ralentissement du rythme cardiaque, etc. L'ACh sécrété à cette jonction est rapidement désactivé par l'AChE, une enzyme qui assure que l'effet de l'ACh sera transitoire. L'inhibition de l'AChE par les OPs a pour effet l'accumulation immédiate de l'ACh libre résultant en une stimulation soutenue des tissus par l'ACh. Si cette stimulation devient trop importante, des signes de toxicité cholinergique apparaîtront tels qu'une sudation et une salivation excessives, une vision floue, une diarrhée, une bradycardie, une trémulation musculaire et même un coma (ACGIH, 2001; Koelle, 1994). Les nerfs de type cholinergique jouent un rôle important dans le fonctionnement normal du système nerveux central, du système nerveux

autonome ainsi que des systèmes musculaire, endocrinien, immunologique et respiratoire. L'inhibition de l'AChE altère donc ces fonctions aussitôt que la quantité d'ACh accumulée à la jonction « synapses des fibres nerveuses - récepteurs cellulaires » est suffisante pour altérer le fonctionnement normal de ces systèmes.

### 1.3 Évaluation des risques associés à l'exposition aux organophosphorés chez l'humain

Les OPs peuvent être absorbés par les voies cutanée, respiratoire et orale. Le degré d'exposition dépend de plusieurs facteurs : le type de formulation, les techniques de préparation et d'application des mélanges, ou encore le milieu d'utilisation. Bien que souvent insoupçonnée, l'exposition cutanée est la principale voie d'exposition à ces substances toxiques et est responsable de la plupart des intoxications en milieu de travail (Temple et Smith, 1996; Aprea *et al.*, 1994; Lander *et al.*, 1992).

Une des grandes difficultés rencontrées par les personnes responsables de la prévention des effets associés à l'exposition à ces substances est l'évaluation de la quantité réellement absorbée par les travailleurs exposés et des risques qui y sont associés. Les normes ou critères d'exposition admissibles en milieu de travail sont établis sur la base de la concentration moyenne dans l'air ambiant. Celle-ci ne reflète pas nécessairement l'absorption car elle dépend de plusieurs facteurs tels que les vêtements portés, la direction des vents, les moyens utilisés pour préparer et appliquer ces insecticides, etc. Le Règlement sur la Santé et sécurité du Travail propose des concentrations admissibles par mètre cube d'air pour plusieurs OPs (RSST, 2001) similaires à celles que proposent aux États-Unis des organismes tels que l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 2001). Ces normes sont toutefois établies en supposant que l'exposition se fait principalement par voie pulmonaire.

Or, comme la voie cutanée est la principale voie d'absorption des OPs en milieu professionnel, le respect de ces normes ne garantit pas une élimination des risques. La dosimétrie passive, telle la mesure de la quantité de OPs accumulée sur des compresses cutanées appliquées sur différentes parties du corps et sur des gants, ne peut déterminer la dose absorbée par un sujet. Elle mesure seulement la quantité de OPs potentiellement disponible pour l'absorption. De ce fait, il est important d'avoir des outils de surveillance biologique, simples et efficaces, pour estimer la quantité absorbée et les risques associés afin d'améliorer, si nécessaire, les mesures permettant de prévenir l'absorption cutanée.

### 1.4 Outils de surveillance biologique de l'exposition et des effets : les biomarqueurs

Deux types de biomarqueurs sont utiles pour le suivi et la prévention des effets sur la santé associés à des expositions aux OPs :

- Biomarqueurs d'exposition - les métabolites urinaires ou substance mère
- Biomarqueurs d'effets - mesure du degré de l'inhibition des cholinestérases érythrocytaires (l'AChE-Er) dans le sang des sujets exposés

#### 1.4.1 Biomarqueurs d'exposition

Les produits de biotransformation des OPs éliminés dans l'urine sont, de loin, les marqueurs les plus précoces de l'exposition à cette famille de substances. En effet, les OPs absorbés sont généralement éliminés par cette voie et la sensibilité des techniques de mesure de ces métabolites est élevée. L'intérêt de ces biomarqueurs comme tests de dépistage de l'exposition tient au fait qu'ils sont détectables dans l'urine bien avant qu'une inhibition d'AChE ne soit détectable (Richter *et al.*, 1992a).

#### 1.4.2 Biomarqueurs d'effets

Cliniquement, les effets des OPs sont évalués par la mesure du degré d'inhibition de deux enzymes présentes dans le sang : l'acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE-Er) et la pseudocholinestérase plasmatique (ChE-plasma). Il a été démontré que l'enzyme AChE-Er présente dans le sang est du même type que l'acétylcholinestérase présente dans les synapses des fibres nerveuses et est inhibée dans les mêmes proportions que cette dernière. C'est en fait la même enzyme (Lotti, 1995). L'enzyme ChE-plasma est de type différent : elle peut hydrolyser de nombreux esters, incluant l'acétylcholine mais elle est toutefois moins spécifique à ce neurotransmetteur que ne le sont l'AChE-Er et l'acétylcholinestérase présentes au niveau des synapses des fibres nerveuses.

Les études humaines montrent que la ChE-plasma est généralement inhibée plus précocement que l'AChE-Er. Par contre, la plupart des auteurs concluent que les symptômes cliniques observés sont plutôt corrélés à l'inhibition de l'AChE-Er (Annexe 1). De plus, la plupart des agences de réglementation et des organismes internationaux se basent maintenant sur la mesure de l'inhibition de l'AChE-Er comme biomarqueur précoce des effets cholinergiques (Chen *et al.*, 1999; Carlock *et al.*, 1999).

#### 1.4.3 Valeurs de référence biologique pour les organophosphorés

Il est important de noter que, depuis quelques années, des organismes tels que l'ACGIH<sup>®</sup> aux États-Unis (ACGIH, 2001) ou la Deutsche Forschungs Gemeinschaft en Allemagne (DFG, 2000) et la German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (GCIHH) recommandent des indices biologiques d'exposition pour certaines substances (BEI<sup>®</sup> ou Biological Exposure Indices de l'ACGIH, et BAT ou Biologische Arbeitsstoff Toleranz werte de la DFG). Ces trois organismes ont proposé une valeur de référence biologique basée sur la mesure de l'inhibition de l'AChE-Er. Un BEI<sup>®</sup> a été déterminé basé sur une inhibition de 30 % de l'AChE-Er par rapport au niveau de base d'individus sans exposition professionnelle aux OPs. Cependant, l'inhibition de l'activité de l'AChE-Er n'est pas spécifique à un OP

donné et, au niveau d'inhibition de l'AChE-Er proposé comme BEI<sup>®</sup>, des symptômes ont été observés chez les individus les plus sensibles (Coye *et al.*, 1986a; Coye *et al.*, 1986b; Kaloyanova et Batawi, 1991; Richter *et al.*, 1992a; Jeyaratham et Maroni, 1994; Sidell, 1994).

Le seul BEI<sup>®</sup> plus spécifique disponible est celui proposé par l'ACGIH pour le parathion, basé sur la concentration urinaire du métabolite para-nitrophénol (*p*-NP) ajustée sur la créatinine dans des échantillons urinaires ponctuels. Cependant, pour l'interprétation des mesures de *p*-NP dans des échantillons urinaires ponctuels, le moment de la collecte urinaire est critique puisque les concentrations urinaires varient significativement dans le temps. Par ailleurs, bien que la créatinine soit souvent considérée comme étant excrétée à un taux constant, plusieurs auteurs ont rapporté que son taux d'excrétion est sujet à des variations inter-individuelles significatives (0,5 – 3 g/jour) de même qu'à des variations inter-journalières (63 – 244%) et intra-journalières ( $\geq 200\%$ ) importantes chez un même individu (Curtis et Fogel, 1970; Greenblatt *et al.*, 1976; Alesio *et al.*, 1985; Boeniger *et al.*, 1993).

Dans le cadre de travaux de recherches initiés par Carrier et Brunet (1999), une approche a été proposée pour évaluer, à l'aide de biomarqueurs, les risques associés à l'exposition humaine à l'aziphosméthyle (APM). Ces auteurs ont déterminé, à partir de données disponibles dans la littérature scientifique, la dose absorbée d'APM nécessaire pour induire une inhibition significative de l'AChE-Er et ainsi établir une dose absorbée correspondant à un NOEL (No Observed Effect Level ou Dose Sans Effet Observé) chez l'humain. Ils ont aussi développé un modèle mathématique permettant de décrire spécifiquement la cinétique de l'APM et d'établir des liens mathématiques, variables dans le temps, entre la quantité de métabolites alkyl phosphates (APs) de l'APM excrétés dans l'urine, la charge corporelle et la dose absorbée d'APM. Cette approche permet de calculer la dose réellement absorbée à partir des quantités de métabolites accumulées dans l'urine, sans avoir à se préoccuper de la fraction d'absorption, fraction pratiquement impossible à estimer dans les conditions d'exposition présentes en milieu de travail. Lors d'une exposition journalière unique ou, lors d'expositions répétées sur plusieurs jours, il devient possible, avec le modèle cinétique, de comparer la quantité de APs accumulée dans l'urine sur une période de 24 heures post exposition avec celle qui correspond au NOEL et ainsi de déterminer une valeur de référence biologique qui permet de déterminer si les personnes exposées ont été mises à risque.

L'approche générale proposée pour l'APM est applicable à plusieurs autres OPs pour lesquels il existe suffisamment de données pour développer un modèle cinétique permettant de décrire le devenir du OP d'intérêt chez l'humain. Les modèles se doivent d'être différents pour chaque molécule afin de tenir compte des particularités physico-chimiques de la molécule, des différents processus de biotransformation impliqués et de la cinétique des métabolites propres à chaque molécule. Jusqu'à présent, il n'existe pas de modèles humains dans la littérature scientifique permettant de faire ces liens autres que celui récemment développé pour l'aziphosméthyle. Cette approche est non invasive, simple à réaliser et permet d'estimer avec un degré de précision élevé à la fois l'exposition et le risque associé.

Une revue de la littérature permet de constater que la plupart des OPs sont généralement éliminés de l'organisme à plus de 50 % sous forme de métabolites urinaires. La majorité des OPs sont métabolisés en APs et ceux-ci sont mesurables dans l'urine. Toutefois, certains OPs produisent des métabolites autres que les APs, qui leurs sont spécifiques. C'est le cas, par exemple, du chlorpyrifos, du malathion et du parathion qui produisent respectivement le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (Nolan *et al.*, 1984), des acides mono- et di-carboxyliques (Rabovsky et Brown, 1993) et le para-nitrophénol (Rider *et al.*, 1971) en plus de produire des APs. Le dosage de ces métabolites urinaires spécifiques est également possible.

### 1.5 Objectifs de cette recherche

Les objectifs de la recherche présentée dans ce rapport sont de :

- développer des modèles mathématiques à base biologique permettant :
  - i) de décrire spécifiquement la toxicocinétique chez l'humain de trois OPs largement utilisés dans l'industrie agricole et horticole au Québec, le chlorpyrifos (CPS), le malathion et le parathion;
  - ii) de reconstruire la quantité réellement absorbée de chacun de ces OPs chez les travailleurs à partir de mesures des métabolites urinaires;
- établir, à l'aide de ces modèles, la relation entre la dose absorbée et les effets neurotoxiques potentiels basée sur les liens déjà établis dans la littérature, soit entre la dose d'exposition et les effets ou soit entre les biomarqueurs urinaires ou sanguins et l'apparition d'effets biologiques;
- proposer des niveaux de référence de métabolites urinaires permettant de prévenir des effets toxiques chez l'humain;
- appliquer cette approche au cas d'un autre pesticide, l'herbicide triclopyr, dans le but d'évaluer les risques de travailleurs exposés au triclopyr.



## Chapitre 2

### 2. Développement de modèles cinétiques

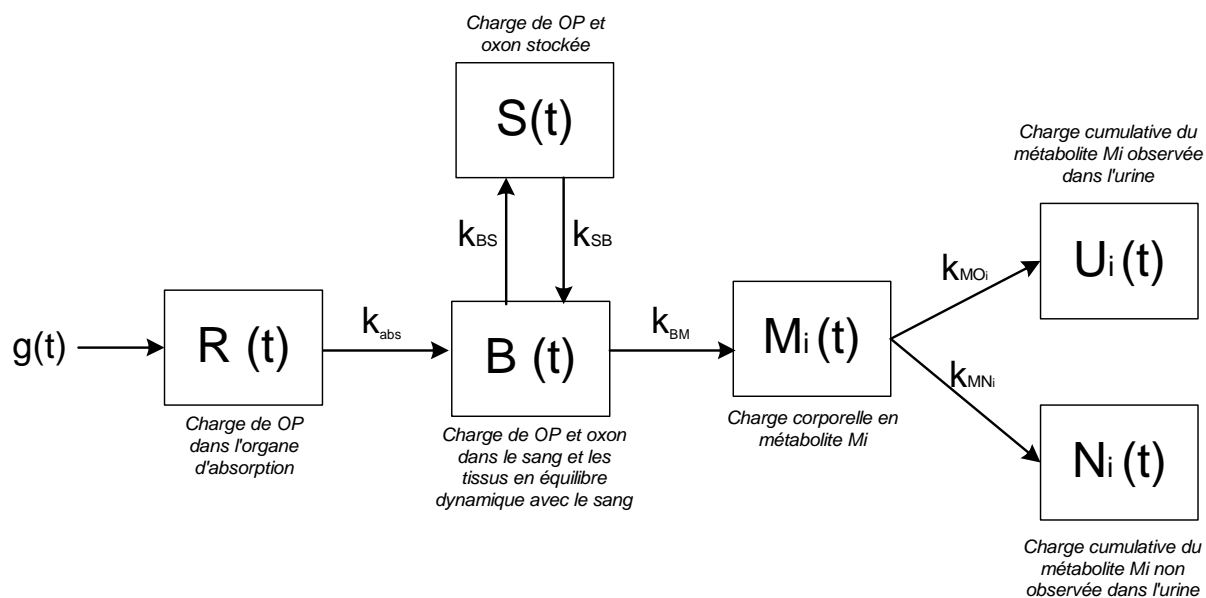
#### 2.1 Modèle cinétique général

L'analyse de la littérature a permis de construire un modèle général pour décrire la cinétique de tous les OPs étudiés. L'introduction de modifications spécifiques à chaque pesticide a cependant été nécessaire pour de tenir compte, comme mentionné précédemment, *i*) des différences physico-chimiques entre les OPs, *ii*) des processus de biotransformations différents selon le OP et *iii*) de la cinétique des métabolites propres à chaque molécule de OP. Ce modèle général développé pour les OPs peut également s'appliquer à d'autres familles de molécules. Dans le présent document, le triclopyr en est un exemple.

Après absorption, la quantité de OP, au temps « t », dans le compartiment sanguin est égale à  $B(t)$ ; elle est en partie biotransformée rapidement en métabolites, alors qu'en même temps, une autre partie est rapidement distribuée dans des tissus pour lesquels les OPs ont une forte affinité, particulièrement les tissus adipeux. Le stockage temporaire des OPs est représenté par un compartiment,  $S(t)$ , d'où ils seront retournés au sang lentement. Toute quantité de OP retournée au sang est à nouveau soumise à la répartition biotransformation-stockage déjà décrite. La charge corporelle d'un métabolite particulier « i » est posée égale à  $M_i(t)$ . Cette charge corporelle en métabolites,  $M_i(t)$ , est ensuite éliminée graduellement. Une partie est éliminée dans l'urine et fait l'objet de mesures d'observation,  $U_i(t)$ , et l'autre partie, éliminée par d'autres voies, n'est pas observée,  $N_i(t)$ . Notre objectif étant de se servir de certains métabolites excrétés dans l'urine comme biomarqueurs de l'exposition aux OPs, il est également nécessaire de modéliser la cinétique de ces métabolites.

Bien que le fonctionnement global du point de vue cinétique s'avère être similaire d'un OP à un autre, chaque OP requiert des constantes de transfert entre compartiments qui lui sont propres. La **Figure 1** donne une représentation schématique du modèle cinétique général des OPs. Il faut noter que la cinétique des métabolites résultant de la biotransformation propre à chaque OP sera également différente d'une molécule à une autre.

### 2.1.1 Représentation du modèle conceptuel général



**Figure 1 : Représentation conceptuelle du modèle cinétique général des organophosphorés.**

Où :  $g(t)$  = dose d'exposition en OP par unité de temps en fonction du temps,  $R(t)$  = charge de OP aux sites d'entrée (poumons, tube gastro-intestinal ou peau) en fonction du temps,  $B(t)$  = charge de OP et oxon dans le sang et les tissus en équilibre dynamique avec le sang en fonction du temps,  $S(t)$  = charge de OP et oxon stockée en fonction du temps,  $M_i(t)$  = charge corporelle en métabolite  $M_i$  en fonction du temps,  $U_i(t)$  = charge cumulative du métabolite  $M_i$  accumulée dans l'urine entre le début de l'exposition et le temps  $t$ ,  $N_i(t)$  = charge cumulative du métabolite  $M_i$  éliminée par une autre voie que la voie urinaire entre le début de l'exposition et le temps  $t$ ,  $k_{abs}$  = constante d'absorption du OP dans la circulation systémique,  $k_{BS}$  = constante de transfert du OP du sang au compartiment de stockage,  $k_{SB}$  = constante de rechargement du OP stocké,  $k_{BM}$  = constante de biotransformation du OP en métabolite  $M_i$ ,  $k_{MU_i}$  = constante d'élimination urinaire du métabolite  $M_i$ ,  $k_{MN_i}$  = constante d'élimination du métabolite  $M_i$  par une autre voie que la voie urinaire.

### 2.1.2 Représentation des équations différentielles du modèle cinétique général

Les équations régissant le modèle cinétique général des organophosphorés s'écrivent comme suit :

$$\frac{dR(t)}{dt} = g(t) - k_{abs} \cdot R(t) \quad \text{éq 1.1}$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_{abs} \cdot R(t) + k_{SB} \cdot S(t) - (k_{BS} + k_{BM}) \cdot B(t) \quad \text{éq 1.2}$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = k_{BS} \cdot B(t) - k_{SB} \cdot S(t) \quad \text{éq 1.3}$$

$$\frac{dM_i(t)}{dt} = k_{BM} \cdot B(t) - (k_{MU_i} + k_{MN_i}) \cdot M_i(t) \quad \text{éq 1.4}$$

$$\frac{dU_i(t)}{dt} = k_{MU_i} \cdot M_i(t) \quad \text{éq 1.5}$$

$$\frac{dN_i(t)}{dt} = k_{MN_i} \cdot M_i(t) \quad \text{éq 1.6}$$

### 2.1.3 Détermination des valeurs paramétriques du modèle général

Les paramètres à estimer dans ce modèle cinétique général des organophosphorés sont  $k_{MOi}$ ,  $k_{MNi}$ ,  $k_{BM}$ ,  $k_{SB}$ ,  $k_{BS}$ , et  $k_{abs}$ . Pour chaque molécule à l'étude, les valeurs de ces paramètres sont établies en ajustant statistiquement les données cinétiques disponibles chez l'humain (doses administrées, profils cinétiques des concentrations et charges sanguines, urinaires, etc.) aux solutions explicites de ce système d'équations différentielles. Tout le long du processus, on s'assure de la conservation des masses (mesurées en moles) dans le système. C'est-à-dire qu'à tout moment, la dose absorbée depuis le début de l'exposition est toujours égale à la somme de la charge corporelle à ce moment (substance mère et métabolites) et celles accumulées dans les excréta depuis le début.

Pour réduire le nombre de constantes de transfert à déterminer lors d'un ajustement statistique sur un jeu de données, nous tenons compte des différentes échelles de temps entre les divers processus biologiques impliqués dans la cinétique de la substance mère et celle de ses métabolites. Ces différences d'échelles de temps rendent souvent possible l'utilisation de la technique de quasi-équilibre entre divers phénomènes, dite en anglais « quasi steady state approximation (QSSA) » (Segel 1988; Segel and Slemrod, 1989). Lorsqu'une situation de « QSSA » existe, elle permet la détermination d'au plus deux paramètres par ajustement statistique. Brièvement, le « QSSA » prédit qu'un compartiment « x » atteint un équilibre dynamique avec le compartiment qui l'alimente lorsque le taux de sortie est significativement plus rapide que les variations temporelles de sa source d'alimentation. Dans ces conditions, la charge (ou la concentration) de ce compartiment « x » est toujours proportionnelle à celle du compartiment source. Ainsi, si la charge du compartiment source varie en fonction du temps, celle du compartiment « x » variera de sorte que le rapport « charge du compartiment « x » / charge compartiment source » demeure constant dans le temps. Ce phénomène est très fréquent en cinétique des médicaments et des substances toxiques.

Ce modèle, basé sur un système d'équations différentielles, a été développé de façon à ce qu'il puisse s'appliquer à plusieurs types de substances. Toutefois, le compartiment  $M(t)$  sera différent pour chaque molécule d'OPs puisque les métabolites produits sont différents d'une molécule à une autre. Évidemment, les constantes de transfert du modèle doivent être déterminées pour chacune des molécules. Une fois les paramètres déterminés à partir de données cinétiques humaines disponibles dans la littérature, le modèle cinétique propre à chaque substance permet de simuler divers scénarios d'exposition en faisant varier à volonté dans le temps l'intensité et la durée des doses absorbées par unité de temps et par différentes voies d'entrée : cutanée, orale ou par inhalation. L'avantage de cette approche est de permettre la reconstruction de la dose absorbée de chacune de ces substances sur la base du cumulatif des métabolites urinaires pour une période de temps donnée. Ce modèle cinétique général servira de base, dans ce qui suit, pour la mise au point de modèles cinétiques spécifiques à trois insecticides de la famille des OPs, le malathion, le parathion et le chlorpyrifos, ainsi qu'à un herbicide de la famille des phytocides, le triclopyr.

## 2.2 Modèle cinétique pour le malathion

### 2.2.1 Généralités

Également connu sous les noms de carbophos, maldison et mercaptothion, le malathion est un organophosphoré de type insecticide et acaricide synthétisé pour la première fois en 1952 aux États-Unis. Un an plus tard, il était homologué au Canada pour lutter contre les moustiques aux stades larvaire et adulte (ARLA, 2003; Santé Canada, 2003).

Tout comme le chlorpyrifos, le malathion est l'ingrédient actif de plusieurs insecticides utilisés partout à travers le monde pour combattre la plupart des insectes nuisibles retrouvés dans les maisons. Il est employé en particulier pour éliminer les mouches, blattes, moustiques et pucerons, et également les ectoparasites animaux ainsi que les poux de corps et de tête chez l'humain (Santé Canada, 1989).

Récemment, l'état de New York l'a employé durant l'automne 1999 pour lutter contre la poussée épidémique du virus du Nil occidental, poussée qui fait depuis l'objet d'un suivi par les autorités canadiennes, qui envisagent de généraliser son utilisation dans les années à venir (ARLA, 2003; Santé Canada, 2003).

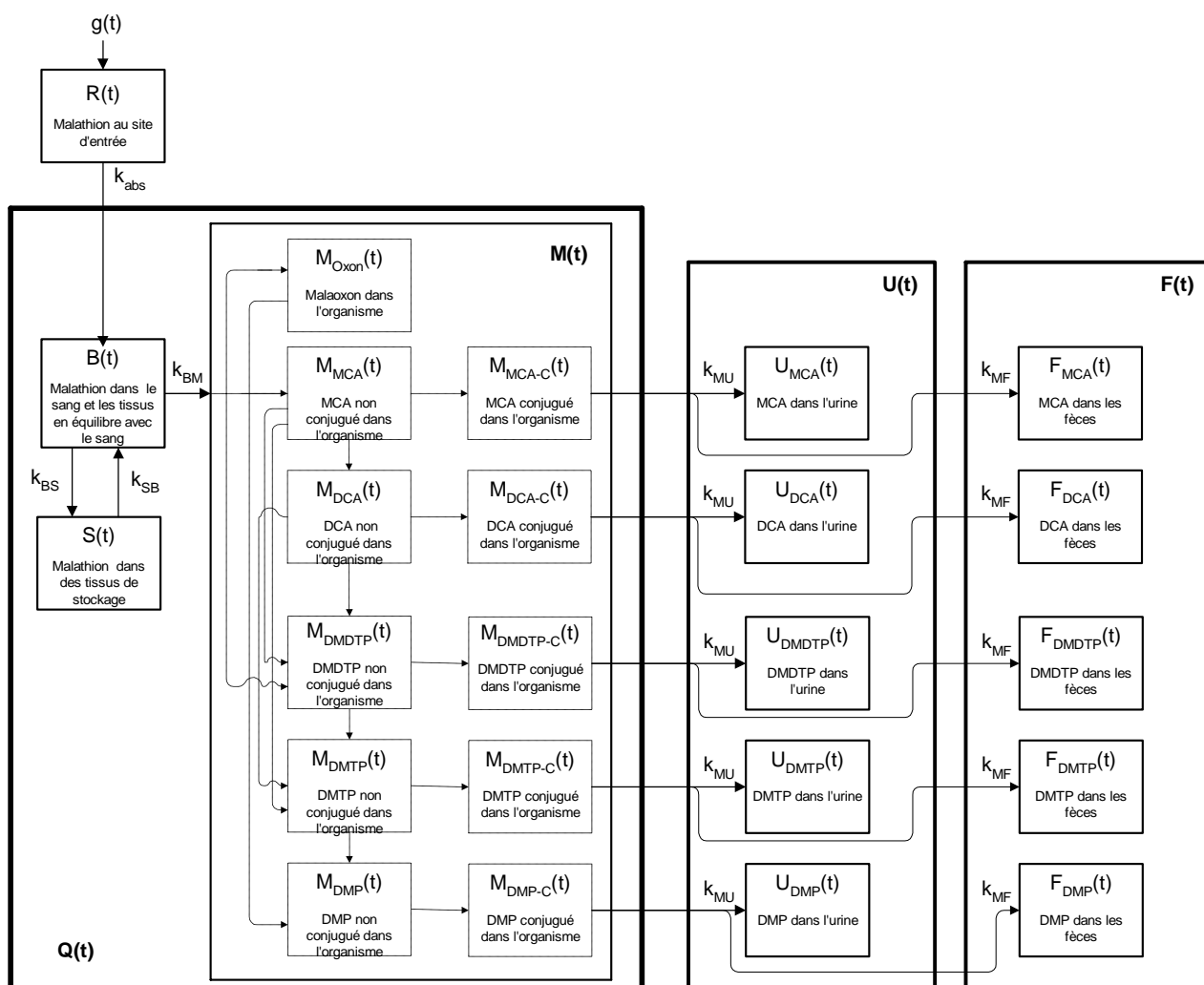
### 2.2.2 Biotransformation du malathion

Dans le but de rendre le modèle général des OPs spécifique à la cinétique du malathion (O,O-diméthyl S-1,2-di(éthoxycarbonyl)éthyl phosphorodithioate), les voies de dégradation de cette molécule ont été analysées. La **Figure 2** représente les voies de biotransformation du malathion et de ses métabolites par les cytochromes P-450 monooxydase (mfo pour "mixed function oxidase"), les carboxylesterases nonspécifiques (ce), les phosphatases (p) et les glutathions S-transférases (GSTase) (Ecobichon *et al.*, 1992). Le malathion est biotransformé en produisant, en cascade, les métabolites suivants : malaoxon, les acides mono- et di-carboxyliques (MCA, DCA) et les dérivés phosphoriques (diméthyl dithiophosphate (DMDTP), le diméthyl thiophosphate (DMTP) et le diméthyl phosphate (DMP)). Un faible pourcentage (4% chez le rat) du malathion est métabolisé en malaxon, molécule qui induit les effets toxiques en inhibant l'AChE (U.S. EPA 2000a). Celle-ci est par la suite rapidement transformée en DMP.

Le modèle cinétique du malathion est présenté graphiquement à la **Figure 3** et mathématiquement à l'Annexe 2.1.1. Les échanges dynamiques entre les compartiments ont été décrits mathématiquement à l'aide d'un système d'équations différentielles en s'assurant de la conservation de masse en tout temps. Le compartiment M(t) de la **Figure 3** regroupe les métabolites MCA, DCA, DMDTP, DMTP et DMP sous forme conjuguée et non conjuguée. Les compartiments spécifiques à chaque métabolite représentent la compétition qu'il y a entre les processus de dégradation en cascade et de conjugaison de la molécule (i.e., les phases 1 et 2 de la biotransformation). La quantité de chaque métabolite retrouvée dans le corps et, conséquemment, dans l'urine résulte de cette



### 2.2.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au malathion



**Figure 3 : Représentation de la cinétique du malathion et de ses métabolites, les acides mono- et di-carboxylique (MCA, DCA), le diméthyl dithiophosphate (DMDTP), le diméthyl thiophosphate (DMTP), le diméthyl phosphate (DMP) et le malaaxon.**

Où :  $g(t)$  = dose d'exposition du malathion par unité de temps en fonction du temps,  $R(t)$  = charge en malathion aux sites d'entrée (tube gastro-intestinal ou peau) en fonction du temps,  $Q(t)$  = charge corporelle en malathion et ses métabolites en fonction du temps,  $B(t)$  = charge en malathion dans le sang et les tissus en équilibre dynamique avec le sang en fonction du temps,  $S(t)$  = charge en malathion stockée en fonction du temps,  $k_{abs}$  = constante d'absorption du malathion dans la circulation systémique,  $k_{BS}$  = constante de transfert du malathion du sang au compartiment de stockage,  $k_{SB}$  = constante de relargage du malathion stocké,  $k_{BM}$  = constante de biotransformation du malathion en malaaxon, MCA, DCA, DMDTP, DMTP et DMP,  $M(t)$  = charge corporelle totale des métabolites du malathion en fonction du temps,  $M_{oxon}(t)$  = charge corporelle en oxon en fonction du temps,  $M_{MCA}(t)$  = charge corporelle en MCA libre en fonction du temps,  $M_{DCA}(t)$  = charge corporelle en DCA libre en fonction du temps,  $M_{DMDTP}(t)$  = charge corporelle en DMDTP libre en fonction du temps,  $M_{DMTP}(t)$  = charge corporelle en DMTP libre en fonction du temps,  $M_{DMP}(t)$  = charge corporelle en DMP libre en fonction du temps,  $M_{MCA-C}(t)$  = charge corporelle en MCA conjugué en fonction du temps,  $M_{DCA-C}(t)$  = charge corporelle en DCA conjugué en fonction du temps,  $M_{DMDTP-C}(t)$  = charge corporelle en DMDTP conjugué en fonction du temps,  $M_{DMTP-C}(t)$  = charge corporelle en DMTP conjugué en fonction du temps,  $M_{DMP-C}(t)$  = charge corporelle en DMP conjugué en fonction du temps,  $U_{MCA}(t)$  = quantité de métabolites MCA accumulés dans l'urine en fonction du temps,  $U_{DCA}(t)$  = quantité de métabolites DCA accumulés dans l'urine en fonction du temps,  $U_{DMDTP}(t)$  = quantité de métabolites DMDTP accumulés dans l'urine en fonction du temps,  $U_{DMTP}(t)$  = quantité de métabolites DMTP accumulés dans l'urine en fonction du temps,  $U_{DMP}(t)$  = quantité de métabolites DMP accumulés dans l'urine en fonction du temps,  $F_{MCA}(t)$  = quantité de métabolites MCA accumulés dans les fèces en fonction du temps,  $F_{DCA}(t)$  = quantité de métabolites DCA accumulés dans les fèces en fonction du temps,  $F_{DMDTP}(t)$  = quantité de métabolites DMDTP accumulés dans les fèces en fonction du temps,  $F_{DMTP}(t)$  = quantité de métabolites DMTP accumulés dans les fèces en fonction du temps,  $F_{DMP}(t)$  = quantité de métabolites DMP accumulés dans les fèces en fonction du temps,  $U(t)$  = quantité de métabolites totales éliminés dans l'urine en fonction du temps,  $F(t)$  = quantité de métabolites totales éliminés dans les fèces en fonction du temps,  $k_{MU}$  = constante d'élimination urinaire des métabolites du malathion,  $k_{MF}$  = constante d'élimination des métabolites du malathion dans les fèces.

Le modèle conceptuel et fonctionnel du malathion est basé sur les données des études suivantes : Feldmann et Maibach (1974), Jellinek *et al.* (2000) et Ecobichon, 1992.

#### 2.2.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au malathion

##### 2.2.4.1 Conservation des masses

Compte tenu du fait que le modèle repose sur la conservation de masse (en mole), la conversion de grammes en moles est essentielle pour la modélisation. Le poids moléculaire des composés impliqués est fourni au Tableau 1.

Tableau 1 : Poids moléculaires utiles pour l'étude du malathion

Espèce chimique	Formule moléculaire	Poids moléculaire
Malathion	$C_{10}H_{19}O_6PS_2$	330,35
Malaoxon (oxon)	$C_{10}H_{19}O_7PS$	314,29
Acide mono-carboxylique (MCA)	$C_8H_{15}O_6PS_2$	302,30
Acide di-carboxylique (DCA)	$C_6H_{11}O_6PS_2$	274,24
Diméthyl dithiophosphate (DMDTP)	$C_2H_7O_2PS_2$	158,17
Diméthyl thiophosphate (DMTP)	$C_2H_7O_3PS$	142,11
Diméthyl phosphate (DMP)	$C_2H_7O_4P$	126,05

##### 2.2.4.2 Détermination des valeurs paramétriques

Les valeurs des paramètres ont été estimées par ajustement statistique des solutions explicites du système d'équations différentielles présenté à l'annexe 2.1.1 aux données des profils cinétiques issues des études recensées décrites dans la littérature. Les valeurs de ces paramètres apparaissent au Tableau 2 ainsi que les données ayant permis leur détermination.

#### 2.2.5 Résultats

Dans cette section, les profils cinétiques urinaires prédits par le modèle sont comparés à ceux qui ont été rapportés dans les diverses études citées dans la littérature. Les simulations ont été réalisées à partir de la solution numérique du système d'équations différentielles présenté à l'annexe 2.1.1 obtenue en utilisant les valeurs paramétriques apparaissant au Tableau 2. La résolution se fait à l'aide de la méthode d'intégration Runge-Kutta incorporée au logiciel MathCad de MathSoft Apps<sup>©</sup>.

Tableau 2 : Valeurs paramétriques du modèle cinétique du malathion et les études qui ont permis leur détermination.

Paramètres	Valeurs	Unité	Données utilisées pour estimation
$f_{\text{abs\_orale}}$	0,738		Valeur rapportée par Jellinek <i>et al.</i> (2000).
$f_{\text{abs\_cutanée}}$	0,062-0,25		Données de Feldmann et Maibach (1974) et Maibach <i>et al.</i> (1971) sur l'excrétion urinaire cumulative moyenne du $^{14}\text{C}$ -total chez des volontaires exposés au $^{14}\text{C}$ -malathion par voie cutanée.
$k_{\text{abs\_orale}}$	0,345-1,373	heure <sup>-1</sup>	Intervalle de valeurs propres à la physiologie du système digestif.
$k_{\text{abs\_cutanée}}$	0,05-0,11	heure <sup>-1</sup>	Des données de Feldmann et Maibach (1974) et Maibach <i>et al.</i> (1971) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire moyen de $^{14}\text{C}$ -total chez des volontaires exposés au $^{14}\text{C}$ -malathion par voie cutanée.
$k_{\text{SB}}$	0,035	heure <sup>-1</sup>	Données de Feldmann et Maibach (1974) sur le profil temporel de 24 à 120 heures du taux d'excrétion urinaire moyen de $^{14}\text{C}$ -total chez 6 volontaires exposés au $^{14}\text{C}$ -malathion par voie intraveineuse.
$k_{\text{BM}}$	6,000	heure <sup>-1</sup>	- La somme de $k_{\text{BM}} + k_{\text{BS}}$ a été estimée à partir des données de Jellinek <i>et al.</i> (2000) sur le profil temporel de la concentration sanguine de malathion chez 5 volontaires exposés à 15 mg/kg de malathion par voie orale.
$k_{\text{BS}}$	0,240	heure <sup>-1</sup>	- Les valeurs individuelles de $k_{\text{BM}}$ et $k_{\text{BS}}$ sont déterminées à partir des données de Feldmann et Maibach (1974) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire moyen de $^{14}\text{C}$ -total chez 6 volontaires exposés au $^{14}\text{C}$ -malathion par voie intraveineuse.
$k_{\text{MU}}$	0,215	heure <sup>-1</sup>	Données de Feldmann et Maibach (1974) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire moyen de $^{14}\text{C}$ -total chez 6 volontaires exposés au $^{14}\text{C}$ -malathion par voie intraveineuse.
$k_{\text{MF}}$	0,0239	heure <sup>-1</sup>	Données de Feldmann et Maibach (1974) sur l'excrétion urinaire cumulative moyenne du $^{14}\text{C}$ -total chez 6 volontaires exposés au $^{14}\text{C}$ -malathion par voie intraveineuse. <sup>a</sup>
$f_{\text{MCA}}$	0,544		Données de Jellinek <i>et al.</i> (2000) sur l'excrétion urinaire cumulative moyenne de chaque métabolite spécifique chez des volontaires exposés à 0,5, 1,5, 10 et 15 mg/kg (n=5) de malathion par voie orale.
$f_{\text{DCA}}$	0,131		
$f_{\text{DMDTP}}$	0,019		
$f_{\text{DMTP}}$	0,182		
$f_{\text{DMP}}$	0,124		

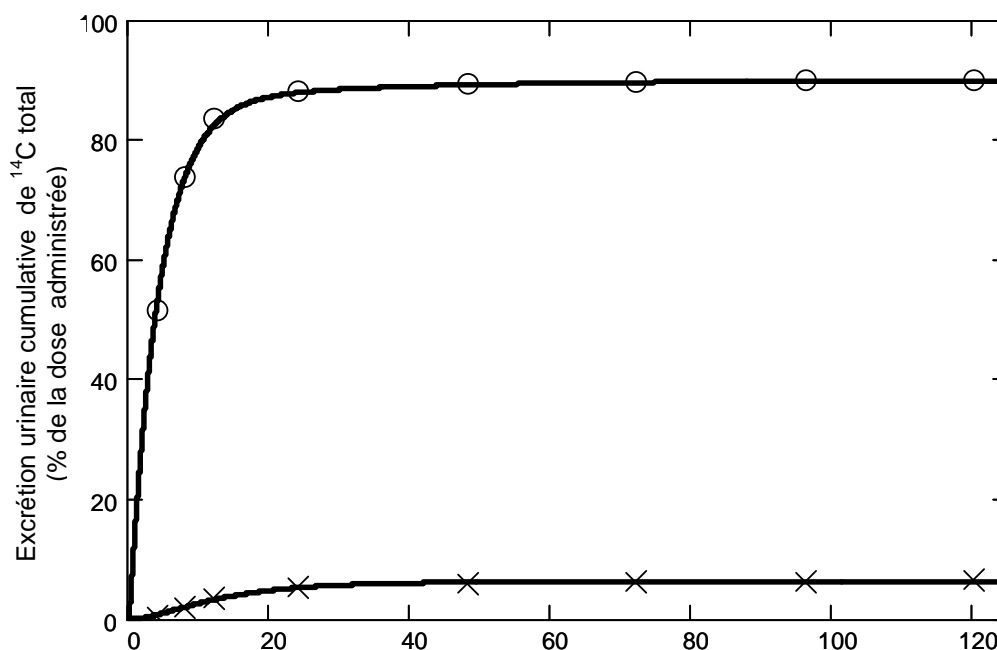
Où :  $f_{\text{abs\_orale}}$  = fraction d'absorption orale du malathion,  $f_{\text{abs\_cutanée}}$  = fraction d'absorption cutanée du malathion,  $k_{\text{abs\_orale}}$  = constante d'absorption orale du malathion,  $k_{\text{abs\_cutanée}}$  = constante d'absorption cutanée du malathion,  $k_{\text{BS}}$  = constante de transfert du malathion du sang au compartiment de stockage ( $K_{\text{BS}}$ ),  $k_{\text{SB}}$  = constante de relargage du malathion stocké,  $k_{\text{BM}}$  = constante de biotransformation du malathion en malaaxon, MCA, DCA, DMDTP, DMTP et DMP,  $k_{\text{MF}}$  = constante d'élimination des métabolites du malathion dans les fèces,  $f_{\text{MCA}}$  = fraction de la charge totale des métabolites retrouvée sous forme de MCA,  $f_{\text{DCA}}$  = fraction de la charge totale des métabolites retrouvée sous forme de DCA,  $f_{\text{DMDTP}}$  = fraction de la charge totale des métabolites retrouvée sous forme de DMDTP,  $f_{\text{DMTP}}$  = fraction de la charge totale des métabolites retrouvée sous forme de DMTP,  $f_{\text{DMP}}$  = fraction de la charge totale des métabolites retrouvée sous forme de DMP.

<sup>a</sup> La valeur de  $k_{\text{MF}}$  a été calculée à partir de la relation :

$$\text{fraction de la dose absorbée excrétée dans l'urine} = \frac{k_{\text{MU}}}{k_{\text{MU}} + k_{\text{MF}}}$$



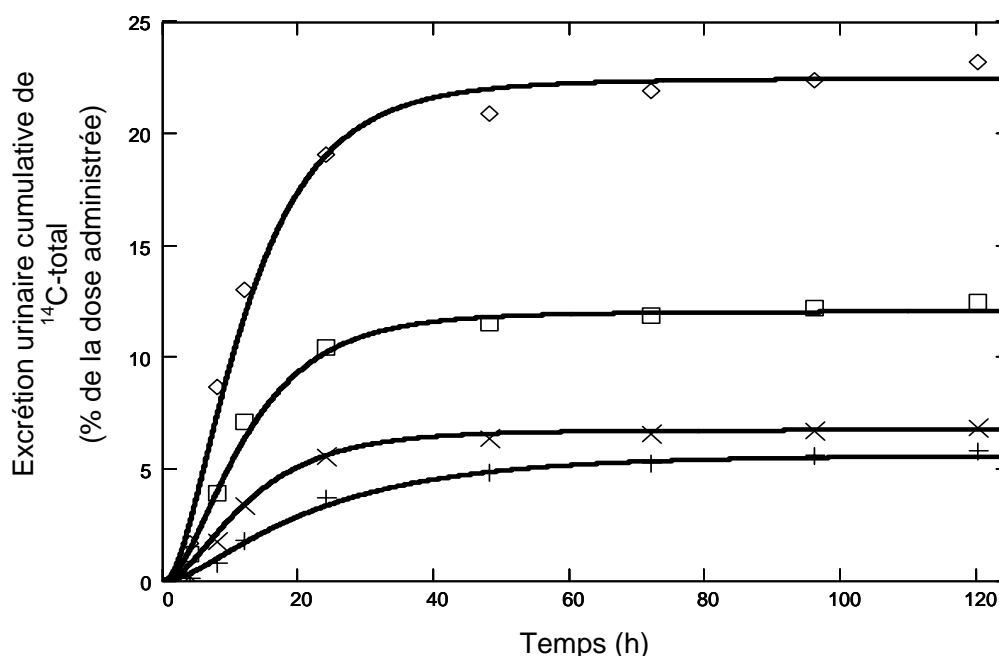
La **Figure 4** montre les ajustements du modèle cinétique sur les profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative moyenne de  $^{14}\text{C}$ -total chez 6 volontaires exposés à  $1\ \mu\text{Ci}$  de  $^{14}\text{C}$ -malathion par voie intraveineuse et par voie cutanée dans l'étude de Feldmann et Maibach (1974). Les simulations donnent une bonne approximation des données cinétiques publiées. De plus, ceci permet de constater que 88 % du  $^{14}\text{C}$ -total est retrouvé dans l'urine en moins de 24 heures après l'administration intraveineuse de  $^{14}\text{C}$ -malathion.



**Figure 4 :** Comparaison entre les données expérimentales de Feldmann and Maibach (1974) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de  $^{14}\text{C}$ -total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez les volontaires exposés à  $1\ \mu\text{Ci}$  de  $^{14}\text{C}$ -malathion par voie intraveineuse (O) et par voie cutanée (x). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).

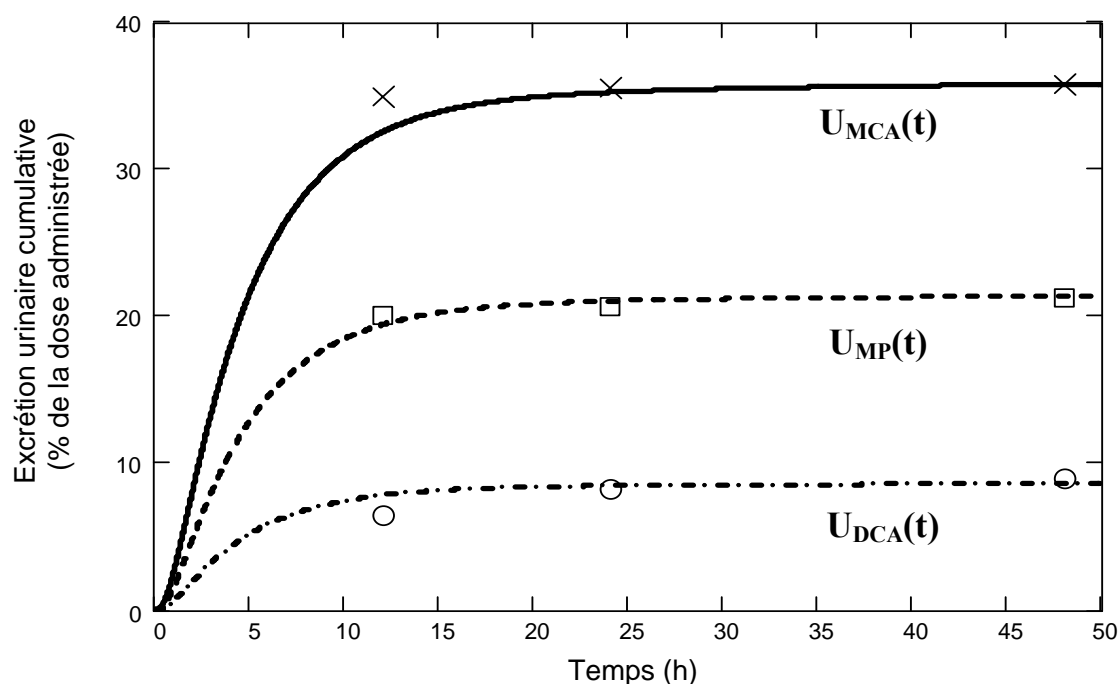
À la **Figure 5**, la comparaison entre les simulations du modèle et les données expérimentales rapportées dans l'étude de Maibach *et al.* (1971) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de  $^{14}\text{C}$ -total chez des volontaires exposés par voie cutanée à  $4\ \mu\text{g}$  de  $^{14}\text{C}$ -malathion/cm<sup>2</sup> sur différentes parties du corps est présentée. Les valeurs paramétriques présentées au Tableau 2 ont été utilisées pour ces simulations, exceptés la fraction et le taux d'absorption cutanée pour lesquels il y a une grande variation connue selon les individus et selon les régions de la peau exposées. Ainsi, pour simuler les données expérimentales de l'étude de Maibach *et al.* (1971), la fraction d'absorption cutanée a été ajustée statistiquement pour chacune des régions exposées au malathion, soit : 0,075; 0,062; 0,134 et 0,25 pour une application sur l'avant-bras, la paume de la

main, le dos de la main et sur le front, respectivement. Les valeurs correspondantes pour les constantes d'absorption sont les suivantes : 0,103; 0,05; 0,11; et 0,11 heure<sup>-1</sup>.



**Figure 5 : Comparaison entre les données expérimentales de Maibach *et al.* (1971) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de <sup>14</sup>C-total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez les volontaires exposés au <sup>14</sup>C-malathion par voie cutanée (4 µg/cm<sup>2</sup>) sur l'avant-bras (×), la paume de la main (+), le dos de la main (□) et sur le front (◇). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).**

Le modèle a été utilisé pour simuler le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative des acides mono- et di-carboxylique (MCA, DCA) et des dérivés phosphoriques (DMDTP, DMTP, DMP) durant les heures 0-12, 0-24 et 0-48 suivant une administration orale de malathion. Les simulations du modèle ont été comparées aux données expérimentales moyennes provenant de l'étude de Jellinek *et al.* (2000) menée sur des volontaires exposés à 0,1; 0,5; 1,5; 10 et 15 mg/kg de malathion par voie orale (**Figure 6**). Ces simulations montrent que les différents métabolites sont rapidement éliminés dans l'urine. En effet, le modèle prédit que 79, 90 et 98% de la totalité des métabolites récupérés dans l'urine sont respectivement excrétés pendant les 8, 12 et 24 premières heures post-exposition. Asymptotiquement, les MCA, DCA et dérivés phosphoriques urinaires correspondent respectivement à 36,1; 8,7 et 21,6 % de la dose d'exposition, soit 48,9; 11,8 et 29,2 % de la dose absorbée.



**Figure 6 : Simulations du profil temporel de la quantité cumulative des métabolites du malathion excrétés dans l'urine (exprimée en pourcentage de la dose administrée) suite à une exposition orale au malathion (lignes).**

Où :  $U_{MCA}(t)$  = quantité de métabolites MCA accumulées dans l'urine en fonction du temps,  $U_{DCA}(t)$  = quantité de métabolites DCA accumulés dans l'urine en fonction du temps et  $U_{MP}(t)$  = quantité de métabolites dérivés phosphoriques accumulés dans l'urine en fonction du temps. Données expérimentales de Jellinek *et al.* (2000) sur les moyennes de l'excrétion urinaire cumulative des MCA (×), DCA (O) et des dérivés phosphoriques (□) durant les 0-12, 0-24 et 0-48 heures suivant une administration orale de 0,5; 1,5; 10 et 15 mg/kg de malathion chez les volontaires (n=5).

### 2.2.6 Validation du modèle spécifique au malathion

Les valeurs paramétriques présentées au Tableau 2 ont été validées avec les données expérimentales des études suivantes : Maibach *et al.* (1971), Wester *et al.* (1983) et Dennis et Lee (1999). L'article traitant du malathion, publié dans le cadre de la présente recherche par Bouchard *et al.* (2003) et paru dans *Toxicological Sciences*, élabore davantage sur ce sujet.

## 2.3 Modèle cinétique pour le parathion

### 2.3.1 Généralités

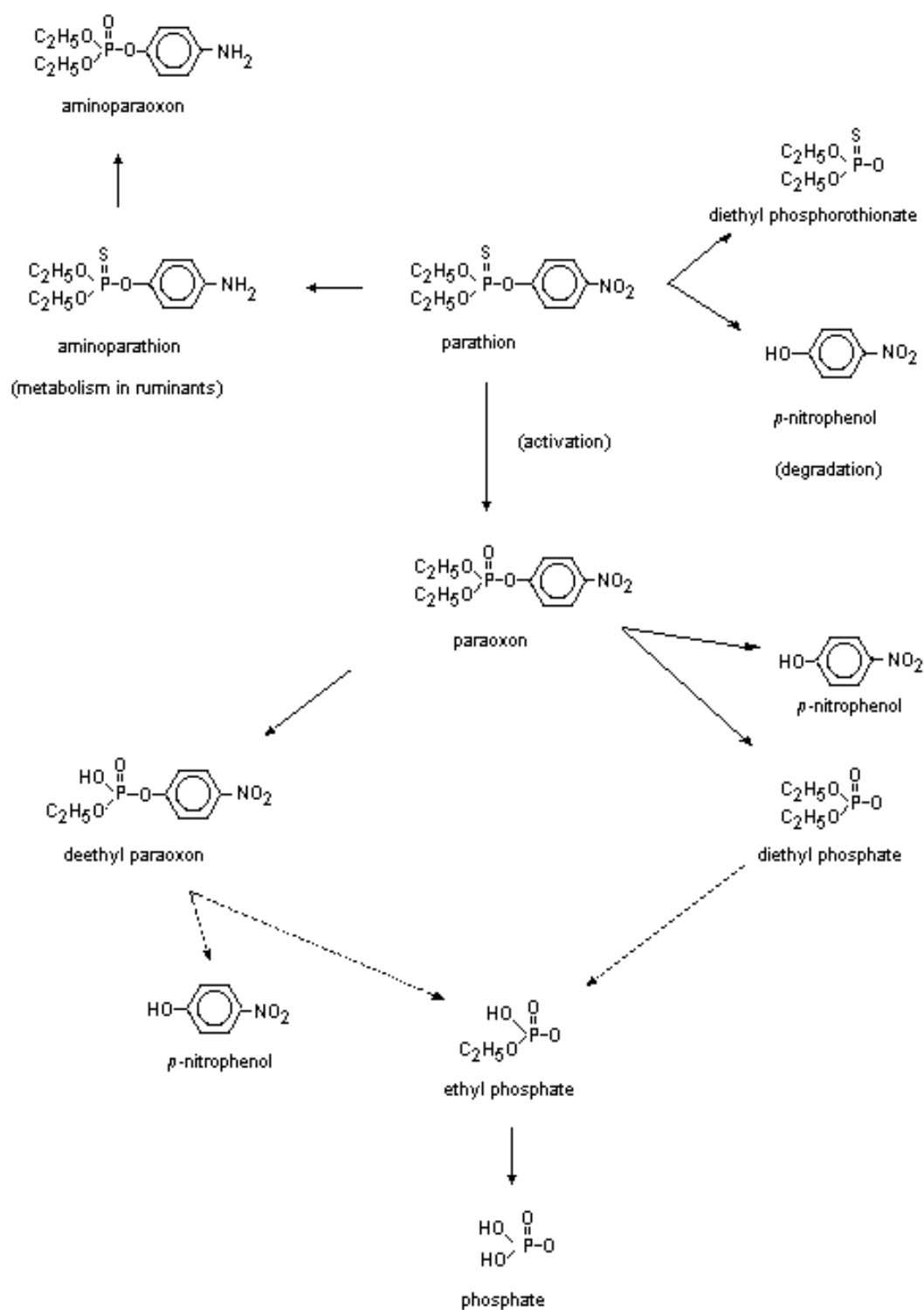
Le parathion ou O,O-diéthyl O-4-nitrophényl phosphorothioate est un insecticide et un acaricide organophosphoré utilisé dans la lutte contre des organismes nuisibles vivant dans le sol et contre une grande variété d'insectes et d'acariens infestant de nombreux types de cultures.

En 1991, en raison de la toxicité élevée du parathion, l'U.S. EPA et la plupart des fabricants de produits contenant du parathion ont conclu un accord visant à limiter l'application du parathion à la récolte agricole de la luzerne, de l'orge, du maïs, du coton, du canola, du sorgho, du soja, du tournesol et du blé (U.S. EPA, 1999). Des restrictions additionnelles d'étiquette qui s'appliquent à l'application (aérienne seulement) et à la moisson (mécanique seulement) ont été aussi convenues pour réduire les risques sanitaires pour les travailleurs (U.S. EPA, 1999). Cependant, malgré ces restrictions, des incidents d'exposition accidentelle, reliés à des vaporisations de parathion ou à l'entretien d'équipement, ont tout de même été documentés. Un rapport publié par le U.S. EPA sur l'évaluation des risques pour la santé humaine rapporte également que l'exposition suite à une application de parathion chez les ouvriers agricoles demeure un souci aux États-Unis. L'utilisation du parathion est toujours un souci dans beaucoup d'autres pays (Denga *et al.*, 1995; Akgür *et al.*, 1999).

### 2.3.2 Biotransformation du parathion

Le modèle général des OPs a été adapté à la cinétique du parathion pour prédire l'évolution de ce OP et de ses métabolites dans le corps humain et ses excréta. Les processus de biotransformation du parathion ont d'abord été analysés.

Pour être éliminé de l'organisme humain, le parathion est ou bien biotransformé en paraoxon, où l'atome de soufre est remplacé par un atome d'oxygène, ou encore scindé en deux pour produire du para-nitrophénol (*p*-NP) et du diéthyl thiophosphate (DETP). Avant d'être éliminé, le paraoxon formé se scinde en deux pour former du *p*-NP et, en grande majorité, du diéthyl phosphate (DEP). Ainsi, pour une mole de parathion absorbée, une mole de *p*-NP et une mole d'alkyl phosphates (DETP et DEP) sont éliminées de l'organisme. Ceci s'explique comme suit : chaque molécule de parathion ou de paraoxon contient une partie cyclique et une partie non cyclique. La transformation subie par le parathion et le paraoxon divise ces molécules en une partie cyclique et une partie non cyclique. Le métabolite *p*-NP contient la partie cyclique alors que les APs sont formés à partir de la partie non cyclique. Cette séparation des molécules du parathion et du paraoxon est schématisée dans la **Figure 7**.

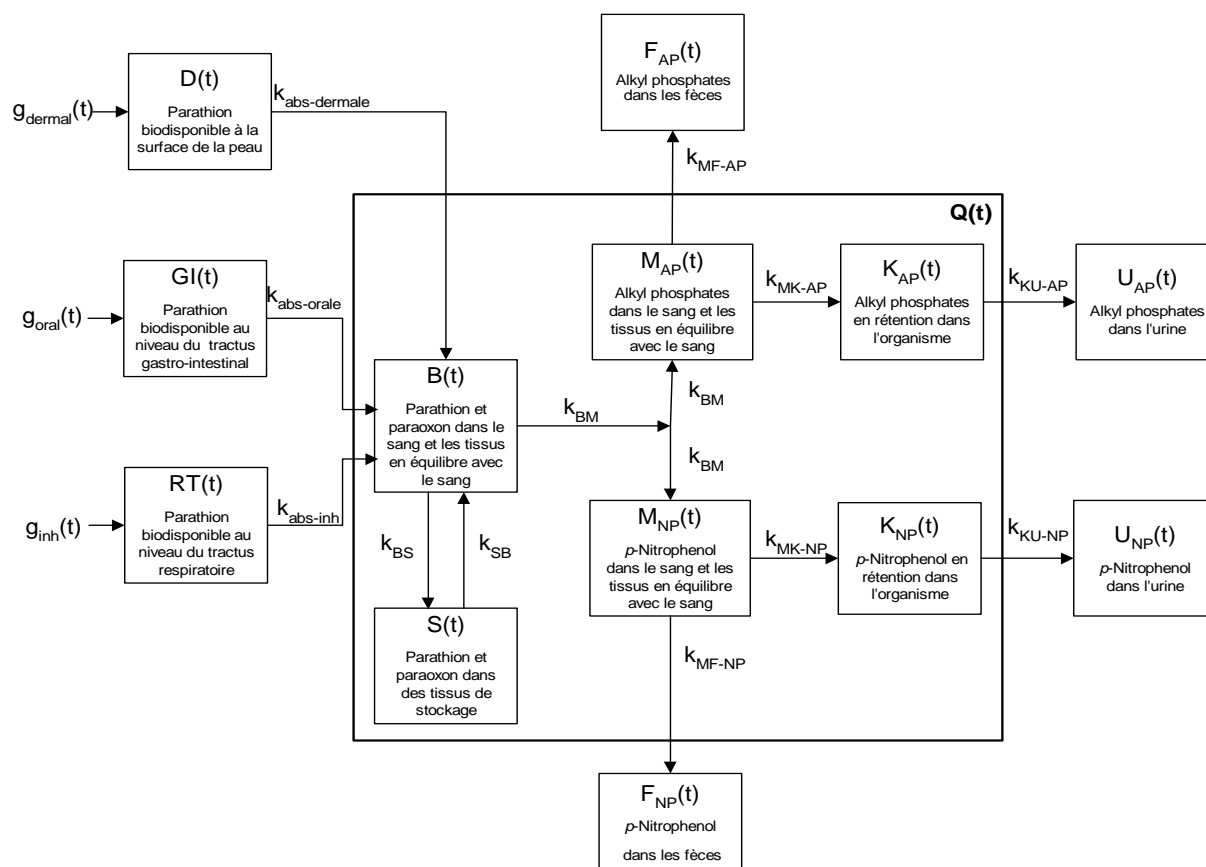


**Figure 7 : Représentation des voies de biotransformation du parathion.**

*Tirée de "Parathion (Pesticides Residues in food : 1995 evaluation part II, Toxicological and environmental evaluations), JMPR, IPCS.INCHEM.org"*

### 2.3.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au parathion

Le modèle conceptuel et fonctionnel du parathion est basé sur les données des études suivantes : Feldmann et Maibach (1974); Michalke (1984); Morgan *et al.* (1977); Menzie (1969); Gallo et Lawryk (1991); Lotti (1991); Zhang et Sultatos (1991); Jokanović (2001); Qiao *et al.* (1994, 2000) et Abu-Qare *et al.* (2000).



**Figure 8 : Représentation de la cinétique du parathion et de ses métabolites métabolites, le paraoxon, le para-nitrophénol (*p*-NP) et les alkyl phosphates (APs).**

Où :  $g(t)$  = dose d'exposition en parathion par unité de temps en fonction du temps,  $R(t)$  = charge en parathion aux sites d'entrée (tube gastro-intestinal, peau ou système respiratoire) en fonction du temps,  $Q(t)$  = charge corporelle en parathion et ses métabolites en fonction du temps,  $B(t)$  = charge en parathion et paraoxon dans le sang et les tissus en équilibre dynamique avec le sang en fonction du temps,  $S(t)$  = charge en parathion et paraoxon stockée en fonction du temps,  $k_{abs}$  = constante d'absorption du parathion dans la circulation systémique,  $k_{BS}$  = constante de transfert du parathion et du paraoxon du sang au compartiment de stockage,  $k_{SB}$  = constante de relargage du parathion et paraoxon stocké,  $k_{BM}$  = constante de biotransformation du parathion et du paraoxon en *p*-NP et en APs,  $M_{AP}(t)$  = charge corporelle en APs en fonction du temps,  $M_{NP}(t)$  = charge corporelle en *p*-NP en fonction du temps,  $K_{AP}(t)$  = charge en APs dans le compartiment réservoir en fonction du temps,  $K_{NP}(t)$  = charge en *p*-NP dans le compartiment réservoir en fonction du temps,  $k_{MK-AP}$  = constante de transfert des APs vers le compartiment réservoir,  $k_{MK-NP}$  = constante de transfert du *p*-NP vers le compartiment réservoir,  $k_{KU-AP}$  = constante d'élimination urinaire des APs,  $k_{KU-NP}$  = constante d'élimination urinaire du *p*-NP,  $k_{MF-AP}$  = constante d'élimination des APs dans les fèces,  $k_{MF-NP}$  = constante d'élimination du *p*-NP dans les fèces,  $U_{AP}(t)$  = quantité des métabolites AP accumulés dans l'urine en fonction du temps,  $U_{NP}(t)$  = quantité de métabolites *p*-NP accumulés dans l'urine en fonction du temps,  $F_{AP}(t)$  = quantité de métabolites AP accumulés dans les fèces en fonction du temps,  $F_{NP}(t)$  = quantité de métabolites *p*-NP accumulés dans les fèces en fonction du temps.

Les variations temporelles des charges dans les compartiments du modèle spécifique au parathion ont été décrites mathématiquement à l'aide de deux systèmes d'équations différentielles, présentées à l'Annexe 2.1.2. En effet, afin d'assurer la conservation de la masse en mole, un système décrit la cinétique d'une quantité molaire de parathion excrétée sous forme de *p*-NP et un autre système décrit cette quantité excrétée sous forme de APs.

Il faut préciser que, comparativement au modèle général, un compartiment réservoir  $K_{NP}(t)$  a été introduit (**Figure 8**) pour simuler le délai observé entre la disparition du *p*-NP dans le sang et son apparition dans l'urine chez le sujet exposé dans l'étude de Michalke (1984). Ce délai a aussi été observé à partir de données expérimentales sur les profils temporels de la concentration sanguine et du taux d'excrétion urinaire du  $^{14}\text{C}$ -*p*-NP chez des animaux exposés au  $^{14}\text{C}$ -*p*-NP ou au  $^{14}\text{C}$ -parathion par voies intraveineuse et orale (Qiao *et al.*, 1994, 2000; Abu-Qare *et al.*, 2000). De façon similaire, le compartiment  $K_{AP}(t)$  a été ajouté au modèle cinétique spécifique au parathion afin de tenir compte du fait que le taux d'excrétion urinaire maximum de APs a été observé seulement 10 heures après injection intraveineuse d'éthyl- $^{14}\text{C}$ -parathion chez 6 volontaires dans l'étude de Feldmann et Maibach (1971). Ces délais observés sont vraisemblablement causés par une rétention rénale.

### 2.3.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au parathion

#### 2.3.4.1 Conservation des masses

Puisque que le modèle repose sur la conservation de masse (en mole), la conversion de grammes en moles est essentielle pour la modélisation. Le poids moléculaire des composés impliqués est fourni au Tableau 3.

Tableau 3 : Poids moléculaires utiles pour l'étude du parathion

Espèce chimique	Formule moléculaire	Poids moléculaire
Parathion	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{PS}$	291,26
Paraoxon	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P}$	275,20
Para-nitrophénol ( <i>p</i> -NP)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_3$	139,11
<u>Alkyl phosphates (APs)</u>		
- Diéthyl thiophosphate (DETP)	$\text{C}_4 \text{H}_{11} \text{O}_3 \text{P S}$	170,16
- Diéthyl phosphate (DEP)	$\text{C}_4 \text{H}_{11} \text{O}_4 \text{P}$	154,10

### 2.3.4.2 Détermination des valeurs paramétriques

Les valeurs des paramètres ont été estimées par ajustement statistique des solutions explicites des systèmes d'équations différentielles aux données expérimentales sur les profils cinétiques issues des études chez l'humain recensées dans la littérature. Les études de Feldmann and Maibach (1974), Hayes *et al.* (1964), Hartwell *et al.* (1964), Michalke (1984), Maibach *et al.* (1971), et Morgan *et al.* (1977) ont été utilisées afin de déterminer les valeurs paramétriques pour le modèle spécifique au parathion. Les valeurs de ces paramètres apparaissent au Tableau 4.

Tableau 4 : Valeurs paramétriques du modèle cinétique du parathion et les études qui ont permis leur détermination.

Paramètres	Valeurs	Unité	Données utilisées pour estimation
$f_{\text{abs-cutanée}}$	0,19-0,72		Données de Feldmann et Maibach (1974) et de Maibach <i>et al.</i> (1971) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire moyen d'éthyl- <sup>14</sup> C chez des volontaires exposés à l'éthyl- <sup>14</sup> C-parathion par voie cutanée.
$k_{\text{abs-cutanée}}$	0,04 – 0,5	heure <sup>-1</sup>	- Données de Feldmann et Maibach (1974) et de Maibach <i>et al.</i> (1971) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire moyen d'éthyl- <sup>14</sup> C chez des volontaires exposés à l'éthyl- <sup>14</sup> C-parathion par voie cutanée. - Données de Hayes <i>et al.</i> (1964) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire de p-NP chez un volontaire exposé au parathion par voie cutanée.
$k_{\text{abs-orale}}$	0,8	heure <sup>-1</sup>	Valeur propre à la physiologie du système digestif
$k_{\text{abs-inh}}$	> 100	heure <sup>-1</sup>	Valeur propre à la physiologie du système respiratoire
$k_{\text{BM}}$	6,93	heure <sup>-1</sup>	Données de Michalke (1984) sur le profil temporel de la concentration sanguine de p-NP chez un sujet exposé au parathion par voie orale.
$k_{\text{BS}}$	2,4	heure <sup>-1</sup>	- Données de Feldmann et Maibach (1974) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire moyen d'éthyl- <sup>14</sup> C chez 6 volontaires exposés à l'éthyl- <sup>14</sup> C-parathion par voie intraveineuse.
$k_{\text{SB}}$	0,0457	heure <sup>-1</sup>	- Les ajustements statistiques pour le $k_{\text{SB}}$ ont été effectués sur des profils temporels de 36 à 120 heures suivant l'administration.
$k_{\text{MK-AP}}$	0,0997	heure <sup>-1</sup>	- La constante $k_{\text{MF-AP}}$ a été déterminée à partir de la fraction de la dose retrouvée dans l'urine sous forme de éthyl- <sup>14</sup> C après 120 heures
$k_{\text{KU-AP}}$	0,0749	heure <sup>-1</sup>	
$k_{\text{MF-AP}}$	0,117	heure <sup>-1</sup>	
$k_{\text{MK-NP}}$	0,463	heure <sup>-1</sup>	Données de Hartwell <i>et al.</i> (1964) sur le profil temporel du taux d'excrétion urinaire de p-NP chez un volontaire exposé au parathion par voie pulmonaire.
$k_{\text{KU-NP}}$	0,166	heure <sup>-1</sup>	
$k_{\text{MF-NP}}$	0,788	heure <sup>-1</sup>	Données de Morgan <i>et al.</i> (1977) sur l'excrétion urinaire cumulative moyenne des APs chez des volontaires exposées à 1 ou 2 mg de parathion par voie orale <sup>b</sup> .

Où :  $f_{\text{abs-cutanée}}$  = fraction d'absorption cutanée du parathion,  $k_{\text{abs-cutanée}}$  = constante d'absorption cutanée du parathion,  $k_{\text{abs-orale}}$  = constante d'absorption orale du parathion,  $k_{\text{BM}}$  = constante de biotransformation du parathion et du paraoxon en p-NP et en APs,  $k_{\text{BS}}$  = constante de transfert du parathion et du paraoxon du sang au compartiment de stockage,  $k_{\text{SB}}$  = constante de relargage du parathion et du paraoxon stocké,  $k_{\text{MK-AP}}$  = constante de transfert des APs du sang vers le compartiment réservoir,  $k_{\text{KU-AP}}$  = constante d'élimination urinaire des APs,  $k_{\text{MF-AP}}$  = constante d'élimination des APs dans les fèces,  $k_{\text{MK-NP}}$  = constante de transfert du p-NP du sang vers le compartiment réservoir,  $k_{\text{KU-NP}}$  = constante d'élimination urinaire du p-NP,  $k_{\text{MF-NP}}$  = constante d'élimination du p-NP dans les fèces.

$$f_{\text{U-AP}} = \frac{k_{\text{MK-AP}}}{k_{\text{MK-AP}} + k_{\text{MF-AP}}} \quad f_{\text{U-NP}} = \frac{k_{\text{MK-NP}}}{k_{\text{MK-NP}} + k_{\text{MF-NP}}}$$

<sup>a</sup> La valeur de  $k_{\text{MF-AP}}$  a été calculée à partir de la relation :

$$\text{fraction de la dose absorbée excrétée dans l'urine sous forme de APs} = \frac{k_{\text{MK-AP}}}{k_{\text{MK-AP}} + k_{\text{MF-AP}}}$$

<sup>b</sup> La valeur de  $k_{\text{MF-NP}}$  a été calculée à partir de la relation :

$$\text{fraction de la dose absorbée excrétée dans l'urine sous forme de p - NP} = \frac{k_{\text{MK-NP}}}{k_{\text{MK-NP}} + k_{\text{MF-NP}}}$$



### 2.3.5 Résultats

Dans cette section, les simulations des données expérimentales disponibles dans la littérature sur les profils cinétiques urinaires chez des volontaires exposés au parathion sont présentées. Les valeurs observées de taux d'excrétion urinaire et d'excrétion cumulative ont été comparées à celles prédites par le modèle. Ces simulations ont été réalisées à partir de la solution numérique du système d'équations différentielles (annexe 2.1.2) obtenue en utilisant les valeurs paramétriques présentées au Tableau 4. La résolution du système d'équations différentielles a été réalisée par la méthode d'intégration Runge-Kutta incorporée au logiciel MathCad de MathSoft Apps<sup>®</sup>.

La **Figure 9** illustre les comparaisons des simulations du modèle aux données expérimentales provenant de l'étude de Feldmann et Maibach (1974) sur les profils temporels d'éthyl-<sup>14</sup>C-parathion accumulé dans l'urine de volontaires exposés par voie intraveineuse (i.v.) et par voie cutanée. Les courbes simulées par le modèle se superposent avec les données cinétiques publiées. Le modèle permet de constater que lorsque converti en valeurs cumulées, l'excrétion urinaire des données rapportées dans l'étude de Feldmann et Maibach (1974) suivant une injection i.v., montrent qu'à la fin de la période d'observation (120 h), 46 % de la dose est excrétée sous forme de APs dans l'urine. Ainsi, la fraction urinaire,  $f_{U-AP}$ , a été ajustée à 0,46 dans le modèle, le reste étant éliminé d'une autre façon, possiblement via les fèces.

Suite à l'exposition par voie cutanée, uniquement 10 % en moyenne est retrouvé dans l'urine, selon les données obtenues de l'étude de Feldmann et Maibach (1974). En combinant ce dernier résultat avec celui qui a été obtenu suite à l'injection i.v., indiquant qu'en moyenne 46 % de la dose absorbée est finalement excrétée sous forme de AP dans l'urine, il est possible de calculer la fraction d'absorption cutanée,  $f_{abs-cutanée}$ , à 0,21 ( $0,21 \times 0,46 = 0,10$ ). La constante d'absorption ( $k_{abs}$ ) utilisée est compatible avec les données cutanées expérimentales rapportées par ces auteurs, soit  $k_{abs-dermal} = 0,085 \text{ h}^{-1}$ .

Les valeurs paramétriques présentées au Tableau 4, décrivant la cinétique de l'absorption du parathion et ses métabolites, ont été appliquées aux données provenant de l'étude de Maibach *et al.* (1971) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de <sup>14</sup>C-total de volontaires exposés à du éthyl-<sup>14</sup>C-parathion par voie cutanée sur différentes parties du corps (**Figure 10**). Comme dans le cas du malathion, les données de Maibach *et al.* (1971) indiquent une grande variation de la fraction et du taux d'absorption cutanée selon les régions de la peau exposées. Ainsi, pour simuler les données expérimentales de l'étude de Maibach *et al.* (1971), la fraction d'absorption cutanée a été ajustée statistiquement pour chacune des régions exposées à l'éthyl-<sup>14</sup>C-parathion, soit : 0,19; 0,26; 0,46 et 0,72 pour une application sur l'avant-bras, la paume de la main, le dos de la main et sur le front, respectivement. Les valeurs correspondantes pour les constantes d'absorption sont les suivantes : 0,06; 0,04; 0,15; et 0,07 heure<sup>-1</sup>.

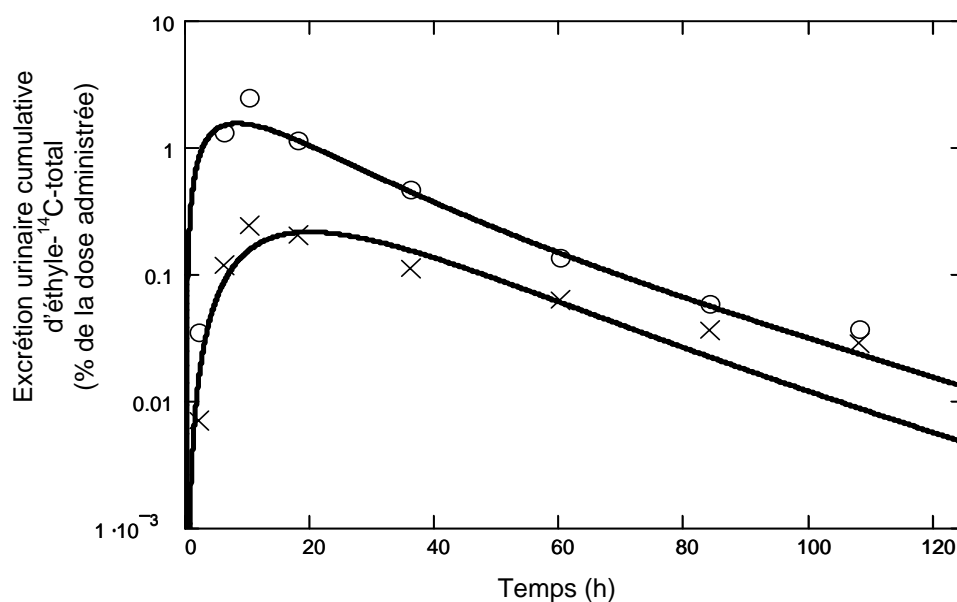


Figure 9 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Feldmann et Maibach (1974) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative d'éthyle  $^{14}\text{C}$ -total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez des volontaires exposés à  $1 \mu\text{Ci}$  d'éthyle  $^{14}\text{C}$ -parathion par voie intraveineuse (O) et par voie cutanée (x). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).

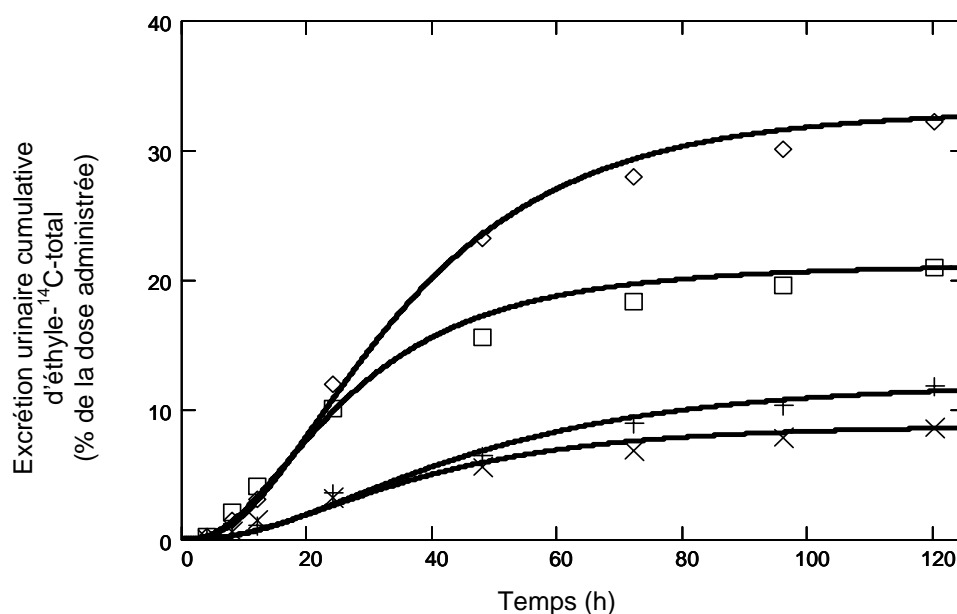
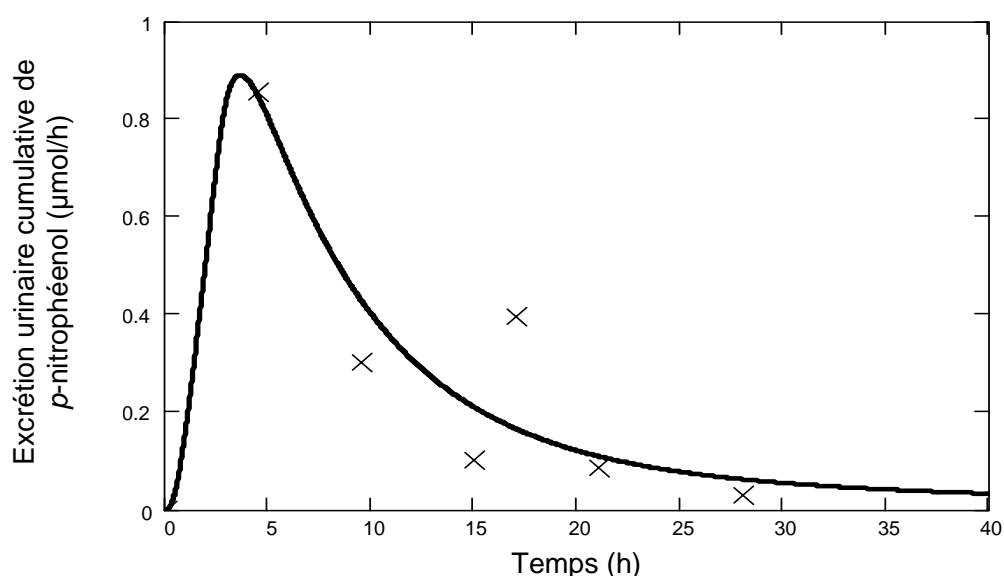


Figure 10 : Comparaison entre les données expérimentales de Maibach *et al.* (1971) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative de  $^{14}\text{C}$ -total (exprimé en pourcentage de la dose administrée) chez les volontaires exposés à  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de  $^{14}\text{C}$ -parathion par voie cutanée ( $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) sur l'avant-bras (x), la paume de la main (+), le dos de la main ( $\square$ ) et sur le front ( $\diamond$ ). Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne (n=6).

En utilisant les valeurs paramétriques présentées au Tableau 4, qui décrivent la cinétique du parathion absorbé et celle du *p*-NP, on constate que les simulations du modèle sur le profil temporel du *p*-NP accumulé dans l'urine de volontaires exposés à du parathion donnent une bonne approximation des données rapportées dans l'étude de Hartwell *et al.* (1964) (voir **Figure 11**) et de celles publiées dans Hayes *et al.* (1964) (voir **Figure 12**). Dans l'étude de Hayes *et al.* (1964), un volontaire a été exposé par voie cutanée et de façon répétée à des poussières de parathion à une température de 41°C. Une exposition à cette température relativement élevée montre une constante d'absorption cutanée (0,5 h<sup>-1</sup>) beaucoup plus grande que celles rapportées dans les études de Feldmann et Maibach (1974) et de Maibach *et al.* (1971).



**Figure 11 :** Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Hartwell *et al.* (1964) sur le profil temporel du *p*-nitrophénol accumulé dans l'urine du volontaire exposé par la voie respiratoire à des vapeurs de parathion durant 2,5 heures à une température de 38°C.

En utilisant les valeurs paramétriques rapportées au Tableau 4, qui décrivent la cinétique du parathion et celle du *p*-NP absorbé et en ajustant la valeur de la constante d'absorption orale à 0,8 h<sup>-1</sup>, les simulations du modèle une très bonne approximation des données expérimentales de Michalke (1984) (**Figure 13**). Cette valeur de constante d'absorption orale est compatible avec celles rapportées pour le chlorpyrifos, un composé apparenté (Nolan *et al.*, 1984). De plus, afin d'estimer la dose totale absorbée, le modèle a été appliqué aux données de Michalke (1984) sur le profil temporel de l'excrétion urinaire cumulative du *p*-NP du sujet intoxiqué oralement au parathion. En utilisant la valeur de la fraction urinaire du *p*-NP rapportée par Morgan *et al.* (1977), soit  $f_{U-NP} = 0.37$ , selon le modèle, la dose totale absorbée par le sujet est estimée à environ 860 µmole (250 mg).

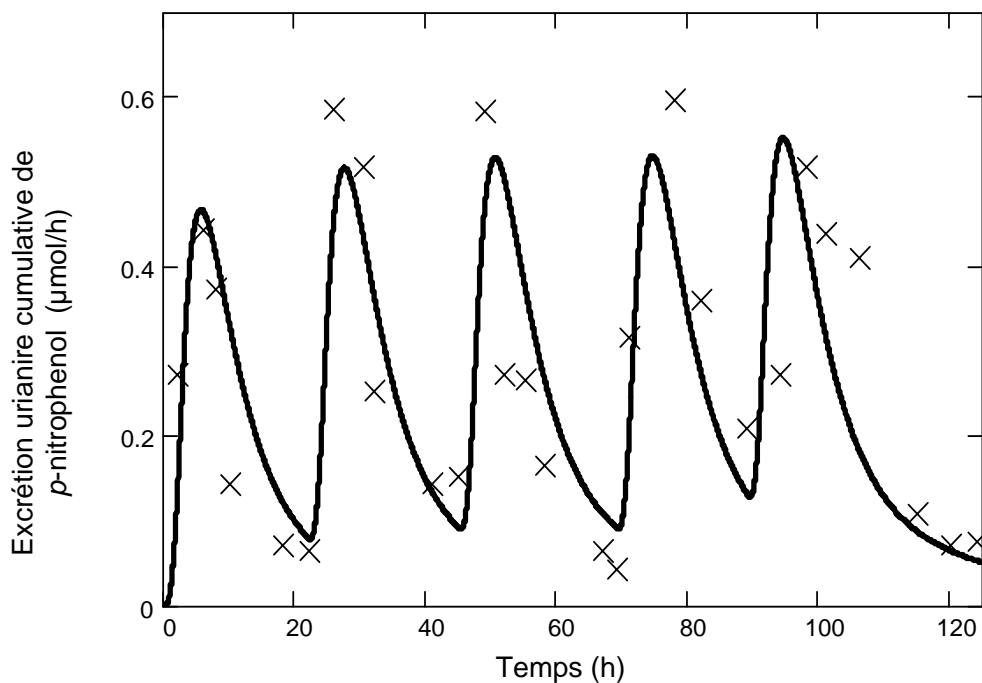


Figure 12 : Comparaison entre les données expérimentales de Hayes *et al.* (1964) (symboles) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel du *p*-nitrophénol accumulé dans l'urine du volontaire exposé durant 2 heures, 5 jours consécutifs, à des poussières de parathion appliquées sur une main et un avant-bras recouvert d'un sac de polyéthylène et maintenu à une température de 41°C.

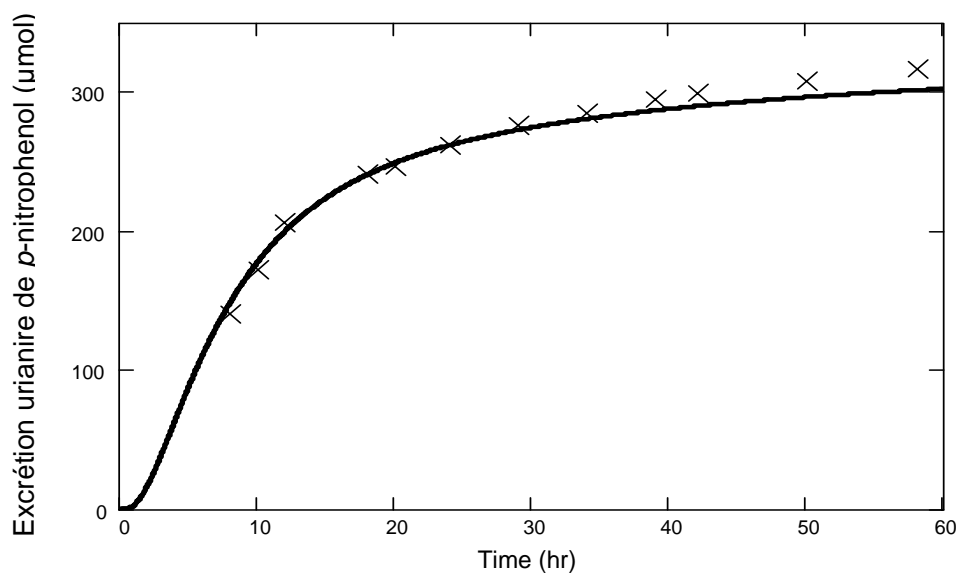


Figure 13 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Michalke (1984) sur le profil temporel du *p*-nitrophénol accumulé dans l'urine du sujet intoxiqué au parathion par voie orale.

### 2.3.6 Validation du modèle spécifique au parathion

Le modèle n'a pu être validé avec des données complètement distinctes puisque de telles données n'étaient pas disponibles. Toutefois, en utilisant un seul ensemble de valeurs paramétriques pour décrire la dynamique interne du parathion et de ses métabolites, il a été possible de simuler adéquatement plusieurs séries de données de différentes études publiées sur le profil temporel de l'excrétion urinaire des métabolites du parathion chez des volontaires et des travailleurs exposés de façon aiguë ou répétée par différentes voies d'entrée : i.v., pulmonaire ou cutanée (Hartwell *et al.*, 1964; Hayes *et al.*, 1964; Wolfe *et al.*, 1970; Maibach *et al.*, 1971; Durham *et al.*, 1972; Feldmann et Maibach, 1974). (voir les Figures dans Gosselin *et al.* (2004a), publié dans le cadre de la présente recherche et paru dans *Toxicology Mechanisms and Methods*). Le modèle apparaît donc approprié pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé des travailleurs à partir de mesures de biomarqueurs urinaires.

## 2.4 Modèle cinétique pour le chlorpyrifos

### 2.4.1 Généralités

Enregistré en 1965, le chlorpyrifos (CPS) est l'ingrédient actif de plusieurs insecticides utilisés partout à travers le monde dont, le Dursban<sup>®</sup> et le Lorsban<sup>®</sup>. Ces formulations ont été employées dans les maisons et en agriculture pour prévenir les attaques d'insectes nuisibles. Elles ont été utilisées aux États-Unis pendant près de 30 ans et ont fait l'objet de très nombreuses études, aussi bien environnementales que toxicologiques (Dow AgroSciences, 2001).

Récemment (le 8 juin 2000), et suite à une vaste étude, l'U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) annonçait que (U.S. EPA, 2000a; U.S. EPA, 2000b) :

- "pour protéger les enfants et la santé publique, le U.S. EPA et le manufacturier du pesticide Dursban<sup>®</sup> s'étaient entendus pour éliminer son utilisation à des fins domestiques et pour réduire de façon significative ses résidus présents dans plusieurs aliments consommés régulièrement par les enfants"
- "par cette entente, la production de ce pesticide va cesser et il y aura suppression progressive de son utilisation tant dans les maisons, que sur les pelouses, dans les jardins ainsi que pour le contrôle des termites"
- "ces actions seront effectives dès le début de la nouvelle saison".

Santé Canada, pour faire suite aux initiatives de l'U.S. EPA, a décidé d'adopter l'approche proposée par les autorités américaines concernant l'utilisation domestique du chlorpyrifos. En milieu de travail, l'utilisation du chlorpyrifos demeure toutefois permise.

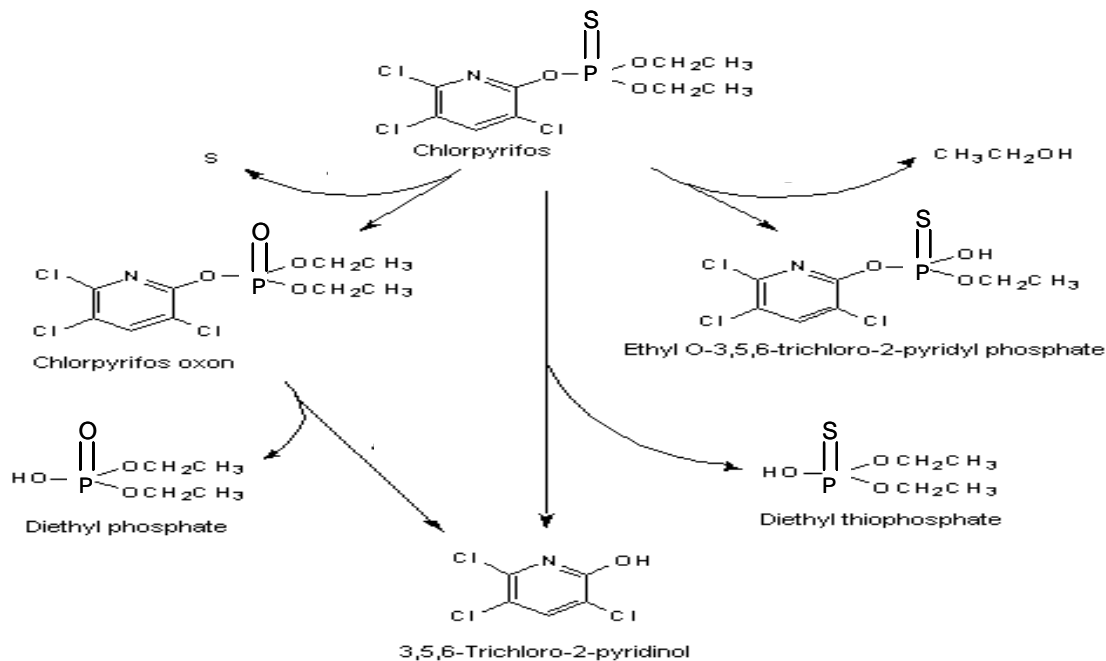
### 2.4.2 Biotransformation du chlorpyrifos

Dans le but de rendre le modèle général des OPs spécifique à la cinétique du CPS, les voies de dégradation de cette molécule ont été analysées. La biotransformation du CPS conduit à la formation directe du chlorpyrifos oxon (CPS-OX), du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (3,5,6-TCP) et d'un AP, le diéthyl thiophosphate (DETP). Le CPS-OX, qui possède une demi-vie *in vivo* de 55 secondes dans le sang humain (Sultatos et Murphy, 1983 ; Brzak *et al.*, 1998), subit également une biotransformation qui produit, comme le CPS, le 3,5,6-TCP, et un AP, le diéthyl phosphate (DEP). Clegg et van Gemert, (1999) indiquent que le métabolite DETP peut également s'oxyder en DEP.

De façon générale, une mole de CPS se transforme en une mole de 3,5,6-TCP et une mole de AP (la somme du DETP et du DEP). Tel que mentionné précédemment, une partie des molécules de CPS se transforme directement en ses métabolites (3,5,6-TCP et AP) alors qu'une autre partie produit une molécule intermédiaire, le CPS-OX, avant de se biotransformer en ses produits de détoxification. Le CPS-OX est la molécule qui induit les effets toxiques en se fixant et en inhibant l'ACHé. Une forte proportion de cette CPS-OX

sera rapidement biotransformée en 3,5,6-TCP et APs sans se fixer aux cholinestérases. Ainsi, le CPS absorbé est principalement éliminé de l'organisme sous forme des métabolites suivants : le 3,5,6-TCP et les APs (DETP et DEP).

Cette production d'une mole de CPS en une mole de 3,5,6-TCP et une mole d'alkyl phosphates (DETP+DEP) s'explique comme suit : chaque molécule de CPS ou de CPS-OX contient une partie cyclique et une partie non cyclique. La transformation subie par le CPS et le CPS-OX divise ces molécules en une partie cyclique et une partie non cyclique. Le métabolite 3,5,6-TCP contient la partie cyclique alors que les APs sont formés à partir de la partie non cyclique. Cette séparation des molécules du CPS et du CPS-OX est représentée à la **Figure 14**.



**Figure 14 : Représentation des voies de biotransformation du CPS.**

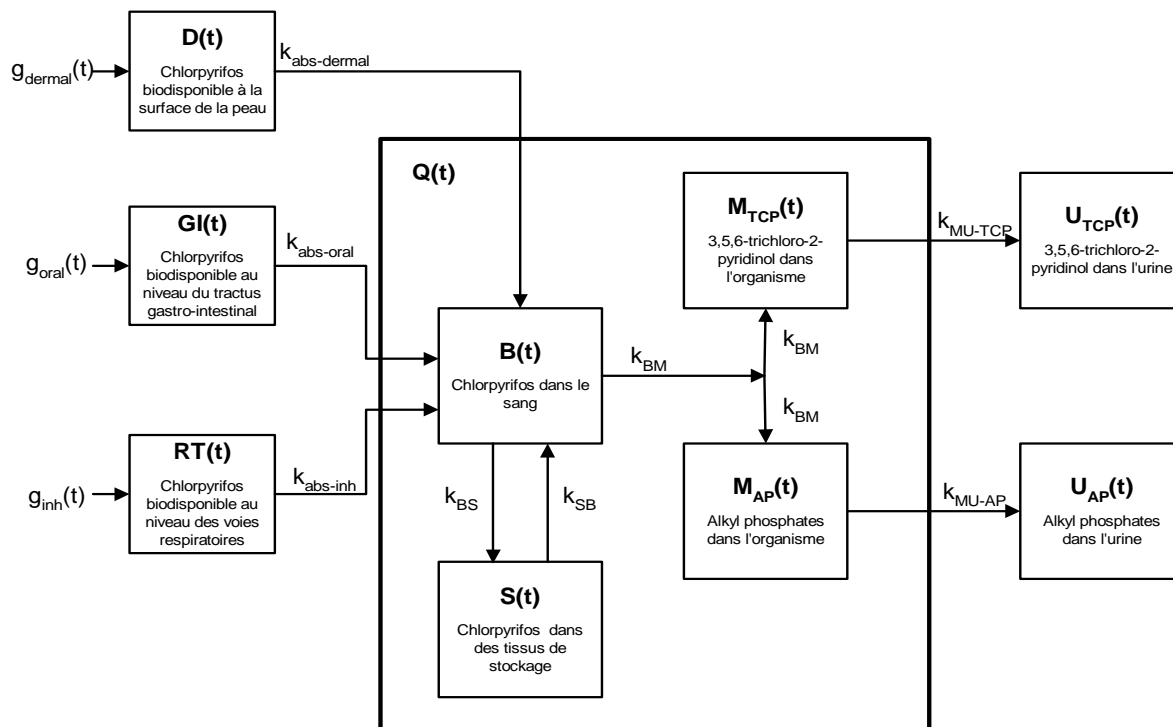
*Tiré de Smith et al. (1967).*

Le modèle conceptuel spécifique au CPS est illustré à la **Figure 15**. Il décrit mathématiquement l'évolution du CPS et de ses produits de biotransformation dans l'organisme humain. Les facteurs biologiques déterminants de la cinétique ont été établis à partir de données publiées sur les profils temporels *in vivo* du CPS et de ses métabolites dans le sang et dans l'urine de volontaires exposés par différentes voies d'entrée : cutanée, orale et par inhalation. Dans ce modèle, des compartiments corporels et des compartiments d'excrétion ont été utilisés afin de représenter les quantités, variant dans le temps, des substances suivantes : CPS, le 3,5,6-TCP et les APs (DETP et DEP). Les échanges dynamiques entre les compartiments ont été décrits mathématiquement à l'aide d'un système d'équations différentielles (présentées à l'annexe 2.2.3) en s'assurant de la conservation de masse en tout temps. Les paramètres du modèle ont été déterminés en

ajustant statistiquement la solution explicite des équations différentielles aux données expérimentales humaines disponibles dans la littérature.

#### 2.4.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au chlorpyrifos

Le modèle conceptuel et fonctionnel du chlorpyrifos est basé sur les données des études suivantes : Smith *et al.* (1967); Bakke *et al.* (1976); Nolan *et al.* (1984); Griffin *et al.* (1999) et Drevenkar *et al.* (1993).



**Figure 15 : Représentation de la cinétique du chlorpyrifos (CPS) et de ses métabolites : le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (3,5,6-TCP) et les alkyl phosphates (APs) (i.e. la somme des diéthyl thiophosphate (DETP) et le diéthyl phosphate (DEP)) (rappelons qu'une mole de CPS est scindée en une mole de APs et une mole de 3,5,6-TCP).**

Où :  $g(t)$  = dose d'exposition en CPS en fonction du temps,  $R(t)$  = charge en CPS aux sites d'entrée (poumons, tube gastro-intestinal ou peau) en fonction du temps,  $B(t)$  = charge en CPS et CPS-OX dans le sang au temps  $t$ ,  $S(t)$  = charge en CPS et CPS-OX stockée dans les lipides ou liée à des protéines en fonction du temps,  $M_{AP}(t)$  = charge corporelle en alkyl phosphates (DETP+DEP) en fonction du temps,  $M_{TCP}(t)$  = charge corporelle en 3,5,6-TCP en fonction du temps,  $U_{AP}(t)$  = quantité de métabolites AP accumulés dans l'urine entre le début de l'exposition et le temps  $t$ ,  $U_{TCP}(t)$  = quantité de métabolites 3,5,6-TCP accumulés dans l'urine entre le début de l'exposition et le temps  $t$ ,  $k_{abs}$  = constante d'absorption du CPS dans la circulation systémique,  $k_{BS}$  = constante de transfert du CPS du sang au compartiment de stockage,  $k_{SB}$  = constante de relargage du CPS stockée,  $k_{BM}$  = constante de biotransformation du CPS en 3,5,6-TCP, DETP et DEP,  $k_{MU\_TCP}$  = constante d'élimination urinaire des 3,5,6-TCP,  $k_{MU\_AP}$  = constante d'élimination urinaire du 3,5,6-TCP.



Le compartiment  $M(t)$  du modèle général des OPs est représenté ici en deux compartiments, celui représentant la charge corporelle du 3,5,6-TCP et celui représentant la charge corporelle des APs (la somme du DEP et DETP). Il est considéré dans ce modèle que l'excrétion des métabolites du CPS se produit seulement par la voie rénale, tel qu'indiqué dans la littérature (Smith *et al.*, 1967; Brzak, 2000).

#### 2.4.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au chlorpyrifos

##### 2.4.4.1 Conservation des masses

Le modèle repose sur le principe de conservation de masse (en mole), i.e. à tout moment, la dose biodisponible égale la somme de la quantité résiduelle au site d'entrée, de la quantité dans le corps et de la quantité excrétée. Pour assurer cette conservation, les valeurs en grammes ont été converties en moles. Le poids moléculaire des composés impliqués est fourni au Tableau 5 suivant :

Tableau 5 : Poids moléculaires du CPS et de ses métabolites

Espèce chimique	Formule moléculaire	Poids moléculaire
Chlorpyrifos	$C_9 H_{11} Cl_3 N O_3 P S$	350,59
3,5,6-TCP	$C_5 H_2 Cl_3 N O$	198,44
DETP	$C_4 H_{11} O_3 P S$	170,16
DEP	$C_4 H_{11} O_4 P$	154,10

La quantité de métabolites dans le corps a été obtenue en multipliant la concentration de métabolites observés dans le sang par leur volume de distribution apparent. Ce dernier s'est avéré correspondre au volume sanguin afin d'assurer la conservation de la masse en tout temps dans le système. Il a été considéré que le volume sanguin représente 8% du poids corporel (Brown *et al.*, 1997). La valeur de ce volume de distribution est en accord avec le fait que les métabolites du CPS, une fois formés, subissent rapidement une conjugaison de phase II (Bakke *et al.*, 1976 ; Nolan *et al.*, 1984), ce qui leur confère une plus grande solubilité dans l'eau et donc une plus faible capacité à diffuser à travers les membranes cellulaires.

##### 2.4.4.2 Détermination des valeurs paramétriques

Le modèle cinétique du CPS présenté graphiquement à la **Figure 15** et mathématiquement par les équations présentées à l'Annexe 2.1.3, contient un ensemble de paramètres à déterminer : la constante d'absorption du CPS ( $k_{abs}$ ), la constante de biotransformation du CPS en métabolites ( $k_{BM}$ ), la constante de transfert du CPS du sang au compartiment de stockage ( $k_{BS}$ ) et la constante de relargage du CPS stocké ( $k_{SB}$ ) et les constantes d'élimination urinaires des métabolites observés ( $k_{MU-TCP}$  et  $k_{MU-AP}$ ). Les valeurs de ces

paramètres ont été estimées par ajustement statistique optimal des solutions explicites du système d'équations différentielles aux données expérimentales disponibles dans la littérature sur les profils cinétiques. Les valeurs de ces paramètres apparaissent au Tableau 6.

Tableau 6: Tableau des valeurs paramétriques du modèle cinétique du CPS et les données utilisées pour leur détermination

Paramètres	Valeurs	Unité	Données utilisées pour estimation
$f_{abs\_orale}$	0,798	heure <sup>-1</sup>	Déterminé à partir des données de Nolan <i>et al.</i> (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-TCP dans le sang et l'urine après exposition orale.
$f_{abs\_cutanée}$	0,00995	heure <sup>-1</sup>	Déterminé à partir des données de Nolan <i>et al.</i> (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-TCP dans le sang et l'urine après exposition cutanée.
$k_{abs\_orale}$	0,460	heure <sup>-1</sup>	Déterminé à partir des données de Nolan <i>et al.</i> (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-TCP dans le sang et l'urine après exposition orale.
$k_{abs\_cutanée}$	0,0400	heure <sup>-1</sup>	Déterminé à partir des données de Nolan <i>et al.</i> (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-TCP dans le sang et l'urine après exposition cutanée.
$k_{BM}$	1,908	heure <sup>-1</sup>	Déterminé à partir des données de Drevenkar <i>et al.</i> (1993) sur le profil temporel du CPS et des APs dans le sang.
$k_{bs}$	3,061	heure <sup>-1</sup>	
$k_{sb}$	0,0361	heure <sup>-1</sup>	
$k_{MU\_TCP}$	0,0611	heure <sup>-1</sup>	Déterminé à partir des données de Nolan <i>et al.</i> (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-TCP dans le sang après exposition orale.
$k_{MU\_AP}$	0,1990	heure <sup>-1</sup>	Déterminé à partir des données de Drevenkar <i>et al.</i> (1993) sur le profil temporel des APs dans le sang.

Les valeurs paramétriques du modèle ont été déterminées à l'aide des données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) et de Drevenkar *et al.* (1993) chez des individus exposés au CPS par voie orale.

Nolan *et al.* (1993) ont exposé six volontaires de sexe masculin à 0,5 mg de CPS /kg de poids corporel (p.c.) par voie orale. Ces volontaires étaient âgés entre 27 et 50 ans et leur poids moyen était de 83,3 kg. Les auteurs ont déterminé les profils temporels des concentrations de chlorpyrifos et de 3,5,6-TCP dans le sang de même que l'évolution des taux d'excrétion du chlorpyrifos et du 3,5,6-TCP dans l'urine. Les données montrent que les profils sanguins et urinaires évoluent en parallèle sur une échelle semi-log, indiquant

que le taux d'excrétion du 3,5,6-TCP dans l'urine est proportionnel à la charge corporelle en 3,5,6-TCP, ce qui a été considéré dans le modèle cinétique.

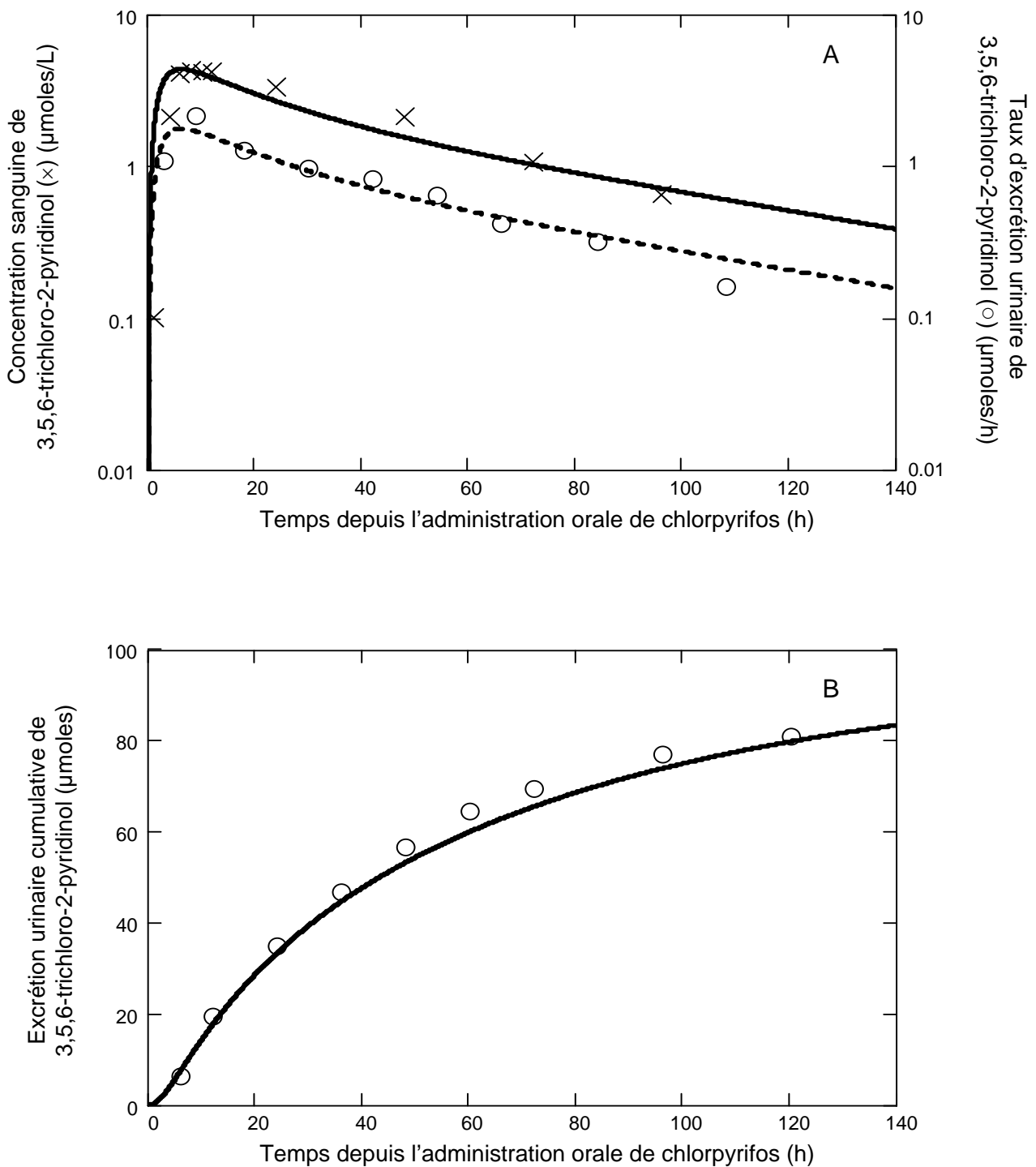
Drevenkar *et al.* (1993) ont, quant à eux, déterminé les profils temporels des concentrations sanguines de CPS et des métabolites APs chez un sujet intoxiqué au CPS (i.e., ayant ingéré du CPS de façon volontaire). Ces auteurs ont également déterminé les taux d'excrétion des APs dans l'urine en fonction du temps. Bien que ce sujet ait ingéré une large dose de CPS suffisante pour induire des effets toxiques aigus, les profils temporels des concentrations du CPS et des APs suggèrent l'absence de processus de saturation. Par ailleurs, tout comme dans le cas du 3,5,6-TCP, le profil temporel des taux d'excrétion urinaire des APs apparaissait parallèle à celui des concentrations de APs dans le sang, sur une échelle semi-log. Bien que ces profils évoluaient en parallèle, l'élimination apparaissait multi-exponentielle avec une diminution initiale rapide suivie d'une diminution plus lente. La diminution rapide résulterait de deux processus concomitants, qui se produisent dans la même échelle de temps : la biotransformation du CPS en ses métabolites et le transfert du CPS du sang vers des tissus de stockage. La diminution lente serait le reflet du relargage du CPS stocké et de sa biotransformation simultanée.

#### 2.4.5 Résultats

Cette section présente les comparaisons des simulations numériques du modèle aux données expérimentales issues des études de Nolan *et al.* (1984) et Drevenkar *et al.* (1993). Pour comparer les simulations du modèle des concentrations sanguines du CPS et de ses métabolites avec les résultats expérimentaux rapportés en concentrations, la charge corporelle a été divisée par le volume sanguin. Les taux d'excrétion urinaires et les valeurs cumulatives observés dans ces études ont aussi été comparés avec les simulations du modèle. Les simulations ont été réalisées à partir de la solution numérique du système d'équations différentielles (équations présentées à annexe 2.1.3) obtenue en utilisant les valeurs paramétriques apparaissant au Tableau 6. La résolution du système d'équations différentielles a été réalisée par la méthode d'intégration Runge-Kutta incorporée au logiciel MathCad de MathSoft Apps<sup>®</sup>.

La **Figure 16** présente la comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) sur les profils temporels du 3,5,6-TCP dans le sang et l'urine de volontaires exposés à 0,5 mg de CPS/kg p.c. par voie orale et montre une très bonne approximation des simulations aux données expérimentales.

La **Figure 17** montre la comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Drevenkar *et al.* (1993) sur les profils temporels du CPS et des APs dans le sang et l'urine d'un sujet intoxiqué oralement au CPS. Selon le modèle, la dose totale absorbée chez le sujet intoxiqué est estimée à 731  $\mu$ moles, alors que la dose d'exposition est estimée à environ 4,6 mg de CPS/kg p.c.. Sans traitement médical, cette personne serait probablement décédée car l'inhibition de l'AChE-Er était égale à 82%.



**Figure 16 :** Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol dans le sang et l'urine de volontaires exposés à 0,5 mg de chlorpyrifos/kg p.c. par voie orale. Les simulations du modèle sont représentées par des lignes et les données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) sont représentées par des symboles.

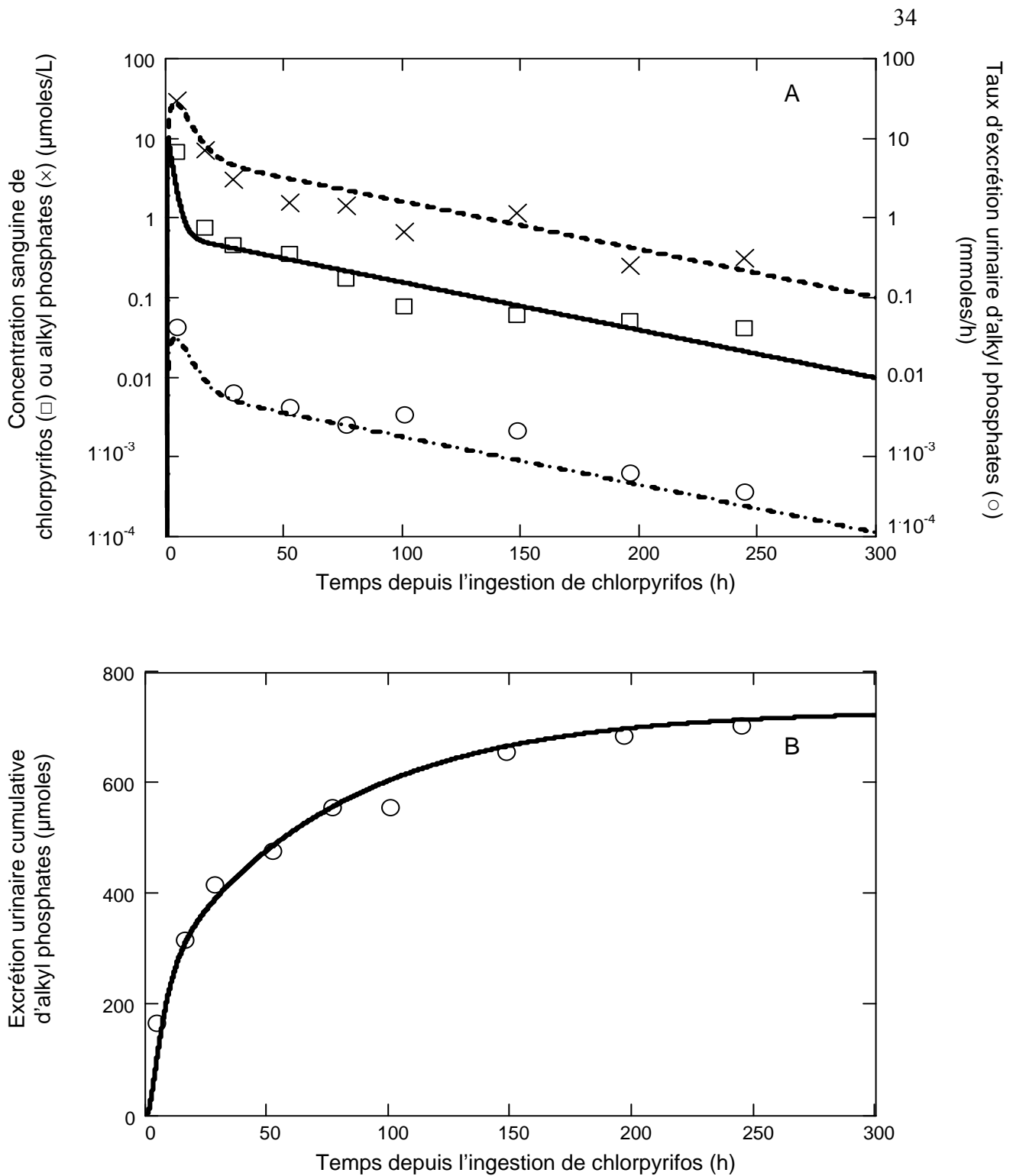


Figure 17 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Drevenkar *et al.* (1993) sur les profils temporels du chlorpyrifos et de ses métabolites alkyl phosphates dans le sang et l'urine d'un sujet intoxiqué au chlorpyrifos. Les simulations du modèle sont représentées par des lignes et les données expérimentales de Drevenkar *et al.* (1993) sont représentées par des symboles.

#### 2.4.6 Validations du modèle spécifique au chlorpyrifos

Le modèle a été validé à partir des données associées à des expositions cutanées de Nolan *et al.* (1984) ainsi que des données de Brzak *et al.* (2000) et de Griffin *et al.* (1999) associées à des expositions par voie orale. Toutes les valeurs paramétriques décrivant la cinétique interne du CPS et de ses métabolites, déterminées à partir des données orales de Nolan *et al.* (1984) et de Drevenkar *et al.* (1993), ont été utilisées (voir Tableau 6). Seules les constantes d'absorption et les fractions d'absorption ont été ajustées pour tenir compte des variations inhérentes à la voie d'exposition et, dans le cas de l'exposition orale, au mode d'administration (capsules ou tablettes).

Par exemple, le modèle a été appliqué aux données de Nolan *et al.* (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-TCP urinaire et sanguin chez six volontaires exposés à 5,0 mg de CPS/kg p.c. par voie cutanée (**Figure 18**). Pour obtenir un bon ajustement aux données expérimentales, la fraction d'absorption cutanée ( $f_{\text{abs-cutanée}}$ ) s'est avérée être 0,010 et la constante d'absorption cutanée ( $k_{\text{abs-cutanée}}$ )  $0,04 \text{ h}^{-1}$ . Ces valeurs sont similaires à celles qui furent déterminées par Nolan *et al.* (1984) à l'aide d'un modèle à un seul compartiment, soit  $f_{\text{abs-cutanée}} = 0,03$  et  $k_{\text{abs-cutanée}} = 0,013 \text{ hr}^{-1}$ . L'article traitant du chlorpyrifos, soumis par les membres de la Chaire dans le *Journal of Occupational and Environment Hygiene* dans le cadre de la présente recherche, élabore davantage sur ce sujet (Bouchard *et al.*, 2004).

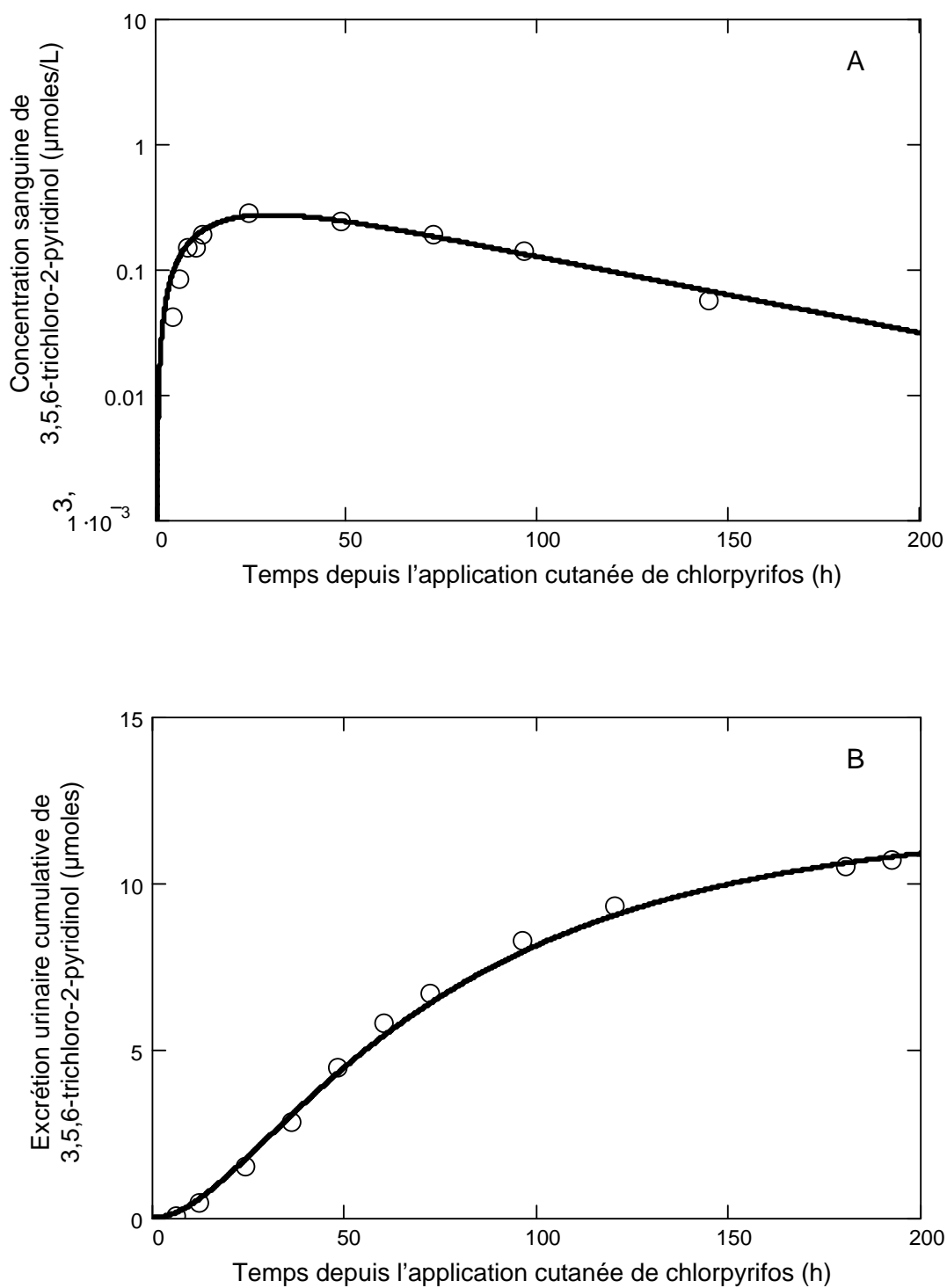


Figure 18 : Comparaison des simulations du modèle aux données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) sur le profil temporel du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol dans le sang et l'urine de volontaires exposés à 5 mg de chlorpyrifos/kg p.c. par voie cutanée. Les simulations du modèle sont représentées par des lignes et les données expérimentales de Nolan *et al.* (1984) sont représentées par des symboles.

## 2.5 Modèle cinétique pour le triclopyr

### 2.5.1 Généralités

Bien que le triclopyr (3,5,6-trichloro-2-pyridinyloxyacétique) ne soit pas un OP mais plutôt un phytocide de la famille des pyridines, le modèle cinétique général a tout de même pu servir à exprimer la cinétique de cette substance. Le triclopyr a été développé dans les années 70 par Dow Elanco afin d'obtenir la même efficacité sur les plantes indésirables que les phytocides phénoxy, sans toutefois présenter les mêmes inconvénients que ces derniers pour la santé humaine (Swadener, 1993). En fait, pour former le triclopyr, un atome de carbone du phénoxy 2,4,5-trichlorophenoxyacétique (qui n'est plus fabriqué) a été remplacé par un atome d'azote.

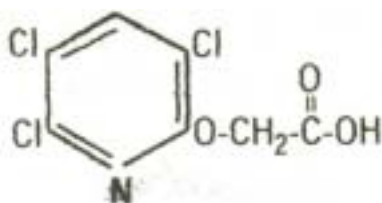
Le triclopyr est un phytocide sélectif qui imite l'auxine : hormone de croissance naturelle que l'on trouve uniquement dans les plantes. Ceci a comme conséquence d'accélérer le rythme de croissance de la plante et de provoquer sa mort, suite à une insuffisance d'éléments nutritifs. Le triclopyr est très efficace pour contrôler les plantes ligneuses indésirables et les mauvaises herbes à feuilles larges. Il est utilisé dans les pâturages, les prés et les aires non cultivées tels les emprises des lignes à haute tension.

En commerce, le triclopyr existe sous la forme ester et sous la forme aminée (Voir **Figure 19**). En particulier, le triclopyr sous forme ester butoxyéthyle est l'ingrédient actif du Garlon 4<sup>®</sup>, avec une concentration de 61.6%. Le Garlon 4<sup>®</sup> est depuis plus de 12 ans largement appliqué pour maîtriser la végétation sous les lignes de haute tension d'Hydro-Québec.

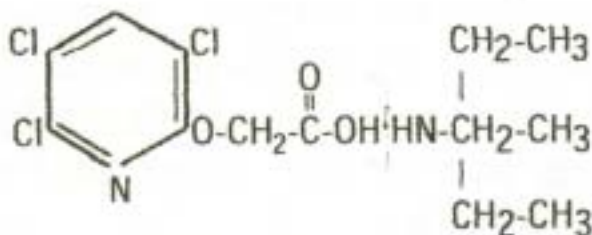
### 2.5.2 Biotransformation du triclopyr

Une fois absorbé par l'organisme vivant, le triclopyr, sous sa forme aminée ou sous sa forme ester, est hydrolysé presque instantanément et adopte sa forme acide (voir **Figure 19**). Une très faible quantité de triclopyr acide sera par la suite métabolisée dans l'organisme en 3,5,6-TCP, qui s'avère être le même métabolite que celui du CPS (Swadener, 1993). Le pourcentage de la dose absorbée du triclopyr mesuré dans l'urine varie de 57.8 à 92.4. En moyenne, 81.8 % de la quantité de triclopyr absorbée chez l'humain est excrétée dans l'urine sous forme inchangée (Carmichael *et al.*, 1989).

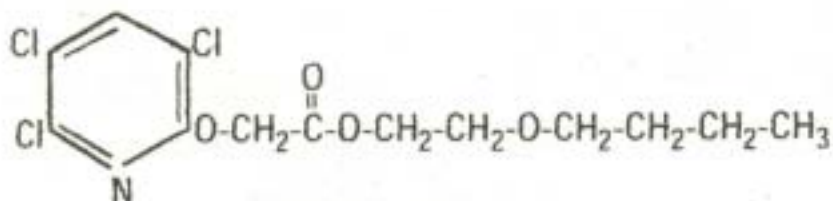




**Triclopyr acide**



**Sel triéthylamine du triclopyr**



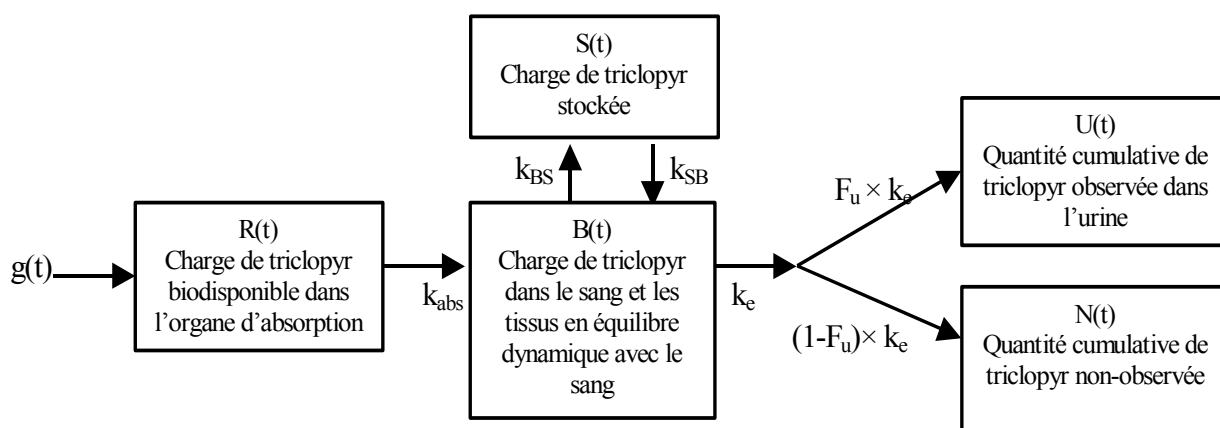
**Ester butoxyéthyle du triclopyr**

**Figure 19 : Différentes formes du triclopyr.**

*Tiré de Swadener, (1993).*

### 2.5.3 Représentation conceptuelle du modèle spécifique au triclopyr

Le modèle cinétique de base pour les OPs (voir **Figure 1**) a été adapté à la cinétique du triclopyr; les différences physico-chimiques entre le triclopyr et les OPs sont reflétées par les valeurs paramétriques du modèle ainsi que par la disparition du compartiment de la charge corporelle des métabolites dans l'organisme ( $M_i$ ). Ce dernier compartiment n'est dans ce cas pas nécessaire car, contrairement aux OPs qui sont métabolisés avant d'être éliminés, la majorité du triclopyr est éliminée dans l'urine sous sa forme inchangée (Carmichael *et al.*, 1989). La représentation conceptuelle du modèle cinétique du triclopyr est illustrée à la **Figure 20** et mathématiquement à l'Annexe 2.1.4.



**Figure 20 : Représentation de la cinétique du triclopyr.**

Où  $g(t)$  : dose d'absorption de triclopyr administrée par unité de temps;  $k_{abs}$  : constante d'absorption;  $k_e$  : constante d'élimination;  $k_{SB}$  : constante de transfert du compartiment S(t) au compartiment B(t);  $k_{BS}$  : constante de transfert du compartiment B(t) au compartiment S(t);  $F_u$  : fraction de la dose absorbée éventuellement excrétée dans l'urine.

#### 2.5.4 Détermination des valeurs paramétriques du modèle spécifique au triclopyr

Les valeurs des paramètres du modèle cinétique spécifique au triclopyr ont été déterminées sur la base des données de l'étude expérimentale de Carmichael *et al.* (1989). Ces auteurs ont exposé six volontaires au triclopyr par voie orale et cutanée. Les six volontaires ont ingéré 0,1 mg/kg p.c. de triclopyr et, trois semaines plus tard, 0,5 mg/kg p.c. de triclopyr. Cinq volontaires parmi les 6 ont ensuite été exposés par voie cutanée à une dose équivalente à 3,7 mg/kg p.c. de triclopyr. Après chaque administration, des échantillons de sang et d'urine ont été collectés sur une période de 72 heures.

Dans un premier temps, la valeur de la fraction de la dose absorbée qui sera éventuellement excrétée dans l'urine ( $F_u$ ) a été estimée à partir de la relation suivante:

$$F_u = \frac{\text{Quantité totale de triclopyr excrétée dans l'urine}}{\text{Dose d'exposition} \times f_{abs\_orale}}$$

où  $f_{abs\_orale}$  est la fraction de la dose d'exposition orale qui est absorbée dans la circulation sanguine.

Dans l'étude de Carmichael *et al.* (1989), les quantités cumulatives moyennes excrétées dans l'urine de 72 heures ont été calculées pour les deux doses d'exposition orale. Basé sur cette observation, un intervalle de valeurs possibles pour  $F_u$  a été calculé en faisant varier la fraction d'absorption orale ( $f_{abs\_orale}$ ) sous certaines contraintes ( $0 \leq F_u \leq 1$ ,  $0 \leq f_{abs\_orale} \leq 1$ ). Le Tableau 7 présente ces valeurs. Les simulations montrent que le maximum d'excrétion urinaire est atteint en moins de 40 heures suivant l'exposition. Par mesure de sécurité, la plus petite valeur observée chez les volontaires exposés à 0,5 mg/kg a été retenue soit :  $F_u = 0,8$ . Pour cette fraction d'excrétion, on estime que près de 100 % de la dose absorbée ( $80 \% \times D_{abs}$ ) serait éliminée dans l'urine (Tableau 7). Cette approche va dans le sens d'une plus grande sécurité pour le travailleur exposé au triclopyr.

Tableau 7 : Valeurs possibles pour la fraction de la dose absorbée de triclopyr éventuellement excrétée dans l'urine ( $F_u$ ) en fonction de la fraction d'absorption orale ( $f_{\text{abs\_orale}}$ ).

Fraction d'absorption orale ( $f_{\text{abs\_orale}}$ )	Fraction de la dose absorbée de triclopyr éventuellement excrétée dans l'urine ( $F_u$ ) <sup>a</sup>	
	Dose de 0,5 mg/kg <sup>b</sup>	Dose de 0,1 mg/kg <sup>c</sup>
1	0,83	0,77
0,95	0,87	0,81
0,9	0,92	0,86
0,85	0,97	0,91
0,8	>1	0,96
0,75	>1	>1

<sup>a</sup> Calculée à partir de la relation suivante :  $F_u = \frac{\text{Quantité totale de triclopyr excrétée dans l'urine}}{\text{Dose d'exposition} \times f_{\text{abs\_orale}}}$  et des

données expérimentales de Carmichael *et al.* (1989) chez des volontaires exposés à 0,5 mg/kg et à 0,1 mg/kg de triclopyr par voie orale.

<sup>b</sup> La quantité cumulative moyenne excrétée dans l'urine chez les volontaires de Carmichael *et al.* (1989) est posée égale à 0,41 mg/kg.

<sup>c</sup> La quantité cumulative moyenne excrétée dans l'urine chez les volontaires de Carmichael *et al.* (1989) est posée égale à 0,08 mg/kg.

Les valeurs des autres paramètres temporels ( $k_{\text{abs}}$ ,  $k_{\text{SB}}$ ,  $k_{\text{BS}}$  et  $k_e$ ) du modèle présentées au Tableau 8 ont ensuite été estimées par ajustements statistiques des solutions numériques sur le profil temporel de la concentration sanguine moyenne et du taux d'excrétion urinaire moyen de triclopyr chez les six volontaires exposés oralement à 0,5 mg/kg p.c. de triclopyr dans l'étude de Carmichael *et al.* (1989). Ces valeurs paramétriques ont été validées avec les données expérimentales de ces six volontaires exposés à 0,1 mg/kg p.c. de triclopyr par voie orale.

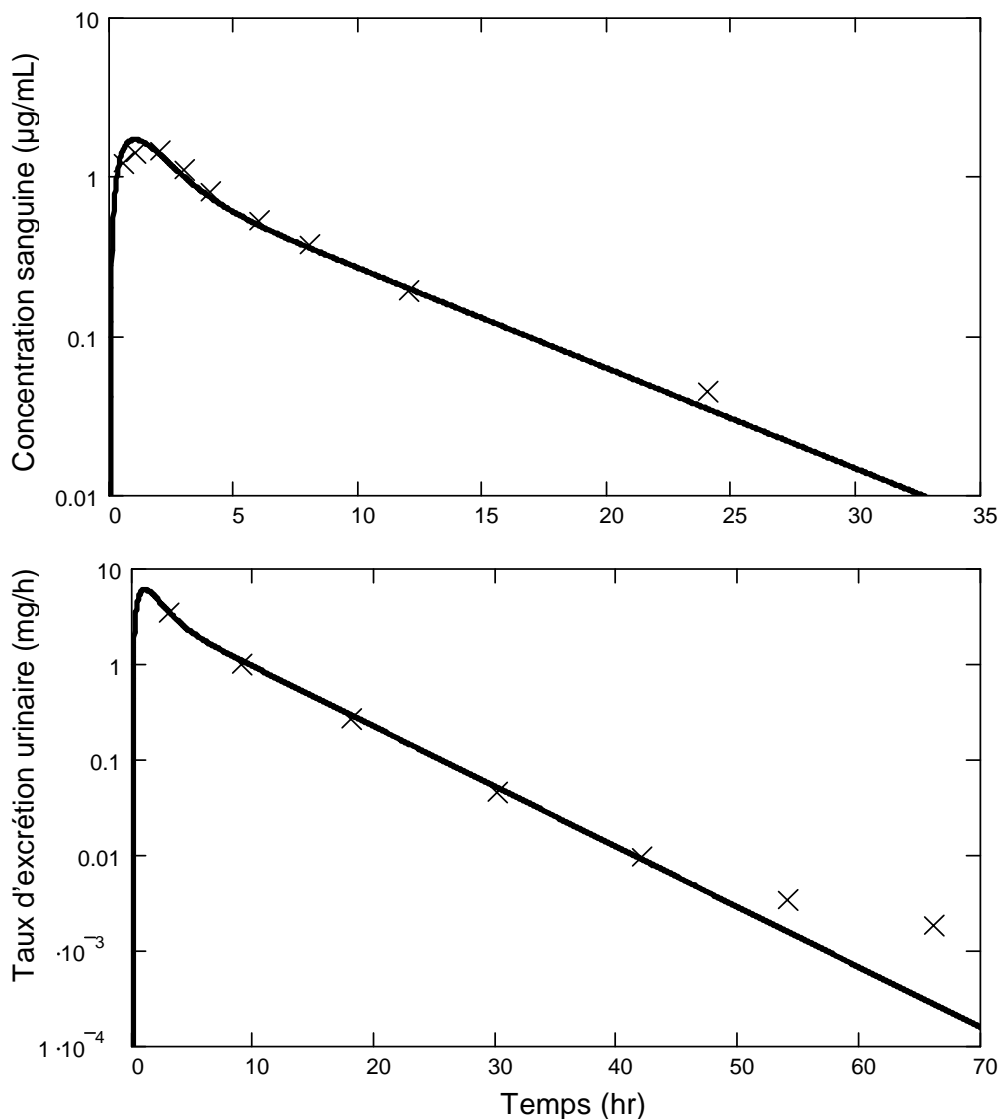
Tableau 8 : Valeurs paramétriques du modèle cinétique spécifique au triclopyr.

Paramètres	Valeur
$k_{\text{abs}}$ <sup>a</sup>	0,9 h <sup>-1</sup>
$k_{\text{SB}}$	0,4 h <sup>-1</sup>
$k_{\text{BS}}$	0,8 h <sup>-1</sup>
$k_e$	0,6 h <sup>-1</sup>
$F_u$	0,8

<sup>a</sup> La valeur correspond à une exposition orale.

## 2.5.5 Résultats

La **Figure 21** et la **Figure 22** montrent les ajustements optimaux entre les valeurs moyennes des données paramétriques et les données expérimentales de Carmichael *et al.* (1989) chez les volontaires exposés à 0,5 et 0,1 mg/kg p.c.. La concentration sanguine du triclopyr a été calculée en divisant la charge sanguine  $B(t)$  par le volume sanguin ( $8\% \times$  poids corporel). Les valeurs paramétriques qui ont permis ces bons ajustements sont présentées au Tableau 8.



**Figure 21 : Comparaison entre les données expérimentales de Carmichael *et al.* (1989) (x) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel (A) de la concentration sanguine de triclopyr ( $\mu\text{g/mL}$ ) et (B) du taux d'excrétion urinaire de triclopyr ( $\text{mg/h}$ ) chez les volontaires exposés à 0,5 mg/kg p.c. de triclopyr. Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne ( $n=6$ ).**

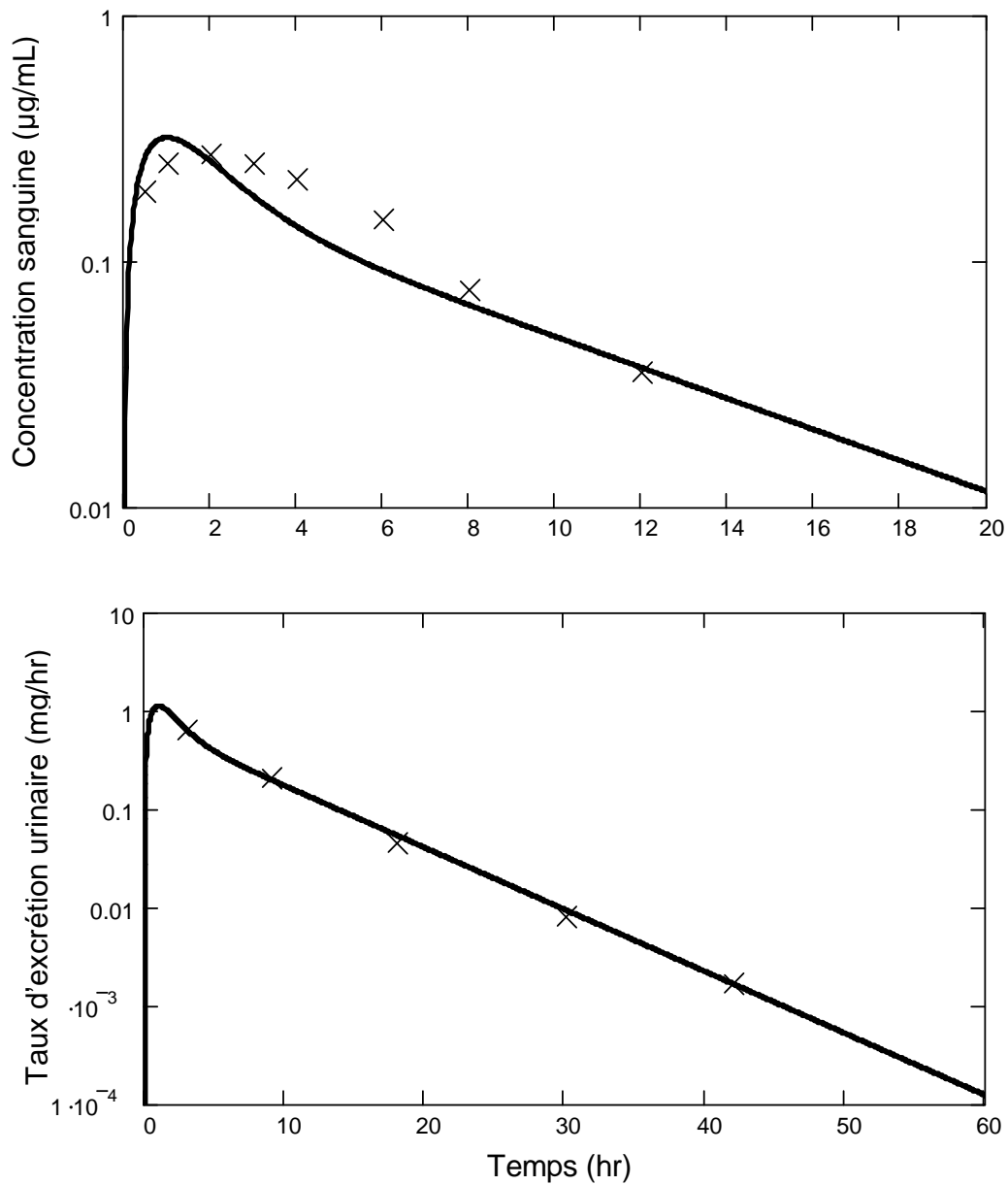


Figure 22 : Comparaison entre les données expérimentales de Carmichael *et al.* (1989) (x) et les simulations du modèle (—) sur le profil temporel (A) de la concentration sanguine de triclopyr ( $\mu\text{g/mL}$ ) et (B) du taux d'excrétion urinaire de triclopyr ( $\text{mg/h}$ ) chez les volontaires exposés à 0,1  $\text{mg/kg p.c.}$  de triclopyr. Chaque point représente la valeur expérimentale moyenne ( $n=6$ ).

## Chapitre 3

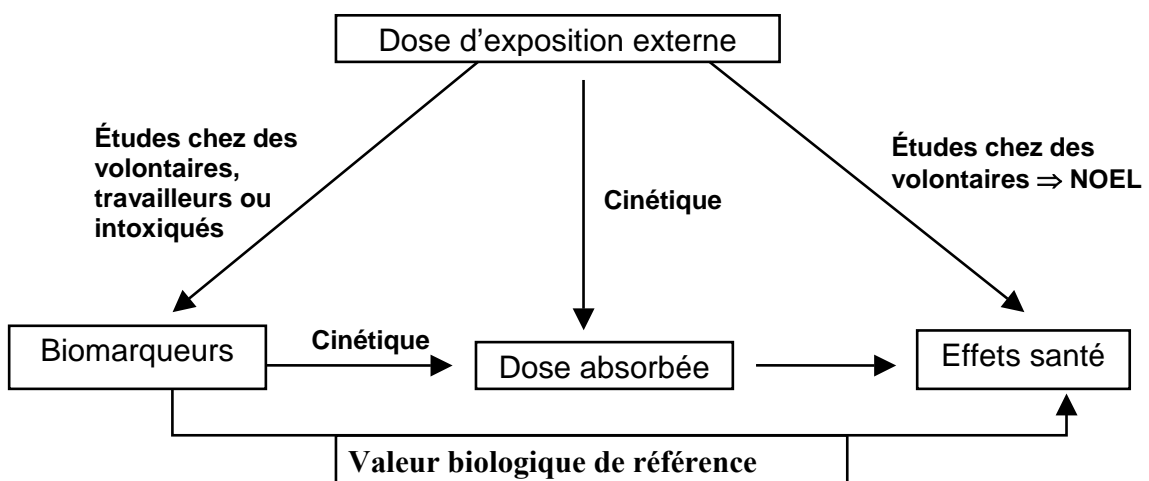
### 3. Détermination des valeurs biologiques de référence (VBR)

#### 3.1 Approche pour déterminer les VBR du malathion, du parathion et du chlorpyrifos

Afin d'évaluer les risques pour la santé des travailleurs associés à l'exposition aux OPs étudiés, une approche est proposée pour déterminer des VBR basées sur la mesure de biomarqueurs urinaires de l'exposition correspondant à la dose maximale qui peut être absorbée sans induction d'effet biologique chez l'humain (**Figure 23**). Pour ce faire, le modèle cinétique général présenté au chapitre 2, développé spécifiquement pour le malathion, le parathion et le chlorpyrifos, a été utilisé afin de reconstruire la dose absorbée de chacun des OPs à partir des mesures de quantités urinaires de leurs biomarqueurs respectifs. Ainsi, grâce aux connaissances établies dans la littérature entre :

- i) une dose d'exposition externe et l'inhibition des acétylcholinestérases pour chacun des OPs étudiés lors d'observations cliniques et
- ii) une dose d'exposition externe et l'évolution temporelle des biomarqueurs urinaires;

il a été possible, à l'aide des modèles toxicocinétiques présentés au chapitre 2, de relier l'évolution des quantités de biomarqueurs urinaires à la dose absorbée ou à la charge corporelle associée à un seuil d'inhibition significative des acétylcholinestérases. Ceci a permis de déterminer une VBR pour évaluer, avec un bon degré de certitude, si les travailleurs sont exposés à un niveau inférieur ou supérieur au seuil pour lequel ils risquent de subir des effets néfastes pour leur santé.



**Figure 23 :** Triangle relationnel illustrant les relations entre la dose absorbée dans l'organisme, les biomarqueurs mesurés dans l'urine et les effets sur la santé humaine.

### 3.1.1 Détermination de la dose absorbée des OPs correspondant au NOEL

Puisque la plupart des agences de réglementation et organismes internationaux se basent maintenant sur la mesure de l'inhibition de l'AChE-Er comme biomarqueur précoce des effets cholinergiques (Chen *et al.*, 1999; Carlock *et al.*, 1999), les VBR proposées ont été établies à partir des données humaines disponibles dans la littérature permettant d'établir un NOEL pour l'inhibition de l'activité enzymatique de l'AChE-Er. Étant donné la grande variation intra- et inter-individuelle de l'activité enzymatique de l'AChE-Er pour les individus non-exposés dans la population en général, l'inhibition a été considérée significative lorsque le degré d'inhibition pour les sujets exposés, comparé à leur niveau de base, était supérieur à 12 % (Gage, 1967; Larsen et Hanel, 1982; Heath et Vale, 1992). De plus, la détermination de VBR a été effectuée à l'aide du NOEL rapporté dans des études contrôlées chez des volontaires exposés aux OPs de façon répétée, ceci se rapprochant du scénario d'exposition visant à reproduire les conditions auxquelles les travailleurs sont exposés.

#### 3.1.1.1 Le malathion

Le NOEL établi pour le malathion est basé sur l'étude expérimentale de Moeller et Rider (1962). Ces auteurs ont exposé quotidiennement des groupes de volontaires à une dose de malathion par la voie orale. Les doses étaient les suivantes : 8 mg/jour (0,1 mg/kg/jour) pour 32 jours, 16 mg/jour (0,2 mg/kg/jour) pour 47 jours ou 24 mg/jour (0,3 mg/kg/jour) pour 56 jours (n = 5 par groupe d'exposition). L'activité enzymatique de l'AChE-Er a été mesurée 2 fois par semaine avant, durant et après l'administration. Pour toutes les doses administrées, aucun symptôme de toxicité ou signe clinique n'a été observé pendant la durée de l'étude. Toutefois, une inhibition statistiquement significative de l'AChE-Er à plus de 12 % a été observée pour le groupe exposé à 0,3 mg/jour/kg p.c. pendant 56 jours. Basé sur ces observations, la dose d'exposition correspondante au NOEL pour le malathion est donc de 0,2 mg/jour/kg p.c., soit 0,61 µmole/jour/kg p.c.. Cette dose a ensuite été multipliée par la fraction d'absorption orale de 0,798 afin d'obtenir la dose absorbée qui sera utilisée pour établir les VBR.

#### 3.1.1.2 Le parathion

Le NOEL humain pour le parathion a été établi à partir des études expérimentales de Edson *et al.*, (1964). Six groupes de volontaires (n = 4 par pour chaque dose) ont été exposé par voie orale à 0; 0,6; 1,2; 2,4; 4,8 et 7,2 mg/jour de parathion une fois par jour, cinq jours semaine, durant 5 à 14 semaines consécutives. L'activité enzymatique de l'AChE-Er a été mesurée avant, durant et après la période d'exposition. Une inhibition de 16 % de l'AChE-Er a été observée pour le groupe exposé à 7,2 mg après six semaines d'exposition. Aucune inhibition significative n'a été rapportée pour les autres doses d'exposition. En se basant sur ces observations, la dose d'exposition correspondante au NOEL du parathion est de 4,8 mg/jour, soit 58 µg/jour/kg p.c.. Étant donné le manque de

données sur la fraction d'absorption orale chez l'humain, cette dernière a été considérée égale à 100 %, telle que rapportée dans le cas du chien (Braeckman *et al.*, 1983). Ainsi, la dose du NOEL absorbée est la même que la dose d'exposition (58 µg/jour/kg de p.c).

### 3.1.1.3 Le chlorpyrifos

La VBR pour le CPS a été calculée à partir de la dose du NOEL établie pour une exposition répétée chez l'humain, soit 0,1 mg/kg/jour (20 µmole/jour pour un individu de 70 kg) rapportée par l'étude de Coulston *et al.*, (1972). Dans cette étude, les auteurs ont exposé, par voie orale, des groupes de quatre volontaires à 0,014, 0,03 et 0,1 mg de CPS/kg p.c. par jour et ce, pendant respectivement 27, 20 et 9 jours (Coulston *et al.*, 1972). Aucun volontaire dans cette étude n'a subi une inhibition significative de l'AChE-Er supérieure à 12 %. Ainsi, la valeur du NOEL retenue pour établir les VBR correspond à la dose de 0,1 mg/kg par jour. Cette dose a ensuite été multipliée par la fraction d'absorption orale de 0,798, déterminée à partir des données expérimentales de Nolan *et al.* (1984), afin d'obtenir la dose absorbée qui sera utilisée pour établir les VBR.

### 3.1.2 Présentation des VBR pour le malathion, parathion et le chlorpyrifos

Grâce au modèle toxicocinétique, il a été possible d'établir une relation entre la dose absorbée de OPs et la quantité cumulée de leurs métabolites respectifs excrétés dans l'urine en fonction du temps. Sachant qu'il existe un lien entre le cumulatif urinaire des métabolites et la dose absorbée pour laquelle survient une inhibition significative de l'AChE, il devient alors possible d'établir pour chaque OP une valeur de la quantité de métabolites accumulés dans l'urine d'un travailleur ayant absorbés une dose correspondante au NOEL, en se basant sur la quantité urinaire des métabolites accumulés sur une période donnée suivant le début de l'exposition. Ainsi, les VBR proposées ont été établies en utilisant les données disponibles dans la littérature sur les NOELs pour l'inhibition de l'activité enzymatique de l'AChE.

Étant donné que la voie cutanée est la voie d'exposition la plus importante chez les travailleurs exposés aux OPs (Temple et Smith, 1996; Aprea *et al.*, 1994; Lander *et al.*, 1992), les VBR présentées au Tableau 9 ont été obtenues en simulant un scénario d'exposition quotidien de 8 heures par voie cutanée, scénario typique d'un travailleur. Ces VBR correspondent à la quantité urinaire cumulative de métabolites sur 24 heures depuis le début du scénario d'exposition. Puisque le taux d'absorption cutané est beaucoup plus lent que la vitesse de biotransformation et de la clairance rénale des OPs, pour définir des VBR avec une marge de sécurité satisfaisante, ces simulations ont été effectuées en utilisant la plus faible constante d'absorption ( $k_{abs}$ ) compatible avec les données expérimentales disponibles de chaque OP. Toujours dans le but d'obtenir une marge de sécurité, aucun niveau de base n'a été considéré lors de la détermination des VBR.



Tableau 9 : Valeurs biologiques de référence (VBR) pour le malathion, le parathion et le chlorpyrifos pour une période de collecte urinaire de 0 – 24 heures suivant le début de l'exposition.

<b>Valeurs biologiques de référence proposées (VBR)</b> <b>(nmole/kg de poids corporel)</b>		
<b>Malathion <sup>a</sup></b>		
MCA	DCA	Dérivés phosphoriques
44	13	62
<b>Parathion <sup>b</sup></b>		
<i>p</i> -nitrophénol	Alkyl phosphates	
24	15	
<b>Chlorpyrifos <sup>c</sup></b>		
3,5,6-Trichloro-2-pyridinol	Alkyl phosphates	
26	45	

<sup>a, b et c</sup> Les VBRs correspondent à la quantité urinaire cumulative de métabolites sur 24 heures, obtenues en simulant un scénario d'exposition de 8 heures par voie cutanée

<sup>a</sup> La dose correspondant au NOEL absorbée pour le malathion correspond à 0,16 mg/kg/jour p.c. et la constante d'absorption ( $K_{abs\_cutanée}$ ) utilisée = 0,05 h<sup>-1</sup>

<sup>b</sup> La dose correspondant au NOEL absorbée pour le parathion correspond à 58 µg/kg/jour p.c. et la constante d'absorption ( $K_{abs\_cutanée}$ ) utilisée = 0,04 h<sup>-1</sup>

<sup>c</sup> La dose correspondant au NOEL absorbée pour le chlorpyrifos correspond à 0,08 mg/kg/jour p.c. et la constante d'absorption ( $K_{abs\_cutanée}$ ) utilisée = 0,04 h<sup>-1</sup>

### 3.2 Approche pour déterminer des VBR pour le triclopyr

Après avoir développé le modèle qui permet d'établir le lien « dose absorbée – biomarqueurs », une revue de littérature sur la toxicité du triclopyr a été effectuée dans le but d'établir le NOEL approprié.

#### 3.2.1 Détermination de la dose absorbée du triclopyr correspondant au NOEL

Contrairement à l'inhibition de l'AChE-Er pour les OPs, aucun biomarqueur d'effets mesurable pour l'humain n'est encore connu pour le triclopyr. Ainsi, l'évaluation des risques encourus par les travailleurs exposés à cette substance doit se baser sur des études de toxicité réalisées chez des animaux. La revue de littérature effectuée afin d'établir le NOEL a donné la priorité aux études expérimentales de toxicité chez les animaux exposés au triclopyr de façon chronique.

Le NOEL retenu dans la présente étude est le même que celui qui fut utilisé pour calculer la dose de référence ( $R_fD$ ) proposée par U.S. EPA. Ce NOEL a été déterminé à partir d'une étude expérimentale de multi-génération chez des rats Sprague-Dawley exposés par voie orale à des doses d'exposition de 0, 5, 25 et 250 mg/kg p.c. de triclopyr par jour (Vedula *et al.*, 1995). L'effet observé est une augmentation de l'incidence de la dégénérescence du tube rénal proximal chez les rats. Pour chaque dose, 30 couples de la première et de la deuxième génération ont été exposés pendant 10 à 12 semaines avant fécondation. Le niveau d'exposition le moins élevé qui a été observé avec effets (LOEL) est de 25 mg/kg p.c.. La dose d'exposition correspondante au NOEL est alors établie à 5 mg/kg p.c.. La  $R_fD$  est déterminée en divisant ce NOEL par un facteur de 100 pour considérer l'incertitude inhérente à l'extrapolation inter-espèces et à la variabilité intra- et inter-individuelle (U.S. EPA, 1998).

Dans la présente étude, afin de déterminer la dose absorbée correspondant au NOEL, la fraction d'absorption orale ( $f_{abs\_oral}$ ) a été imposée égale à 1, telle que mesurée dans une étude expérimentale sur la cinétique du [ $C^{14}$ ]-triclopyr ingéré par le rat Fisher 344 (Timchalk *et al.*, 1990).

### 3.2.2 Présentation des VBR pour le triclopyr

Puisque la peau et les poumons représentent un potentiel de voies d'entrée du triclopyr pour les travailleurs exposés (Middendorf *et al.*, 1994), des simulations de l'effet de la variation des contributions relatives des voies cutanées et pulmonaires pour différents scénarios d'exposition ont été effectuées (Gosselin *et al.*, 2004b). Les prédictions du modèle montrent, par exemple, que pour une contribution d'une moyenne de 13.8 % pour la voie pulmonaire et 86.2 % pour la voie cutanée (valeurs estimées par Middendorf *et al.*, 1994), la dose quotidiennement absorbée serait approximativement 17 % plus faible que les évaluations basées sur l'absorption cutanée seulement. Ainsi, puisqu'il est impossible de connaître la contribution relative de chacune des voies d'entrée et, par mesure de sécurité, il est préférable de considérer que 100 % de l'absorption du triclopyr s'effectue via la voie cutanée.

Dans l'étude expérimentale de Carmichael *et al.* (1989), des valeurs pour le taux d'absorption (i.e.,  $k_{abs}$ ) ont été déterminées à partir des profils temporels de la concentration sanguine et du taux d'excrétion urinaire de triclopyr mesurés chez chacun des volontaires exposés par voie cutanée. Ces valeurs varient de 0,03 à 0,1  $h^{-1}$ . La VBR, présentée au Tableau 10, a été déterminée à partir d'une simulation d'un scénario d'exposition typique d'un travailleur ayant absorbé une dose équivalente au NOEL de 5 mg/kg avec p.c. la plus faible valeur de  $k_{abs}$  obtenue (0,03  $h^{-1}$ ).

Tableau 10 : Valeur biologiques de référence pour la quantité de triclopyr mesurée dans l'urine collectée pendant une période de 24 heures suivant le début d'une journée de travail.

Période de collecte urinaire (hr)	Valeur biologiques de référence ( $\mu\text{mole/kg}$ ) <sup>a</sup>
0-24	6.28

<sup>a</sup> Les valeurs ont été obtenues à partir de la simulation du modèle d'un travailleur ayant absorbé une dose équivalente au NOEL de 5 mg/kg par voie cutanée ( $k_{\text{abs}}=0,03 \text{ h}^{-1}$ ) pendant une journée de 8 heures avec des niveaux de base négligeables.

### 3.3 Directives d'utilisation lors d'une étude de surveillance sur le terrain

Voici la procédure à suivre pour utiliser les VBR proposées lors d'une étude terrain pour l'évaluation de l'exposition aux pesticides et des risques qui lui sont associés :

- Recueillir dans un seul contenant toutes les mictions des travailleurs pendant 24 heures suivant le début de l'exposition. Par mesure de sécurité, il est préférable d'effectuer la collecte urinaire à la fin de la semaine de travail afin de mesurer les quantités absorbées les jours précédents qui ne sont pas encore excrétées.
- Mesurer la quantité cumulative du ou des métabolites (convertir en moles).
- Diviser cette valeur par le poids corporel du travailleur (en kg).
- Comparer la valeur obtenue avec les données présentées au Tableau 9 et au Tableau 10.

Si la quantité excrétée de métabolites dans l'urine est supérieure à la VBR proposée, des mesures préventives devraient être proposées pour réduire l'exposition.

## Chapitre 4

### *4. Application de l'approche pour évaluer le risque de travailleurs exposés au Garlon 4©*

La Chaire en analyse des risques toxicologiques pour la santé humaine a eu pour mandat d'analyser le risque que couraient des travailleurs exposés au Garlon 4© de subir des effets néfastes pour leur santé. Ceux-ci ont appliqué le Garlon 4©, dont l'ingrédient actif est le triclopyr, pour maîtriser la végétation sous les lignes de haute tension d'Hydro-Québec.

#### 4.1 Étude de terrain

À la fin de juin 2001, 10 travailleurs contractuels d'Hydro-Québec ont été recrutés pour effectuer la surveillance de l'exposition au triclopyr. Ces travailleurs étaient issus de deux groupes distincts : 8 travailleurs étaient désignés à la coupe et au traitement et 2 à la pulvérisation. Les 8 travailleurs appliquaient le Garlon 4© sur de récentes souches à l'aide d'un réservoir installé sur leur dos alors que les 2 autres l'appliquaient à partir d'un camion chenillé muni d'une lance de 14 pieds. L'horaire de travail de chaque groupe a été rapporté. Les travailleurs à la coupe et traitement ont travaillé une journée de 8 heures avec des poses de 15 minutes l'avant-midi et l'après-midi, ainsi qu'une pose de 30 minutes pour dîner. Ceux assignés à la pulvérisation ont travaillé une journée de 11,5 heures avec des poses de 15 minutes l'avant-midi et l'après-midi, ainsi qu'une pose de 30 minutes pour dîner.

#### 4.2 Analyses des risques

Les travailleurs participant à l'étude ont collecté dans un seul contenant toutes leurs mictions depuis le début de leur quart de travail (8h00) jusqu'au lendemain matin (6h00). La collecte a débuté la dernière journée d'une semaine de 5 jours de travail. Les échantillons urinaires ont été congelés et envoyés au laboratoire de l'Institut National de Santé Publique du Québec afin d'y mesurer les quantités de triclopyr. Avec cette stratégie d'échantillonnage, la quantité de triclopyr dans chaque échantillon représente une excrétion urinaire cumulative de 22 heures depuis le début de l'exposition. Le Tableau 11 présente les quantités mesurées pour chaque travailleur ainsi que leur poids corporel.

Tableau 11 : Quantité de triclopyr mesurée (mg) dans les échantillons urinaires cumulatifs de 22 heures et le poids corporel de chaque travailleur (kg).

Travailleurs	Quantité de triclopyr mesurée dans les échantillons urinaires cumulatifs de 22 heures (mg)	Poids corporel (kg)
1 <sup>a</sup>	2,71	77
2 <sup>a</sup>	2,40	77
3 <sup>a</sup>	4,23	68
4 <sup>a</sup>	1,04	81
5 <sup>a</sup>	12,98	75
6 <sup>a</sup>	1,36	73
7 <sup>a</sup>	3,04	75
8 <sup>a</sup>	5,54	91
9 <sup>b</sup>	3,61	73
10 <sup>b</sup>	5,27	66

<sup>a</sup> Travailleurs assignés à la coupe et au traitement

<sup>b</sup> Travailleurs assignés à la pulvérisation

Une fois le modèle cinétique spécifique au triclopyr développé (voir section 2.5), il est possible de prédire la fraction de la dose journalière absorbée sur la base des mesures du triclopyr dans l'urine accumulé pendant 22 heures suivant le début de l'exposition au triclopyr ( $F_{\text{excrétée}}$ ). L'équation suivante permet d'estimer cette fraction en fonction de la dose journalière absorbée ( $D_{\text{abs}}$ ) et de la quantité de triclopyr mesurée dans l'urine collectée chez les travailleurs (le biomarqueur urinaire) :

$$D_{\text{abs}} = \frac{\text{Biomarqueur urinaire}}{F_{\text{excrétée}}}$$

La valeur de  $F_{\text{excrétée}}$  a été déterminée à partir de simulations du scénario d'exposition le plus probable chez les travailleurs, scénario dicté par l'horaire de travail. Une fois toutes les valeurs paramétriques fixées, le modèle cinétique a permis de simuler la période d'exposition spécifique à chaque groupe de travailleurs simplement en adaptant la fonction d'administration  $g(t)$  selon leur horaire de travail. Les fonctions appropriées pour le groupe assigné à la coupe et au traitement et pour les deux travailleurs assignés à la pulvérisation sont présentées à l'Annexe 2.1.4.

La **Figure 24** présente trois profils temporels de la quantité de triclopyr excrétée dans l'urine cumulative. Ces profils ont été simulés pour différentes valeurs de  $k_{\text{abs}}$  avec la

fonction d'administration  $g(t)$  spécifique à l'horaire de travail du groupe désigné à la coupe et traitement. Cette figure montre que plus l'absorption se fait lentement, plus la quantité cumulative de triclopyr excrétée dans l'urine collectée sur une période donnée est petite. Ainsi, afin de ne pas sous-estimer la dose absorbée par les travailleurs, la valeur de  $F_{\text{excrétée}}$  a été estimée à partir de la plus petite constante d'absorption (i.e.,  $k_{\text{abs}}=0.03\text{h}^{-1}$ ). Le modèle prédit une valeur de  $F_{\text{excrétée}}$  égale à 0,26 pour les 8 travailleurs assignés à la coupe et au traitement et est égale à 0,23 pour les 2 travailleurs assignés à la pulvérisation. Les doses journalières ( $D_{\text{abs}}$ ) reconstruites à partir de ces valeurs de  $F_{\text{excrétée}}$  et des niveaux de biomarqueurs de chaque travailleur sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12 : Estimation de la dose journalière de triclopyr (mg) absorbée par chaque travailleur selon le pire scénario d'absorption.

Travailleurs	Dose journalière absorbée (mg) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	10,44
2 <sup>b</sup>	9,21
3 <sup>b</sup>	16,28
4 <sup>b</sup>	4,01
5 <sup>b</sup>	49,91
6 <sup>b</sup>	5,23
7 <sup>b</sup>	11,68
8 <sup>b</sup>	21,31
9 <sup>c</sup>	15,69
10 <sup>c</sup>	22,90

<sup>a</sup> Calculée à partir de la relation suivante :

$$\text{Dose journalière absorbée} = \frac{\text{Quantité de triclopyr mesurée dans l'urine collectée pendant 22 heures}}{F_{\text{excrétée}}}$$

où  $F_{\text{excrétée}}$  représente la fraction de la dose journalière absorbée qui est excrétée dans l'urine qui fut collectée sur une période de 22 heures depuis le début de l'exposition.

<sup>b</sup> Pour estimer la dose absorbée chez les travailleurs assignés à la coupe et au traitement, la valeur de  $F_{\text{excrétée}}$  égale 0,26.

<sup>c</sup> Pour estimer la dose absorbée chez les travailleurs assignés à la pulvérisation, la valeur de  $F_{\text{excrétée}}$  est égale à 0,23.

Le Tableau 13 expose le ratio entre la dose absorbée correspondant au NOEL et celle qui fut estimée pour chaque travailleur contractuel d'Hydro-Québec. Aucun travailleur de l'étude ne présente une dose supérieure au NOEL de 5 mg/kg p.c. mais, tous présentent une dose supérieure à la  $R_fD$  proposée par U.S. EPA (1998) pour la prévention d'effets toxiques dans la population générale exposée à vie à cette  $R_fD$ . Rappelons que cette  $R_fD$  est établie en divisant le NOEL par un facteur d'incertitude de 100.

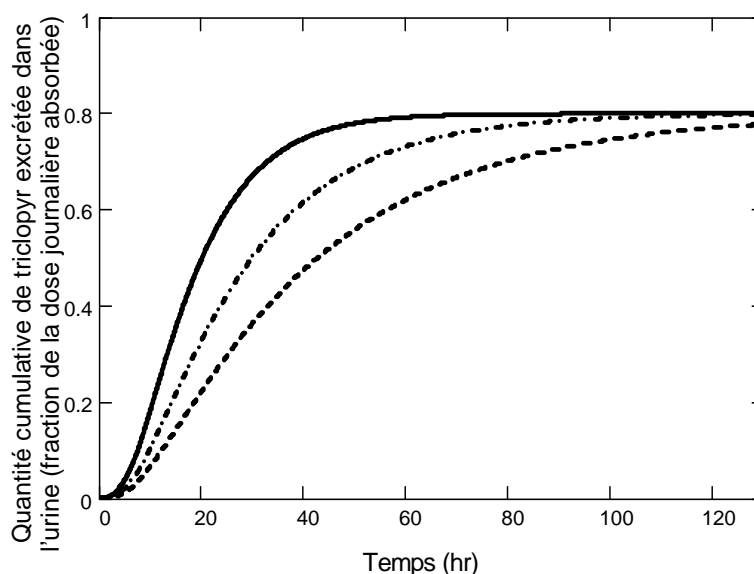


Figure 24 : Simulation du profil temporel de la quantité cumulative de triclopyr excrétée dans l'urine (fraction de la dose journalière absorbée) pour une période d'exposition correspondant à une journée de 8 heures avec des poses de 15 minutes l'avant-midi et l'après-midi, ainsi qu'une pose de 30 minutes pour dîner (quart de travail spécifique aux travailleurs assignés à la coupe et au traitement) : —  $k_{abs}=0,1 \text{ hr}^{-1}$ ; -.-  $k_{abs}=0,05 \text{ hr}^{-1}$ ; ---  $k_{abs}=0,03 \text{ hr}^{-1}$ .

Tableau 13 : Comparaison entre l'estimation de la dose journalière de triclopyr absorbée ( $D_{abs}$ ) et la dose absorbée correspondant au niveau d'exposition le plus élevé qui a été observé sans effet néfaste (NOEL).

Travailleurs	$D_{abs}^a/\text{NOEL}^b$
1	0,03
2	0,02
3	0,05
4	0,01
5	0,13
6	0,01
7	0,03
8	0,05
9	0,04
10	0,07

<sup>a</sup> Les doses journalières absorbées présentées au Tableau 12 ont été divisées par le poids corporel correspondant à chaque travailleur.

<sup>b</sup> La dose d'absorption correspondant au NOEL équivaut à 5 mg/kg sur la base d'une étude expérimentale de multi-génération chez des rats Sprague-Dawley chez lesquels une dégénérescence du tube rénal proximal a été observée (Vedula *et al.*, 1995) et sur la base de la fraction d'absorption orale mesurée chez le rat Fisher 344 (Timchalk *et al.*, 1990).

## 5. Discussion

Pour la majorité des substances étudiées, nous développons des méthodes d'analyse de l'exposition et des effets à l'aide de biomarqueurs biologiques en intégrant les connaissances de la cinétique des substances à l'étude et de leur métabolites, des mécanismes d'action impliqués et la connaissance de la relation entre dose absorbée ou concentrations tissulaires et apparition des effets. Les modèles toxicocinétiques mathématiques que nous développons sont établis de façon à permettre la reconstruction de la charge corporelle et la charge et concentration de divers tissus de l'organisme en fonction du temps à partir de la mesure de biomarqueurs dans divers fluides, sang (dioxines, furannes, méthanol, mercure) urine (malathion, chlorpyrifos, parathion, azinphos-méthyle, triclopyr, méthanol) et dans les cheveux (mercure). Cette approche permet d'évaluer les doses absorbées dans le passé, celle au temps présent et le devenir de cette dose dans l'avenir et ce indépendamment des concentrations dans le milieu d'exposition et de la fraction d'absorption des diverses voies d'entrée dans l'organisme. Cette approche en plus d'être spécifique aux substances étudiées, augmente la précision de la mesure de l'exposition interne réelle des personnes exposées. On voit son utilité dans les études épidémiologiques et les études d'exposition visant à prévenir les situations à risque.

On nous demande fréquemment d'expliquer ce qui caractérise notre approche d'autres approches qui utilisent modélisations et bioindicateurs d'exposition. Ces dernières ont habituellement recours aux concentrations (généralement seulement celles de la substance mère) dans les divers compartiments qui modélise le corps (tissus, organes, sang) et les concentrations dans les excréta (urine, fèces) de la substance mère et ses métabolites. De plus elles n'utilisent souvent qu'une seule mesure de concentration d'un métabolite urinaire à un moment donné, habituellement ajusté à la concentration de créatinine. Cette façon de faire est sujette à une variation significative inter-individuelle et intra-individuelle (Curtis & Fogel, 1970; Greenblatt et al., 1976; Alesio et al., 1985; Boeniger et al., 1993). Il est évident que de telles approches ne permettent pas la reconstruction de la dose absorbée ni l'évolution de la charge corporelle puisqu'elles ne font pas appel à la conservation des masses. Pour y arriver, il est essentiel de travailler avec des charges corporelles et celles des excréta (cumulatives celle-là) afin de toujours conserver les masses impliquées ; il faut aussi construire et valider un modèle cinétique de la cinétique de la substance mère et de tous ses métabolites. On met ainsi à profit une règle de l'art en physico-chimie : la dose absorbée pendant une certaine période de temps est égale (en moles), à la fin de cette période, à la somme des charges de la substance-mère ou de ses divers métabolites contenus dans l'organisme plus celles restantes dans les compartiments d'entrée plus celles accumulées dans les excréta. C'est pourquoi, nous proposons dans le cadre de cet ouvrage, une approche de modélisation toxicocinétique pour relier la dose absorbée d'un OP à l'évolution temporelle de ses charges et de celles de ses métabolites dans l'organisme humain ainsi que dans les excréta. Un modèle général a été développé pour décrire la cinétique commune à tous les OPs étudiés. Celui-ci a ensuite été adapté à trois OPs donnés, le malathion, le parathion et le chlorpyrifos, dont la cinétique et celle de leurs métabolites dépend des propriétés physico-chimiques et des voies de biotransformation inhérentes.



Chaque modèle spécifique a été construit en intégrant l'ensemble des données sur les profils cinétiques provenant des études expérimentales et cliniques chez l'humain publiées jusqu'à ce jour. Il permet de reconstruire, à partir des données sur le l'excrétion urinaire cumulative d'un ou plusieurs métabolites, la dose absorbée d'un OP donné et les variations temporelles dans la charge corporelle pour divers scénarios temporels d'exposition (exposition unique, répétée et intermittente) et diverses voies d'absorption (orale, pulmonaire et cutanée). Cette approche permet d'estimer la dose réellement absorbée sans se soucier de la fraction d'absorption, paramètre impossible à obtenir dans des conditions autres qu'expérimentales.

Afin de modéliser la cinétique spécifique à chacun des OPs étudiés, les constantes de transfert inter-compartimentales propres à chaque OP ont dû être déterminées. Le compartiment  $M(t)$  a également dû être adapté pour chacune des molécules puisque les métabolites produits sont différents d'une molécule à une autre. Par exemple, la biotransformation du malathion est différente de celle du parathion et du chlorpyrifos, ce qui a été considéré dans la modélisation. Le parathion et le chlorpyrifos sont scindés en deux pour produire une mole de *p*-NP ou de 3,5,6-TCP et une mole de AP (la somme du DETP et du DEP). Le malathion, quant à lui, génère les métabolites suivants en cascade : les acides mono- et di-carboxyliques (MCA, DCA) puis les dérivés phosphoriques, le diméthyl dithiophosphate (DMDTP), le diméthyl thiophosphate (DMTP) et le diméthyl phosphate (DMP). Le malathion est également métabolisé, en faible proportion, en malaaxon qui est à son tour biotransformé en DMP. Par ailleurs, pour simuler la cinétique du parathion, un compartiment réservoir (le compartiment  $K_{NP}(t)$ ) a dû être ajouté au modèle pour décrire le délai observé entre la disparition du *p*-NP dans le sang et son apparition dans l'urine.

Ces modèles cinétiques spécifiques à chaque OP ont également permis de constater l'influence de la voie d'absorption sur la charge maximale atteinte dans l'organisme. Les simulations du modèle montrent que lors d'une exposition par voie cutanée, la voie la plus importante en milieu de travail, l'excrétion urinaire des pesticides et de leurs métabolites se fait beaucoup plus lentement que suivant d'autres voies d'exposition. Par exemple, à l'aide de ce modèle, il a été démontré que lors d'une exposition au malathion par voie cutanée, il faut en moyenne 11.8 heures pour que l'on puisse retrouver dans l'urine la moitié de la quantité totale de métabolites excrétés, comparativement à 3.2 heures dans le cas d'une injection intraveineuse et 4 heures pour une administration orale (Bouchard *et al.*, 2003). Ceci suggère que, dans le cas d'une absorption par voie cutanée, le taux d'absorption gouverne la vitesse d'excrétion des métabolites du malathion dans l'urine, puisque le taux d'absorption cutané est beaucoup plus lent que la biotransformation et la clairance rénale. Il en est de même pour le parathion et le chlorpyrifos.

À l'aide de la modélisation, des valeurs biologiques de référence (VBR) ont ensuite été proposées comme indicateurs d'un potentiel de risque en milieu professionnel; celles-ci sont exprimées sous forme de quantités urinaires cumulatives de métabolites de OPs sur une période de temps donnée. Ces VBR ont été déterminé à partir de liens établis tels

qu'illustrés à la **Figure 23** entre *i*) une dose absorbée d'un OP et l'excrétion urinaire cumulative de ses métabolites, d'une part et *ii*) une dose absorbée correspondant à un NOEL pour l'inhibition de l'acétylcholinestérase, d'autre part. Ces VBR ont été utilisées pour évaluer les risques pour la santé des travailleurs exposés au chlorpyrifos, au malathion, au parathion et au triclopyr (Bouchard *et al.*, 2003; Gosselin *et al.*, 2004a)b); Bouchard *et al.*, 2004)).

Cette approche a en outre permis d'estimer la dose absorbée d'un pesticide étudié qui induit des effets toxiques pouvant causer la mort si des mesures médicales exceptionnelles ne sont pas mises en œuvre très rapidement après l'exposition. En effet, il a été constaté pour le chlorpyrifos que la marge entre la valeur du NOEL proposé par Nolan *et al.* (1984) et la dose induisant des effets toxiques sévères était très étroite (la dose estimée chez ce patient représente seulement 8,3 fois la dose absorbée oralement par les volontaires de l'étude de Nolan *et al.* (1984)). Le NOEL proposé par Nolan *et al.* (1984) était de 0,5 mg/kg p.c.. À cette dose, il y avait absence d'inhibition de la AChE-Er. Toutefois, Coulston *et al.* (1972) avait établi le NOEL pour une exposition quotidienne pendant 9 jours à la valeur de 0,1 mg/kg. C'est cette valeur que nous avons retenue comme NOEL pour établir les VBR. Il assure une marge de sécurité 5 fois supérieure au NOEL proposé par Nolan *et al.* (1984).

Des tests de sensibilité sur les valeurs paramétriques présentées aux Tableaux 2.2, 2.4 et 2.6, du modèle spécifique au malathion, au parathion et au chlorpyrifos respectivement, ont été effectués pour un scénario typique d'exposition correspondant à une journée de 8 heures de travail. Ces tests ont démontré, dans le cas du parathion et du chlorpyrifos, que la constante d'absorption cutanée ( $k_{\text{abs-cutanée}}$ ) et les constantes d'élimination des métabolites observés pour le chlorpyrifos ( $k_{\text{MU-TCP}}$  et  $k_{\text{MU-AP}}$ ) et pour le parathion ( $k_{\text{KU-PN}}$  et  $k_{\text{KU-AP}}$ ) sont les facteurs déterminants de la variation des excrétions urinaires cumulatives des métabolites sur 12, 24 et 48 heures (Gosselin *et al.*, 2004a; Bouchard *et al.*, 2004). Les tests de sensibilités ont aussi démontré que la valeur de la constante de biotransformation  $k_{\text{BM}}$  a peu d'impact sur la cinétique d'élimination des métabolites du parathion lorsque le rapport des constantes de relargage du parathion et du paraoxon sur la constante de leur métabolisme ( $k_{\text{BS}}/k_{\text{BM}}$ ) demeure constant. Quant au malathion, c'est le rapport  $k_{\text{MU}}/(k_{\text{MU}} + k_{\text{MF}})$  qui a la plus grande influence sur la variation des excrétions urinaires cumulatives des métabolites.

Il faut toutefois noter que, du fait de l'incertitude dans la vitesse d'absorption des pesticides, plus la période de collecte urinaire est longue, plus l'estimation de la dose absorbée sera précise. En général, il est suggéré d'utiliser l'urine de 24 heures, quoiqu'une urine cumulative de 16 heures ne diminuerait pas significativement la précision.

Les VBR proposés sont pratiques et robustes. Cependant, ils pourraient tirer d'avantage de bénéfices en étant validés en milieu occupationnel en plus de la validation faite présentement avec des données expérimentales. Comme pour la démarche suivie pour la validation avec les données expérimentales, il s'agirait de comparer les quantités observées de biomarqueurs de OPs de travailleurs exposés avec la mesure de leur activité

enzymatique de l'acetylcholinesterase érythrocytaire (AChE-Er). L'exactitude des BRV proposés pourrait ainsi être raffinée. Bien sûr, il faut s'assurer que la valeur des biomarqueurs mesurés dans l'urine cumulative soient toujours en dessous des BRV proposés dans ce présent ouvrage afin de s'assurer que l'activité de l'AChE-Er ne dépasse pas 12 % d'inhibition et ce, indépendamment de la durée de l'exposition (simple ou répétée).

Finalement, il a été démontré que l'approche de modélisation utilisée pour décrire la cinétique des OPs pouvait aussi être appliquée à d'autres types de molécules. Le triclopyr en est un exemple. L'analyse de l'exposition au triclopyr et des risques qui y sont associés montre une fois de plus, la flexibilité de l'approche proposée. Le modèle toxicocinétique permet de tenir compte de divers scénarios d'exposition au cours de la journée selon l'horaire de travail rapporté.

## 6. Conclusion

Les travaux exécutés dans le cadre de cet ouvrage proposent aux intervenants de la santé des outils pour aider à prévenir les risques des humains exposés à trois insecticides de la famille des organophosphorés, le parathion, le malathion et le chlorpyrifos et un phytocide, le triclopyr largement utilisé comme herbicide. Il s'agit du développement de biomarqueurs pouvant servir des tests de dépistage pour estimer l'exposition individuelle et le risque associé à ces substances toxiques. Les tests proposés possèdent toutes les qualités recherchées dans un test de dépistage, ils sont facilement applicables, ont un haut degré de spécificité et de sensibilité et permettent la détection de l'exposition bien avant l'apparition d'effets toxiques (détermination de repères ou indicateurs d'alarme pour des actions de prévention de ces risques). Sur la base des connaissances actuelles de la relation "dose -effets toxiques" induits par ces substances, le non dépassement de ces repères, présentés sous forme de valeurs de référence biologique (VRB), devrait permettre de prévenir ces effets toxiques chez les individus les plus sensibles de la population. Des stratégies d'échantillonnage adaptées aux diverses substances étudiées et aux scénarios d'exposition les plus souvent rencontrés dans la réalité sont également proposées afin d'assurer qu'ils soient utilisés de façon à permettre l'atteinte des objectifs recherchés par l'utilisateur, soit l'évaluation précise de l'exposition des sujets à l'étude.

Puisque l'une des grandes difficultés rencontrées par les personnes responsables de la prévention des risques associés à l'utilisation des pesticides est l'estimation de la quantité réellement absorbée par les sujets exposés à ces substances et des risques qui y sont associés, l'objectif de ce projet était de développer des outils simples et efficaces pour faire ces estimations. Pour chacune des molécules étudiées, la quantité absorbée correspondant au seuil d'apparition d'effets toxiques a été estimée à l'aide de données cliniques, épidémiologiques ou d'études toxicologiques publiées. Il a été possible d'établir une relation entre la dose absorbée de ces substances et la quantité cumulée de leurs métabolites spécifiques excrétés dans l'urine en fonction du temps. Ce lien entre la quantité de biomarqueurs urinaires des différentes substances et la dose absorbée en

fonction du temps est valable aussi bien pour une exposition unique que pour des expositions répétées. L'intérêt de l'utilisation de biomarqueurs pour le dépistage de l'exposition à ces substances tient au fait qu'ils sont détectables dans l'urine bien avant qu'une inhibition des acétylcholinestérases ne le soit.

L'approche générale proposée pour les OPs est applicable à plusieurs autres substances pour lesquels il existe suffisamment de données pour développer un modèle cinétique chez l'humain. Les modèles doivent cependant être adaptés pour chaque molécule afin de tenir compte des particularités physico-chimiques de la molécule, des différents processus de biotransformation impliqués et de la cinétique des métabolites propres à chaque molécule. Il a en effet été montré que la structure de ce modèle général pouvait être utilisée pour d'autres familles de molécules, par exemple le triclopyr, qui est à un herbicide de type phytocide. Ceci a permis d'utiliser cette approche pour l'évaluer les risques encourus par un groupe de travailleurs appliquant du triclopyr dans les emprises des lignes électriques à haute tension chez Hydro-Québec.

Ces recherches connaissent déjà une bonne diffusion dans les milieux scientifiques. Avant de commencer cette étude, un article a été publié sur l'azinphosméthyl dans *Toxicological Sciences* (Carrier et Brunet, 1999). Un article portant sur le malathion a paru dans *Toxicological Sciences* en 2003 (Bouchard *et al.*, 2003) et un autre traitant du parathion dans *American Industrial Hygiene Association* au cours de cette année (Gosselin *et al.*, 2004a). Un article portant sur le chlorpyrifos est accepté pour publication dans *Journal of Occupational and Environment Hygiene* et un article portant sur le triclopyr est accepté pour publication dans *The Annals of Occupational Hygiene*. Les résultats de ces recherches ont également été présentés dans le cadre de plusieurs congrès : Eurotox en 2001, SOT 2003 et 2004, Cirtox 2004, Colloque "Pesticides et Santé" en 2003 et ACFAS 2004.

## 7. References

- Abu-Qare A.W., Brownie C.F. et Abou-Donia M. (2000). Placental transfer and pharmacokinetics of a single oral dose of [<sup>14</sup>C]p-nitrophenol in rats. *Archives of toxicology*, 74:388-396.
- ACGIH [ou *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*] (2001). Documentation of the threshold limits values and biological exposure indices, 7th edition. ISBN : 1-88241-743-7. Cincinnati, Ohio.
- Alessio L., Berlin A., Dell'Orto A., *et al.* (1985). Reliability of Urinary Creatinine as a Parameter Used to Adjust Values of Urinary Biological Indicators. *International archives of occupational and environmental health*, 55:99-106.
- Algür S.A., Öztürk P., Sözmen E.Y., Delen Y., Tanyalçin T. et Ege B. (1999). Paraoxonase and acetylcholinesterase activities in humans exposed to organophosphorous compounds. *Journal of toxicology and environmental health*, A 58:469-474.
- Apra C., Sciarra G., Sartorelli P., Desideri E., Amati R. et Sartorelli E. (1994). Biological monitoring of exposure to organophosphorus insecticides by assay of urinary alkylphosphates: influence of protective measures during manual operations with treated plants. *International archives of occupational and environmental health*, 66, 333-8.
- ARLA (2003). Projet d'acceptabilité d'homologation continue – Réévaluation du malathion. [En ligne]. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/pacr/pacr2003-10-f.pdf>
- Bakke J.E., Feil V.J., Price C.E. (1976). Rat Urinary Metabolites From O,O-Diethyl-O-(3,5,6-Trichloro-2-Pyridyl) Phosphorothioate. *Journal of environmental science and health*, B11(3):225-230.
- Bardin P.G., Van Eeden S.F., Moolman J.A., Foden A.P. et Joubert J.R. (1994). Organophosphate and carbamate poisoning. *Archives of internal medicine*, 154(13-july):1433-1441.
- Boeniger M.F., Lowry L.K. et Rosenberg J. (1993). Interpretation of Urine Results Used to Assess Chemical Exposure With Emphasis on Creatinine Adjustments: A Review. *American Industrial Hygiene Association journal*, 54:615-627.
- Bouchard M., Carrier C., Brunet R.C., Bonvalot Y., Gosselin N.H. (2005). **Determination of Biological Reference Values for Chlorpyrifos Metabolites in Human Urine Using a Toxicokinetic Approach.** Accepté pour publication dans *American Industrial Hygiene Association*.

- Bouchard M., Gosselin N.H., Brunet R.C., Samuel O., Dumoulin M.J. et Carrier G. (2003). A Toxicokinetic Model of Malathion and its Metabolites as a tool to Assess Human Exposure and Risk through Measurements of Urinary Biomarkers. *Toxicological Science*, May;73(1):182-94.
- Braeckman R.A., Audenaert F., Willems J.L., Belpaire F.M. et Bogaert M.G. (1983). Toxicokinetics of methyl parathion and parathion in the dog after intravenous and oral administration. *Archives of toxicology*, 54:71-82.
- Brown R.P., Delp M.D., Lindstedt S.L., *et al.* (1997). Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Toxicology and industrial health*, 13:407-484.
- Brzak K.A. (2000). A Rising Dose Toxicology Study to Determine the No-Observable-Effect-Levels (NOEL) for Erythrocyte Acetylcholinesterase (AChE) Inhibition and Cholinergic Signs and Symptoms of Chlorpyrifos at Three Dose Levels – Part B (Report No 981176). *Toxicology & Environmental Research and Consulting*, Dow Chemical Company, Midland, Michigan.
- Brzak K.A., Harms D.W., Bartels M.J., *et al.* (1998). Determination of Chlorpyrifos, Chlorpyrifos Oxon, and 3,5,6-Trichloro-2-Pyridinol in Rat and Human Blood. *Journal of analytical toxicology*, 22:203-210.
- Carlock L.L., Chen W.L., Gordon E.B., *et al.* (1999). Regulating and Assessing Risks of Cholinesterase-Inhibiting Pesticides: Divergent Approaches and Interpretations. *Journal of toxicology and environmental health*, B Crit Rev 2(2):105-160.
- Carmichael N.G., Nolan R.J., Perkins J.M., Davies R. et Warrington S.J. (1989). Oral and dermal pharmacokinetics of triclopyr in human volunteers. *Human Toxicology*, 8, 431.
- Carrier G. et Brunet R. C. (1999). Risk assessment of azinphosmethyl exposure in humans through measures of urinary elimination of alkylphosphates. *Toxicological Sciences*, 47, 23-32.
- Chen W.L., Sheets J.J., Nolan R.J., *et al.* (1999). Human Red Blood Cell Acetylcholinesterase Inhibition as the Appropriate and Conservative Surrogate Endpoint for Establishing Chlorpyrifos Reference Dose. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 29(1):15.
- Clegg D.J. et van Gemert M. (1999). Determination of the reference dose for chlorpyrifos: proceedings of an expert panel. *Journal of toxicology and environmental health*, part B, 2, 211-55.
- Coulston F., Golberg L. et Griffin T. (1972). Safety Evaluation of Dowco 179 in Human Volunteers. Report of the Institute of Experimental Pathology and Toxicology, Albany Medical College, Albany, New York.

- Coye M.J., Barnett P.G., Midtling J.E., Valasco A., Romero P., Clements C.L., O'Malley M.A., Tobin M.W. et Lowry L.T. (1986a). Clinical confirmation of organophosphate poisoning of agricultural workers. *American journal of industrial medicine*, 10, 399-409.
- Coye M.J., Lowe J.A. et Maddy K.T. (1986b). Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. I. Cholinesterase activity determinations. *Journal of occupational medicine*, 28, 619-27.
- Curtis G. et Fogel M. (1970). Creatinine Excretion: Diurnal Variation and Variability of Whole and Part-Day Measures. *Psychosomatic medicine*, 32:337-350.
- Denga N., Moldeus P., Kasilo O.M.J. et Nhachi C.F.B. (1995). Use of urinary p-nitrophenol as an index of exposure to parathion. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 55:296-302.
- Dennis G.A. et Lee P.N. (1999). A phase 1 volunteer study to establish the degree of absorption and effect on cholinesterase activity of four head lice preparations containing malathion. *Clinical Drug Investigation*, 18, 105-115.
- DFG [ou Deutsche ForschungsGemeinschaft] (2000). MAK und BAT Werte Liste 2000 : maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Wiley-VCH, isbn : 3-52727-593-2, 206 pages.
- Dow AgroSciences (2001). Chlorpyrifos. [En ligne]. Disponible : <http://www.chlorpyrifos.com/index.htm> [16 janvier 2001].
- Drevenkar V., Vasilic Z., Stengl B., Fröbe Z. et Rumenjak V. (1993). Chlorpyrifos metabolites in serum and urine of poisoned persons. *Chemico-Biological Interactions*, 87, 315-22.
- Durham W.F., Wolfe H.R. et Elliott J.W. (1972). Absorption and excretion of parathion by spraymen. *Archives of environmental health*, 24:381-387.
- Ecobichon D.J. (1992). *The Basis of Toxicity Testing*, Second edition. CRC Press, Boca Raton, New York.
- Ecobichon D.J. (1995). Toxic Effects of Pesticides. In : Casarett and Doull's Toxicology : The Basis Science of Poisons, 5th edition (Curtis D. Klaassen, Mary O. Amdur and John Doull, Eds. emiriti), McGraw-Hill, New York, pp. 643-690.
- Edson E.F. et al. (1964). Summaries of toxicology data : no-effects levels of three organophosphates in the rat, pig and man. *Food and cosmetics toxicology*, 2:311-316.

- Feldmann R.J. et Maibach H.I. (1974). Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicology and applied pharmacology*, 28, 126-132.
- Gage J.C. (1967). The significance of blood cholinesterase activity measurements. *Residue Review*. 18:159-173.
- Gallo M.A. et Lawryk N.J. (1991). Organic Phosphorus Pesticides. Chapter 16, pages 917-1123 in Handbook of Pesticide Toxicology edited by W. J. Hayes, Jr. and E.R. Laws, Jr. Academic Press, San Diego.
- Gosselin N.H., Bouchard M., Brunet R.C., Dumoulin M.J. et Carrier G. (2004a). Toxicokinetic Modeling of Parathion and Its Metabolites in Humans for the Determination of Biological Reference Values. *Toxicology Mechanisms and Methods*. In press.
- Gosselin N.H., Brunet R.C., Carrier C. and Dosso A. (2005). **Worker exposures to triclopyr: risk assessment through measurements in urine samples**. Accepté pour publication dans *Annals of Occupational Hygiene*.
- Greenblatt D.J., Ransil B.J., Harmatz J.S. *et al.* (1976). Variability of 24-Hour Urinary Creatinine Excretion by Normal Subjects. *Journal of clinical pharmacology*, 16:321-328.
- Grégoire F. (1997). Bilan des ventes de pesticides au Québec en 1995, Direction des politiques des secteurs agricole et naturel, Division des pesticides, Ministère de l'Environnement et de la Faune, Envirodoq EN950037, 100 pages.
- Griffin P., Mason H., Heywood K. et Cocker J. (1999). Oral and dermal absorption of chlorpyrifos : a human volunteer study. *Occupational and Environmental Medicine*, 56, 10-3.
- Hartwell W.V., Hayes G.R. et Funckes A.J. (1964). Respiratory exposure of volunteers to parathion. *Archives of environmental health*, 8:820-825.
- Hayes G.R., Funckes A.J. et Hartwell W.V. (1964). Dermal exposure of human volunteers to parathion. *Archives of environmental health*, 8:829-833.
- Heath A.J.W. et Vale J.A. (1992). Clinical presentation and diagnosis of acute organophosphorus insecticide and carbamate poisoning. In *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*, ed. B. Ballantyne and T.C. Marrs, 513-519. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd.
- INCHEM. Toxicological and environmental evaluations. (1995) IPCS, [En ligne]. Disponible : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr13.htm>.



- Jauhiainen A., Kangras J., Laitinen S, et Savolainen K. (1992). Biological monitoring of Workers exposed to mevinphos in Greenhouses. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 49:37-43.
- Jellinek, Schwartz et Connolly, Inc (2000). The Effects and Pharmacological Disposition of a Single Oral Dose of Malathion Administered to Human Volunteers. Cheminova, Lemvig, Denmark. Unpublished report, CHA Doc. No.: 299 FYF Amdt-4. Submitted to EPA on 5/17/00, MRID 45125601.
- Jeyaratham J. et Maroni M. (1994). Organophosphorous Compounds. *Toxicology*, 91, 15-27.
- Jokanović M. (2001). Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology*, 166:139-160.
- Kaloyanova F.P. et El Batawi, M.A. (1991). *Human Toxicology of Pesticides*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 196 pages.
- Koelle G.B. (1994). Pharmacology of organophosphates. *Journal of applied toxicology*, 14, 105-9.
- Lander f. et Hinke K. (1992). Anti-Cholinesterase Agents Uptake During Cultivation of Greenhouse Flowers. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 22, 159-62.
- Larsen K.O. et Hanel H.K. (1982). Effect of exposure to organophosphorus compounds on cholinesterase in workers removing poisonous depots. *Scand. J. Environ. Health* 8:222-228.
- Lotti M. (1991). Treatment of acute organophosphate poisoning. *The Medical journal of Australia*, 154: 51-55.
- Lotti M. (1995). Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. *Clinical chemistry*, Dec;41(12 Pt 2):1814-1818.
- Maibach H.I., Feldmann R.J., Milby T.H. et Serat W.F. (1971). Regional variation in percutaneous penetration in man: pesticides. *Archives of environmental health*, 23, 208-211.
- Maroni, M. Organophosphorus Pesticides, in *Biological Indicators for the Assessment of Human Exposure to Industrial Chemicals*, Alessio, L., Berlin, A., Boni, M., and Roi, R., Eds., Eur 10704 En, Industrial Health and Safety, Commission of the European Communities, Luxembourg, 1986.
- Masson H.J., Waive E., Stevenson A. and Wilson H.K. (1993). Aging and spontaneous reactivation of human plasma cholinesterase activity after inhibition by organophosphorus pesticides. *Human & Experimental Toxicology*, 12, 497-503.

- McCurdy S.A., Hansen M.A., Weisskopf C.P., Lopez R.L., Schneider F., Sanborn J.R., Krieger R.I., Wilson B.W., Goldsmith D.F. et Schenker M.B. (1994). Assessment of Azinphosmethyl Exposure in California Peach Harvest Workers. *Archives of environmental health*, 49, 289-96.
- Menzie C.M. (1969). Metabolism of Pesticides. Washington, DC: United States Department of the Interior, Bureau of Sport Fisheries and Wildlife.
- Michalke P. (1984). Determination of *p*-nitrophenol in serum and urine by enzymatic and non-enzymatic conjugate hydrolysis and HPLC. Application after parathion intoxication. *Zeitschrift fur Rechtsmedizin. Journal of legal medicine*, 92:95-100.
- Middendorf P., Timchalk C., Kropscott B. et Rick D. (1994). Forest Worker Exposure to Garlon™ 4 herbicide. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 9, 589.
- Moeller H.C. et Rider J.A. (1962). Plasma and red blood cholinesterase activity as indications of the threshold of incipient toxicity of ethyl-*p*-nitrophenyl thionobenzene-phosphonate (EPN) and malathion in human beings. *Toxicology and applied pharmacology*, 4, 123-130.
- Morgan D.P., Hetzler H.L., Slach E.F. et Lin L.I. (1977). Urinary excretion of paranitrophenol and alkyl phosphates following ingestion of methyl and ethyl parathion by human subjects. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 6:159-173.
- Nolan R.J., Rick D.L., Freshour N.L. et Saunders J.H. (1984). Chlorpyrifos: pharmacokinetics in human volunteers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73, 8-15.
- Parathion (Pesticides Residues in food : 1995 evaluation part II, Toxicological and environmental evaluations), JMPR, IPCS.INCHEM.org
- Qiao G.L., Chang S.K., Brooks J.D. et Riviere J.E. (2000). Dermatotoxicokinetic modeling of *p*-nitrophenol and its conjugation metabolite in swine following topical and intravenous administration. *Toxicological sciences*, 54:284-294.
- Qiao G.L., Williams P.L. et Riviere J.E. (1994). Percutaneous absorption, biotransformation, and systemic disposition of parathion *in vivo* in swine. I. Comprehensive pharmacokinetic model. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 23:459-471.
- Rabovsky J. et Brown J.P. (1993). Malathion metabolism and disposition in mammals. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2, 131-68.
- Richter E.D., Chuwers P. et Levy Y. (1992a). Health effects from exposure to organophosphate pesticides in workers and residents in Israel. *Israel journal of medical sciences*, 28(8-9): 584-598.

- Richter E.D., Kowalski M., Leventhal A., Grauer F., Marzouk J., Brenner S., Shkolnik I., Lerman S., Zahavi H., Bashari A., Peretz A., Kaplanski H., Gruener N. et Ishai P.B. (1992b). Illness and excretion of organophosphate metabolites four months after household pest extermination. *Archives of environmental health*, 47, 135-8.
- Rider J.A., Moeller H.C. et Puletti, E.J. (1971). Anticholinesterase toxicity studies with methyl parathion Guthion and Phosdrin in human subjects. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 30, 443.
- RQMT [ou Règlement sur la qualité du milieu de travail] (1994). S-2.1, R.15. Gazette officielle du Québec, isbn : 2-551-16054-5, 3ème trimestre, 107 pages.
- Santé Canada (1989). Le malathion. [En ligne]. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/malathio.pdf>
- Santé Canada (2003). Fiche technique sur l'utilisation du malathion dans les programmes de lutte contre les moustiques. [En ligne]. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/pnotes/malathion-qa-f.pdf>
- Segel L.A. (1988). On the validity of the Steady State Approximation of enzyme kinetics. *Bulletin of mathematical biology*, 50, 579-593.
- Segel L.A. et Slemrod M. (1989). The Quasi-Steady State Approximation: A case study in perturbation. *SIAM Rev.* 31, 446-476.
- Sidell F.R. (1994). Clinical Effects of Organophosphorus Cholinesterases Inhibitors. *Journal of applied toxicology*, 14, 111-113.
- Smith G.N., Watson B.S. et Fischer F.S. (1967). Investigations on Dursban insecticide. Metabolism of [<sup>36</sup>Cl] O,O-diethyl O-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothiate in rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 15, 132-138.
- Sultatos L.G. et Murphy S.D. (1983). Kinetic Analyses of the Microsomal Biotransformation of the Phosphorothioate Insecticides Chlorpyrifos and Parathion. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*, 3:16-21.
- Swadener C., 1993. Triclopyr. *Journal Of Pesticides Reform*, Vol. 13, No 8, p. 29
- Taylor P. (1990). Anticholinesterase agents. Capter 7, pages 131-149 in *The pharmacological basis of therapeutics*, Goodman and Gilman's, eighth edistion. Edited by Gilman AG, Rall TW, Nies AS and Taylor P. Pergamon Press, USA.

- Temple W. et Smith N.A. (1996). Insecticides. In: Human Toxicology, Chapter 20 (J. Descotes Ed.), Elsevier, New-York, pp 541-50.
- Timchalk C., Dryzga M.D et Kastl P.E. (1990). Pharmacokinetics and Metabolism of Triclopyr (3,5,6-tricloro-2-pyridinyloxyacetic acid) in Fischer 344 rats. *Toxicology*, Vol. 62, p. 71-87.
- U.S. EPA [ou US Environmental Protection Agency] (1998). Reregistration eligibility decision: Triclopyr. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- U.S. EPA [ou US Environmental Protection Agency] (1999). Ethyl parathion: revised human health risk assessment. Washington, DC: Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances.
- U.S. EPA [ou US Environmental Protection Agency] (2000a). Speeches and Testimony: Dursban Announcement by Carol M. Browner on June 8, 2000, Washington, D.C. [En ligne]. Disponible : [http://www.epa.gov/epahome/speeches\\_0608.htm](http://www.epa.gov/epahome/speeches_0608.htm) [2 octobre 2002].
- U.S. EPA [ou US Environmental Protection Agency] (2000b). Chlorpyrifos documents [En ligne]. Disponible : <http://www.epa.gov/pesticides/op/chlorpyrifos.htm> [2 octobre 2002].
- Vedula U., Breslin W., Kropscott B., *et al.* (1995). Triclopyr: Two-Generation Dietary Reproduction Study in Sprague-Dawley Rats: Lab Project Number: K-042085-048: K-042085-048P1: K-042085-048G0. Unpublished study prepared by Dow Chemical Co. 1065p.
- Wester R.C, Maibach H.I, Bucks D.A.W. et Guy, R.H. (1983). Malathion percutaneous absorption after repeated administration to man. *Toxicology and applied pharmacology*, 68, 116-119.
- Wolfe H.R., Durham W.F. et Armstrong J.F. (1970). Urinary excretion of insecticide metabolites. *Archives of environmental health*, 21:711-716.
- Zavon M.R. (1965). Blood cholinesterase levels in organic phosphate intoxication. *J.A.M.A.* 192, 51.
- Zhang H.X. et Sultatos L.G. (1991). Biotransformation of the organophosphorus insecticides parathion and methyl parathion in male and female rat livers perfused *in situ*. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 19:473-477.

## ANNEXE 1 : Propriétés toxicologiques et mécanismes d'action des OPs

Le potentiel toxique des OPs varie d'une molécule à l'autre. Taylor (1990) a rapporté que l'inhibition de l'AChE par un composé OP est liée à deux facteurs :

- son affinité pour l'enzyme : plus la molécule OP possède une forte affinité pour l'AChE, plus l'inhibition est forte;
- sa capacité à phosphoryler l'AChE : la vitesse à laquelle s'effectue cette phosphorylation est proportionnelle à la charge positive relative de l'atome de phosphore et cette vitesse augmente généralement avec la diminution de la taille de la molécule.

### 1.1 Inhibition de la pseudocholinestérase plasmatique (ChE-plasma)

Pour la majorité des expositions aux OPs, la ChE-plasma est la première cholinestérase à être inhibée. La corrélation entre le niveau d'inhibition de la ChE-plasma et la sévérité des symptômes observés varie d'une étude à l'autre. Certains auteurs rapportent une corrélation relativement élevée ( $r=0.83$ ) (Jauhainen *et al.*, 1992; Jeyaratham et Maroni, 1994), tandis que d'autres ne mettent en évidence aucune association entre le niveau d'inhibition de cette enzyme et l'importance des symptômes d'intoxication (Bardin *et al.*, 1994). Il est cependant rapporté par d'autres auteurs que les effets toxiques associés aux OPs ne sont pas associés au degré d'inhibition de la ChE-plasma (Lotti, 1995; Nolan *et al.*, 1984). En effet, lors d'une ingestion de CPS (0,5 mg/kg) chez des volontaires, il a été observé que la ChE-plasma pouvait être inhibée jusqu'à 85% sans qu'on observe de symptômes d'intoxication (Nolan *et al.*, 1984).

### 1.2 Inhibition de l'acétylcholinestérase érythrocytaire

Par ailleurs, il y a une forte corrélation entre le degré d'inhibition de l'AChE-Er et la sévérité des effets toxiques sur les systèmes nerveux central et périphérique (Kaloyanova et Batawi, 1991; Coye *et al.*, 1986a); McCurdy *et al.*, 1994; Jeyaratham et Maroni, 1994; Richter *et al.*, 1992a); Sidell, 1994). Koelle (1994) a montré que, pour des expositions aiguës, des symptômes commencent à apparaître lorsque plus de 50 % des AChE sont désactivées. D'autres auteurs ont observé que des symptômes cliniques légers peuvent apparaître chez certaines personnes pour des niveaux d'inhibition aussi faibles que 30% (Coye *et al.*, 1986a; Coye *et al.*, 1986b; Kaloyanova et Batawi, 1991; Richter *et al.*, 1992a); Jeyaratham et Maroni, 1994; Sidell, 1994).

Pour des expositions prolongées, la situation est quelque peu différente. En effet, après plusieurs semaines d'exposition modérée, des travailleurs peuvent présenter un niveau d'inhibition de l'AChE-Er et ChE-plasma atteignant 70-80% sans manifester de symptôme cholinergique (Gallo et Lawryk, 1991). Gallo et Lawryk (1991) expliquent le fait en proposant que l'organisme s'adapte (développe une tolérance) à un bas niveau d'activité enzymatique. Bien sûr, avec une inhibition de l'enzyme trop importante, ces

personnes peuvent finir par être intoxiquées. Toutefois, à cause de la tolérance développée chez ces personnes, les symptômes d'intoxication disparaissent bien avant que l'activité de l'AChE-Er ne revienne à la normale (Gallo et Lawryk, 1991). Ainsi, pour des effets résultant d'une exposition chronique, il existe une moins bonne corrélation que chez les intoxications aiguës entre le niveau d'inhibition de l'AChE-Er et les symptômes cliniques.

1.3 Retour à la normal du niveau d'activité enzymatique de l'AChE suite à une exposition à un composé OP.

Le retour à la normale du niveau d'activité de chacune des enzymes dépend de quatre facteurs : **1)** la synthèse de nouvelles enzymes, **2)** la régénération des enzymes, **3)** la réversibilité du lien OP-AChE et **4)** le vieillissement des enzymes.

**1) La synthèse de nouvelles enzymes** : Le temps nécessaire pour synthétiser la totalité des enzymes varie d'une étude à l'autre.

- L'AChE-plasma requiert trente jours selon Maroni et al., (1986) et 50 jours selon Gallo et Lawryk, (1992).
- L'Er-AChE requiert 100 jours selon Maroni et al., 1986, et 120 jours selon Gallo et Lawryk, (1992).

L'acétylcholinestérase présente dans les synapses des fibres nerveuses (Brain-AChE) requiert trente jours plus 24 heures (temps nécessaire à ces enzymes pour partir de leur lieu de synthèse, soit le corps cellulaire du neurone, et se rendre à la terminaison nerveuse). En effet, l'acétylcholine, synthétisée dans le cytoplasme de la cellule nerveuse, est transportée activement dans des vésicules synaptiques (où elle est stockée) vers la terminaison nerveuse, grâce à un transporteur qui utilise l'énergie du gradient de protons  $H^+$ . Ce gradient de protons  $H^+$ , ou flux anoxal, serait établi par le transport actif d'ions  $H^+$  du cytoplasme vers l'intérieur des vésicules par une pompe  $H^+/ATP_{ase}$  (Gallo et Lawryk, 1992).

**2) La régénération de l'AChE** :

Le site anionique de l'AChE attire l'azote quaternaire chargé positivement de l'acétylcholine et le site estérasique exerce son action hydrolytique. L'acétylcholine est ainsi décomposée en choline qui est libérée et en un radical acétylé qui reste fixé à l'enzyme. Cependant, l'enzyme acétylée est instable et est rapidement décomposée pour produire de l'acide acétique et régénérer une enzyme active.

**3) La réversibilité du lien OP-AChE** :

La réaction entre l'AChE et les composés OPs se produit de la même manière, bien qu'en général la réaction ne concerne principalement que le site estérasique (O'Brien, 1960). Ainsi, le composé OP est hydrolysé (tout comme le substrat naturel de l'enzyme) et l'enzyme quant à elle, est phosphorylée (au lieu d'être acétylée par l'acétylcholine). Cependant, alors que l'enzyme acétylée est instable et que l'enzyme libre est rapidement

régénérée, l'enzyme phosphorylée est, au contraire, relativement stable, ce qui empêche une régénération d'une enzyme libre et active.

**4) Le processus de vieillissement de l'AChE** : La déalkylation de l'enzyme (AChE) après 24 à 48 heures rend la liaison avec le neurotoxique OP irréversible, et seule la synthèse de nouvelles AChEs peut permettre d'hydrolyser l'acétylcholine. Ce processus, appelé vieillissement de l'enzyme, est causé par la perte d'un groupement alkyl au niveau du site actif de l'enzyme, ce qui entraîne l'apparition d'une charge négative qui contrecarre la réaction de déphosphorylation (Mason et al., 1993).

Lorsque l'AChE est inhibée irréversiblement par un composé OP, la restauration de l'activité enzymatique de l'AChE dépendra exclusivement de la synthèse de nouvelles enzymes. Il est beaucoup plus long pour l'organisme de synthétiser l'Er-AChE que de la Brain-AChE et souvent, les symptômes d'intoxications disparaissent bien avant que l'activité de l'Er-AChE ne revienne à la normale. Ceci s'explique par la mise en place de différents mécanismes compensatoires. Lors d'un retour à la normal, il est néanmoins possible d'utiliser le monitoring de l'AChE-plasma puisque que celle-ci est synthétisée sensiblement à la même vitesse que la Brain-AChE (Kaloyanova et El Batawi, 1991 ; Fuortes et al., 1993). Cependant, la plupart des auteurs concluent que les symptômes cliniques observés sont plutôt corrélés à l'inhibition de l'AChE-Er qu'à l'inhibition de la BuChE (Lotti, 1995; Sidell, 1994). De plus, la plupart des agences de réglementation et des organismes internationaux se basent maintenant sur la mesure du degré de l'inhibition de l'AChE-Er comme biomarqueur précoce des effets cholinergiques (Chen et al. 1999; Carlock et al. 1999).

## ANNEXE 2 – Systèmes d'équations différentielles

### 2.1 Description du modèle fonctionnel

La variation temporelle dans la quantité de chacun des OPs ou de leurs métabolites (exprimée en mole) dans chaque compartiment du modèle général a été exprimée à l'aide d'équations différentielles. La variation par unité de temps de la charge de chaque compartiment est égale à la différence entre la quantité de OPs ou de leurs métabolites qui entre dans ce compartiment et celle qui en ressort.

#### 2.1.1 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au malathion

Le modèle de la **Figure 3** est représenté par le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dR(t)}{dt} = g(t) - k_{abs} \times R(t)$$

où  $g(t)$  correspondent à la dose absorbée ( $D_{abs}$ ) par voie orale ou cutanée par unité de temps.

$$D_{abs} = D_{exp} \times f_{abs}$$

où  $f_{abs}$  correspond à la fraction absorbée et  $D_{exp}$  à la dose d'exposition.

Pour d'une injection intraveineuse,  $g(t) = 0$  pour  $t > 0$  et au temps  $t = 0$ :  $B(0) = D_{abs}$ .

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_{abs} \times R(t) + k_{SB} \times S(t) - (k_{BS} + k_{BM}) \times B(t)$$

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

$$\frac{dM(t)}{dt} = k_{BM} \times B(t) - (k_{MU} + k_{MF}) \times M(t)$$

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

$$\frac{dM_i(t)}{dt} = f_i \times k_{BM} \times B(t) - (k_{MU} + k_{MF}) \times M_i(t)$$

$$\frac{dU_i(t)}{dt} = k_{MU} \times M_i(t)$$

où :  $i \in \{MCA - C, DCA - C, DMDTP - C, DMTP - C, DMP - C\}$ ,  $\sum_i f_i = 1$

et  $\sum_i M_i(t) = M(t)$



### 2.1.2 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au parathion

Le modèle de la **Figure 8** est représenté par le système d'équations différentielles suivant :

#### Cinétique du parathion

$$\frac{dD(t)}{dt} = g_{\text{dermal}}(t) - k_{\text{abs-dermal}} \times D(t)$$

$$\frac{dGI(t)}{dt} = g_{\text{oral}}(t) - k_{\text{abs-oral}} \times GI(t)$$

$$\frac{dRT(t)}{dt} = g_{\text{inh}}(t) - k_{\text{abs-inh}} \times RT(t)$$

où  $g_{\text{dermal}}(t)$ ,  $g_{\text{oral}}(t)$  et  $g_{\text{inh}}(t)$  correspondent, respectivement à la dose cutanée, orale et respiratoire biodisponible par unité de temps.

Pour une injection intraveineuse,  $g(t) = 0$  pour  $t \geq 0$  et au temps  $t = 0$ :  $B(0) = D_{\text{abs}}$ .

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_{\text{abs-oral}} \times GI(t) + k_{\text{abs-inh}} \times RT(t) + k_{\text{abs-dermal}} \times D(t) + k_{\text{SB}} \times S(t) - (k_{\text{BS}} + k_{\text{BM}}) \times B(t)$$

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

#### Cinétique du *p*-nitrophénol

$$\frac{dM_{\text{NP}}(t)}{dt} = k_{\text{BM}} \times B(t) - (k_{\text{MK-NP}} + k_{\text{MF-NP}}) \times M_{\text{NP}}(t)$$

$$\frac{dK_{\text{NP}}(t)}{dt} = k_{\text{MK-NP}} \times M_{\text{NP}}(t) - k_{\text{KU-NP}} \times K_{\text{NP}}(t)$$

$$\frac{dU_{\text{NP}}(t)}{dt} = k_{\text{KU-NP}} \times K_{\text{NP}}(t)$$

$$\frac{dF_{\text{NP}}(t)}{dt} = k_{\text{MF-NP}} \times M_{\text{NP}}(t)$$

### Cinétique des alkyl phosphates

$$\frac{dM_{AP}(t)}{dt} = k_{BM} \times B(t) - (k_{MK-AP} + k_{MF-AP}) \times M_{AP}(t)$$

$$\frac{dK_{AP}(t)}{dt} = k_{MK-AP} \times M_{AP}(t) - k_{KU-AP} \times K_{AP}(t)$$

$$\frac{dU_{AP}(t)}{dt} = k_{KU-AP} \times K_{AP}(t)$$

$$\frac{dF_{AP}(t)}{dt} = k_{MF-AP} \times M_{AP}(t)$$

### VERIFICATION DE LA CONSERVATION DE MASSE

#### Cinétique du *p*-nitrophénol

$$\begin{aligned} & D(t) + GI(t) + RT(t) + B(t) + S(t) + M_{NP}(t) + K_{NP}(t) + U_{NP}(t) + F_{NP}(t) - \\ & [D(0) + GI(0) + RT(0) + B(0) + S(0) + M_{NP}(0) + K_{NP}(0) + U_{NP}(0) + F_{NP}(0)] \\ & = \int_0^t [g_{dermal}(s) + g_{oral}(s) + g_{inh}(s)] \times ds = \\ & \text{dose totale absorbée depuis le temps "t"} \end{aligned}$$

#### Cinétique des alkyl phosphates

$$\begin{aligned} & D(t) + GI(t) + RT(t) + B(t) + S(t) + M_{AP}(t) + K_{AP}(t) + U_{AP}(t) + F_{AP}(t) - \\ & [D(0) + GI(0) + RT(0) + B(0) + S(0) + M_{AP}(0) + K_{AP}(0) + U_{AP}(0) + F_{AP}(0)] \\ & = \int_0^t [g_{dermal}(s) + g_{oral}(s) + g_{inh}(s)] \times ds = \\ & \text{dose totale absorbée depuis le temps "t"} \end{aligned}$$

### 2.1.3 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au chlorpyrifos

Le modèle de la **Figure 15** est représenté par le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dD(t)}{dt} = g_{\text{dermal}}(t) - k_{\text{abs-dermal}} \times D(t)$$

$$\frac{dGI(t)}{dt} = g_{\text{oral}}(t) - k_{\text{abs-oral}} \times GI(t)$$

$$\frac{dRT(t)}{dt} = g_{\text{inh}}(t) - k_{\text{abs-inh}} \times RT(t)$$

où  $g_{\text{dermal}}(t)$ ,  $g_{\text{oral}}(t)$  et  $g_{\text{inh}}(t)$  correspondent, respectivement à la dose cutanée, orale et respiratoire biodisponible par unité de temps.

Pour une injection intraveineuse,  $g(t) = 0$  pour  $t \geq 0$  et au temps  $t = 0$ :  $B(0) = D_{\text{abs}}$ .

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_{\text{abs-oral}} \times GI(t) + k_{\text{abs-inh}} \times RT(t) + k_{\text{abs-dermal}} \times D(t) + k_{\text{SB}} \times S(t) - (k_{\text{BS}} + k_{\text{BM}}) \times B(t)$$

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

#### Cinétique du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol

$$\frac{dM_{\text{TCP}}(t)}{dt} = k_{\text{BM}} \times B(t) - k_{\text{MU-TCP}} \times M_{\text{TCP}}(t)$$

$$\frac{dU_{\text{TCP}}(t)}{dt} = k_{\text{MU-TCP}} \times M_{\text{TCP}}(t)$$

#### Cinétique des alkyl phosphates

$$\frac{dM_{\text{AP}}(t)}{dt} = k_{\text{BM}} \times B(t) - k_{\text{MU-AP}} \times M_{\text{AP}}(t)$$

$$\frac{dU_{\text{AP}}(t)}{dt} = k_{\text{MU-AP}} \times M_{\text{AP}}(t)$$

#### 2.1.4 Représentation fonctionnelle du modèle cinétique spécifique au triclopyr

Le modèle de la **Figure 20** est représenté par le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dR(t)}{dt} = g(t) - k_{\text{abs}} \times R(t)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_{\text{abs}} \times R(t) + k_{\text{SB}} \times S(t) - (k_{\text{BS}} + k_e) \times B(t)$$

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

$$\frac{dO(t)}{dt} = k_e \times F_u \times B(t)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = k_e \times (1 - F_u) \times B(t)$$

Fonctions d'administration  $g(t)$

Fonction d'administration pour les travailleurs désignés à la coupe et traitement (dose journalière unitaire absorbée par heure):

$$g(t) = \begin{cases} \frac{1}{7 \times \text{hr}} & \text{pour : } (0 < t < 2 \cdot \text{hr}), (2.25 \cdot \text{hr} < t < 4 \cdot \text{hr}), (4.5 \cdot \text{hr} < t < 6 \cdot \text{hr}), (6.25 \cdot \text{hr} < t < 8 \cdot \text{hr}) \\ 0 & \text{autrement} \end{cases}$$

avec un niveau de base négligeable (i.e.,  $R(0) = B(0) = S(0) = U(0) = N(0) = 0$ ).

Fonction d'administration pour les travailleurs désignés à la pulvérisation (dose journalière unitaire absorbée par heure) :

$$g(t) = \begin{cases} \frac{1}{10.5 \times \text{hr}} & \text{pour : } (0 < t < 2 \cdot \text{hr}), (2.25 \cdot \text{hr} < t < 4 \cdot \text{hr}), (4.25 \cdot \text{hr} < t < 8.75 \cdot \text{hr}), (9.25 \cdot \text{hr} < t < 11.5 \cdot \text{hr}) \\ 0 & \text{autrement} \end{cases}$$

avec un niveau de base négligeable (i.e.,  $R(0) = B(0) = S(0) = U(0) = N(0) = 0$ ).