

Université de Montréal

**Déterminants de l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes et association avec le
neurodéveloppement des enfants**

Par
Patrick Ntantu Nkinsa

Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique de
l'Université de Montréal

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Ph.D en santé publique, option toxicologie et
analyse du risque

Mars 2026

© Patrick Ntantu Nkinsa, 2026

Université de Montréal

Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique de
l'Université de Montréal

Cette thèse intitulée

**Déterminants de l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes et association avec le
neurodéveloppement des enfants**

Présenté par

Patrick Ntantu Nkinsa

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dr Ludwig Vinches

Président-rapporteur

Dre Maryse Bouchard

Directrice de recherche

Dre Mylène Rattelle

Membre du jury

Dre Fleur Delva

Examineur externe

Résumé

Les pesticides pyréthriinoïdes sont largement utilisés en agriculture et dans les environnements domestiques, notamment au Canada, car ils sont perçus comme moins nocifs que les produits qu'ils ont progressivement remplacés. Leur usage étendu entraîne toutefois une exposition chronique de la population générale, bien documentée par les études de biosurveillance. Les enfants constituent le groupe le plus sensible puisqu'ils sont en moyenne plus exposés que les adultes, et plus susceptibles d'être affectés par des effets potentiels touchant leur système nerveux en développement. Cependant, plusieurs incertitudes persistent quant aux déterminants de cette exposition, dont l'alimentation, ainsi que les répercussions possibles sur la santé, en particulier le neurodéveloppement, encore peu étudiés chez les enfants canadiens.

Cette thèse vise à caractériser l'exposition aux pyréthriinoïdes en identifiant ses déterminants et en évaluant les risques sur le neurodéveloppement. Trois articles structurent la thèse. Le premier analyse les données de biosurveillance de 1473 enfants canadiens âgés de 3 à 18 ans et met en évidence des disparités marquées d'exposition aux pyréthriinoïdes selon le statut socioéconomique, la région de résidence, les caractéristiques du logement, la saison de collecte des échantillons urinaires et certaines habitudes alimentaires. Le deuxième article, dont les analyses ont été menées sur 179 enfants canadiens âgés de 3 à 4 ans, révèle des associations significatives entre les concentrations urinaires de métabolites des pyréthriinoïdes et des troubles cognitifs et neurocomportementaux, particulièrement chez les garçons. Le troisième article présente une revue de la portée regroupant 42 études menées dans divers pays sur les liens entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthriinoïdes, et propose des pistes méthodologiques pour améliorer l'évaluation de l'exposition et la caractérisation de la consommation alimentaire pour des recherches futures.

Dans l'ensemble, les résultats de cette thèse, réalisée avec des données de biosurveillance actualisées, montrent que l'exposition aux pyréthriinoïdes chez les enfants est influencée par un ensemble complexe de facteurs sociaux, comportementaux, environnementaux et biologiques. Ces travaux, utilisant une gamme variée des données socio-démographiques et des caractéristiques des ménages des enfants étudiés, mettent en évidence l'importance de mieux comprendre les voies d'exposition réelles auxquelles les enfants sont soumis dans leur quotidien, incluant non seulement l'alimentation, mais aussi les caractéristiques du logement, les usages domestiques de pesticides et

le contexte saisonnier. Ils soulignent également la nécessité d'améliorer les approches d'évaluation de l'exposition pour tenir compte de la courte demi-vie de ces composés et de la variabilité temporelle importante des biomarqueurs urinaires. Discutant des considérations méthodologiques liées à la nature transversale des études réalisées, ils rappellent que des recherches longitudinales, intégrant des mesures répétées d'exposition et des évaluations neurodéveloppementales plus fines, seront essentielles pour clarifier les risques associés aux pyréthriinoïdes et soutenir une meilleure prévention de l'exposition chez les enfants.

Mots-clés : pyréthriinoïde, pesticide, exposition, biosurveillance, enfant, déterminant, neurodéveloppement, alimentation, environnement.

Abstract

Pyrethroid pesticides are widely used in agriculture and domestic environments, particularly in Canada, because they are perceived as less harmful than the products they have gradually replaced. However, their widespread use leads to chronic exposure among the general population, a phenomenon well-documented by biomonitoring studies. Children are the most vulnerable group, as they are generally more exposed than adults and are more likely to be affected by potential adverse effects on their developing nervous system. However, several uncertainties remain regarding the determinants of this exposure, including diet, as well as the possible health repercussions, particularly in terms of neurodevelopment, which are still poorly studied among Canadian children.

This thesis aims to characterize exposure to pyrethroids by identifying its determinants and assessing the risks to neurodevelopment. The thesis is structured around three articles. The first article analyzes biomonitoring data from 1,473 Canadian children aged 3 to 18 years and highlights significant disparities in exposure to pyrethroids based on socioeconomic status, region of residence, housing characteristics, season of urine sample collection, and certain dietary habits. The second article, based on analyses conducted on 179 Canadian children aged 3 to 4 years, reveals significant associations between urinary concentrations of pyrethroid metabolites and cognitive and neurobehavioral disorders, particularly in boys. The third article presents a scoping review of 42 studies from various countries on the links between diet and exposure to pyrethroids and proposes methodological approaches to improve the assessment of exposure and characterization of food consumption for future research.

Overall, the results of this thesis, based on updated biomonitoring data, show that exposure to pyrethroids in children is influenced by a complex set of social, behavioral, environmental, and biological factors. This research, which incorporates a wide range of socio-demographic data and household characteristics of the children studied, emphasizes the importance of better understanding the real exposure pathways that children face in their daily lives. These pathways include not only diet but also housing characteristics, domestic pesticide use, and seasonal factors. The research also underscores the need to improve exposure assessment approaches to account for the short half-life of these compounds and the significant temporal variability of urinary

biomarkers. Discussing the methodological considerations related to the cross-sectional nature of the studies conducted, the thesis highlights that longitudinal research, incorporating repeated exposure measurements and more detailed neurodevelopmental assessments, will be essential to clarify the risks associated with pyrethroids and support better prevention of exposure in children.

Keywords: pyrethroid, pesticide, exposure, biomonitoring, children, determinant, neurodevelopment, diet, environment

Table des matières

Résumé	3
Abstract	5
Table des matières	7
Liste des tableaux	12
Liste des figures	14
Liste des sigles et abréviations	15
Remerciements	17
Chapitre 1. Introduction	19
1.1. Problématique.....	20
1.2. Historique et dynamique d’usage des pyréthri-noïdes.....	23
1.2.1. Développement de la structure chimique des pyréthri-noïdes	23
1.2.2. Expansion et domaines d’utilisation des pyréthri-noïdes	24
1.3. Déterminants de la sensibilité infantile à l’exposition aux pyréthri-noïdes.....	25
1.3.1. Propriétés physico-chimiques des pyréthri-noïdes	25
1.3.2. Caractéristiques spécifiques des enfants	26
1.4. Biosurveillance et biomarqueurs d’exposition aux pyréthri-noïdes	27
1.5. Toxicité neurodéveloppementale des pyréthri-noïdes	29
1.5.1. Processus du neurodéveloppement.....	29
1.5.2. Mécanismes d’action des pyréthri-noïdes dans les altérations neurodéveloppementales.....	30
1.6. Biosurveillance de l’exposition aux pyréthri-noïdes et risques neurodéveloppementaux des pyréthri-noïdes.....	32
1.6.1. Évaluation des troubles du neurodéveloppement en épidémiologie.....	32
1.6.2. Études sur les risques neurodéveloppementaux des pyréthri-noïdes	36
1.7. Biosurveillance de l’exposition alimentaire aux pyréthri-noïdes	39
1.7.1. Détection des résidus des pyréthri-noïdes dans les denrées alimentaires	39
1.7.2. Études sur l’exposition alimentaire aux pyréthri-noïdes	40
1.8. Usage des pesticides pyréthri-noïdes au Canada et exposition infantile	44
1.8.1. Évolution des ventes et usages des pyréthri-noïdes au Canada	44
1.8.2. Réglementation de l’usage des pyréthri-noïdes au Canada	46

1.8.3. Exposition des enfants canadiens aux pyréthriinoïdes	47
1.9. Énoncé de recherche et objectifs	50
1.9.1. Objectif général	51
1.9.2. Objectifs spécifiques	51
Chapitre 2. Méthodologie.....	52
2.1. Approches utilisées dans la méthodologie	53
2.2. Études canadiennes et données utilisées.....	53
2.2.1. L'Enquête canadienne sur les mesures de la santé cycle 6 (ECMS C6)	53
2.2.2. L'étude MIREC-CD Plus	55
2.3. Méthodes utilisées dans les analyses.....	59
2.3.1. Méthodes d'imputation des valeurs sous la limite de détection	59
2.3.2. Méthode de standardisation des concentrations urinaires des métabolites des pyréthriinoïdes .	60
2.3.3. Méthode de sélection des covariables pour les modèles de régression	61
2.4. Revue de la portée	62
2.5. Contribution de l'étudiant aux trois articles de la thèse	62
Chapitre 3. Étude 1: Determinants of urinary pyrethroid metabolite concentrations in Canadian children aged 3 to 18 Years.....	65
3.1. Highlights	67
3.2. Abstract	67
3.3. Introduction	68
3.4. Methods.....	69
3.4.1. Study population.....	69
3.4.2. Measurement of urinary concentrations of pyrethroid metabolites.....	70
3.4.3. Potential determinants of pyrethroid exposure.....	70
3.4.4. Statistical analyses.....	72
3.5. Results	75
3.5.1. Description of the study sample and pyrethroid metabolite concentrations.....	75
3.5.2. Assessment of the relationships between potential exposure determinants and Σ PYR/ Σ DCCA concentrations.....	84
3.6. Discussion	89
3.7. Conclusions	92
3.8. References	94
3.9. Supplementary material.....	102

Chapitre 4. Étude 2: Childhood Exposure to Pyrethroids and Neurodevelopment in Canadian Preschoolers	110
4.1. Highlights	112
4.2. Abstract	112
4.3. Introduction	113
4.4. Materials and methods.....	115
4.4.1. Study population.....	115
4.4.2. Pyrethroid metabolites measurement in urine	116
4.4.3. Neurodevelopmental assessment.....	119
4.4.4. Statistical analysis	120
4.5. Results	121
4.5.1. Description of the sample, urinary pesticide metabolite concentrations	121
4.5.2. Association between urinary concentrations of pyrethroid pesticide metabolites and neurodevelopmental abilities in children.....	125
4.6. Discussion	129
4.7. Conclusions	132
4.8. Conflict of Interest and other Ethics Statements	133
4.9. References	134
4.10. Supplementary material.....	140
Chapitre 5. Étude 3 : Alimentation et exposition aux pesticides pyréthrinoïdes: une revue de la portée des méthodes dans les études utilisant la biosurveillance	143
5.1. Points essentiels.....	145
5.2. Résumé	145
5.3. Abstract	146
5.4. Introduction	147
5.5. Méthodes	148
5.5.1. Cadre général d'examen.....	148
5.5.2. Stratégie de recherche	149
5.5.3. Critères de sélection des études	149
5.5.4. Collecte et analyse des données	150
5.6. Résultats	150
5.6.1. Recherche documentaire	150
5.6.2. Caractéristiques et types d'études incluses dans la revue.....	152

5.6.3. Examen de la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthri-noïdes dans les études observationnelles.....	154
5.6.4. Examen de la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthri-noïdes dans les études d'intervention	158
5.7. Discussion	163
5.7.1. Caractérisation de la consommation alimentaire.....	164
5.7.2. Évaluation de l'exposition aux pesticides pyréthri-noïdes	165
5.7.3. Autres considérations dans les méthodes des études.....	166
5.7.4. Associations entre l'alimentation et exposition aux pyréthri-noïdes dans notre revue.....	167
5.7.5. Forces et limites.....	167
5.8. Conclusion.....	168
5.9. Conflits d'intérêts et autres déclarations éthiques	168
5.9. Références	169
5.10. Matériel supplémentaire	177
5.10.1. Références des études incluses dans la revue.....	177
5.10.2. Tableaux synthétiques annexes	182
5.10.3. Stratégies de recherche.....	195
5.10.4. PRISMA Checklist.....	199
Chapitre 6. Discussion et conclusion	201
6.1 Cadre général et principaux résultats des articles de thèse.....	202
6.2. Apports scientifiques des articles de thèse	205
6.2.1. Déterminants de l'exposition aux pyréthri-noïdes chez les enfants canadiens.....	205
6.2.2. Produits alimentaires sources d'exposition aux pyréthri-noïdes	206
6.2.3. Risques neurodéveloppementaux de l'exposition aux pyréthri-noïdes.....	207
6.2.4. Influence du sexe biologique des enfants dans les phénomènes d'exposition	208
6.2.5. Améliorations méthodologiques possibles pour les études d'exposition aux pyréthri-noïdes .	209
6.3. Éléments d'originalité dans les travaux réalisés.....	210
6.3.1. Originalité des études et des données canadiennes utilisées	210
6.3.2. Particularité de la combinaison des outils d'évaluation neurodéveloppementale	210
6.4. Considérations méthodologiques.....	211
6.4.1. Manque de certaines données.....	211
6.4.2. Nature transversale des études et tailles modérées de certains échantillons	212
6.4.3. Méthode d'évaluation de l'exposition.....	212
6.4.4. Nature des biomarqueurs et des outils d'évaluation alimentaire utilisés.....	214
6.4.5. Particularité de la standardisation avec la gravité spécifique	215

6.4.6. Considérations dues aux étapes spécifiques des analyses de laboratoire	216
6.5. Contributions de la thèse aux analyses de risque de l'exposition aux pyréthrinoïdes.....	216
6.6. Conclusion.....	219
7. Références	220
8. Annexes.....	238

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1.1. Exemples des tests utilisés pour l'évaluation du neurodéveloppement

Tableau 1.2. Études épidémiologiques examinant la relation entre l'exposition aux pyréthriinoïdes et le neurodéveloppement

Tableau 1.3. Exemples d'études de biosurveillance mesurant des biomarqueurs des pyréthriinoïdes

Tableau 1.4. Principes actifs du groupe chimique pyréthriinoïdes et pyréthrines homologuées au Canada en 2022

Chapitre 3

Table 3.1. Characteristics of children in the study sample compared with children aged 3–18 years in CHMS Cycle 6.

Table 3.2. Means (and 95% CI) of weekly consumption frequencies for each of the 10 food groups among children in the study sample

Table 3.3. Detection frequency ($\% \geq \text{LOD}$) and distribution of urinary concentrations of pyrethroid pesticide metabolites (nmol/L) in the study sample

Table 3.4: Percentage changes in urinary ΣPYR and ΣDCCA concentrations (both \log_{10} -transformed), after exponentiation and conversion of coefficients from univariable and multivariable regression models.

Table S3.1. Pearson correlation coefficients between \log_{10} -transformed pyrethroid metabolite measurements (r and 95% CI, p -value, n); concentrations standardized for specific gravity

Table S3.2. Distribution of urinary pyrethroid metabolite (ΣPYR and ΣDCCA) concentrations according to sociodemographic, anthropometric, housing characteristics, and sample collection context variables

Table S3.3. Distribution of urinary pyrethroid metabolite concentrations according to weekly consumption levels of food groups

Chapitre 4

Table 4.1. Pyrethroid pesticide metabolites and their parent pesticide compounds.

Table 4.2. Descriptive characteristics of participants in the study sample

Table 4.3. Descriptive statistics on concentrations of urinary pyrethroid metabolites of the entire sample, and for boys and girls separately; concentrations are standardized for specific gravity (MIREC CD-Plus Study, 2013 – 2015)

Table 4.4. Associations between urinary concentrations of pyrethroid metabolites and scores on the WPPSI-III and BRIEF-P in boys and in girls. Beta estimates are for a doubling in metabolite concentration, after adjusting for covariates (child age, maternal education, household income, study centre, and HOME score)

Table 4.5. Associations between urinary concentrations of pyrethroid metabolites and scores on the BASC-2 and SRS-2 in boys and in girls. Beta estimates are for a doubling in metabolite concentration, after adjusting for covariates (child age, maternal education, household income, study centre, and HOME score)

Table S4.1. Descriptive statistics for concentrations of urinary pyrethroid metabolites of all children in biomonitoring visit follow-up of MIREC-CD plus study; concentrations are standardized for specific gravity (MIREC CD-Plus Study, 2013 – 2015)

Table S4.2. Pearson correlation coefficients between log-transformed pyrethroid metabolites (r, p-value and n); concentrations are standardized for specific gravity

Chapitre 5

Tableau 5.1. Caractéristiques des études examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue (n = 42).

Tableau 5.2. Caractéristiques, outils et méthodes des études observationnelles (n = 33) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue

Tableau 5.3. Caractéristiques, outils et méthodes des études d'intervention (n = 9) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue

Tableau S5.1. Synthèse des études observationnelles (n = 33) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue

Tableau S5.2. Synthèse des études d'intervention (n = 9) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue.

Chapitre 6

Tableau 6.1. Titre, objectifs et résumés des principaux résultats des trois articles

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1.1. Représentation de la structure chimique des pyréthrinés.

Figure 1.2. Représentations de quelques pyréthriinoïdes de type 1 et 2.

Figure 1.3. Évolution des ventes du groupe chimique pyréthriinoïdes et pyréthrinés au Canada de 2016 à 2022.

Figure 1.4. Évolution des concentrations urinaires des métabolites des pyréthriinoïdes mesurés au cours cycles 1,2, 5 et 6 de l'ECMS, soit de 2009 à 2019.

Chapitre 2

Figure 2.1. Structure de MIREC-CD Plus

Chapitre 3

Figure 3.1: Médianes (et P25-P75) des concentrations urinaires de \sum DCCA et \sum PYR dans l'échantillon d'étude en fonction des caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques, de conditions de logement, et de contexte de collecte des échantillons urinaires.

Figure 3.2: Médianes (et P25-P75) des concentrations urinaires de \sum DCCA et \sum PYR en fonction des fréquences de consommation alimentaire des enfants de l'échantillon d'étude.

Figure S3.1. Flow diagram of the study sample selection.

Chapitre 4

Figure 4.1: Regression summary bubble plot for log₂ transformed pyrethroid metabolites and neurodevelopmental outcomes.

Figure S4.1. Directed acyclic graph depicting the association between potential confounders, pyrethroids exposure measured in children urine, and neurodevelopmental outcomes

Chapitre 5

Figure 5.1. Diagramme de flux de la sélection des études

Liste des sigles et abréviations

ACIA : Agence canadienne d'inspection des aliments

ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder

3-PBA: Acide 3-phénoxybenzoïque

4-F-3-PBA: Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque ADN Acide désoxyribonucléique

ARLA : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

BASC-2: Behavior Assessment System for Children-2

BRIEF-P: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version

BSI: Behavioral Symptoms Index

CASRN: Chemical Abstracts Service Registry Number

CDCA: Acide chrysanthémum carboxylique

CDR: Centre des données de recherche.

CEM: Centre d'examens mobiles

CHMS: Canadian Health Measures Survey

CIQQS: Centre interuniversitaire québécois de statistiques sociales

DAG: Directed acyclic graph

DBCA: Acide cis-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique

DCCA: Acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

ECMS: Enquête canadienne sur les mesures de la santé

EFSA: European Food Safety Authority,

FFQ: Food Frequency Questionnaire

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GC/MS : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

HOME: Home Observation for the Measurement of the Environment Inventory

IQ : Intelligence Quotient

JBI : Joanna Briggs Institute

LC/MS/MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

LMR: Limite maximale de résidus dans les aliments

LD: Limite de détection

LOD: Limit of detection

MAPAQ : Ministère de l'agriculture, pêche et alimentation du Québec

MELCCFP : Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques, de la Faune et des Parcs du Québec

MIREC: Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals

MIREC-CD Plus: Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals Child Development Plus

MG: Moyenne géométrique (ou GM en anglais)

NHANES: National Health And Nutrition Examination Survey

OP: Organophosphorés

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

PRISMA-ScR: (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)

QI: Quotient intellectuel

ROS: Regression on Order Statistics

SRS-2: Social Responsiveness Scale-2

SQFFQ : Semi quantitative Food Frequency Questionnaire

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité.

US. EPA: U.S. Environmental Protection Agency

VGSC: Canaux sodiques voltage-dépendants

VGCC: Canaux calciques voltage-dépendants

WPPSI-III: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – 3rd Edition

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma gratitude envers les personnes et les institutions qui ont rendu ce projet possible et qui ont soutenu mon cheminement à chaque étape.

Ma plus profonde gratitude est adressée à ma directrice de recherche, la Dre Maryse Bouchard, qui a su faire preuve d'une patience et d'une expertise remarquables tout au long de cette aventure. Étant mon mentor depuis mes études de maîtrise, son accompagnement précieux, sa rigueur scientifique et son soutien inébranlable ont été des éléments fondamentaux pour la réalisation de ce travail. Sa capacité à questionner, à challenger mes idées, et à m'encourager à repousser mes limites intellectuelles a été essentielle pour mon développement personnel et académique.

J'adresse des remerciements chaleureux à ma famille dont l'incroyable soutien a été indispensable m'amener aussi loin. Je tiens donc particulièrement à citer mes chers parents Macaire et Christine, mes frères et sœurs de la famille Ntantu, Kisu et Basika, et ma tendre Christelle, dont la constance, l'amour et les sacrifices ont été une source inépuisable de motivation.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance envers les institutions ayant contribué à la réalisation de ce travail en mettant à disposition un environnement favorable et des ressources essentielles. Donc un merci tout particulier au Département de Santé Environnementale et Santé au Travail (DSEST), au centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et la fondation Sainte Justine, et au programme des Bourses de la reine Elizabeth II (BRE) pour leur précieux soutien. Je tiens aussi à mentionner l'institut national de la recherche scientifique (INRS) et la Dre Raphaëlle Teyseire avec laquelle j'ai particulièrement collaboré, le Centre Hospitalier Mère et Enfants Monkole et l'ISSI Monkole, ainsi que l'École de santé publique de l'Université de Kinshasa, mon institution de rattachement, pour les ressources et les conseils avisés qui ont grandement contribué à enrichir mes réflexions et mes analyses.

Un immense merci également à mes amis et proches à Montréal, particulièrement mon frère Ali Ben Kapeta et sa famille, notre GRIN de Montréal, et la grande communauté des anciens du collège Boboto de Kinshasa représentée à Montréal par mes amis Guelord Nieki, Steve Ntambwe, Thierry Manga et Érick Kabongo. Vos conseils, vos éclats de rire et vos conversations de tous les jours ont permis de maintenir un équilibre indispensable à ma santé mentale pour traverser les hauts et les

bas de ce projet. Un merci spécial à la Mère protectrice dont la figure de bonté et de sagesse m'a guidé dans les moments les plus difficiles. Merci à tous ceux et celles qui, de près ou de loin, ont contribué à faire de ce projet une réalité. Chacun d'entre vous a laissé une empreinte indélébile sur mon parcours, et je vous en serai éternellement reconnaissant.

Chapitre 1. Introduction

1.1. Problématique

Les pesticides constituent un groupe de substances chimiques largement utilisées à travers le monde afin de contrôler une diversité de nuisibles en agriculture, dans les espaces publics et dans l'espace domestique. Parmi eux, les pyréthriinoïdes occupent une place grandissante (Stellman & Stellman, 2019). Issus de la synthèse chimique de composés naturels présents dans les fleurs de chrysanthème, ces pesticides se sont imposés comme une alternative aux organophosphorés et aux carbamates, du fait de leur profil toxicologique jugé plus favorable pour l'être humain (Hodoşan et al. 2023). Leur usage s'est considérablement accru au cours des dernières décennies, porté par les avancées de l'industrie chimique permettant d'obtenir des produits plus performants à moindre coût (Stellman, 2019). Ils figurent aujourd'hui parmi les insecticides les plus couramment employés à l'échelle mondiale, notamment dans des pays comme le Canada (Matsuo, 2019 ; ARLA 2022). Leurs applications sont variées, tant dans les pratiques agricoles que dans les formulations domestiques (Hodoşan et al. 2023). Cette omniprésence se traduit par une exposition quasi généralisée de la population, documentée à la fois dans les enquêtes de biosurveillance (Andersen et al., 2022a) et dans les mesures environnementales (Tang et al., 2018).

Bien que les pyréthriinoïdes aient initialement été considérés comme relativement sûrs, des données scientifiques accumulées au cours de dernières années viennent progressivement nuancer cette perception (Burns & Pastoor, 2018). En effet, leur mode d'action repose sur des mécanismes visant l'altération de la transmission nerveuse chez les insectes, via la perturbation des canaux ioniques voltage-dépendants, qui ne sont pas strictement spécifiques aux invertébrés. Ils peuvent donc également affecter le fonctionnement neurobiologique des vertébrés, y compris celui de l'être humain (Abreu-Villaça & Levin, 2016). Les études toxicologiques et épidémiologiques suggèrent que l'exposition aux pyréthriinoïdes pourrait avoir des effets délétères sur le développement neurologique (Elser et al., 2022), le système endocrinien (Castiello & Freire, 2021), le système immunitaire (Costa et al., 2013), ainsi que des effets cancérigènes (Malagoli et al., 2016). Ces préoccupations sont particulièrement vives en ce qui concerne les enfants, dont l'immaturation biologique accroît la sensibilité aux agents neurotoxiques, et dont les comportements (exploration tactile au sol, ingestion proportionnellement plus élevée de

nourriture par kilogramme de poids corporel) augmentent le risque d'exposition (Ferguson et al., 2017).

Dans les pays industrialisés, les données de biosurveillance révèlent que les enfants présentent fréquemment des concentrations urinaires de métabolites des pyréthrinoïdes supérieures à celles observées chez les adultes (Govarts et al, 2023 ; Santé Canada, 2021). Plusieurs facteurs sont avancés pour expliquer cette tendance, notamment les spécificités physiologiques des enfants, les caractéristiques des environnements résidentiels et scolaires, ainsi que des habitudes alimentaires distinctes. Toutefois, les déterminants précis de cette exposition demeurent encore insuffisamment élucidés. Les études disponibles sont relativement éparées et se concentrent majoritairement sur des contextes géographiques ciblés, principalement aux États-Unis et en Europe (Burns & Pastoor, 2018 ; Saillenfait et al., 2015). Or, les différences en matière de modes de vie, de pratiques agricoles et de réglementation soulignent la nécessité d'analyses plus contextualisées. Cela est particulièrement vrai dans le cas du Canada, où les conditions climatiques, les comportements de consommation et le cadre réglementaire en matière de pesticides présentent des spécificités importantes.

L'alimentation est fréquemment identifiée comme une voie d'exposition majeure aux pyréthrinoïdes. Les résidus de ces pesticides présents sur les fruits, les légumes et d'autres denrées alimentaires représentent une source de contact diffuse, mais continue, pour l'ensemble de la population (Tudi et al., 2022). Plusieurs études ont mis en évidence une association entre la consommation alimentaire et les concentrations urinaires de métabolites de pyréthrinoïdes (Li et al., 2022 ; Morgan & Jones, 2013). Toutefois, les résultats demeurent hétérogènes et des incertitudes méthodologiques subsistent, liées notamment à la représentativité des échantillons biologiques ponctuels (Barr et al., 2005), aux biais inhérents aux questionnaires alimentaires (Kipnis et al., 2003), ou encore au manque d'études longitudinales permettant de mieux saisir les dynamiques d'exposition dans le temps (Attfield et al., 2014). Ces limites contribuent à entretenir une incertitude quant à l'importance relative des différentes sources d'exposition, entravant ainsi l'élaboration de recommandations robustes et précises pour la santé publique (Lioy & Smith, 2013).

Au-delà des questions d'exposition, les effets potentiels des pyréthrinoïdes sur la santé suscitent un intérêt croissant, en particulier concernant le développement cognitif et comportemental des enfants (Andersen et al., 2022b). Plusieurs études suggèrent que ces substances pourraient interférer avec les trajectoires neurodéveloppementales précoces (Oulhote & Bouchard, 2013; Shelton et al., 2014; Wang et al., 2016). Toutefois, les résultats demeurent souvent contradictoires, en partie en raison de la taille restreinte des échantillons, de la variabilité des outils d'évaluation utilisés, et de la difficulté à isoler les effets propres aux pyréthrinoïdes dans un contexte d'expositions multiples (Burns & Pastoor, 2018). Par ailleurs, certaines données mettent en évidence des différences d'effets selon le sexe de l'enfant, soulignant la nécessité d'analyses attentives aux disparités biologiques. Malgré ces incertitudes, l'accumulation d'indices concordants justifie la poursuite des recherches afin de mieux caractériser les risques et d'éclairer les décisions en matière de santé publique (U.S. EPA, 2019b).

Dans ce contexte, l'étude des expositions aux pesticides pyréthrinoïdes chez les enfants, ainsi que de leurs effets sur le développement, constitue un enjeu scientifique et sociétal de premier plan. D'une part, il est essentiel de mieux comprendre les déterminants de cette exposition afin d'identifier les groupes les plus vulnérables et de cibler efficacement les actions de prévention. D'autre part, il importe de clarifier le rôle spécifique de l'alimentation comme voie d'exposition, dans un contexte où les aliments frais occupent une place centrale dans les recommandations nutritionnelles. Enfin, l'analyse des liens entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et le développement cognitif et comportemental des enfants apparaît cruciale pour anticiper les conséquences à long terme de ces expositions précoces. Dans cette perspective, le recours à des approches intégrées, combinant des données de biosurveillance, des informations sociodémographiques, des indicateurs d'habitudes alimentaires et des mesures du développement de l'enfant, s'imposent comme une méthode pertinente pour combler les lacunes actuelles et produire des connaissances solides à l'appui des décisions en santé publique. Ce projet doctoral vise ainsi à mieux cerner les déterminants de l'exposition aux pyréthrinoïdes chez les enfants canadiens ainsi que ses liens avec le neurodéveloppement, et contribuer à renforcer les connaissances sur l'examen de l'influence de l'alimentation dans cette exposition.

1.2. Historique et dynamique d'usage des pyréthrinoïdes

1.2.1. Développement de la structure chimique des pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes sont des pesticides dérivés des pyréthrines naturelles extraites de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (fleurs de chrysanthèmes). Les pyréthrines possèdent une structure chimique commune composée d'un fragment d'acide cyclopropane-carboxylique et d'un fragment d'alcool cyclopenténolone (Figure 1.1). Utilisées depuis l'antiquité, elles étaient efficaces contre les moustiques, mais sensibles à la lumière et à la chaleur (Matsuo, 2019).

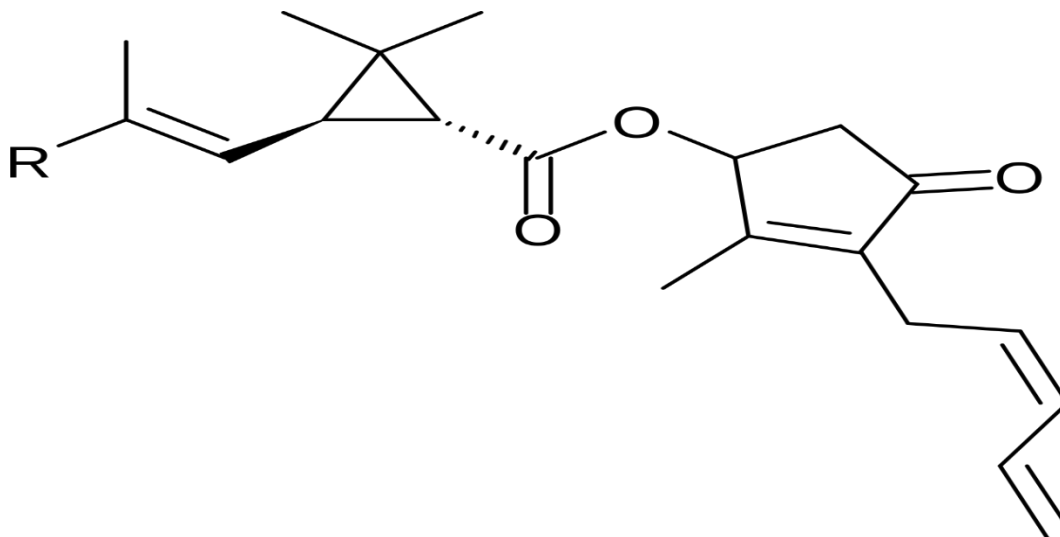


Figure 1.1. Structure chimique des pyréthrines. (Source: Creative Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pyrethroid_structure.png. Domaine public.)

Des modifications chimiques ont permis le développement des pyréthrinoïdes actuels (Ruberti, 2024). Parmi ces transformations, les principales sont :

- Le remplacement du cycle cyclopenténolone par des structures hétérocycliques, comme le groupe 3-phénoxybenzyle (ex. : perméthrine).
- La substitution de certains groupes méthyle par du chlore ou du brome pour accroître la photostabilité (ex. : perméthrine, deltaméthrine).
- L'ajout d'un substituant alpha-cyano au groupe alcool 3-phénoxybenzyle pour renforcer les propriétés insecticides (ex. : deltaméthrine, cyperméthrine, cyfluthrine)

Les premiers pyréthriinoïdes synthétiques, produits en 1972, présentent une activité insecticide prolongée, une meilleure résistance à la lumière, une action rapide et une toxicité plus faible pour l'homme par rapport aux organophosphorés (Ujihara, 2019). Ils sont moins persistants dans l'environnement comparés à d'autres pesticides comme le Dichloro-Diphenyl-Trichloroéthane (DDT), et considérés comme relativement plus sûrs car ils sont rapidement métabolisés dans l'organisme puis éliminés. Leur demi-vie biologique est estimée entre quelques heures et 48 heures pour la plupart des composés (Lehmler et al., 2020), même si certaines substances, comme la deltaméthrine ou la cyfluthrine, peuvent présenter une demi-vie légèrement plus longue, atteignant jusqu'à 2 à 3 jours dans certains cas particuliers (Leng et al., 1997). Présentement, les pyréthriinoïdes sont classés en deux types selon la présence d'un groupement nitrile en position C α (Figure 1.2) :

- Type 1 : sans nitrile en C α .
- Type 2 : avec nitrile en C α , conférant une plus grande photostabilité (Ahamad & Kumar, 2023).

1.2.2. Expansion et domaines d'utilisation des pyréthriinoïdes

Les pyréthrines synthétiques ou pyréthriinoïdes comptent actuellement parmi les pesticides les plus utilisés pour des applications variées couvrant à la fois des domaines agricoles et résidentiels (Stellman, 2019). La commercialisation et l'usage de ces produits ont connu une explosion mondiale dans les années 1980, suite à l'obtention progressive des pyréthriinoïdes plus puissantes et plus stables à une utilisation extérieure, l'efficacité de ces composés et leur faible coût de fabrication (Palmquist, 2012), ainsi que la restriction d'autres classes d'insecticides tels que les organophosphorés (Hodoşan et al., 2023). Entre 2009 et 2015, les pyréthriinoïdes constituaient l'un des principes actifs de pesticides les plus utilisés sur le plan mondial. En 2015, ils représentaient plus de 80 % des insecticides utilisés dans les campagnes de lutte antivectorielles, et 17 % des ceux utilisés en agriculture (Matsuo, 2019; Stellman, 2019). Actuellement, ils sont employés en agriculture pour le traitement des cultures et en milieu résidentiel pour la désinsectisation et la protection du bois. Ils sont aussi utilisés en médecine humaine pour le traitement des poux, dans les soins vétérinaires pour la protection animale contre les puces et tiques, ainsi qu'en santé publique

dans la lutte contre les vecteurs des maladies infectieuses et l'imprégnation des moustiquaires dans des zones de forte prévalence au paludisme (Chrustek et al., 2018; Gleave et al., 2021).

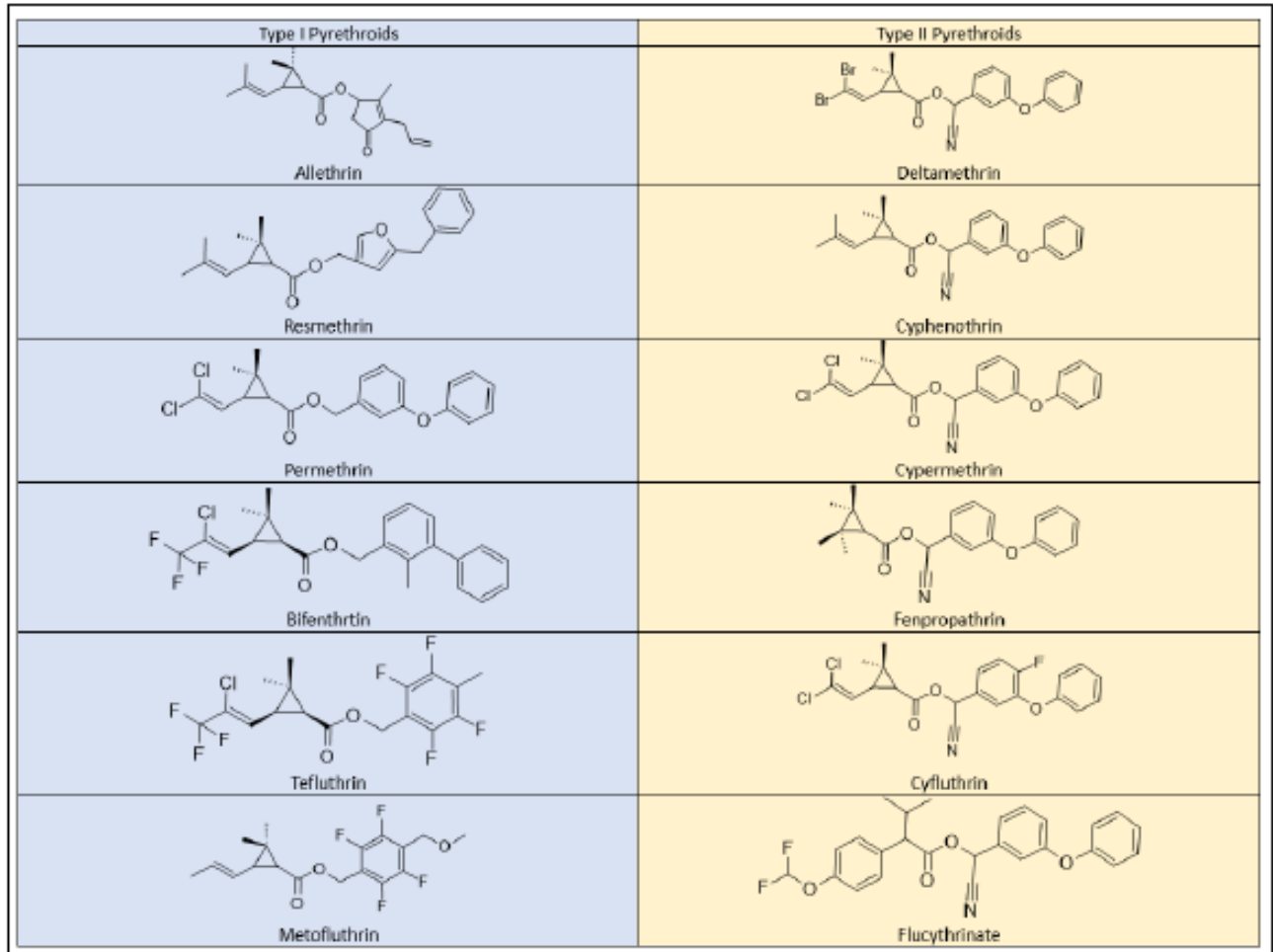


Figure 1.2. Représentations de quelques pyréthrinoïdes de type 1 et 2 (source : Hodoşan et al., 2023. Pyrethrins and Pyrethroids: A comprehensive review of natural occurring compounds and their synthetic derivatives. Plants (Basel). 2023 Nov 29;12(23); doi: 10.3390/plants12234022. Licence CC-BY 4.0)

1.3. Déterminants de la sensibilité infantile à l'exposition aux pyréthrinoïdes

1.3.1. Propriétés physico-chimiques des pyréthrinoïdes

Les propriétés physico-chimiques des pyréthrinoïdes influencent directement l'exposition des enfants à ces substances et expliquent leur vulnérabilité particulièrement élevée. Parmi celles-ci, on peut citer :

1. Lipophilie élevée et faible solubilité dans l'eau

Les pyréthriinoïdes possèdent de longues chaînes carbonées non polaires, des cycles aromatiques et des groupes fonctionnels esters ou éthers (figures 1.1 et 1.3), conférant une forte affinité pour les lipides (Hodoşan et al., 2023). Cette lipophilie favorise l'absorption cutanée, la distribution dans les tissus adipeux, le passage à travers la barrière hémato-encéphalique immature, et l'accumulation potentielle dans le système nerveux en développement. Elle contribue également à la persistance sur les surfaces et objets, augmentant l'exposition par ingestion de particules ou inhalation.

2. Stabilité relative à la lumière

Certains pyréthriinoïdes, comme la perméthrine ou la deltaméthrine, présentent une photostabilité importante, particulièrement en intérieur. Cette propriété favorise leur présence prolongée sur les sols, textiles et surfaces domestiques, entraînant une exposition chronique par contact cutané, ingestion ou inhalation (Hodoşan et al., 2023).

3. Volatilité modérée

La masse moléculaire élevée (entre 300 et 500 g/mol), et les structures rigides des pyréthriinoïdes limitent leur évaporation. Toutefois, certains, comme la tétraméthrine, peuvent se volatiliser lentement, et les formulations en aérosol permettent une diffusion contrôlée dans l'air (Hodoşan et al., 2023). Les enfants, jouant au sol ou dans des espaces clos, sont donc exposés par inhalation à ces particules et aérosols.

1.3.2. Caractéristiques spécifiques des enfants

La pharmacocinétique des pyréthriinoïdes est modulée chez l'enfant par plusieurs facteurs physiologiques et comportementaux, augmentant leur sensibilité :

- Absorption cutanée et digestive : La peau des nourrissons est plus fine et perméable, et la perméabilité intestinale est plus élevée avec un pH gastrique moins acide. La surface corporelle relative plus grande augmente la dose absorbée par kg de poids corporel.

- Exposition respiratoire accrue : Le taux de ventilation relatif plus élevé chez les enfants augmente l'inhalation de microparticules présentes dans l'air intérieur.
- Distribution corporelle : Le pourcentage élevé d'eau corporelle et de graisses modifie la distribution plasmatique et favorise l'accumulation dans le système nerveux, le foie et les tissus adipeux.
- Métabolisme immature : Les enzymes de détoxification, telles que les carboxylestérases et les cytochromes P450, sont moins actives, retardant la dégradation des pyréthriinoïdes. La faible concentration d'albumine entraîne une plus grande fraction libre dans le plasma (Sethi et al., 2016).
- Élimination réduite : L'immaturation du foie et des reins ralentit la métabolisation et l'élimination, principalement urinaire.
- Comportements mains-bouche : Les enfants ingèrent plus fréquemment des particules présentes sur les surfaces et les sols, augmentant l'exposition orale.

Les propriétés physico-chimiques des pyréthriinoïdes, combinées à ces caractéristiques infantiles, expliquent une exposition plus élevée et prolongée chez les enfants. La demi-vie des pyréthriinoïdes peut donc être allongée dans cette population, rendant les effets potentiels d'une exposition chronique plus préoccupants.

1.4. Biosurveillance et biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes

La biosurveillance consiste à mesurer, dans des matrices biologiques accessibles (urines, cheveux, lait maternel, etc.), les concentrations de composés chimiques ou de leurs métabolites, utilisés comme biomarqueurs d'exposition. La mesure des métabolites urinaires des pesticides pyréthriinoïdes est actuellement la méthode la plus utilisée pour évaluer l'exposition à ces substances (Lehmler et al., 2022). Comparée à d'autres approches, elle présente plusieurs avantages majeurs dont celle d'intégrer l'ensemble des voies d'exposition (ingestion, inhalation, contact cutané), de permettre la détection de très faibles concentrations de biomarqueurs, et de renseigner sur les variations temporelles de l'exposition au sein des différentes catégories de population (Yusa et al., 2015). Elle constitue ainsi un outil fiable pour estimer les doses réellement absorbées, un point pour

lequel l'évaluation fondée sur les mesures environnementales ou les taux de contact demeure plus approximative (Tarazona et al., 2022).

Les composés parents des pyréthrinoïdes (non métabolisés) sont rarement détectés dans le sang, car ils sont rapidement transformés après absorption. Ce métabolisme implique une hydrolyse des liaisons esters par des estérases, une oxydation par les cytochromes P450 pour faciliter la conjugaison ultérieure, et une glucuronidation ou sulfoconjugaison, augmentant leur solubilité et favorisant leur excrétion (Ruberti, 2024). Ces transformations aboutissent à une élimination urinaire sous forme de conjugués sulfates et glucuronides (Sá et al., 2020). Les métabolites urinaires constituent donc les biomarqueurs de choix pour l'évaluation de l'exposition aux pyréthrinoïdes. Les analyses de ces métabolites reposent sur des méthodes sensibles et spécifiques, qui sont principalement la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS), et la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS) (Yusa et al., 2015). Ces biomarqueurs sont utilisés pour surveiller l'exposition aiguë (ou à court terme) chez les travailleurs manipulant ces produits, ou l'exposition chronique de la population générale, non exposée professionnellement. Les métabolites des pyréthrinoïdes les plus communément utilisées comme biomarqueurs d'exposition sont :

- 3-BPA (acide 3-phénoxybenzoïque), métabolite générique de la plupart des pyréthrinoïdes (exceptées la cyfluthrine et la bifenthrine)
- 4-F-3-PBA (acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque) produit notamment par la cyfluthrine
- Cis-DCCA [acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique], qui avec le trans-DCCA, est un isomère du DCCA
- Trans-DCCA [acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique],
- Cis-DBCA [acide cis-3-(2,2-dibromovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique], produit notamment par la deltaméthrine
- CDCA (acide chrysanthémum carboxylique), métabolite des pyréthrines naturelles (pyréthrine I et II, jasmoline I et II, cinérine I et II)

- CFCA [acide 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique], produit notamment par la bifenthrine, la gamma-cyhalothrine et la téfluthrine

1.5. Toxicité neurodéveloppementale des pyréthriinoïdes

1.5.1. Processus du neurodéveloppement

Le neurodéveloppement correspond à l'ensemble des processus cellulaires, moléculaires et physiologiques qui orchestrent la mise en place, la maturation et la fonctionnalité du système nerveux central et périphérique. Il s'amorce très tôt au cours du développement embryonnaire, avec la neurulation et la mise en place des structures primitives du système nerveux central et de la moelle épinière, puis se poursuit tout au long de la période prénatale et postnatale. Cette progression implique une succession d'étapes hautement régulées, notamment la prolifération et la différenciation des progéniteurs neuraux, la migration neuronale, l'établissement des réseaux synaptiques (synaptogenèse), l'élagage synaptique et la myélinisation (Belmonte-Mateos & Pujades, 2022). Ces processus reposent sur une intégration fine de signaux neurochimiques (neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs, modulation avec le GABA et le glutamate), moléculaires (expression génique, facteurs de transcription, voies de signalisation intracellulaires) et endocriniens (hormones thyroïdiennes essentielles à la myélinisation et à la migration neuronale).

La vulnérabilité du système nerveux en développement découle à la fois de la rapidité de ces processus, de leur interdépendance et des fenêtres critiques durant lesquelles une perturbation même transitoire peut entraîner des altérations durables des circuits neuronaux. Une interférence exogène, incluant l'exposition à des contaminants environnementaux tels que les pesticides pyréthriinoïdes, peut perturber divers mécanismes neurodéveloppementaux : modulation des récepteurs ioniques (notamment sodiques), perturbation des neurotransmetteurs, stress oxydatif, altérations hormonales, ou encore dérégulation des voies de signalisation impliquées dans la plasticité synaptique (Grandjean & Landrigan, 2014). Lorsqu'elles surviennent pendant la gestation, la petite enfance ou la période préscolaire (stades caractérisés par une neurogenèse active et une forte plasticité), ces perturbations peuvent contribuer à l'émergence de déficits cognitifs, comportementaux ou socioémotionnels (Knudsen, 2004).

1.5.2. Mécanismes d'action des pyréthriinoïdes dans les altérations neurodéveloppementales

Les pyréthriinoïdes exercent une action principalement neurotoxique. Ils ciblent des protéines clés des membranes neuronales, notamment les canaux ioniques voltage-dépendants, et modifient leur fonctionnement, perturbant ainsi la transmission de l'influx nerveux (Wolansky & Tornero-Velez, 2013). Le bon fonctionnement de ces canaux est crucial pour la formation des circuits neuronaux, la plasticité synaptique (base de l'apprentissage et de l'adaptation cérébrale) et le développement cognitif. L'exposition chronique à ces composés durant les périodes critiques peut donc entraîner des altérations durables du développement cérébral. D'autres mécanismes, tels que la perturbation des neurotransmetteurs, le stress oxydatif, l'inflammation ou les effets endocriniens, peuvent interagir et amplifier cette toxicité.

1. Action des pyréthriinoïdes sur les canaux ioniques et les neurotransmetteurs

a) Canaux sodiques voltage-dépendants : L'altération de ces canaux constitue le principal mécanisme d'action des pyréthriinoïdes. Lors de la stimulation neuronale, ces canaux permettent l'entrée du sodium (Na^+) dans la cellule, générant le potentiel d'action avant de se refermer rapidement. Les pyréthriinoïdes retardent cette fermeture, maintenant les canaux ouverts plus longtemps et provoquant une entrée excessive de Na^+ . Cette hyperexcitabilité perturbe la conduction nerveuse et la communication entre neurones. Bien que les pyréthriinoïdes aient été conçus pour cibler spécifiquement les neurones des insectes, des similitudes dans la structure des canaux sodiques expliquent leur neurotoxicité potentielle chez l'humain (Abreu-Villaca & Levin, 2017). Leur action prolongée sur ces canaux, particulièrement sensibles au cours du développement néonatal, peut altérer la formation et la fonction des circuits neuronaux (Soderlund, 2012).

b) Canaux calciques et potassiques : Certains pyréthriinoïdes agissent sur les canaux calciques voltage-dépendants, augmentant la libération des neurotransmetteurs, ou sur les canaux potassiques (K^+), modifiant la repolarisation neuronale. Ces canaux évoluent avec l'âge ; leur perturbation durant les périodes de changement peut donc avoir des effets durables sur la maturation neuronale (Soderlund, 2012).

c) Canaux chlorure (Cl^-) liés récepteur du GABA (acide gamma-aminobutyrique) : Le GABA, neurotransmetteur inhibiteur, induit normalement une entrée de Cl^- dans le neurone, entraînant son inhibition. Les pyréthriinoïdes de type II bloquent ces récepteurs, provoquant une désinhibition neuronale et un déséquilibre du processus excitation/inhibition qui est essentiel au développement cortical. Certaines études rapportent également des modifications de la libération ou de la capture de neurotransmetteurs tels que la dopamine et la sérotonine, pouvant conduire à des altérations épigénétiques ou structurelles des synapses dopaminergiques et sérotoninergiques (Soderlund, 2012).

2. Actions extraneuronales des pyréthriinoïdes

En plus des effets directs sur les neurones, des perturbations d'autres systèmes biologiques provoqués par les pyréthriinoïdes contribuent à leur toxicité neurodéveloppementale (Mohammadi et al., 2019) :

- Perturbations endocriniennes : modulation des niveaux d'hormones thyroïdiennes, d'hormone stimulant la thyroïde (TSH) et d'hormones sexuelles (testostérone, œstrogènes). Les hormones thyroïdiennes, essentielles au développement cérébral fœtal, dépendent entièrement des apports maternels au premier trimestre. Des variations, même légères, peuvent affecter la formation cérébrale (Jansen et al., 2019). Des études ont associé le métabolite 3-PBA à une diminution des hormones thyroïdiennes maternelles et à une élévation de la TSH néonatale (Hu et al., 2019 ; Chevrier et al., 2019).
- Stress oxydatif : production accrue de radicaux libres, dommages à l'ADN, inflammation et atteinte des tissus en développement (système nerveux, foie, etc.)
- Inflammation systémique : activation de cytokines pro-inflammatoires affectant potentiellement le système nerveux.
- Altération des barrières biologiques : perturbation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, facilitant la pénétration de substances toxiques dans le système nerveux central.

1.6. Biosurveillance de l'exposition aux pyréthriinoïdes et risques neurodéveloppementaux des pyréthriinoïdes

1.6.1. Évaluation des troubles du neurodéveloppement en épidémiologie

Les perturbations neurodéveloppementales d'une exposition aux pyréthriinoïdes peuvent apparaître sous forme de troubles du neurodéveloppement (Chance, 2001). Ces troubles peuvent concerner des fonctions neurologiques, cognitives, sociales et comportementales. Les manifestations peuvent donc être variables : difficultés motrices, retards cognitifs, troubles de l'attention, anomalies émotionnelles ou comportements atypiques (tics, mouvements stéréotypés). Ces effets, souvent subtils, peuvent avoir des conséquences durables sur le développement global de l'enfant.

Certains troubles du neurodéveloppement apparaissent dès la naissance, tandis que d'autres se manifestent plus tard durant l'enfance. Avant leur expression clinique, ils peuvent rester subtils et nécessitent des tests psychométriques standardisés pour être détectés (Grandjean & Landrigan, 2014). Ces tests permettent d'évaluer différents aspects du développement cérébral (fonctions cognitives, motrices et comportementales) au moyen de mesures structurées et comparables entre enfants (Bowler & Lezak, 2015) (Tableau 1.1). Ils sont essentiels pour repérer précocement les effets d'expositions environnementales comme celles aux pyréthriinoïdes, en quantifier l'impact et suivre l'évolution des troubles au fil du temps (Reed et al., 2023). Parmi les tests les plus utilisés figurent :

- Les échelles de Wechsler (WISC, WPPSI) pour l'intelligence et le raisonnement,
- Les *Bayley Scales of Infant Development* (BSID) pour le développement global du nourrisson,
- Le *Conners' Parents Rating Scales* (CPRS) et le *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) pour les troubles du comportement et de l'autisme,
- Ou encore le *Denver Developmental Screening Test* (DDST) pour la motricité, le langage et l'adaptation sociale.

Chez les enfants, ces outils sont particulièrement précieux pour la prévention en santé publique, car ils permettent de détecter précocement des effets subtils et d'adapter les

interventions. Chez l'adulte, les effets sont souvent plus difficiles à détecter ou plus souvent masqués par des phénomènes tels que d'autres affections ou le vieillissement.

Tableau 1.1. Exemples des tests utilisés pour l'évaluation du neurodéveloppement

Dénomination du test (Abréviation)	Domaine du neurodéveloppement évalué	Intervalle d'âge
1. Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)	Fonctions cognitives générales (intelligence, raisonnement)	6 à 16 ans
2. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)	Intelligence et fonctions cognitives dans la petite enfance	2,5 à 7 ans
3. Peabody Developmental Motor Scales (PDMS)	Motricité globale et fine	0 à 6 ans
4. McCarthy Scales of Children's Abilities (MSEL)	Intelligence, langage, coordination et comportements	2,5 à 8,5 ans
5. Behavioural Assessment and Research System (BARS)	Comportement, fonctionnement psychologique	
6. Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID)	Développement cognitif, moteur, social et communication	1 à 42 mois
7. Development Screen Test (DST)	Compréhension, Mémoire, comportements sociaux	0 à 5 ans
8. Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC)	Comportement (TDAH)	6 à 18 ans
9. Childhood Autism Rating Scale (CARS)	Comportement, interaction sociale, symptômes autistiques	2 à 12 ans
10. Conners' Parents Rating Scales (CPRS)	Comportement (TDAH, impulsivité, hyperactivité)	3 à 18 ans
11. Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS-II)	Comportement adaptatif, compétences sociales et pratiques	0 à 18 ans
12. Denver Developmental Screening Test (DDST)	Développement moteur, langage, social, adaptatif	0 à 6 ans
13. Pediatric Evaluation of Attention and Cognitive Health (PEACH)	Attention, mémoire de travail, fonctions exécutives	6 à 16 ans
14. MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (MBCDI)	Développement du langage	8 mois à 3 ans
15. Brigance Screens	Développement cognitif, langage, comportement, motricité	0 à 7 ans
16. Parents' Evaluation of Developmental Status (PEDS)	Comportement, développement social et cognitif	0 à 8 ans
17. Adaptive Behavior Assessment System (ABAS)	Comportement adaptatif, capacités de vie quotidienne	0 à 89 ans
18. Gilliam Autism Rating Scale (GARS)	Comportement, interaction sociale, symptômes autistiques	3 à 22 ans

Dénomination du test (Abréviation)	Domaine du neurodéveloppement évalué	Intervalle d'âge
19. Test of Variables of Attention (TOVA)	Attention, impulsivité, vitesse de traitement	4 ans et plus
20. Bender-Gestalt Visual Motor Test	Perception visuo-spatiale, coordination motrice	4 à 18 ans
21. Child Behavior Checklist (CBCL)	Comportement, émotions, troubles comportementaux et sociaux	1,5 à 18 ans
22. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)	Diagnostic du trouble du spectre de l'autisme	1 an et plus
23. A Neuropsychological Assessment Battery for Children (NEPSY-II)	Fonctions cognitives et sociales (attention, mémoire, langage)	3 à 16 ans
24. Kaufman Assessment Battery for Children (KABC)	Intelligence, mémoire, capacités cognitives visuo-spatiales	3 à 18 ans
25. Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)	Fonctions exécutives (inhibition, flexibilité cognitive, mémoire de travail)	5 à 18 ans
26. Ages and Stages Questionnaires (ASQ)	Développement social, motricité, langage et cognition	1 mois à 5,5 ans
27. Korean ADHD Rating Scale (K-ARS)	Comportement (TDAH)	6 à 17 ans
28. McCarthy Scales of Children's Abilities (MCSA)	Intelligence générale, mémoire, motricité, langage	2,5 à 8,5 ans
29. Motor-Free Visual Perception Test (MVPT-4)	Perception visuelle et coordination motrice	4 ans et plus
30. Test of Early Language Development (TELD-3)	Langage réceptif et expressif	2 à 7 ans
31. Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)	Bien-être émotionnel, comportement social	3 à 17 ans
32. Psychoeducational Profile (PEP-3)	Comportement, compétences sociales et développement cognitif	2 à 7 ans
33. Social Responsiveness Scale (SRS-2)	Comportement social, capacité à interagir et s'adapter	2,5 à 18 ans
34. Behavior Assessment System for Children (BASC)	Comportement, émotions, compétences sociales, troubles comportementaux	2 à 25 ans
35. Child Neuropsychological Assessment (CNA)	Fonctions cognitives, émotionnelles et comportementales	3 à 18 ans

Des références bibliographiques, pour chacun des tests selon la numérotation dans le tableau, peuvent être retrouvées dans l'annexe 1

1.6.2. Études sur les risques neurodéveloppementaux des pyréthriinoïdes

Depuis deux décennies, plusieurs études épidémiologiques ont examiné le lien entre l'exposition prénatale ou infantile aux pyréthriinoïdes et le développement neurologique. Dans l'ensemble, les résultats indiquent qu'une exposition précoce aux pyréthriinoïdes est associée à un risque accru de troubles cognitifs et comportementaux, tel que présenté succinctement dans le Tableau 1.2. Plus précisément, plusieurs études rapportent des scores plus faibles aux tests d'intelligence, des profils comportementaux défavorables et des difficultés attentionnelles associés aux concentrations de biomarqueurs d'exposition. Ces travaux sont essentiels, car l'extrapolation à partir de modèles animaux demeure limitée : la dynamique temporelle du neurodéveloppement humain, beaucoup plus longue et complexe, rend certaines altérations subtiles difficiles à détecter dans des modèles expérimentaux à court terme (Grandjean & Landrigan, 2014).

Le croisement de ces résultats avec les preuves mécanistiques issues des études animales suggère que les pyréthriinoïdes sont des contaminants probablement toxiques pour le neurodéveloppement (Andersen et al., 2022b). Toutefois, les preuves disponibles restent limitées par des contraintes méthodologiques dont la variabilité et la courte demi-vie des biomarqueurs urinaires, les effectifs restreints et la difficulté à contrôler adéquatement les facteurs de confusion. De plus, la majorité des études s'est concentrée sur les troubles du comportement (TDAH, interactions sociales, hyperactivité) (Tableau 1.2), car ceux-ci sont généralement plus faciles à documenter dans les cohortes populationnelles. En revanche, les impacts sur les fonctions intellectuelles, évalués à l'aide de tests cognitifs standardisés tels que les échelles de Wechsler, demeurent insuffisamment étudiés (Tableau 1.2). Approfondir cette dimension permettrait de mieux comprendre l'impact des pyréthriinoïdes sur les processus cognitifs précoces.

Un autre axe de recherche important concerne le sexe biologique. Les différences hormonales, enzymatiques et neurologiques entre garçons et filles influencent la vulnérabilité aux contaminants environnementaux (Tanner et al., 2020 ; Wagner-Schuman et al., 2015). Ces différences peuvent moduler la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, les profils d'expression des récepteurs neuronaux et le métabolisme des xénobiotiques (Lee et al., 2020). Intégrer systématiquement le sexe biologique dans les

analyses permettrait non seulement de détecter des effets différenciés selon le sexe, mais aussi d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents et d'orienter plus adéquatement les stratégies de prévention et d'intervention. Cela contribuerait également à des approches de santé publique plus sensibles aux variations de vulnérabilité au sein des populations exposées.

Enfin, bien que plusieurs instances réglementaires, dont l'U.S. EPA (2019a) reconnaissent les limites des données actuelles, elles soulignent la convergence des indices suggérant un potentiel effet neurodéveloppemental des pyréthrinoïdes. Elles appellent donc à la poursuite de recherches visant à mieux caractériser ces effets et à réduire l'incertitude entourant l'exposition durant les périodes critiques du développement du système nerveux.

Tableau 1.2. Études épidémiologiques examinant la relation entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et le neurodéveloppement

Auteur de l'étude (Année de publication) *	Pays	Tests du neurodéveloppement utilisé **	Association entre les concentrations des métabolites des pyréthrinoïdes et des troubles démontrés par les tests	Examen de l'influence du sexe
Horton et al. (2011)	USA, New York city	BSID-II	Oui	Non
Qi et al. (2011)	Chine	BSID	Oui	Non
Oulhote & Bouchard (2013)	Canada	SDQ	Oui	Oui
Xue et al. (2013)	Chine	DST	Oui	Non
Quiros-Alcala et al. (2014)	USA	Rapport des parents	Non	Oui
Fielder et al. (2015)	Thaïlande	BARS	Non	Non
Viel et al. (2015)	France	WISC-IV	Non	Oui
Wagner-Schuman et al. (2015)	USA	DISC	Oui	Oui
Domingues et al. (2016)	Italie	ADOS, CARS	Oui	Non
Fluegge et al. (2016)	USA, Ohio	BSID-II	Oui	Non
Van wendel de Joode et al. (2016)	Costa Rica	WISC-I, CPRS-R	Oui	Oui
Wang et al. (2016)	Chine	WISC	Oui	Oui
Watkins et al. (2016)	Mexique, Mexico city	BSID-II	Oui	Oui
Furlong et al. (2017)	USA	BASC, BRIEF	Oui	Oui
Hisada et al. (2017)	Japon, Tokyo	KIDS	Oui	Non
Viel et al. (2017)	France	SDQ	Oui	Oui
Eskenazi et al. (2018)	Afrique du sud	BSID	Oui	Oui
Dalsager et al. (2019)	Danemark	CBCL	Oui	Oui
Guo et al. (2020)	Chine, Shenyang	WISC-IV	Non	Non
Lee et al. (2020)	Korée	K-ARS	Oui	Oui
Tanner et al. (2020)	Suède	WISC-IV	Oui	Oui
Andersen & Dalsager (2021)	Danemark	MBCDI	Oui	Oui
Barkoski et al. (2021)	USA Californie	MSEL, ADOS	Non	Non
Chen et al. (2022)	Chine	BSID-III	Oui	Non
Qi et al. (2022)	Chine	BSID-III	Oui	Non

*les références bibliographiques des études peuvent être retrouvées dans l'annexe 2

**les noms complets ainsi que les détails sur chaque test peuvent être retrouvés dans le tableau 1.1

1.7. Biosurveillance de l'exposition alimentaire aux pyréthriinoïdes

1.7.1. Détection des résidus des pyréthriinoïdes dans les denrées alimentaires

L'ingestion alimentaire constitue une voie d'exposition aux pyréthriinoïdes non négligeable, difficile à éviter et préoccupante dans le cadre d'une exposition cumulée à long terme (Tudi et al., 2022). Bien que ces pesticides se dégradent relativement vite, certaines conditions peuvent ralentir cette dégradation et favoriser la persistance des résidus dans les aliments plusieurs jours, voire semaines, après application (Zhang et al., 2022). Ces conditions incluent l'application directe sur les cultures peu avant la récolte ou même en post-récolte ; la culture sous serre, où la lumière et la ventilation sont limitées ; des surfaces végétales (feuilles repliées, cires naturelles, tissus protecteurs) réduisant la photodégradation ; des températures de stockage basses et l'absence de lumière. Une revue systématique de 346 pesticides sur 183 espèces végétales montre que 95 % des demi-vies des pyréthriinoïdes varient entre 0,6 et 29 jours (Fantke & Juraske, 2013). Sous serre, elles peuvent atteindre 17 à 40 jours, notamment pour certaines cultures comme les champignons (Li et al., 2023).

En outre, les méthodes de décontamination courante, telles que le lavage à l'eau, sont souvent insuffisantes car elles ne réduisent qu'environ 70 % des résidus en moyenne. D'autres moyens tels que le pelage, qui peut éliminer jusqu'à 100 %, et la cuisson, entre 75 et 98 % selon le type d'aliment, sont plus efficaces (Bajwa & Sandhu, 2011). Les pyréthriinoïdes peuvent également s'accumuler dans les produits transformés (jus, purées, céréales, aliments pour bébé) ou se concentrer dans les produits gras (huiles, lait, viande) où ils sont moins bien éliminés par les procédés de transformation classiques (Tang et al., 2018).

De nombreuses études ont détecté des résidus de pyréthriinoïdes dans des denrées de consommation courante tels que les fruits, légumes, jus de fruits (Lu et al., 2010) ou encore

des échantillons d'aliments solides consommés par les enfants (Morgan et al., 2012). Ces analyses reposent également sur la GC-MS, la LC/MS/MS, ou encore des dosages immuno-enzymatiques et capteurs électrochimiques (Goh et al., 2024; Tuck et al., 2018).

Les limites maximales de résidus (LMR) permises pour les pyréthriinoïdes, fixées par les autorités de réglementation, varient généralement entre 0,01 et 0,5 mg/kg, selon le type de composé et le type d'aliment. Les fréquences de détection sont souvent faibles, reflétant l'aspect épisodique et irrégulier des contaminations, mais certaines études ont relevé des valeurs supérieures à 1 mg/kg (EFSA, 2022 ; U.S. EPA, 2019c). Ces dépassements sont possiblement en lien avec le non-respect des bonnes pratiques agricoles (p. ex. doses ou délai avant récolte), l'utilisation inappropriée de pesticides ou certains facteurs environnementaux influençant la dissipation des résidus (Damalas & Eleftherohorinos, 2011; De Andrade et al., 2023; Schreinemachers & Tipraqsa, 2012). Ils illustrent le fait que l'alimentation quotidienne peut constituer une source d'exposition significative aux pyréthriinoïdes, surtout en cas de consommation répétée de produits contaminés.

1.7.2. Études sur l'exposition alimentaire aux pyréthriinoïdes

La détection de résidus de pyréthriinoïdes à des niveaux significatifs dans les denrées alimentaires permet principalement de vérifier la conformité des aliments aux limites maximales de résidus établies par la réglementation. Toutefois, ces mesures ne suffisent pas à elles seules pour évaluer les risques d'exposition pour la population. Il est nécessaire d'examiner dans quelle mesure ces résidus se traduisent par des concentrations mesurables de biomarqueurs d'exposition dans des matrices biologiques chez les consommateurs. De nombreuses études épidémiologiques utilisant des échantillons biologiques jouent ici un rôle central, puisqu'elles quantifient généralement les métabolites des pyréthriinoïdes (étant parmi les biomarqueurs les plus couramment mesurés dans la recherche sur les contaminants environnementaux) tout en recueillant simultanément des données sur les habitudes alimentaires. Les résultats issus de ces travaux sont souvent regroupés dans des bases de données publiques ou institutionnelles, qui permettent la réalisation d'analyses secondaires, dont certaines explorent spécifiquement la relation entre alimentation et exposition aux pyréthriinoïdes (Tableau 1.3).

Menées dans divers pays et dans des contextes socio-économiques, culturels et environnementaux contrastés, ces études portent sur des populations présentant des profils très variés, ce qui offre un aperçu large mais hétérogène des facteurs alimentaires associés à l'exposition. Une analyse systématique et une synthèse structurée de ces travaux apparaissent donc nécessaires pour mieux comprendre la contribution réelle de l'alimentation à l'exposition humaine aux pyréthriinoïdes. Ces connaissances sont essentielles pour affiner les évaluations de risque liées à l'alimentation, orienter les recommandations de santé publique et soutenir le développement de stratégies de prévention plus ciblées.

Tableau 1.3. Exemples d'études de biosurveillance mesurant des biomarqueurs des pyréthrinoïdes

Études*	Période d'échantillonnage** et pays de réalisation	Type d'étude	Type de population participante
1. CBCS (<i>China Birth Cohort Study</i>)	2017 Chine	Cohorte de naissance prospective	Femmes enceintes
2. CPES 2006 et CPES 2009 (<i>Children's Pesticide Exposure Study</i>)	2003, puis 2003-2004 USA (Washington et Géorgie)	Étude d'intervention	Enfants
3. CTEPP (<i>Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and Other Persistent Organic Pollutants</i>)	2000-2001 USA (Caroline du Nord, Ohio)	Étude transversale	Enfants
4. ECHO (<i>Environmental Influences on Child Health Outcomes</i>)	2017 USA (California, Minnesota, Maryland, Georgie)	Étude d'intervention	Enfants et adultes
5. ECMS (Enquête canadienne sur les mesures de santé)	Tous les 3 ans (2007-2011) puis tous les 2 ans (2016-2019) Canada	Enquête transversale régulière	Population générale non institutionnalisée
6. ELFE Pregnancy Cohort (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance)	2010-2011 France	Cohorte de grossesse prospective	Femmes enceintes, puis mères et enfants
7. GerES IV (<i>German Environmental Survey for Children</i>)	2001-2002 Allemagne	Étude transversale	Enfants
8. IDI-IRCCS (<i>IDI San Carlo Referral Hospital for Skin Disease</i>)	2001-2003 Italie (Rome)	Étude transversale	Adultes
9. JFPES (<i>Jacksonville-Florida Pilot Exposures Study</i>)	2001 USA (Floride)	Étude transversale	Enfants
10. LODZ (<i>Lodz's Polish, urban-dwelling men</i>)	2015-2018 Pologne (Lodz)	Étude transversale	Hommes adultes
11. MACCS (<i>Mexican American California Children Study</i>)	2006 USA (Californie)	Étude d'intervention	Enfants
12. MED DIET (Mediterranean diet vs. Western diet)	2017	Étude d'intervention	Adultes

	Grèce (Crète)		
13. NHANES (<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>)	Tous les 2 ans (1999-2002), de 2007 à 2019 USA	Enquête transversale régulière (chaque 2 ans)	Population générale non institutionnalisée
14. NYC-HANES (<i>New York City Health and Nutrition Examination Survey</i>)	2004, puis 2013 et 2014 USA (New York City)	Étude transversale	Adultes non institutionnalisés
15. ORGANIKO LIFE (<i>Organiko LIFE+, LIFE+, Organic Diet and Children's Health</i>)	2017 Chypre (Limassol)	Étude d'intervention	Enfants
16. PELAGIE (<i>PELAGIE Mother Child Cohort</i>)	2009-2012 France (région de la Bretagne)	Cohorte de grossesse prospective	Femmes enceintes puis mères et enfants
17. PROTECT (<i>Puerto Rico Test site for Exploring Contamination Threats project</i>)	2010-2012 USA (Porto Rico)	Cohorte de grossesse prospective	Femmes enceintes
18. VHEMBE (<i>Venda Health Examination of Mothers, Babies, and their Environment</i>)	2012-2013 Afrique du sud	Étude des cohortes prospective	Femmes enceintes, puis mères et enfants
19. WIC IDAHO (Women, Infants, and Children-Idaho)	2016-2017 USA	Étude d'intervention	Femmes enceintes

* Des références bibliographiques pour les études, selon la numérotation dans le tableau, peuvent être retrouvées dans l'annexe 3.

**Les années indiquées correspondent aux périodes de collecte des échantillons biologiques des études (surtout celles de la collecte des échantillons dans lesquelles ont été mesurées des biomarqueurs des pyréthriinoïdes).

1.8. Usage des pesticides pyréthrinoïdes au Canada et exposition infantile

1.8.1. Évolution des ventes et usages des pyréthrinoïdes au Canada

Les ventes des produits contenant des principes actifs du groupe chimique des pyréthrinoïdes et pyréthrines augmentent chaque année au Canada où ces substances sont employées pour diverses applications notamment domestiques, commerciales, industrielles, agricoles, vétérinaires et médicales. Bien qu'une réduction progressive du nombre de produits homologués soit observée (passant d'environ 614 en 2016 à 406 en 2023), la quantité totale vendue, exprimée en tonnes d'ingrédients actifs, a nettement augmenté, notamment dans les bâtiments résidentiels et administratifs ainsi que dans les services d'extermination (Gorse & Balg, 2013 ; ARLA, 2022). Entre 2016 et 2022, les ventes ont plus que doublé (Figure 1.3), propulsant les pyréthrinoïdes parmi les 30 groupes chimiques de pesticides les plus vendus au pays.

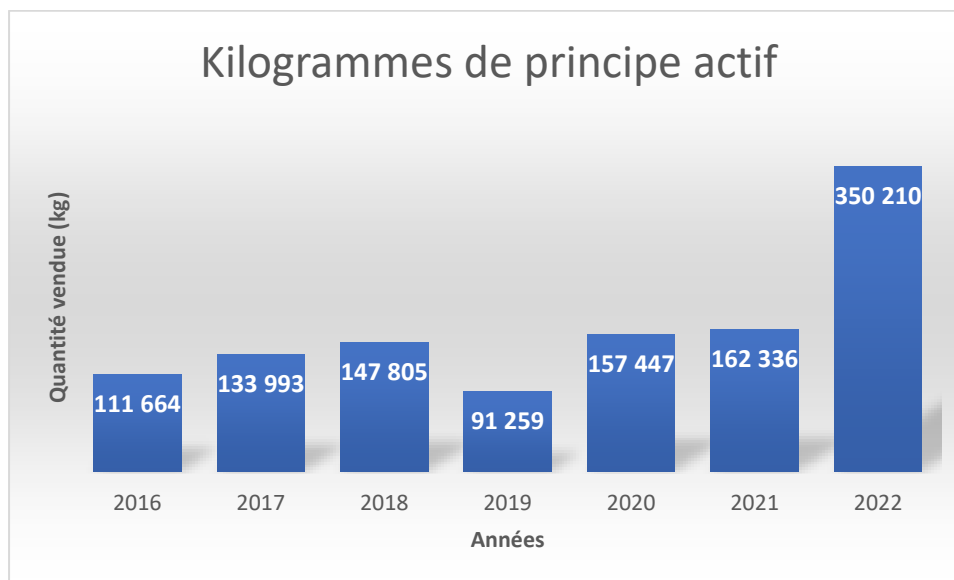


Figure 1.3. Évolution des ventes du groupe chimique pyréthrinoïdes et pyréthrines au Canada de 2016 à 2022 (conçu au moyen des chiffres des rapports de l'ARLA de 2016 à 2022)

De nombreux types des pyréthrinoïdes restent activement utilisés au Canada (Tableau 1.4), parmi lesquels la perméthrine et la cyperméthrine sont les plus commercialisées. Dans le rapport de vente des produits antiparasitaires de l'année 2022, la perméthrine est classé parmi les principes actifs

vendus à plus de 100 000 kg de principe actif, et la lambda-cyhalothrine parmi ceux vendus à plus de 10 000 kg de principe actif (ARLA 2023a).

La majeure partie de l'usage des pyréthrinoïdes au Canada (soit plus de 70 %) concerne des secteurs non agricoles (Van Balen et al., 2012), bien que ces produits soient aussi significativement utilisés dans certaines cultures (ARLA 2022; Gorse et Balg, 2013; MDDEP 2012) (Tableau 1.4). Ainsi, les pyréthrinoïdes figurent parmi les substances les plus fréquemment détectées dans les prélèvements effectués au sein des logements et dans la poussière domestique (Morgan 2012; Vaezafshar et al., 2024). Leur usage couvre également les colliers anti-puces et les traitements externes pour chiens et chats (Van Balen et al., 2012), le traitement de première intention contre les poux de tête (Cummings et al., 2018), et le contrôle des moustiques vecteurs du virus du Nil occidental (INSPQ 2005).

Tableau 1.4. Principes actifs du groupe chimique pyréthrinoïdes et pyréthrines homologuées au Canada en 2022 (conçu à partir du rapport de l'ARLA 2022)

Principes actifs	Métabolites de dégradation	Domaine d'utilisation
Pyréthrinoïdes de Type I		
D-cis,trans-alléthrine	CDCA	Usage résidentiel intérieur et extérieur
Imiprothrine	3-PBA	Agriculture, usage industriel
Étofenprox	3-PBA, 4-F-3-PBA	Agriculture, usage résidentiel
Fenpropathrine	3-PBA, DCCA	Agriculture, usage industriel
Tétraméthrine	3-PBA, DCCA 4-F-3-PBA	Agriculture (environnements agricoles et horticoles)
Métofluthrine	3-PBA, 4-F-3-PBA	Agriculture, usages résidentiels et industriels
Perméthrine	3-PBA, DCCA	Agriculture, élevage (soins vétérinaires), usage résidentiel, usage médical (traitement de la gale)
D-phénothrine	3-PBA, DCCA, 4-F-3-PBA	Usage résidentiel (lutte contre insectes domestiques)
D-phénothrine (98/2 cis/trans)	3-PBA, DCCA, 4-F-3-PBA	Usage résidentiel (lutte contre insectes domestiques)
1R-trans-pralléthrine	3-PBA, DCCA, 4-F-3-PBA	Usage résidentiel (lutte contre insectes domestiques)
Cinérine I et II, Jasmoline I et II, Pyréthrine I et II	3-PBA, DCCA	Usage résidentiel

Pyréthroïdes de Type II		
Fluméthrine	3-PBA, 4-F-3-PBA, cis-DBCA	Soins vétérinaires, agriculture (traitements apicoles)
Bifenthrine	3-PBA	Agriculture, Usage résidentiel (Orchard, nurseries, maisons)
Bêta-cyfluthrine	3-PBA	Agriculture, élevage (soins vétérinaires), usage résidentiel (intérieur)
Cyfluthrine	3-PBA, DCCA	Agriculture, élevage (soins vétérinaires), usage résidentiel (intérieur)
Lambda-cyhalothrine	3-PBA, DCCA	Agriculture, élevage (soins vétérinaires)
Cyperméthrine	3-PBA, DCCA	Agriculture, élevage (soins vétérinaires), foresterie, usage industriel non agricole
Cyphénothrine	3-PBA, DCCA	Agriculture, usages industriels
Deltaméthrine	3-PBA, cis-DBCA	Agriculture, usage résidentiel
Tau-fluvalinate	3-PBA, 4-F-3-PBA, cis-DBCA	Usage apicole (contrôle des acariens dans les colonies d'abeilles)
Téfluthrine	3-PBA, DCCA	Agriculture, usage industriels (contre les ravageurs du bois et des cultures)

1.8.2. Réglementation de l'usage des pyréthroïdes au Canada

Au Canada, la réglementation des pyréthroïdes relève de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), sous la supervision de Santé Canada. L'ARLA évalue les produits avant leur homologation, assure le suivi post-commercialisation et veille à la conformité réglementaire (ARLA, 2022). L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) contrôle pour sa part les résidus de pyréthroïdes dans les denrées alimentaires, afin de garantir le respect des LMR établies par l'ARLA sur la base d'évaluations toxicologiques (ACIA, 2023). Les dernières analyses de l'ACIA indiquent que les résidus détectés demeurent généralement inférieurs aux LMR autorisées (ACIA, 2021).

Cependant, l'ARLA a relevé certains usages non conformes des pyréthroïdes, susceptibles d'accroître les risques d'exposition, notamment dans les contextes résidentiels (ARLA, 2023b). Dans sa réévaluation RVD2023-06 (mars 2023), elle a ainsi interdit certains usages résidentiels (brumisateurs, pulvérisations d'ambiance), restreint les applications généralisées en intérieur, révoqué les usages post-récolte sur les céréales et réduit la LMR pour les céréales brutes de 3 ppm à 0,1 ppm. Ces mesures visent à diminuer l'exposition humaine et environnementale. L'ARLA

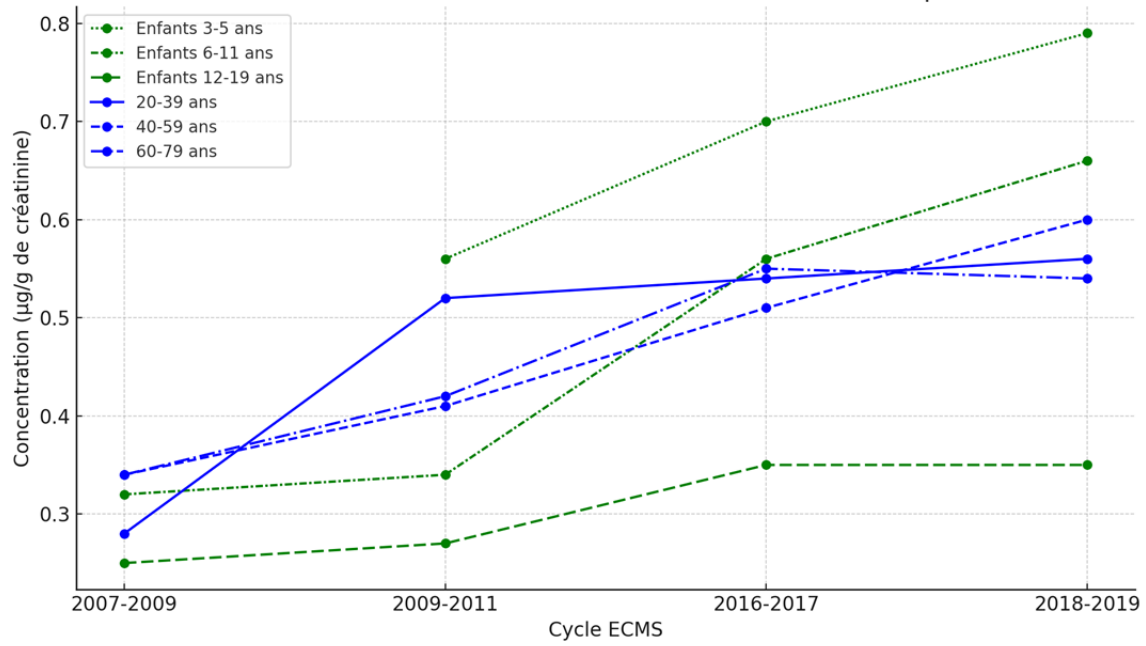
insiste également sur le respect strict des étiquettes et des mesures d'atténuation associées à chaque produit (ARLA, 2023a, 2023b).

En parallèle, plusieurs provinces et municipalités, dont le Québec, limitent l'usage cosmétique des pyréthriinoïdes (pelouses, jardins) pour réduire l'exposition en milieu urbain. L'ARLA soutient ces initiatives par des mesures complémentaires (étiquetage, équipements de protection, zones tampons aquatiques, notifications aux résidents). Malgré ce cadre réglementaire solide, les produits grand public demeurent largement disponibles en quincaillerie, et leur usage résidentiel n'est pas toujours bien contrôlé (ARLA, 2019).

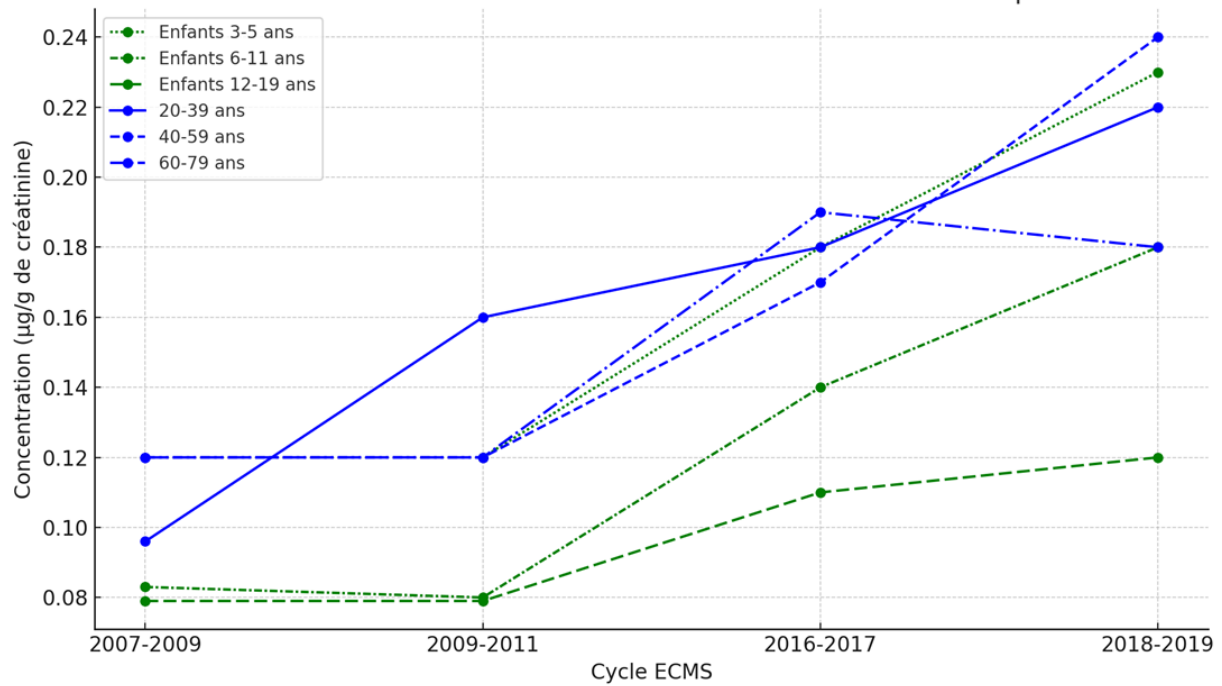
1.8.3. Exposition des enfants canadiens aux pyréthriinoïdes

Les usages variés des pyréthriinoïdes au Canada présentent des enjeux importants quant à l'exposition des enfants. Ceux-ci peuvent y être exposés par la poussière domestique, les surfaces traitées dans les écoles et garderies, la consommation alimentaire (fruits, légumes, céréales), ou encore certains produits de soins (ex. shampoings anti-poux). Les enquêtes de biosurveillance menées à l'échelle de l'ensemble du Canada, ainsi que les études menées avec les données de ces enquêtes, montrent des taux de détection urinaires supérieurs à 90 % pour les métabolites de pyréthriinoïdes chez les enfants, avec des concentrations plus élevées que chez les adultes (Oulhote & Bouchard, 2013; Santé Canada, 2021; Ye et al., 2015). Des résultats similaires ont été également observés dans certaines études réalisées dans des régions spécifiques du pays (Couture et al., 2009 ; Fortin et al., 2008). Récemment, une étude exploitant les données ECMS 2007–2017 a révélé une hausse de 110 % des concentrations de deux métabolites de pyréthriinoïdes, alors que la majorité des autres groupes chimiques présentaient des tendances à la baisse (Pollock et al., 2021). Les résultats des cycles successifs de l'ECMS indiquent également que les enfants de 3 à 11 ans présentent les niveaux les plus élevés, avec une tendance croissante pour la plupart des métabolites mesurés (Karthikeyan et al., 2018 ; Santé Canada, 2021) (Figure 1.4). Cette dynamique ascendante met en évidence une exposition préoccupante des enfants aux contaminants environnementaux, justifiant un examen approfondi des sources et des facteurs de risque associés.

Évolution des concentrations de 3 PBA dans le temps



Évolution des concentrations de Cis-DCCA dans le temps



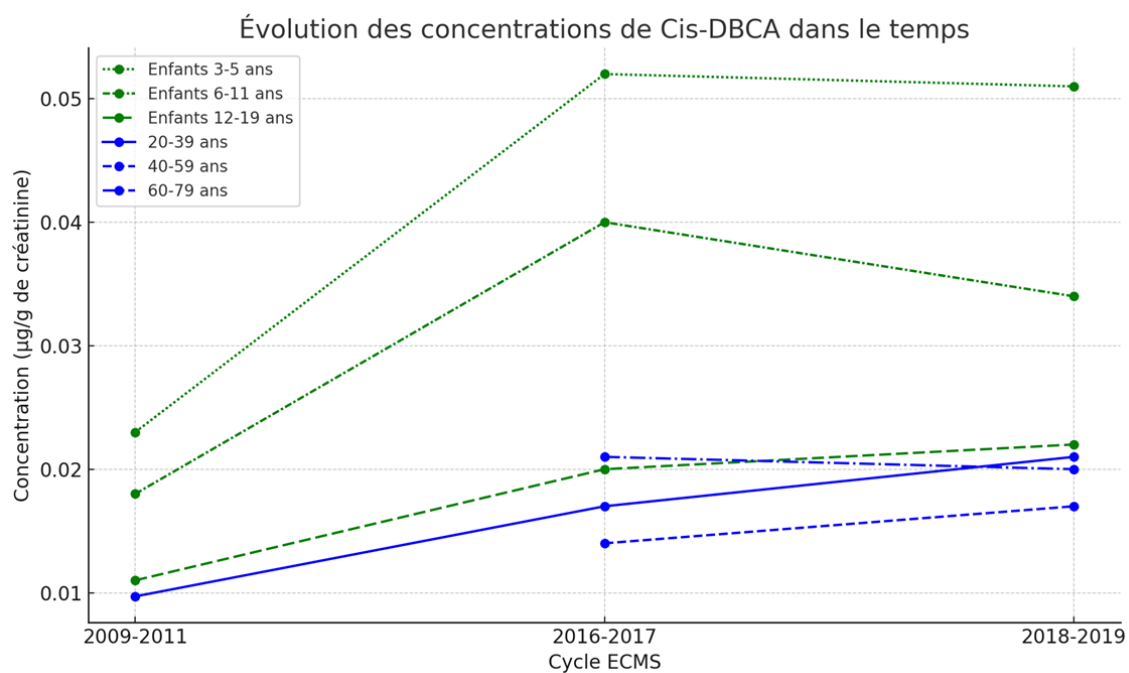
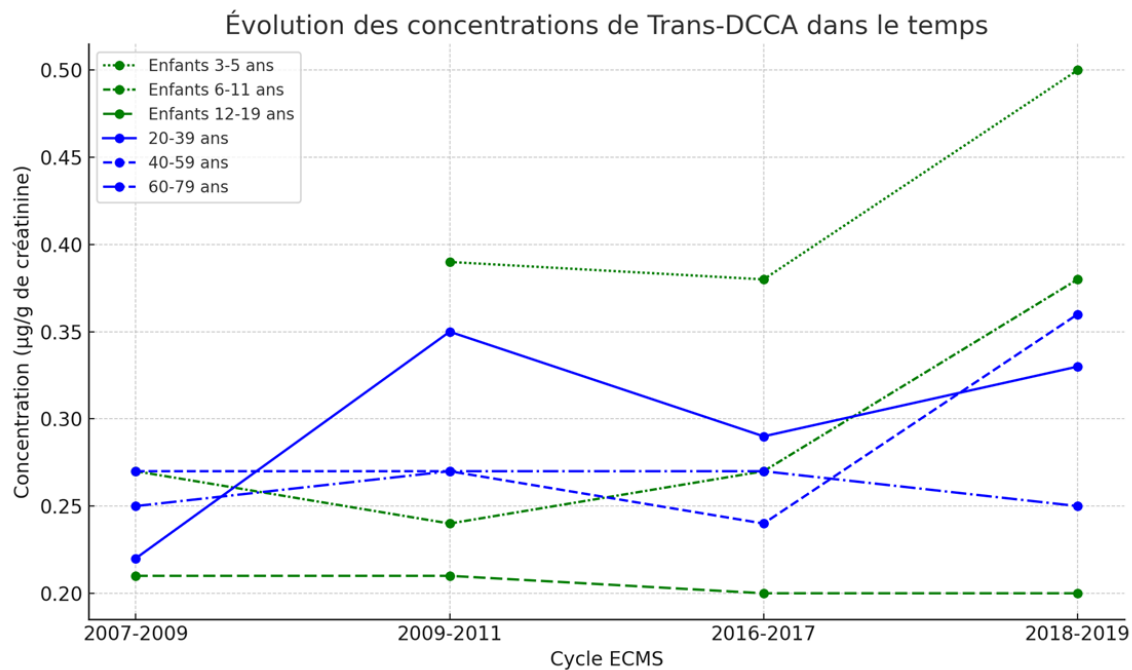


Figure 1.4. Évolution des concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes mesurés au cours cycles 1,2, 5 et 6 de l'ECMS, soit de 2009 à 2019 (conçu avec les chiffres des rapports de Santé Canada sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada, de 2011 à 2021)

1.9. Énoncé de recherche et objectifs

Les pyréthrinoïdes font partie des pesticides utilisés à large échelle sur le plan mondial et leur commercialisation connaît un accroissement régulier au fil des années dans plusieurs pays, dont le Canada. Les enfants sont parmi les catégories de population les plus vulnérables à l'exposition aux pyréthrinoïdes, et sont, dans plusieurs régions du monde, dont le Canada, le groupe de population présentant les mesures d'exposition les plus élevées à ces produits (figure 1.4). L'exposition des enfants aux pesticides pyréthrinoïdes soulève actuellement des inquiétudes du fait du nombre croissant des études rapportant des associations entre cette exposition et des effets néfastes de santé. Toutefois les déterminants de l'exposition aux pyréthrinoïdes chez les enfants canadiens, ainsi que les éventuels effets de santé associés à cette exposition restent encore peu examinés.

Les études utilisant l'approche de biosurveillance peuvent mesurer de faibles concentrations de biomarqueurs des pyréthrinoïdes dans des matrices biologiques comme l'urine et sont actuellement les plus pertinentes pour évaluer l'exposition à ces pesticides. Certaines ont examiné le lien entre cette exposition et le neurodéveloppement et fournit des preuves qui doivent être étayées davantage. Des paramètres tels que la relation entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et les capacités cognitives des enfants évaluées au moyen des tests validés et précis, ainsi que l'influence du sexe biologique des enfants dans les risques neurodéveloppementaux de cette exposition, peuvent davantage être étudiés (Tableau 1.2). Les données des études de biosurveillance menées auprès des enfants canadiens constituent des bases intéressantes et solides pour mener ces recherches.

En outre, l'ingestion alimentaire est une voie particulière d'exposition aux pyréthrinoïdes, difficilement évitable car indépendante d'un usage domestique volontaire de ces pesticides, ou d'une exposition environnementale due à la résidence à proximité d'une zone agricole. Les études de biosurveillance, menées dans plusieurs régions du monde, et dans lesquelles les pyréthrinoïdes font partie des contaminants dont les biomarqueurs sont les plus souvent mesurés, recueillent généralement des informations sur les habitudes alimentaires des participants (Tableau 1.3). Certaines études secondaires, réalisées à partir de ces données, ont examiné la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthrinoïdes, et donc fourni des informations sur les sources alimentaires de cette exposition. L'exploration ainsi que la synthèse systématique de ces études permettrait donc d'étayer notre compréhension de cette relation. Néanmoins, cette synthèse devrait

tenir compte de l'hétérogénéité de ces études du fait de la diversité des méthodes utilisées, des populations examinées, et des schémas d'étude employés (Tableau 1.3).

1.9.1. Objectif général

Examiner l'exposition aux pyréthriinoïdes, en s'intéressant à la fois aux déterminants de cette exposition et aux risques pour le neurodéveloppement.

1.9.2. Objectifs spécifiques

- 1) Examiner les facteurs associés à l'exposition aux pyréthriinoïdes chez des enfants canadiens âgés de 3 à 18 ans.
- 2) Évaluer l'association entre l'exposition aux pyréthriinoïdes et le neurodéveloppement chez des enfants canadiens d'âge préscolaire, incluant les dimensions neurocomportementales et cognitives, et examiner le rôle potentiel du sexe comme modificateur des associations.
- 3) Examiner de façon critique les méthodes d'évaluation de la consommation alimentaire et de l'exposition aux pyréthriinoïdes utilisées dans les études mobilisant des matrices biologiques pour estimer l'exposition aux pyréthriinoïdes, afin d'en dégager les forces, limites et pistes d'amélioration.

Chapitre 2. Méthodologie

2.1. Approches utilisées dans la méthodologie

Ce chapitre présente les approches méthodologiques générales utilisées pour atteindre les objectifs de ce projet doctoral, détaillées de manière spécifique dans chacun des articles de la thèse. Les données analysées proviennent principalement de deux études canadiennes :

1. L'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) cycle 6 qui est une enquête populationnelle transversale, et
2. L'étude MIREC-CD Plus, une étude de suivi de l'étude MIREC, une cohorte prospective de grossesse canadienne.

Le chapitre aborde également les méthodes spécifiques utilisées dans les études pour réaliser :

- L'imputation des valeurs sous la limite de détection dans les bases des données exploitées;
- La standardisation des concentrations urinaires des métabolites des pyréthriinoïdes;
- La sélection des covariables à inclure dans les modèles de régression;
- L'analyse des données des études de biosurveillance sélectionnées pour la revue de la littérature

2.2. Études canadiennes et données utilisées

2.2.1. L'Enquête canadienne sur les mesures de la santé cycle 6 (ECMS C6)

Les données de l'ECMS C6 ont été utilisées pour examiner les déterminants de l'exposition aux pyréthriinoïdes chez des enfants canadiens. L'ECMS est une enquête nationale transversale de biosurveillance conduite par Statistique Canada, en collaboration avec Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Elle cible la population canadienne non institutionnalisée âgée de 3 à 79 ans et vise à fournir des données de référence sur la santé et l'exposition à des substances chimiques environnementales. L'ECMS est réalisée régulièrement, tous les trois ans environ, et comprend actuellement six cycles ayant analysé près de 200 substances chimiques dans des échantillons individuels. Les mesures des métabolites pyréthriinoïdes ont été effectuées lors des cycles 1, 2, 5 et 6.

1. Structure de l'ECMS C6 et accessibilité aux données

L'ECMS comprends deux volets principaux :

- Un volet enquête socio-démographique collectant des informations sur les caractéristiques des participants;
- Un volet biosurveillance mesurant les concentrations de substances chimiques et de leurs métabolites dans le sang et l'urine des participants (Tremblay et al., 2007).

Pour tous les cycles, les données sont accessibles via un serveur sécurisé dans des locaux réservés de Statistique Canada, désignés sous l'acronyme CDR (Centre des données de recherche). Au Québec, ces locaux sont gérés par le CIQQS (Centre interuniversitaire québécois de statistiques sociales). L'accès aux microdonnées nécessite une demande officielle, et les chercheurs doivent respecter les règles de confidentialité et la révision des résultats par un analyste avant diffusion.

Le cycle 6 inclut la mesure des métabolites des pyréthriinoïdes chez les participants âgés de 3 ans et plus (Santé Canada 2021). Il a été réalisé entre janvier 2018 et décembre 2019, auprès d'environ 5700 participants répartis sur 16 sites à travers le Canada. Ces sites ont été choisis selon les régions statistiques types de Statistique Canada (provinces de l'Atlantique, Québec, Ontario, Prairies, Colombie-Britannique), proportionnellement à la population, incluant des zones plus et moins densément peuplées (Santé Canada, 2021).

2. Collecte des données sur les enfants et l'exposition aux pyréthriinoïdes dans l'ECMS C6

Le volet socio-démographique de l'ECMS C6 a été réalisé sur une période de deux ans, lors du travail de terrain. La collecte des données s'est déroulée de manière séquentielle dans les 16 sites répartis à travers le Canada, en tenant compte de la saisonnalité locale et de l'effet temporel, dans les limites des contraintes opérationnelles et logistiques. À partir des informations démographiques recueillies, une ou deux personnes par ménage ont été sélectionnées pour participer à l'enquête. L'algorithme de sélection visait à obtenir une répartition équilibrée selon l'âge. Lorsque deux participants étaient sélectionnés dans un ménage, l'un avait entre 3 et 11 ans, et l'autre entre 12 et 79 ans.

Pour les enfants de 3 à 13 ans, le consentement pour l'examen clinique et la plupart des informations ont été fournis par les parents, couvrant des aspects du ménage et des informations

médicales collectées lors de la visite au Centre d'examens mobiles (CEM). Les enfants âgés de 3 à 11 ans étaient accompagnés d'un parent ou tuteur pendant l'entretien, tandis que les adolescents de 12 à 17 ans ont été interviewés avec l'autorisation verbale des parents.

Le volet biosurveillance de l'ECMS C6 portait sur 79 substances chimiques environnementales, dont les pyréthriinoïdes. En raison des coûts élevés, les mesures n'ont été effectuées que sur un sous-échantillon de 2 500 participants. Les concentrations urinaires de cinq métabolites pyréthriinoïdes ont été mesurées : 3-PBA, 4-F-3-PBA, cis-DBCA, cis-DCCA et trans-DCCA. La densité urinaire (gravité spécifique) a également été mesurée pour tous les échantillons immédiatement après prélèvement.

2.2.2. L'étude MIREC-CD Plus

Les données l'étude MIREC-CD Plus, assurant le suivi postnatal de l'étude de biosurveillance MIREC et portant sur le développement des enfants âgés de 3 à 4 ans (Fisher et al., 2023), ont été utilisées pour examiner la relation entre l'exposition aux pyréthriinoïdes et le neurodéveloppement chez des enfants canadiens.

L'étude MIREC a été conçue pour fournir des données sur la biosurveillance des femmes enceintes et de leurs nourrissons, et pour examiner les effets potentiels de l'exposition prénatale aux produits chimiques environnementaux sur la grossesse et la santé infantile. Elle inclut une cohorte de 2 000 femmes, recrutées au premier trimestre de grossesse (6 à 13 semaines), entre 2008 et 2011, dans 10 sites affiliés à des universités au Canada. Les critères d'inclusion comprenaient : âge ≥ 18 ans, communication en anglais ou français, plan d'accoucher dans un hôpital participant, et absence d'antécédents médicaux ou de toxicomanie (Arbuckle et al., 2013).

1. Conception et structure de l'étude MIREC-CD Plus

MIREC-CD Plus a été réalisée dans six sites ayant enregistré le plus de naissances (Vancouver, Toronto, Hamilton, Montréal, Kingston et Halifax) afin d'optimiser l'efficacité et réduire les coûts. Parmi les mères d'enfants participants, 1 459 avaient consenti à être recontactées pour de futures recherches. La collecte de données a eu lieu entre 2013 et mars 2015 auprès d'environ 800 enfants âgés de 15 mois à 5 ans (54,8 % des enfants potentiels). L'approche employée comprenait deux volets (figure 2.1) :

1. Équipe de biosurveillance : prélèvement d'échantillons biologiques et mesures anthropométriques.
2. Équipe de développement neurologique : collecte de données sur le développement cognitif et comportemental des enfants.

L'évaluation neurologique, réalisée chez les enfants de 3 à 4 ans (36-47 mois), portait sur les capacités cognitives, fonctions exécutives, compétences linguistiques et communication, ainsi que sur le profil comportemental. Les visites pouvaient se faire à domicile ou en clinique, selon la préférence des parents, pour prélever sang et urine et effectuer les mesures anthropométriques (Fisher et al., 2023).

2. Collecte des données sur l'exposition aux pyréthriinoïdes et le neurodéveloppement

Lors des visites de biosurveillance, un échantillon ponctuel d'urine (5 ml) a été prélevé pour mesurer les cinq métabolites pyréthriinoïdes : 3-PBA, 4-F-3-PBA, cis-DBCA, cis-DCCA et trans-DCCA. Des blancs de terrain et du matériel pré-testé ont été utilisés pour minimiser toute contamination.

Les données sur le développement neurologique ont été collectées via des évaluations directes de l'enfant et questionnaires auto-administrés remplis par la mère. Ces questionnaires, envoyés deux semaines avant la visite, étaient complétés en ligne ou sur papier et prenaient environ 45 minutes, tandis qu'un questionnaire supplémentaire (SRS 2) de 15 minutes était rempli lors de la visite.

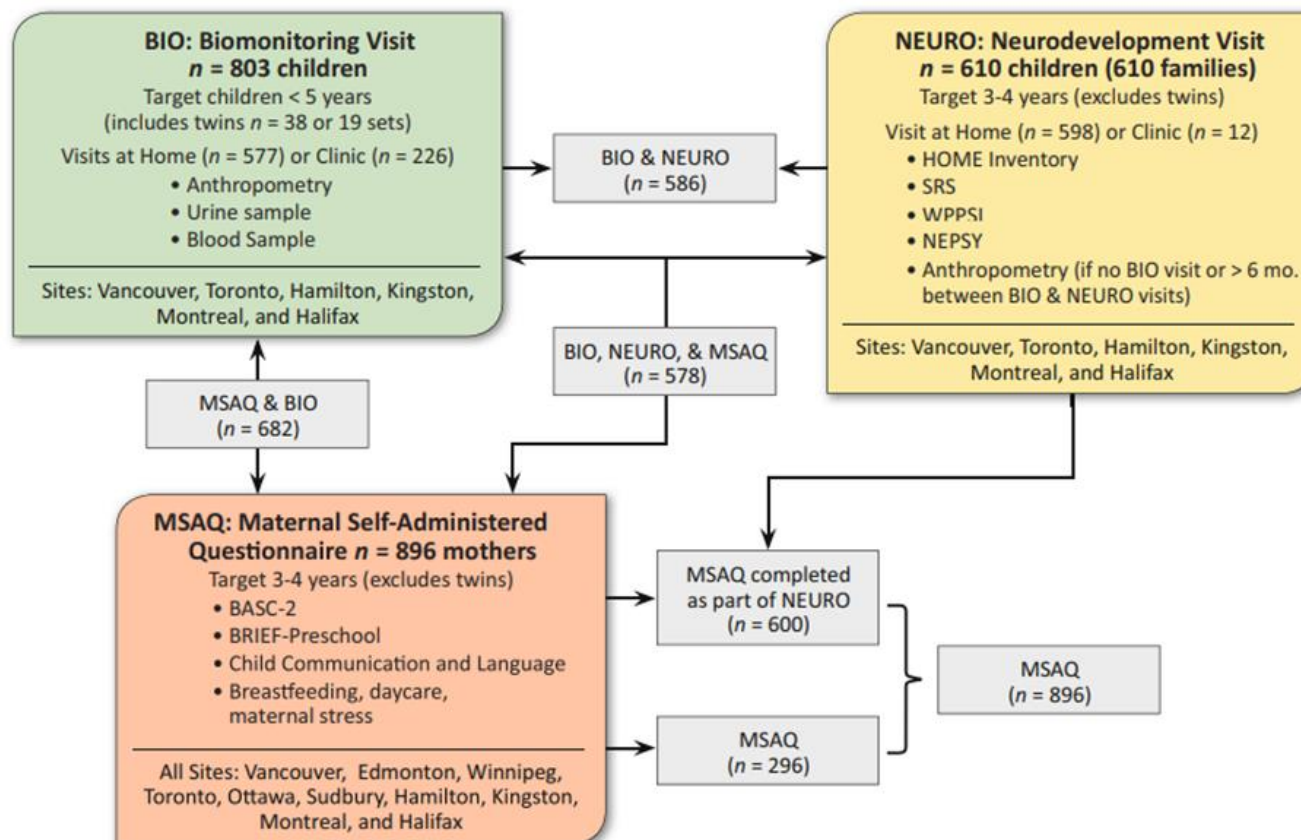


Figure 2.1. Structure de MIREC-CD Plus (source: Fisher et al., 2023. Cohort profile update: The Canadian Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals Child Development study (MIREC-CD PLUS). Paediatr Perinat Epidemiol. 2023 Nov;37(8):719-732. doi: 10.1111/ppe.13013. Licence CC-BY 4.0).

La visite d'évaluation du neurodéveloppement durait en moyenne moins de 120 minutes lorsque le questionnaire auto-administré avait été rempli à l'avance par les parents. L'évaluateur responsable procédait d'abord au calcul initial des scores bruts pour chaque sous-échelle de la batterie d'évaluation. Les données issues des questionnaires auto-administrés et des évaluations directes étaient ensuite transmises à l'équipe de recherche basée au Centre de recherche du CHU de Québec. Afin d'assurer la conformité aux procédures standardisées pour l'obtention des scores dérivés (tels que le QI ou les profils comportementaux) et de réduire les erreurs humaines, tous les scores composites étaient calculés de manière centralisée par des assistants de recherche spécialement formés. Une fois ces calculs terminés, les données étaient retournées au centre de coordination de l'étude du CHU Sainte-Justine pour intégration dans la base de données globale de MIREC-CD Plus (Fisher et al., 2023). Durant la même visite, l'assistant de recherche réalisait également les mesures de croissance (taille, poids, circonférence crânienne) si celles-ci n'avaient pas été effectuées récemment ou si les mesures antérieures dataient de plus de six mois.

3. Tests d'évaluation du neurodéveloppement dans MIREC-CD Plus

Pour évaluer le comportement des enfants, les mères ont rempli :

- Le BASC-2 (*Behavioral Assessment System for Children, 2^e édition*), qui fournit une évaluation complète des comportements adaptatifs et problématiques de l'enfant (Danielson et al., 2023), et
- Le SRS-2 (*Social Responsiveness Scale, 2^e édition*), permettant d'identifier la présence et la sévérité des troubles sociaux associés au spectre de l'autisme (Bruni, 2014).

L'évaluation des fonctions cognitives et exécutives a été réalisée à la fois par des tests directs et par le rapport des parents.

- L'évaluation directe a été effectuée avec le WPPSI-III (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 3^e édition*), le test de référence pour mesurer l'intelligence globale (QI) chez les enfants de 2 ans et demi à 7 ans et demi (Wechsler, 2002).
- Pour le rapport parental, certaines questions de l'inventaire BRIEF-P (*Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version*) ont été utilisées pour évaluer différents aspects du fonctionnement exécutif (Gioia et al., 2005).

2.3. Méthodes utilisées dans les analyses

2.3.1. Méthodes d'imputation des valeurs sous la limite de détection

La limite de détection (LD), ou *limit of detection* (LOD), correspond à la plus faible quantité d'un analyte pouvant être détectée de manière fiable par un instrument analytique, au-dessus du bruit de fond. Dans les études de biosurveillance environnementale, comme celles portant sur les pyréthriinoïdes, les valeurs sous la LD représentent souvent une proportion significative des données. Leur traitement correct est essentiel pour éviter les biais, préserver la variabilité et assurer la robustesse des analyses statistiques.

Pour les articles de cette thèse, deux approches distinctes ont été utilisées :

1. Article 1 : méthode ROS (*Regression on Order Statistics*)

Cette approche modélisée attribue des rangs aux données censurées en fonction de leur probabilité dans la distribution observée. La méthode a été appliquée via le logiciel ND Expo, une suite d'outils (toolkit) développée pour l'analyse des données d'exposition professionnelle (Lavoué et al., 2019), dont l'installation dans la session d'utilisation du projet au CIQSS a été demandée et obtenue. La méthode ROS estime la relation entre les quantiles théoriques d'une distribution (souvent log-normale) et les données sous la LD, et attribue à chaque observation censurée une valeur plausible cohérente avec la distribution. Contrairement aux méthodes de substitution fixe, la ROS préserve la variabilité naturelle et est plus robuste face à de légères déviations par rapport à la log-normalité (Helsel, 2012).

2. Article 2 : substitution pragmatique avec les valeurs de l'instrument (*Machine reading*)

En raison du faible pourcentage de valeurs sous la LD, l'imputation a consisté à utiliser les valeurs mesurées par l'instrument lorsque disponibles. Lorsque la lecture était nulle, une valeur correspondant à la moitié de la plus petite valeur détectée par l'instrument a été attribuée. Cette approche simple et intuitive conserve la structure des données et minimise les distorsions, car elle permet de remplacer les valeurs non détectées par une valeur qui reste proche de la limite de détection.

Comparées aux méthodes classiques de substitution ($LD/2$, $LD/\sqrt{2}$), ces deux stratégies minimisent le risque de biais et permettent d'obtenir des estimations plus réalistes de la moyenne et de la

variance. La méthode ROS le fait par modélisation, tandis que la substitution pragmatique repose sur les valeurs instrumentales observées plutôt qu'une constante arbitraire, réduisant ainsi le risque de sur- ou sous-estimation des données

2.3.2. Méthode de standardisation des concentrations urinaires des métabolites des pyréthriinoïdes

La densité urinaire, également appelée gravité spécifique, a été utilisée pour standardiser les concentrations urinaires des métabolites des pyréthriinoïdes chez les enfants. Cette approche diffère de celle employée dans de nombreuses études, où l'on utilise plutôt la créatinine urinaire. Le choix de la gravité spécifique se justifie par le fait que la créatinine est moins fiable chez les enfants en raison de leur développement physiologique. En effet, la production de créatinine dépend de la masse musculaire, qui est naturellement plus faible chez les jeunes enfants, et varie fortement selon l'âge, le sexe et le stade pubertaire (Mori et al., 2006 ; Wang et al., 2015). En revanche, la densité urinaire est plus stable et reflète directement la concentration globale de l'urine (sels, urée, etc.), dépendant surtout de l'état d'hydratation plutôt que de l'âge ou de la masse musculaire (Pearson et al., 2009). Elle est également moins influencée par des facteurs pathologiques comme les troubles rénaux ou musculaires, qui peuvent affecter la production de créatinine (Sauvé et al., 2015).

Pour standardiser les concentrations urinaires et corriger efficacement les variations de dilution liées à l'hydratation, la formule suivante, largement utilisée et particulièrement adaptée aux enfants a été appliquée (Just et al., 2010) :

$$E_{sg} = E_o \times \frac{SG_{\text{median}} - 1}{SG_o - 1}$$

Où :

E_{sg} : concentration du biomarqueur corrigé pour la gravité spécifique

E_o = concentration observée du biomarqueur dans l'urine (non corrigée)

SG_o : gravité spécifique observée pour le prélèvement

SG_{median} : gravité spécifique médiane dans la population étudiée

Ensuite, les concentrations massiques ($\mu\text{g/L}$) des métabolites pyréthriinoïdes ont été converties en concentrations molaires (nmol/L) en utilisant les poids moléculaires respectifs. Cette conversion permet une comparaison plus équitable entre les métabolites, facilite l'agrégation pour estimer l'exposition totale et réduit les biais statistiques liés aux différences de poids moléculaires. L'utilisation d'unités molaires homogènes améliore ainsi la fiabilité des analyses de régression et de variance.

2.3.3. Méthode de sélection des covariables pour les modèles de régression

Les analyses statistiques de cette thèse ont été réalisées à l'aide de modèles de régression ajustés avec des covariables. Ces modèles permettent d'évaluer l'association entre une variable indépendante et une variable dépendante tout en tenant compte de l'influence des covariables sur cette relation. Dans le cadre des travaux de cette thèse, où l'exposition aux pyréthriinoïdes a été estimée au moyen des concentrations urinaires des biomarqueurs des pyréthriinoïdes, les modèles ont été utilisés pour identifier les déterminants d'exposition, ainsi que pour examiner la relation entre les concentrations et les scores des tests neurodéveloppementaux.

La sélection des covariables a été guidée par une approche basée sur la littérature scientifique, privilégiant la causalité plutôt que la simple corrélation (Digitale et al., 2021). Cette stratégie vise à éviter les biais liés à l'omission de facteurs pertinents ou aux ajustements excessifs, et à comprendre les mécanismes sous-jacents reliant l'exposition aux pyréthriinoïdes à la santé neurodéveloppementale. Pour renforcer cette démarche, un graphique acyclique dirigé (DAG) a été construit dans l'article 2. Le DAG est un outil permettant de représenter les relations causales entre l'exposition, l'issue de santé et les variables potentielles de confusion (Digitale et al., 2021). Il permet d'identifier un ensemble minimal de covariables à inclure dans les modèles, afin de contrôler les chemins de confusion sans introduire de biais liés à un ajustement inapproprié. La construction du DAG s'est appuyée sur une revue exhaustive de la littérature concernant les déterminants de l'exposition aux pyréthriinoïdes et leurs interactions avec le neurodéveloppement. L'ensemble minimal de covariables identifié a ensuite été intégré aux modèles de régression, ce qui minimise le biais de confusion dans les estimés des coefficients d'association.

2.4. Revue de la portée

Une revue de la portée (*scoping review*) a été réalisée pour répondre au troisième objectif de cette thèse. Ce type de revue constitue une approche systématique visant à identifier et explorer les types de preuves disponibles dans un domaine ou champ spécifique. Elle se distingue de la revue systématique classique en ce qu'elle n'évalue pas la validité des études individuelles et est souvent utilisée comme étape préliminaire pour avoir une vue d'ensemble de la littérature (Peters et al., 2015). Elle peut également être menée pour examiner l'étendue (la taille), la gamme (variété) et la nature (caractéristiques) des preuves disponibles; déterminer la pertinence d'entreprendre une revue systématique; résumer des résultats provenant des sources hétérogènes; identifier des lacunes dans la littérature afin d'orienter des recherches futures (Munn et al., 2018). Cette approche est particulièrement adaptée au caractère exploratoire du troisième objectif de la thèse, car elle permet de traiter des preuves nombreuses, hétérogènes, dispersées ou émergentes, tout en mettant en évidence les lacunes, incohérences et variations méthodologiques (Verdejo et al., 2021).

La revue a été conduite selon la méthodologie recommandée par le Joanna Briggs Institute (JBI) et son rapport a été préparé conformément aux lignes directrices PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews). Le guide JBI offre un cadre structuré et transparent pour réaliser une revue de la portée, en précisant les étapes clés : formulation de la question de recherche, définition des critères d'inclusion/exclusion, élaboration d'une stratégie de recherche documentaire exhaustive, sélection des sources de manière reproductible, extraction et synthèse des données de façon standardisée (Tricco et al., 2018). Les lignes directrices PRISMA-ScR, basées sur PRISMA et complétées par les recommandations méthodologiques JBI, permettent d'assurer la rigueur et la transparence dans le rapport de la revue. Elles concernent la précision de la question de recherche, la sélection des sources, l'extraction des données et la synthèse des résultats. L'utilisation de PRISMA-ScR permet également de générer un diagramme de flux PRISMA pour illustrer le processus de sélection des études, et de présenter les données de manière standardisée (tableaux, figures), facilitant ainsi leur compréhension, leur comparabilité et leur valorisation académique.

2.5. Contribution de l'étudiant aux trois articles de la thèse

Le fil conducteur de cette thèse trouve ses origines dans le mémoire de maîtrise de l'étudiant, portant sur la relation entre le neurodéveloppement des enfants canadiens et l'exposition aux

pesticides organophosphorés, une autre classe de pesticides à demi-vie relativement courte (Ntantu Nkinsa et al., 2020). Ces travaux, réalisés à partir des données de la cohorte MIREC, ont permis à l'étudiant de maîtriser l'utilisation des données de suivi, et de se familiariser avec les études ultérieures de cette cohorte qui ont été exploitées pour le projet doctoral.

Pour l'étude 1, l'étudiant a contribué à la conception du devis de recherche et du projet méthodologique. Il a ensuite mené les démarches pour obtenir une côte de sécurité lui permettant l'accès aux CDR gérés par le CIQSS à Montréal. Il a rédigé le projet de recherche soumis et accepté par Statistique Canada pour utiliser les données du cycle 6 de l'ECMS. Il a sélectionné les variables pertinentes en s'appuyant sur la littérature existante, et en explorant les données disponibles dans l'ECMS C6. Il a extrait et nettoyé les données, puis élaboré un plan d'analyse statistique fondé sur une revue critique et ciblée de la littérature scientifique. Il a, par la suite, réalisé de manière autonome l'ensemble des analyses statistiques, interprété les résultats et rédigé la première version du manuscrit. Enfin, sous la supervision de sa directrice de recherche, il a contribué de façon significative aux révisions critiques de différentes versions du manuscrit.

Pour l'étude 2, l'étudiant a pris en charge l'interprétation des résultats, en travaillant étroitement avec les différents co-auteurs pour comprendre les implications des données. Il a rédigé l'ensemble du manuscrit, en s'assurant que les résultats étaient clairement expliqués et contextualisés dans la littérature existante. Il a revu les graphiques réalisés en les améliorant sur le plan visuel. Il a assuré le processus de révision, en coordonnant les retours des co-auteurs et en apportant des améliorations substantielles au texte, notamment en clarifiant certains aspects méthodologiques et en renforçant l'argumentation scientifique. Sous la supervision de la directrice de recherche, il a ensuite procédé à la soumission du manuscrit à la revue *Neurotoxicology*, et répondu aux commentaires des reviseurs pour élaborer la version finale du manuscrit qui a été publiée dans la revue mentionnée.

Pour l'étude 3 (revue de la portée), l'étudiant a proposé de manière originale la question de recherche et déterminé de manière autonome la méthodologie appropriée à adopter pour la revue. Il a réalisé l'ensemble du processus de revue systématique, en commençant par la recherche documentaire, suivie de la sélection rigoureuse des études pertinentes en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion. Ce processus a été mené de concert avec un des co-auteurs, pour garantir une évaluation plurielle, cohérente et dépourvue de biais individuel. L'étudiant s'est ensuite référé

à la directrice de thèse pour la gestion des disparités de sélection des études et le consensus sur les informations pertinentes pour la revue. Ensuite, il a procédé à l'extraction des données et à la synthèse des résultats des études sélectionnées, en mettant en évidence les méthodologies utilisées pour évaluer les liens entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthrinoïdes. Par après, il a rédigé la première version complète du manuscrit, en structurant le texte pour qu'il respecte les normes de la revue. Après avoir soumis le manuscrit à la revue Environnement Risques & Santé (ERS), il a participé activement à toutes les révisions critiques, en assurant la solidité scientifique du contenu et le respect des normes méthodologiques et éthiques propres à ce type de publication. Il a intégré les retro actions et élaboré la version finale du manuscrit publiée dans la revue.

Les trois chapitres suivants correspondent aux trois manuscrits scientifiques constituant le corps de la thèse, incluant deux articles publiés et un article au stade final de préparation :

1. Ntantu Nkinsa P., Teyseire R., Bouchard M.F. Determinants of urinary pyrethroid metabolite concentrations in Canadian children aged 3 to 18 years. En révision par les coauteurs afin d'être soumis à la Revue canadienne de santé publique.
2. Ntantu Nkinsa P., Fisher M., Muckle G., Guay M., Arbuckle T.E., Fraser W., Boylan K., Booij L., Walker M., Bouchard M.F. (2023). Childhood exposure to pyrethroids and neurodevelopment in Canadian preschoolers. *Neurotoxicology*. 2023 Oct 5; 99:120-128. doi: 10.1016/j.neuro.2023.10.001.
3. Ntantu Nkinsa P., Teyseire R., Khonde Kumbu R., Bouchard M.F. (2025). Alimentation et exposition aux pesticides pyréthrinoïdes : une revue de la portée des méthodes dans les études utilisant la biosurveillance. *Environnement, Risques & Santé*; 2025, Vol 24, Issue 5, p 265; doi:10.1684/ers.2025.1884.

**Chapitre 3. Étude 1: Determinants of urinary pyrethroid metabolite concentrations
in Canadian children aged 3 to 18 Years**

Determinants of urinary pyrethroid metabolite concentrations in Canadian children aged 3 to 18 Years

Patrick Ntantu Nkinsa ^{a,b}, Raphaëlle Teysseire ^c, Maryse F. Bouchard^d

a. Département de santé environnementale et au travail, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada. patrick.ntantu.nkinsa@umontreal.ca

b. Département de Santé Environnementale, École de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

c. Institut national de la recherche scientifique-Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Laval, Québec, Canada. raphaelle.teysseire@inrs.ca

d. Institut national de la recherche scientifique-Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Laval, Québec, Canada. maryse.bouchard@inrs.ca

L'objectif de cette étude était d'examiner l'association entre l'exposition prénatale et postnatale au Mn et les résultats neurodéveloppementaux chez les enfants d'âge préscolaire. Elle répond au premier objectif spécifique de la thèse, consistant à caractériser l'exposition aux pyréthrinoïdes chez des enfants canadiens de 3 à 18 ans en examinant l'association entre des déterminants potentiels de cette exposition et des concentrations urinaires de biomarqueurs des pyréthrinoïdes. Ayant eu l'idée original de l'étude, l'étudiant a conçu le protocole de recherche, incluant à la sélection des variables pertinentes et l'élaboration du plan d'analyse statistique. Il a soumis le projet à Statistiques Canada, et a réalisé les démarches auprès du CIQSS pour obtenir l'accès aux données de l'ECMS au CIQSS. Ayant obtenu sa côte de sécurité pour accéder aux données, il a procédé à l'extraction, au traitement et à l'analyse des données. Il a ensuite interprété les résultats, puis rédigé la première version du manuscrit, lequel a été révisé par l'ensemble des coauteurs. L'article sera prochainement soumis pour publication dans la revue canadienne de santé publique.

3.1. Highlights

- Determinants of pyrethroids urinary biomarkers were examined in 1,473 Canadian children aged 3 to 18 years.
- Σ PYR concentrations were higher in girls and children from lower-income households.
- Σ DCCA concentrations were higher in immigrants, children living in housing needing repairs, and those who provided urine samples in the winter.
- Σ PYR and Σ DCCA levels were higher in children from Ontario and among high consumers of vegetables and pulses/nuts.

3.2. Abstract

Background: Pyrethroids are widely used in Canada, and children's exposure, reported to be higher than that of other population groups according to biomonitoring data, remains poorly characterized.

Objective: To examine the associations between exposure determinants and urinary concentrations of pyrethroid metabolites in Canadian children.

Methods: We used data from children aged 3 to 18 years ($n = 1,473$) who participated in Cycle 6 (2018–2019) of the Canadian Health Measures Survey (CHMS). We selected information on sociodemographic, anthropometric, housing-condition factors, urinary sample collection context, and dietary habits. Univariate and multivariate linear regression models were used to examine associations between these potential determinants and urinary concentrations of pyrethroid metabolites (Σ PYR and Σ DCCA).

Results: Detection frequencies were high for most pyrethroid metabolites (85.9% to 99.7%), except for 4-F-3-BPA. Σ PYR concentrations were significantly higher in girls, children from Ontario, those from low-income households, and those reporting high consumption of vegetables and pulses/nuts. They were significantly lower in children living in Quebec. Σ DCCA concentrations were also higher in immigrant children, children living housing in need of repairs, and children who provided urine samples during the winter.

Conclusion: These findings highlight the multifactorial nature of pyrethroid exposure in Canadian children and underscore the influence of socioeconomic disparities, diet, regional differences in usage, and regulatory frameworks. They provide valuable insights for the development of public health policies and targeted prevention strategies.

Keywords: Pyrethroid; Insecticide; Children’s Exposure; Determinant; Diet.

3.3. Introduction

Pyrethroids are a class of synthetic insecticides widely used worldwide in various pest control contexts. Since the early 2010s, they have gradually replaced other classes of pesticides, particularly organophosphates, (Hodoşan et al., 2023), because they are considered less toxic to humans and other vertebrate species. This is due to their selectivity for insect neurotransmitters and their low environmental persistence, resulting from their short half-life and rapid degradation (Costa, 2015). Pyrethroids are applied to approximately 40 million acres of agricultural land each year (Morgan, 2020). In Canada, their use spans agriculture for pest control and grain storage protection, public health application for vector-borne disease prevention, veterinary care, as well as residential purposes (PMRA, 2022; PMRA, 2023).

Considered safer alternatives, pyrethroids have seen increased use over recent decades. In non-agricultural settings, they are commonly found in a variety of products, including sprays, shampoos, and insect baits (Morgan, 2020). In Canada, the sales of pyrethroid-based products increased between 2016 and 2022, advancing from 39th to 27th place among the top-selling active ingredients (PMRA, 2022). Despite their relatively low acute toxicity, concerns persist regarding the effects of chronic low-dose exposure, especially given that urinary metabolites like 3-PBA and DCCA isomers are frequently detected in over 90% of the population, with higher levels found in children (Health Canada, 2021; Pollock et al., 2021).

Concerns regarding this chronic exposure in children are heightened by studies suggesting associations between urinary metabolite levels and various health outcomes: fetal developmental anomalies (Matsuki et al., 2020), respiratory symptoms (Reardon et al., 2009), lymphoid leukemia (Ding et al., 2012), immune alterations (Liu et al., 2012), and

neurodevelopmental and cognitive disorders (Andersen et al., 2022). Multiple sources of exposure have been identified, including indoor air, household dust, and treated surfaces (Trunelle et al., 2014; Starr et al., 2008; Morgan et al., 2007). In young children, these exposures can be amplified by typical behaviors such as playing on the floor and mouthing objects (Lu et al., 2006). Diet also represents a significant route of exposure, as pyrethroid residues, including lambda-cyhalothrin and cypermethrin, are frequently detected in fruits, vegetables, grains, and meats (CFIA, 2021; Barr et al., 2010; Lu et al., 2010; U.S. FDA, 2018). Finally, residential location, household socioeconomic characteristics, seasonality, and residential pesticide use can further influence exposure levels (Barr et al., 2010; Ueyama et al., 2022). However, most of the information on determinants of children's exposure comes from studies conducted outside Canada, highlighting the need for Canadian research to better understand the specific factors influencing children's exposure to pyrethroids in this context.

This study aims to identify determinants of urinary pyrethroid metabolite concentrations in Canadian children aged 3 to 18 years, including sociodemographic characteristics, dietary habits, and various home environment factors. The findings are expected to enhance understanding of the sources and determinants of exposure and to provide valuable information for developing strategies to reduce exposure in this vulnerable population.

3.4. Methods

3.4.1. Study population

The Canadian Health Measures Survey (CHMS) is a national biomonitoring survey conducted by Statistics Canada in collaboration with Health Canada and the Public Health Agency of Canada. The survey targets the non-institutionalized Canadian population aged 3 to 79 years. Details of the sampling design and data collection procedures have been described elsewhere (Haines et al., 2017). For this study, we used data from Cycle 6 of the CHMS (CHMS C6), collected between January 2018 and December 2019 (Health Canada, 2021). A total of 5,797 individuals aged 3 to 79 participated in CHMS C6, and urinary concentrations of pyrethroid metabolites were measured in a subsample of 2,541 participants. Our analytic sample consisted of 1,473 participants aged 3 to 18 years who had available measurements of urinary pyrethroid metabolites. The full selection process,

including age-based eligibility and participation in the biological component of CHMS C6, is presented in Figure S3.1 in the supplementary material. For children aged 3 to 13 years, parental consent was obtained for the clinical examination, and parents also provided most of the information collected during the clinic visit, including household and medical information.

3.4.2. Measurement of urinary concentrations of pyrethroid metabolites

After being instructed to refrain from urinating for two hours prior to their clinic visit, each participant provided approximately 120 mL of first-pass urine, which was then refrigerated and transported to the analysis units (Health Canada, 2021). These analyses were performed in the laboratories of Health Canada and the National Institute of Public Health of Quebec. For the measurement of pyrethroid pesticide metabolites, urine samples were hydrolyzed with β -glucuronidase, acidified, and then extracted with hexane. The extracts were derivatized with a mixture of hexafluoropropan-2-ol and diisopropylcarbodiimide, followed by a second hexane extraction. These extracts were then analyzed by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS). The GC-MS used a 6890-gas chromatograph with an automatic injector and sampler. Urinary concentrations of five pyrethroid pesticide metabolites were measured, including 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA), 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid (4-F-3-PBA), cis-3-(2,2-dibromovinyl) -2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (cis-DBCA), cis-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (cis-DCCA), and trans-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (trans-DCCA). Urinary density (or specific gravity) was also measured in all urine samples immediately after collection at the mobile examination center.

3.4.3. Potential determinants of pyrethroid exposure

Based on evidence from previous studies examining determinants of pyrethroid exposure and the variables available in the CHMS C6 database, several potential predictors were selected.

Sociodemographic characteristics

The following variables were included: age group (3-5 years/preschool; 6-11 years/preadolescent; 12-18 years/adolescent), sex (girl/boy), ethnic origin (white/non-white), migration status (immigrant/non-immigrant), province (geographic region) of residence in Canada (Western Provinces, Maritime, Quebec, and Ontario), and household annual income (< \$30K, \$30K to < \$50K, \$50K to < \$80K, ≥ \$80K).

Housing characteristics

We considered housing type (single-family dwelling vs. multi-family dwelling), as these categories typically differ in ventilation, exposure to outdoor environments, and chemical use patterns (Starr et al., 2008). Housing condition (in good condition vs. in need of repairs) was also included, as it may serve as an indirect indicator of domestic pesticide use (Pirard et al., 2020). It should be noted that no information on household pesticide use was collected in CHMS C6.

Anthropometric characteristics

Anthropometric characteristics such as weight and height may influence the absorption, storage, metabolism, and excretion of pesticides in the body, thereby affecting urinary concentrations of pyrethroid metabolites (Xu et al., 2024). Accordingly, body mass index (BMI) was included in the analyses using the categorical variable available in the survey data (neither overweight nor obese, overweight, and obese).

Dietary habits

Information on the consumption of commonly eaten foods in Canada was collected in CHMS C6 from adolescents aged 13 years and older, and from parents of children under 13 years of age. Participants reported the usual frequency of consumption for each food item over a specified reference period (per day, week, month, or year), from which an annual consumption frequency was calculated for each item. Following the EFSA FoodEx2 food classification system (EFSA, 2025), food items were grouped into ten categories : milk and dairy products (including milk, cheese, yogurt, and ice cream), grains and grains-based products (including cereals, bread, pasta, and rice), fruits and fruit juices, egg and egg products, meat and meat products (including red meat, organ meat, hot dogs, and sausages), vegetables and vegetable products (including tomato, green leafy vegetables,

spinach, other vegetables, and vegetable juices), pulses/nuts (including dried beans and nuts), starchy roots (including potato and sweet potato), fish and seafood (including salt water fish, fresh water fish, and shell fish), and water and water-based beverage.

Weekly consumption frequency for each food group was calculated by summing the annual frequencies of all food items within the group and dividing by the average number of weeks per year (52.2). For each food group, consumption frequency was then categorized into tertiles: low (including non-consumers with a frequency of zero), moderate (2nd tertile), and high (3rd tertile).

Contextual information on urine sample collection

Additional variables relative to urine sampling that may influence concentrations of pyrethroid metabolites were included in the analysis: time of day of the clinic visit (morning vs. afternoon) (Bennett et al., 2019), season of the year (winter, spring, summer, fall), and fasting status or time since the last meal prior to urine collection (≤ 10 hours vs. > 10 hours) (Chen et al., 2023).

3.4.4. Statistical analyses

To impute pyrethroid metabolite concentrations below the detection limit (LOD), we applied the Regression on Order Statistics (ROS) method, which uses quantile regression to estimate values below the LOD based on observed concentrations above the LOD (Helsel, 2012). ROS is a robust technique that produces less biased estimates than maximum likelihood approaches assuming log-normality (Shumway et al., 2002). This method is preferable substituting a constant value (e.g., LOD/2), as such substitution artificially reduces variance, increases the risk of type II error, and does not preserve the underlying distribution of exposure.

To account for individual variability in urinary dilution, metabolite concentrations were standardized using measured specific gravity. We applied the following adapted formula (Just et al., 2010): $P_c = P [(SG_m - 1) / (SG - 1)]$, where P_c is specific-gravity–standardized concentration; P is the measured concentration; SG_m is the median specific gravity of the study sample; and SG is the specific gravity of each participant's urine sample.

We converted the metabolite mass concentrations ($\mu\text{g/L}$) to molar units (nmol/L) by dividing by the molecular weights of each metabolite and multiplying by 1000. We then calculated the sum of all measured pyrethroid metabolites (ΣPYR) and the sum of the two DCCA isomers, cis-DCCA and trans-DCCA (ΣDCCA). These summed concentrations were used in subsequent analyses to examine potential exposure determinants. Summing metabolites offers several advantages, including better representing overall pyrethroids exposure, reducing the likelihood of false positives due to multiple comparisons, and leveraging the strong correlations typically observed among individual metabolites.

To reduce right skewness in the distribution of pyrethroid urinary metabolites, we applied a base-10 logarithmic transformation to the concentration values.

For descriptive analyses, we calculated measures of central tendency (means, medians, and interquartile ranges) for standardized urinary metabolite concentrations (nmol/L), as well as the proportions of children with detectable levels of each pyrethroid metabolite. Ninety-five percent confidence intervals were estimated using a bootstrap method with 500 replicate weights to ensure robust estimates that account for sampling variability. Descriptive statistics were not computed for metabolites detected in fewer than 40% of samples, as the high proportion of censored values would bias the estimates (Health Canada, 2021). Median concentrations of ΣPYR and ΣDCCA and their interquartile ranges (P25–P75) were graphically presented across categories of the selected potential exposure determinants.

To examine these relationships and identify determinants associated with urinary pyrethroid metabolite concentrations, we used univariate and multivariate linear regression models. Log₁₀-transformed summed metabolite concentrations (ΣPYR and ΣDCCA) were included as dependent variables. Potential exposure determinants associated with $p < 0.2$ in the bivariate analyses (Tables S3.2 and S3.3) were subsequently included as independent variables. These variables were biological sex, migration status, household income, province of residence, housing type (single-family dwelling vs. multi-family dwelling), housing condition (good condition vs. in need of repairs), season of urine collection, and consumption frequencies of vegetables, pulses/nuts, meat products, and dairy products.

Although age did not meet the $p < 0.2$ criterion, it was included due to its biological relevance and its potential influence on dietary behaviors and pyrethroid metabolism.

Prior to constructing the final multivariate models, we assessed collinearity among independent variables. Correlations were low for most variables, except for a moderate correlation between household income and housing condition ($r = 0.5$). Both variables were retained, as they capture distinct and complementary constructs. We further evaluated multicollinearity using the Variance Inflation Factor (VIF) for each variable; no VIF exceeded 5, indicating acceptable levels of collinearity. Model assumptions, including linearity, normality of residuals, and homoscedasticity, were examined graphically and found to be satisfactory.

The β coefficients were back-transformed using the 10^{β} function to express results as concentration ratios comparing each category and the reference category. For interpretability, these ratios were subsequently converted into percent changes, providing a clearer indication of relative differences across categories. Sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the findings based on summed metabolite concentrations. Specifically, we repeated the regression analyses using urinary 3-PBA concentrations, the primary pyrethroid metabolite, as the dependent variable. 3-PBA was selected because it reflects general exposure to multiple pyrethroids, thereby allowing us to confirm the consistency of the associations identified for Σ PYR and Σ DCCA. The same independent variables and model specifications as in the main analyses were applied.

We additionally explored several biologically and behaviorally plausible interaction terms that could modify these associations, including interactions between biological sex and dietary intake frequencies; between age (and migration status) and dietary intake frequencies; and between household income and housing-related variables.

A statistical significance threshold of $p < 0.05$ was used for all analyses. All statistical procedures were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, version 29.0 (IBM Corporation, 2022) and R software (version 4.5.2, R Foundation for Statistical Computing)

3.5. Results

3.5.1. Description of the study sample and pyrethroid metabolite concentrations

1. Description of the study sample

Table 3.1 presents the characteristics of the study sample, composed of children aged 3 to 18 years. The sample was evenly distributed across age and sex categories (35% aged 3–5 years, 34% aged 6–11 years, and 31% aged 12–18 years; 51% girls). Sixty-two percent of children were identified as white, 38 % were non-white; 11% had an immigrant background, while 89 % were non-immigrants. Sixty-four percent of participants lived in households with an annual income above \$80,000, and 63 % resided in single-family homes. About one-quarter lived in housing reported that required repairs. The regional distribution of participants across Canada was also balanced, with a slight predominance of children residing in Ontario and the Western provinces.

Among participants with available BMI data, approximately 24% were classified as overweight or obese. Most urine samples were collected in the morning (60%), and about 75% of children had fasted for more than 10 hours prior to sample collection. As shown in Table 3.1, the sociodemographic and lifestyle characteristics of the children included in our analytic sample were very similar to those of all children aged 3 to 18 years participating in CHMS Cycle 6, including those who did not participate in the biological component.

Table 3.1. Characteristics of children in the study sample compared with children aged 3–18 years in CHMS Cycle 6.

Variables considered as potential determinants	Children included in the study sample (n = 1473)	CHMS Cycle 6 children (n = 2503)
	n (%)	n (%)
Age (years)		
3–5	521 (35.3)	589 (23.5)
6–11	496 (33.7)	1011 (40.4)
12–18	456 (31.0)	903 (36.1)
Sex		
Boys	724 (49.2)	1229 (49.1)
Girls	749 (50.8)	1274 (50.9)
Race/Ethnicity		
White	911 (61.8)	1526 (61.0)
Non-white	562 (38.2)	977 (39.0)
Immigrant		
No	1306 (88.7)	2197 (87.8)
Yes	167 (11.3)	306 (12.2)
Annual household income		
< \$30K	124 (8.4)	194 (7.8)
\$30K to <\$50K	141 (9.6)	237 (9.5)
\$50K to <\$80K	264 (17.9)	447 (17.9)
≥ \$80K	944 (64.1)	1625 (64.9)
Province of residence		
Western provinces	515 (35.0)	871 (34.8)
Maritime	179 (12.2)	308 (12.3)
Quebec	301 (20.4)	474 (18.9)
Ontario	478 (32.5)	850 (34.0)
Housing type		
Single-family dwelling	929 (63.1)	1637 (65.4)
Multi-unit dwelling	544 (36.9)	866 (34.6)
Housing condition		
Housing in good condition	1122 (76.2)	1934 (77.3)
Housing in need of repairs	351 (23.8)	569 (22.7)
BMI classification	(n=1237)	(n=2133)
Neither overweight nor obese	938 (75.8)	1608 (75.4)
Overweight	189 (15.3)	337 (15.8)
Obese	110 (8.9)	188 (8.8)
Time of day for urine collection		
Morning	880 (59.7)	1497 (59.8)
Afternoon	593 (40.3)	1006 (40.2)
Season of urine collection		
Winter	331 (22.5)	538 (21.5)
Spring	383 (26.0)	686 (27.4)

Summer	352 (23.9)	626 (25.0)
Fall	407 (27.6)	653 (26.1)
Fasting status at time of urine collection		
No (≤ 10 h)	361 (24.5)	541 (21.6)
Yes (> 10 h)	1112 (75.5)	1962 (78.4)

Note: 236 missing for BMI classification in the study sample; 370 missing for BMI classification in CHMS Cycle 6

CHMS: Canadian Health Measures Survey; BMI: body mass index

Table 3.2 presents the mean weekly frequency of consumption for each food group among children in the study sample. Frequencies are reported for the entire sample and stratified by consumption categories (low, moderate, and high). Overall, the most frequently consumed food groups were dairy products (18.9; 95% CI: 18.4–19.5), fruits and fruit juices (17.6; 95% CI: 17.1–18.1), grains and grain-based products (13.4; 95% CI: 13.1–13.7), and vegetables (12.8; 95% CI: 12.4–13.2).

Consumption levels were highly variable across the defined categories, with high consumers reporting at least three times the intake of low consumers. For most food groups, weekly consumption frequencies were similar across age categories; however, dairy products, fruit juices, and grains exhibited a decreasing trend with increasing age (results not shown).

Table 3.2. Means (and 95% CI) of weekly consumption frequencies for each of the 10 food groups among children in the study sample

Food groups	All children in the sample	Children with low consumption frequency	Children with moderate consumption frequency	Children with high consumption frequency
Milk and dairy products	18.9 (18.4- 19.5)	8.8 (8.5- 9.1)	17.5 (17.3- 17.8)	30.5 (29.7- 31.3)
Grain and grain-based products	13.4 (13.1- 13.7)	7.3 (7.1- 7.5)	12.8 (12.7- 12.9)	20.3 (19.8- 20.8)
Fruits and fruit juices	17.6 (17.1- 18.1)	8.2 (7.9- 8.4)	16.0 (15.8- 16.2)	28.6 (27.9- 29.3)
Vegetables	12.8 (12.4- 13.2)	5.1 (4.8- 5.3)	11.5 (11.3- 11.6)	22.1 (21.4- 22.7)
Meat and meat products	4.1 (4.0- 4.3)	1.5 (1.4- 1.6)	3.5 (3.4- 3.6)	7.5 (7.2- 7.9)
Egg and egg products	2.7 (2.5- 2.8)	0.5 (0.4- 0.6)	1.9 (1.8- 2.0)	6.1 (5.8- 6.4)
Pulses and nuts	2.4 (2.3- 2.58)	0.3 (0.2- 0.4)	1.5 (1.4- 1.6)	5.7 (5.4- 5.9)
Starchy roots	2.4 (2.33- 2.57)	0.8 (0.7- 0.9)	2.2 (2.1- 2.3)	5.1 (4.8- 5.4)
Fish and seafood	1.2 (1.15- 1.30)	0.4 (0.3- 0.5)	0.8 (0.7- 0.9)	2.4 (2.3- 2.6)
Water and water-based beverage	80.0 (77.44- 82.71)	35.4 (34.3- 36.4)	72.2 (71.3- 73.1)	132.7 (129.1- 136.3)

Weekly mean consumption frequency = Mean number of consumptions per week.

Five hundred bootstrap weights were used to calculate the 95% confidence intervals.

2. Description of urinary pyrethroid metabolite concentrations

Table 3.3 presents detection frequencies and specific-gravity–standardized urinary concentrations of pyrethroid metabolites. DCCA-type metabolites were the most frequently detected biomarkers, with trans-DCCA leading (99.7% above the detection limit), followed by cis-DCCA (99.5%). The detection frequency of 3-PBA was also high (99.1%), whereas 4-F-3-PBA was the least frequently detected metabolite (24.5% above the detection limit).

Among the quantified metabolites, 3-PBA exhibited the highest concentrations, both in geometric mean (GM = 2.62 nmol/L) and median (Median = 2.11 nmol/L), followed by trans-DCCA (GM = 1.37 nmol/L). The lowest concentrations were observed for cis-DBCA (GM = 0.15 nmol/L). The geometric mean of the sum of all pyrethroid metabolites (Σ PYR = 5.5 nmol/L) indicated that DCCA isomers contributed nearly half of the total (GM for Σ DCCA = 2.1 nmol/L).

Pearson correlation coefficients between individual metabolite concentrations are reported in the supplementary materials (Table S3.1). The two DCCA isomers were highly correlated with each other ($r = 0.96$) and with Σ DCCA ($r = 0.98$ to 0.99), but less strongly with Σ PYR ($r = 0.86$ to 0.88). 3-PBA was more strongly correlated with Σ PYR ($r = 0.96$) than with the DCCA isomers ($r = 0.75$ to 0.76).

Table 3.3. Detection frequency ($\% \geq \text{LOD}$) and distribution of urinary concentrations of pyrethroid pesticide metabolites (nmol/L) in the study sample

n=1473 Metabolites	LOD	$\% \geq \text{LOD}$	GM (CI 95%)	Median (CI 95%)	IQR
3 PBA	0.0120	99.1	2.615 (2.453 – 2.780)	2.110 (1.963 – 2.217)	1.450 – 3.487
4-F-3-PBA	0.0060	24.5	NC	NC	NC
Cis-DBCA	0.0059	85.9	0.146 (0.137 – 0.156)	0.135 (0.128 – 0.146)	0.088 – 0.224
Cis-DCCA	0.0045	99.5	0.709 (0.668 – 0.752)	0.582 (0.549 – 0.610)	0.384 – 0.933
Trans-DCCA	0.0094	99.7	1.374 (1.295 – 1.475)	1.111 (1.022 – 1.183)	0.747 – 1.831
Σ DCCA	0.0139	100	2.107 (1.975 – 2.248)	1.680 (1.570 – 1.810)	1.141 – 2.764
Σ PYR	0.0378	100	5.465 (5.155 – 5.791)	4.526 (4.200 – 4.769)	3.003 – 7.109

Urinary concentrations of pyrethroid metabolites were standardized for specific gravity.

Five hundred bootstrap weights were used to calculate the 95% confidence intervals.

LOD: Limit of detection

GM: Geometric mean

Median: Median

IQR: Interquartile range

NC: Not calculated; these statistics were not computed because more than 40% of participants had 4-F-3-PBA concentrations $< \text{LOD}$.

3. Relationship between potential exposure determinants and Σ PYR/ Σ DCCA concentrations

Figures 3.1 and 3.2 present the medians and interquartile ranges of urinary Σ DCCA and Σ PYR concentrations according to the potential exposure determinants considered in this study. The distributions indicate that concentrations tended to be higher in girls, immigrant children, those residing in Ontario, children living in multi-unit dwelling housing or in housing requiring repairs, and those whose urine samples were collected in winter. In contrast, concentrations were lower among children living in Quebec and those whose samples were collected in summer. Some variables, including age, ethnicity, and BMI, did not appear to be strongly associated with notable variations in Σ PYR or Σ DCCA concentrations.

Additionally, median metabolite concentrations increased with higher consumption of vegetables and pulses/nuts, whereas they tended to decrease with more frequent consumption of dairy products and meat.

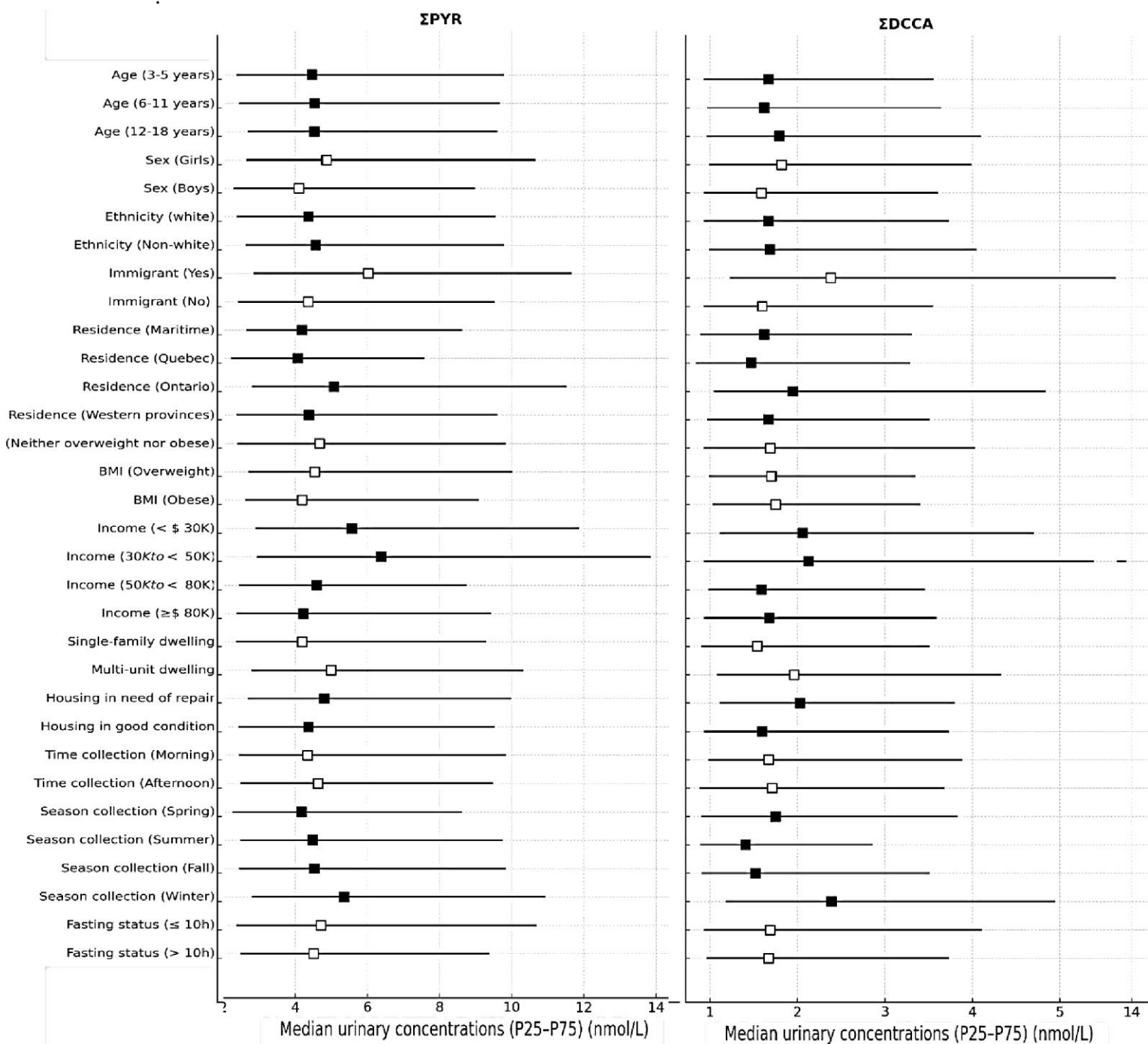


Figure 3.1: Medians (and P25–P75) of urinary Σ DCCA and Σ PYR concentrations in the study sample according to sociodemographic, anthropometric, housing-condition, and urine-sample collection characteristics.

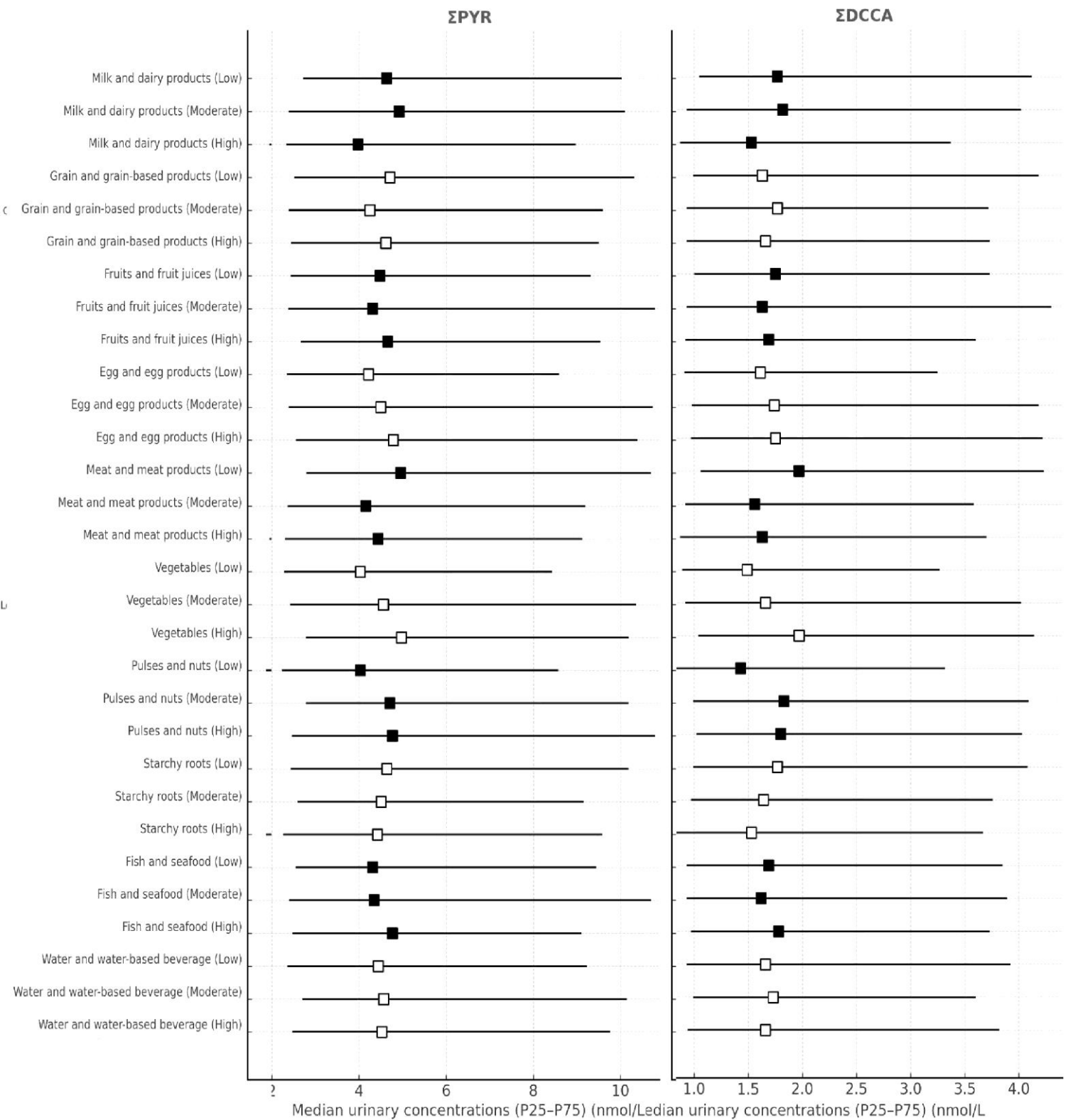


Figure 3.2: Medians (and P25–P75) of urinary Σ DCCA and Σ PYR concentrations according to the children’s food consumption frequencies in the study sample.

3.5.2. Assessment of the relationships between potential exposure determinants and Σ PYR/ Σ DCCA concentrations

Table 3.4 presents differences in Σ PYR and Σ DCCA concentrations according to the categories of potential exposure determinants. In multivariable linear regression analyses with Σ PYR as the dependent variable, concentrations were significantly associated with sex, province of residence, and annual household income, after adjustment for other covariates. On average, Σ PYR concentrations were 18% higher in girls than in boys (95% CI: 5% to 26%). Regarding geographical location of residence, using the Western provinces as the reference category, concentrations were 18% higher in children residing in Ontario (95% CI: 2% to 36%) and 17% lower in children residing in Quebec (95% CI: -30% to -2%). Children from households with an income between \$30K and <\$50K had the highest Σ PYR concentrations, 21% higher than those from household income < \$30K (95% CI: 8% to 36%), while the lowest concentrations were observed in children from households with incomes \geq \$80K, 16% lower than the reference category (95% CI: -28% to -4%). Σ PYR concentrations were also associated with the frequency of consumption of specific foods. Children with high vegetable consumption had 19% higher concentrations (95% CI: 3% to 35%), and those with high pulses/nuts consumption had 17% higher concentrations (95% CI: 1% to 33%) compared to low consumers. Conversely, high dairy product consumption was associated with 16% lower Σ PYR concentrations (95% CI: -29% to -3%).

Some differences in metabolite concentrations did not reach statistical significance but were notable in multivariable analyses, including higher Σ PYR levels in immigrant (versus non-immigrant children), in children living in multi-unit dwelling housing (versus single-family dwelling housing), and in children living in homes requiring repairs (versus those in good condition). Concentrations also tended to be higher in children whose urine samples were collected in winter. Results from multivariable analyses were generally consistent with univariate models, confirming major patterns such as differences by sex, income, and geographic region. Including additional covariates in multivariable models slightly reduced effect estimates for certain variables, such as province, clarifying the statistical association for children residing in Quebec.

Σ DCCA concentrations in the multivariable models exhibited patterns similar to those observed for Σ PYR across the included determinants. As with Σ PYR, significant associations were found for geographic region of residence, annual household income, and the frequency of vegetable, pulses/nuts, meat, and dairy consumption. Σ DCCA concentrations were higher in girls than in boys, although this difference did not reach statistical significance. Additional significant associations were observed for migration status, housing condition, and the season of urine sample collection. On average, Σ DCCA concentrations were 24% higher in immigrant children compared to non-immigrant children (95% CI: 1%–47%) and 21% higher in children living in housing in need of repairs compared to those in housing in good condition (95% CI: 5%–37%). Concentrations were also higher in urine samples collected during winter relative to summer and fall. Specifically, concentrations were 30% lower in summer (95% CI: -42% to -18%) and 17% lower in fall (95% CI: -30% to -4%) compared to winter.

Consistent with the Σ PYR models, univariate analyses for Σ DCCA yielded similar results. However, housing type (multi-unit vs. single-family), which was significant in univariate models, was no longer significant in the multivariable models after adjustment for other determinants.

Sensitivity analyses using urinary 3-PBA as the dependent variable produced associations consistent with those observed for Σ PYR (results not shown). None of the tested interactions reached statistical significance ($p > 0.05$), including interactions between biological sex and food consumption frequencies, age (and migration status) and food consumption frequencies, and household income and housing-related variables.

Table 3.4: Percentage changes in urinary ΣPYR and ΣDCCA concentrations from univariable and multivariable regression models

Determinants of pyrethroid metabolite concentrations	ΣPYR (n = 1473)		ΣDCCA (n = 1473)	
	Univariable % Change	Multivariable % Change (CI 95%)	Univariable % Change	Multivariable % Change (CI 95%)
Age (years)				
3-5	0	0	0	0
6-11	+ 4	+ 8 (-5 to + 21)	+ 2	+ 6 (-8 to + 20)
12-18	+ 3	+ 5 (-9 to + 19)	- 3	- 1 (- 12 to + 10)
Sex				
Boys	0	0	0	0
Girls	+ 17*	+ 18* (+ 5 to + 26)	+ 12	+ 9 (- 4 to + 23)
Immigrant				
No	0	0	0	0
Yes	+ 24	+ 22 (- 1 to + 51)	+ 39**	+ 24*(+ 1 to + 47)
Annual household income				
< \$30K	0	0	0	0
\$30K to <\$50K	+ 17*	+ 21* (+ 8 to + 34)	+9*	+14* (+6 to +22)
\$50K to <\$80K	-14	-10 (- 22 to + 2)	-11	-9 (-20 to +2)

≥ \$80K	-19*	-16* (- 28 to - 4)	-8	-6 (-18 to +6)
Province of residence				
Western provinces	0	0	0	0
Maritime	+ 1	+ 16 (-5 to + 43)	- 6	+ 6 (- 15 to + 31)
Quebec	- 14	- 17* (-30 to -2)	-12	- 18* (-32 to - 1)
Ontario	+ 19*	+ 18* (+ 2 to + 36)	+ 22*	+ 18* (+ 1to + 37)
Housing type				
Single-family dwelling	0	0	0	0
Multi-unit dwelling	+ 4	+ 6 (- 6 to + 18)	+ 18*	+ 9 (- 3to + 21)
Housing condition				
Housing in good condition	0	0	0	0
Housing in need of repairs	+ 12	+ 13 (-7to + 33)	+ 18*	+ 21* (+ 5 to + 37)
Season of urine collection				
Winter	0	0	0	0
Spring	-14	-4 (-19 to +11)	-16	-3 (-19 to +13)
Summer	-11	-8 (-23 to +7)	-32**	-30** (-42 to -18)
Fall	-7	+2 (-14 to +18)	-24*	-17* (-30 to -4)
Vegetables				
Low	0	0	0	0

Moderate	+8	+8 (−6 to +22)	+9	+11 (−5 to +27)
High	+21*	+19* (+3 to +35)	+23*	+24* (+6 to +42)
Pulses and nuts				
Low	0	0	0	0
Moderate	+31	+28 (−3 to +59)	+29	+25 (−2 to +52)
High	+23*	+17* (+1 to +33)	+21*	+16* (+3 to +29)
Milk and dairy products				
Low	0	0	0	0
Moderate	−13*	−14 (−30 to +2)	−7*	−14 (−28 to +10)
High	−15*	−16* (−29 to −3)	−19*	−17* (−27 to −7)
Meat and meat products				
Low	0	0	0	0
Moderate	−2	−6 (−20 to +8)	−3	−6 (−18 to +6)
High	−12	−13 (−25 to +12)	−15*	−18* (−28 to −8)

Note: Regression coefficients (β) were exponentiated and converted to percentage changes using: $(\beta - 1) \times 100$. Urinary concentrations of pyrethroid metabolites were standardized for specific gravity.

Σ PYR: sum of measured pyrethroid metabolites; Σ DCCA: sum of DCCA isomers; 95% CI: 95% confidence interval.; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

3.6. Discussion

In this study, we investigated the determinants of pyrethroid pesticide exposure in a sample of Canadian children aged 3 to 18 years who participated in Cycle 6 of the Canadian Health Measures Survey (CHMS). Our results indicate that both the sum of all measured pyrethroid metabolites (Σ PYR) and the sum of DCCA-type metabolites (Σ DCCA) were significantly associated with household annual income, province of residence, and the frequency of vegetable and pulses/nuts consumption. Additionally, Σ PYR concentrations were significantly associated with children's biological sex, whereas Σ DCCA concentrations were associated with immigration status, housing condition, and the season of urine sample collection. Several of these determinants are consistent with those documented in international literature on pyrethroid exposure, whereas others appear more specific to the Canadian context.

Some findings suggest that social inequalities play a critical role in variations in pyrethroid exposure. Children from households with incomes between \$30K and <\$50K exhibited the highest Σ PYR and Σ DCCA concentrations, whereas Σ PYR concentrations were significantly lower in children from households earning over \$80K. These observations are consistent with prior studies reporting elevated pyrethroid exposure among children from low-income households in the U.S. (Lehmler et al., 2020) and Europe (Purece et al., 2024). Low-income families are more likely to live in homes in poorer condition where household insect control measures, often involving pyrethroid-based products, are commonly applied (Adamkiewicz et al., 2014). In support of this hypothesis, children living in housing requiring repairs exhibited significantly higher Σ DCCA concentrations in our study. Moreover, pyrethroid treatments are frequently applied in shared areas of multi-unit housing, including hallways, basements, and communal kitchens, potentially leading to elevated pesticide residues in air, on surfaces, and sometimes in food or clothing (Morgan, 2012; Vaezafshar et al., 2024). These exposure pathways highlight the intersection of socioeconomic and environmental factors in determining children's pyrethroid exposure.

The influence of social disparities is also evident in Σ DCCA concentrations, which were significantly higher in immigrant children compared to non-immigrants. Immigrant families in Canada often face barriers such as language difficulties and limited access to

clear and comprehensible information regarding food safety, sourcing, production methods (including culturally specific foods), and organic products (Salami et al., 2023). Consequently, children from disadvantaged households may be more likely to consume conventionally grown fruits and vegetables treated with pyrethroids, which are generally more affordable than organic alternatives (CFIA, 2021), reside in rural areas or urban neighborhoods near agricultural activities where pyrethroid use is common (Vaezafshar et al., 2024), and have limited access to education, information, or regulations on pesticide exposure management (Rideout et al., 2015). The structural nature of these exposure inequalities underscores the need for targeted public health interventions for at-risk groups, such as focused information campaigns, environmental inspections in social housing, or safer food programs in schools (Jacobs et al., 2010; Williams et al., 2006).

Consistent with previous studies in Canada (Ye et al., 2015) and internationally (Koyratty et al., 2024), our results also show that higher frequencies of vegetable and pulses/nuts consumption are associated with increased pyrethroid biomarker concentrations. These foods, often consumed raw or minimally processed, are typically subjected to repeated pesticide applications during growth or pre-harvest, frequently including pyrethroids, thereby increasing the likelihood of residues. The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) and the Canadian Food Inspection Agency (CFIA) acknowledge the presence of pyrethroid residues in certain foods, generally below levels considered to pose a health risk. Nevertheless, the PMRA has recently lowered maximum residue limits (MRLs) and restricted certain uses, particularly post-harvest and on stored goods, to reduce potential dietary exposure (PMRA, 2023). We observed negative associations between high dairy and meat consumption and pyrethroid metabolite concentrations, which may reflect broader dietary patterns not fully captured by consumption frequency alone. For instance, higher intake of animal products may be associated with lower consumption of foods more likely to contain pesticide residues (e.g., raw or minimally processed vegetables) or with unmeasured differences such as food type, preparation methods, or origin. Thus, these relationships are likely non-causal and may reflect residual confounding.

Furthermore, significantly higher Σ PYR concentrations were observed in girls compared to boys, consistent with several previous studies (McKelvey et al., 2013; Ye et al., 2015).

A non-significant trend toward higher Σ DCCA concentrations in girls was also noted. These differences may reflect differential domestic exposure to pyrethroid-containing products, such as indirect contact during household tasks, but could also be influenced by variations in dietary habits or time spent indoors, particularly among younger children (Castiello & Freire, 2021). Conversely, some studies reporting higher concentrations in boys attribute these findings to exploratory behaviors and greater exposure to contaminated soil in residential environments (Oulhote & Bouchard, 2013).

Other determinants identified in this study appear to reflect factors specific to the Canadian context. The season of urine sample collection is particularly noteworthy. Σ DCCA concentrations were significantly higher in children whose samples were collected in winter and spring, seasons when children typically spend more time indoors. These findings contrast with observations from other regions, where concentrations are generally higher during warmer seasons (Guimarães et al., 2023; Wang et al., 2007) but are consistent with previous CHMS analyses (Karthikeyan et al., 2018) and studies conducted in Northern Europe (Andersen & Dalsager, 2021). The role of the indoor environment is further supported by higher concentrations observed in children living in housing requiring repairs or in multi-unit housing, reflecting domestic pyrethroid use, such as permethrin (PMRA, 2019).

Regional differences within Canada were also observed: children residing in Ontario exhibited the highest Σ PYR and Σ DCCA concentrations, whereas children in Quebec had the lowest. These variations may reflect territorial factors, including differences in pyrethroid usage and regulatory frameworks. Recent studies have identified pyrethroids as the most frequently detected pesticides in the indoor air of social housing in Toronto (Vaezafshar et al., 2024). In Quebec, the structured regulatory framework for pyrethroid management, including the Quebec Pesticide Management Strategy (MELCCFP, 2018) and the Organic Agriculture Support Program (MAPAQ, 2011), may contribute to the lower concentrations observed among Quebec children. Nevertheless, data indicate a significant increase in pyrethroid sales in Quebec during the two years corresponding to CHMS Cycle 6 (MELCCFP, 2022), along with a rising trend in pyrethroid exposure for

the Quebec population (INSPQ, 2024), suggesting that regional differences are dynamic and influenced by both regulatory and market factors.

This study has several strengths, including a large sample size and comprehensive information on key sociodemographic, environmental, and dietary factors considered in the analyses. The high detection frequency of pyrethroid metabolites in participants' urine further enhances the robustness of the observed results. Several limitations inherent to assessing pyrethroid exposure should be acknowledged. First, the measured metabolites are common to multiple pyrethroid types, preventing identification of the specific pesticide to which each child was exposed. Measuring five distinct metabolites provided additional information, with some (e.g., 4-F-3-PBA and cis-DBCA) being relatively specific to certain pyrethroids, though they do not allow precise attribution to a single compound (Radford et al., 2018). Second, reliance on a single urinary measurement may lead to exposure misclassification, particularly for pesticides that are rapidly metabolized. Repeated sampling would better capture chronic exposure and reduce intra-individual variability (Yao et al., 2019). However, this error is likely non-differential, which tends to bias associations toward the null and thus provides conservative estimates.

Similarly, limitations of the food frequency questionnaire (FFQ), the only dietary assessment tool used in the CHMS, may introduce recall bias and attenuate observed associations between food consumption frequency and pyrethroid biomarker levels (Matsumoto et al., 2024). Other relevant data were unavailable in CHMS Cycle 6, including residential pesticide use, proximity to pesticide use in agriculture activities, and consumption of organic foods. Future studies integrating detailed questionnaires, environmental measurements (e.g., dust, indoor air), and more precise dietary data could better characterize exposure sources and help mitigate these limitations.

3.7. Conclusions

Using data from Cycle 6 of the Canadian Health Measures Survey (CHMS), this study identified key determinants of urinary pyrethroid metabolite concentrations in Canadian children. Higher concentrations were observed in girls, immigrant children, children from low-income households, those living in housing required repairs, and children with higher frequencies of vegetable and pulses/nuts consumption. In addition, elevated levels were

found in children residing in Ontario and in those whose urine samples were collected during the winter, highlighting the influence of context-specific environmental and seasonal factors in Canada. These findings provide updated evidence on factors influencing pyrethroid exposure in Canadian children, offering insights to guide public policy, propose targeted prevention strategies, and inform future research directions.

3.8. References

- Adamkiewicz G., Spengler J.D., Harley A.E., Stoddard A., Yang M., Alvarez-Reeves M., Sorensen G. (2014). Environmental conditions in low-income urban housing: clustering and associations with self-reported health. *Am J Public Health*. 2014 Sep;104(9):1650-6. doi: 10.2105/AJPH.2013.301253.
- Andersen H.R., Dalsager L. (2021). Pesticide exposure and health risk in susceptible population groups. *Miljøministeriet. Pesticides Res Vol. 199*
<https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2021/05/978-87-7038-303-5.pdf>.
- Andersen H.R., David A., Freire C., Fernández M.F., D'Cruz S.C., Reina-Pérez I., Fini J.B., Blaha L. (2022). Pyrethroids and developmental neurotoxicity - A critical review of epidemiological studies and supporting mechanistic evidence. *Environ Res*. 2022 Nov;214(Pt 2):113935. doi: 10.1016/j.envres.2022.113935.
- Barr D.B., Olsson A.O., Wong L.Y., Udunka S., Baker S.E., Whitehead R.D. et al. (2010). Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National health and nutrition examination survey 1999–2002. *Environ. Health Perspect*. 2010, 118, 742–748.
- Bennett B., Workman T., Smith M.N., Griffith W.C., Thompson B., Faustman E.M. (2019). Longitudinal, seasonal, and occupational trends of multiple pesticides in house Dust. *Environ Health Perspect*. 2019 Jan;127(1):17003. doi: 10.1289/EHP3644.
- Castiello F., Freire C. (2021). Exposure to non-persistent pesticides and puberty timing: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Endocrinol*. 2021 May 4;184(6):733-749. doi: 10.1530/EJE-20-1038.
- CFIA (Canadian Food Inspection Agency). (2021). National chemical residue monitoring program. Annual report 2020/21. CFIA, Ottawa, Ontario, Canada.
<https://inspection.canada.ca/en/food-safety-industry/food-chemistry-and-microbiology/food-safety-testing-reports-and-journal-articles/annual-report-2020-2021>

- Chen A.S., Liu D.H., Hou H.N., Yao J.N., Xiao S.C., Ma X.R. et al. (2023). Dietary pattern interfered with the impacts of pesticide exposure by regulating the bioavailability and gut microbiota. *Sci Total Environ.* 2023 Feb 1;858(Pt 2):159936. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159936.
- Chrustek A., Holynska-Iwan I., Dziembowska I., Bogusiewicz J., Wroblewski M., Cwynar A., Olszewska-Slonina D. (2018). Current research on the safety of pyrethroids used as insecticides. *Medicina (Kaunas)* 54(4):223-238 doi:10.3390/medicina54040061
- Costa L.G. (2015). The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. *Handb Clin Neural.* 2015;131:135-48. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00009-3.
- Ding L., Ward E., Weyer P.J., Xie C. (2012). Prenatal pyrethroid pesticide exposure and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Environ Health Perspect,* 120(7), 1096-1101. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104561>
- EFSA (European Food Safety Authority). (2024). FoodEx2 maintenance 2024. EFSA Supporting Publications, 22(4), 9414. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-9414>
- Guimarães J., Bracchi I., Pinheiro C., Moreira N.X., Coelho CM, Pestana D. et al. (2023). Association of 3-phenoxybenzoic acid exposure during pregnancy with maternal outcomes and newborn anthropometric measures: Results from the IoMum cohort study. *Toxics.* 2023 Jan 27;11(2):125. doi: 10.3390/toxics11020125.
- Haines D.A., Saravanabhavan G., Werry K. et al. (2017). An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the canadian health measures survey: 2007-2019. *Int J Hyg Environ Health.,* 220(2 Pt A), 13-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.002>
- Health Canada. (2021). Sixth report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. Ottawa, ON: Minister of Health. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-environment-workplace/reports-publications/environmental-contaminants/sixth-report-biomonitoring-human.html>

- Helsel D.R. (2012). Statistics for censored environmental data using Minitab and R. In: Wiley series in statistics in practice, Part 2nd. Hoboken, N.J.:Wiley (324 pages).
- Hodoșan C., Gîrd C.E., Ghica M.V., Dinu-Pîrvu C.E., Nistor L., Bărbuică I.S. et al. (2023). Pyrethrins and pyrethroids: A comprehensive review of natural occurring compounds and their synthetic derivatives. *Plants (Basel)*. 2023 Nov 29;12(23):4022. doi: 10.3390/plants12234022.
- IBM Corporation. (2016). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Available at: <https://ibm.com/support/pages/ibm-spss-statistics-24-documentation>
- INSPQ (Institut National de Santé Publique du Québec) (2024). Mise à jour du portrait d'imprégnation de la population québécoise aux substances chimiques de l'environnement issu de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé. Institut National de Santé Publique du Québec. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2024-07/3506-portrait-impregnation-population-substances-chimiques-environnemen.pdf>
- Jacobs D.E. (2011). Environmental health disparities in housing. *Am J Public Health*. 2011 Dec;101 Suppl 1(Suppl 1):S115-22. doi: 10.2105/AJPH.2010.300058.
- Just A.C., Adibi J.J., Rundle A.G., Calafat A.M., Camann D.E., Hauser R. et al. (2010) Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York city. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20 (7), 625–633.
- Karthikeyan, Subramanian, Vladislavljevic, Djordje, St-amand, Annie, Irwin K. et al. (2018). Interpretation of urinary concentrations of pyrethroid metabolites in the canadian population in a risk context: Associated factors and comparison to biomonitoring equivalents. 2018. 10.1289/isesisee.2018.S01.04.19.
- Koyratty N., Olson J.R., Kawyn M., Curl C.L., Kordas K. (2024). Dietary predictors of urinary biomarkers of pyrethroids in the general population - A scoping review. *J Nutr*. 2024 Feb;154(2):325-340. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.11.031.

- Lehmler H.J., Simonsen D., Liu B., Bao W. (2020). Environmental exposure to pyrethroid pesticides in a nationally representative sample of U.S. adults and children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2012. *Environ Pollut.* 2020 Dec;267:115489. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115489.
- Liu J., Bellinger D.C., Xu J., Korrick S. A., Weisskopf M.G. (2012). Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and subtle immune system changes in infants. *Environmental Health Perspectives*, 120(8), 1171-1177. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104149>
- Lu C., Schenck F.J., Pearson M.A., Wong J.W. (2010). Assessing children's dietary pesticide exposure: Direct measurement of pesticide residues in 24-hr duplicate food samples. *Environ. Health Perspect.* 2010, 118, 1625–1630
- Lu C., Barr D.B., Pearson M., Bartell S., Bravo, R. (2006). A longitudinal approach to assessing urban and suburban children's exposure to pyrethroid pesticides. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114, 1419–1423.
- MAPAQ (ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec) (2011). Stratégie phytosanitaire québécoise en agriculture 2011-2021. Available at: <https://www.mapaq.gouv.qc.ca/fr/Pages/DetailsPublication.aspx?guid=%7Bef205915-94c8-487f-9abf-42fa84b1a0f7%7D>
- Matsuki K., Hori T., Saito K., Nakajima T., Miyashita C., Kishi R. (2020). Association between prenatal exposure to pyrethroid pesticides and fetal growth abnormalities in a cohort of Japanese pregnant women. *Environmental Research*, 182, 109070. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109070>
- Matsumoto M., Murakami K., Yuan X., Oono F., Adachi R., Tajima R. et al. (2024). A scoping review of dietary assessment questionnaires potentially suitable for assessing habitual dietary intake in the National Health and Nutrition Survey, Japan. *J Nutr Sci.* 2024 Feb 12;13:e8. doi: 10.1017/jns.2024.1.
- McKelvey W., Jacobson J.B., Kass D., Barr D.B., Davis M., Calafat, A.M., Aldous K.M. (2013). Population-based biomonitoring of exposure to organophosphate and

- pyrethroid pesticides in New York City. *Environ. Health Perspect.* 121, 1349–1356.
- MELCCFP (Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques) (2018). Stratégie québécoise de gestion des pesticides. Gouvernement du Québec. Available at: <https://www.quebec.ca/nouvelles/actualites/details/mise-en-oeuvre-de-la-strategie-quebecoise-sur-les-pesticides-meilleure-protection-pour-la-sante-lenvironnement-et-les-abeilles>
- MELCCFP (Ministère de l'Environnement, de la Lutte contre les changements climatiques, de la Faune et des Parcs) (2022). Bilan des ventes de pesticides au Québec – Année 2020. Québec, Canada :gouvernement du Québec; 2022.
- Morgan M.K., Sheldon L.S., Croghan C.W., Jones P.A., Chuang JC, Wilson N.K. (2007). An observational study of 127 preschool children at their homes and daycare centers in Ohio: environmental pathways to cis- and trans-permethrin exposure. *Environ Res.* 2007 Jun;104(2):266-74. doi: 10.1016/j.envres.2006.11.011.
- Morgan M.K. (2012). Children's exposures to pyrethroid insecticides at home: a review of data collected in published exposure measurement studies conducted in the United States. *Int J Environ Res Public Health.* 2012 Aug;9(8):2964-85. doi: 10.3390/ijerph9082964.
- Morgan M.K. (2020). Dietary pyrethroid exposures and intake doses for 188 duplicate-single solid food items consumed by North Carolina adults. *Toxics.* 2020 Jan 22;8(1):6. doi: 10.3390/toxics8010006.
- Oulhote Y., Bouchard M.F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ Health Perspect* 2013;121(8), 952-958. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206143>
- Pirard C., Remy S., Giusti A., Champon L., Charlier C. (2020). Assessment of children's exposure to currently used pesticides in wallonia, Belgium. *Toxicol Lett.* 2020 Sep 1;329:1-11. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.020.

- Pollock T., Karthikeyan S., Walker M., Werry K., St-Amand A. (2021). Trends in environmental chemical concentrations in the Canadian population: Biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey 2007–2017. *Environ. Int.* 2021;155:106678. doi: 10.1016/j.envint.2021.106678.
- PMRA (Pest Management Regulatory Agency). (2019). Re-evaluation Decision RVD2019-11: Permethrin and Related Commercial Products. Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada.
<https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/decisions-updates/reevaluation-decision/2019/permethrin.html>
- PMRA (Pest Management Regulatory Agency). (2022). Report on Pesticide Product Sales for the Year 2022. Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada.
https://publications.gc.ca/site/archive/earchived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection_2022/sc-hc/H110-2022-eng.pdf
- PMRA (Pest Management Regulatory Agency). (2023). Re-evaluation Decision RVD2023-06: Pyrethroids and Related Commercial Products. Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada. ISSN: 1925-1025, Catalogue number: H113-28/20236EPDF. <https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/consumer-productsafety/reports-publications/pesticides-pest-management/decisions-updates/reevaluation-decision/2023/pyrethrins.html>
- Purece A., Thomsen S.T., Plass D., Spyropoulou A., Machera K., Palmont P. et al. (2024). A preliminary estimate of the environmental burden of disease associated with exposure to pyrethroid insecticides and ADHD in Europe based on human biomonitoring. *Environ Health.* 2024 Oct 23;23(1):91. doi: 10.1186/s12940-024-01131-w.
- Radford S.A., Panuwet P., Hunter R.E. Jr., Barr D.B., Ryan P.B. (2018). Degradation of organophosphorus and pyrethroid insecticides in beverages: Implications for risk assessment. *Toxics.* 2018 Feb 2;6(1):11. doi: 10.3390/toxics6010011.

- Reardon C.A., Bradman A., McKone T.E., Eisen E.A., Eskenazi B. (2009). Residential pesticide exposure and respiratory symptoms in children. *Environmental Health Perspectives*, 117(5), 774-780. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800272>
- Rideout K., Oickle D., Scarpino J., Chang H., Ness T., Vecchiarelli V., Ma L. (2015). Opportunities for environmental public health action on the social determinants of health and health inequity. *Environmental Health Review*. 58(4): 75-78. <https://doi.org/10.5864/d2015-027>
- Salami B., Olukotun M., Vastani M., Amodu O., Tetreault B., Obegu P.O. et al. (2021). Immigrant child health in Canada: a scoping review. *BMJ Glob Health*. 2022 Apr;7(4):e008189. doi: 10.1136/bmjgh-2021-008189.
- Shumway R.H., Azari R.S., Kayhanian M. (2002). Statistical approaches to estimating mean water quality concentrations with detection limits. *Environ Sci Technol* 36:3345-3353.
- Starr J., Graham S., Stout D. 2nd, Andrews K., Nishioka M. (2008). Pyrethroid pesticides and their metabolites in vacuum cleaner dust collected from homes and day-care centers. *Environ Res*. 2008 Nov;108(3):271-9. doi: 10.1016/j.envres.2008.07.022.
- Trunelle K.J., Bennett D.H., Tolve N.S., Clifton M.S., Davis M.D., Calafat, A.M. et al. (2014). Urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites in Northern California families and their relationship to residential indoor pesticide levels in the Study of Use of Products and Behavior Related to Exposure (SUPERB). *Environ Sci Technol.*, 48(4), 1931-1939. <https://doi.org/10.1021/es404257j>
- Ueyama J., Ito Y., Hamada R., Oya N., Kato S., Matsuki T. et al. (2022). Simultaneous quantification of pyrethroid metabolites in urine of non-toilet-trained children in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2022;27:25. doi: 10.1265/ehpm.21-00037.
- U.S.FDA (United States Food and Drug Administration) (2018). Pesticide residues Monitoring Program Fiscal Year 2018 Pesticide Report.

- <https://www.fda.gov/food/pesticides/pesticide-residue-monitoring-program-reports-and-data>.
- Vaezafshar S., Siegel J.A., Jantunen L., Diamond M.L. (2024). Widespread occurrence of pesticides in low-income housing. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2024 Jul;34(4):735-744. doi: 10.1038/s41370-024-00665-y.
- Wagner Schuman A., Meeker J.D., Moser A.L., Rohlman D.S., Bouchard M.F. (2015). Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and ADHD in children. *Environmental Health Perspectives*, 123(4), 417-423. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408550>
- Williams M.K., Barr D.B., Camann D.E., Cruz L.A., Carlton E.J., Borjas M., et al. (2006). An intervention to reduce residential insecticide exposure during pregnancy among an inner-city cohort. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1684–9. <https://doi.org/10.1289/ehp.9168>.
- Xu W., Dong Y., Liu S., Hu F., Cai Y. (2024). Association between organophosphorus pesticides and obesity among American adults. *Environ Health*. 2024 Jul 20;23(1):65. doi: 10.1186/s12940-024-01104-z.
- Wang D., Kamijima M., Imai R., Suzuki T., Kameda Y., Asai K. et al. (2007). Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *J. Occup. Health*. 2007;49:509–514. doi: 10.1539/joh.49.509.
- Yao G., Gao J., Zhang C., Jiang W., Wang P., Liu X. et al. (2019). Enantioselective degradation of the chiral alpha-cypermethrin and detection of its metabolites in five plants. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Jan;26(2):1558-1564. doi: 10.1007/s11356-018-3594-6.
- Ye M., Beach J., Martin J.W., Senthilselvan A. (2015). Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 Oct;218(7):616-26. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.06.006.

3.9. Supplementary material

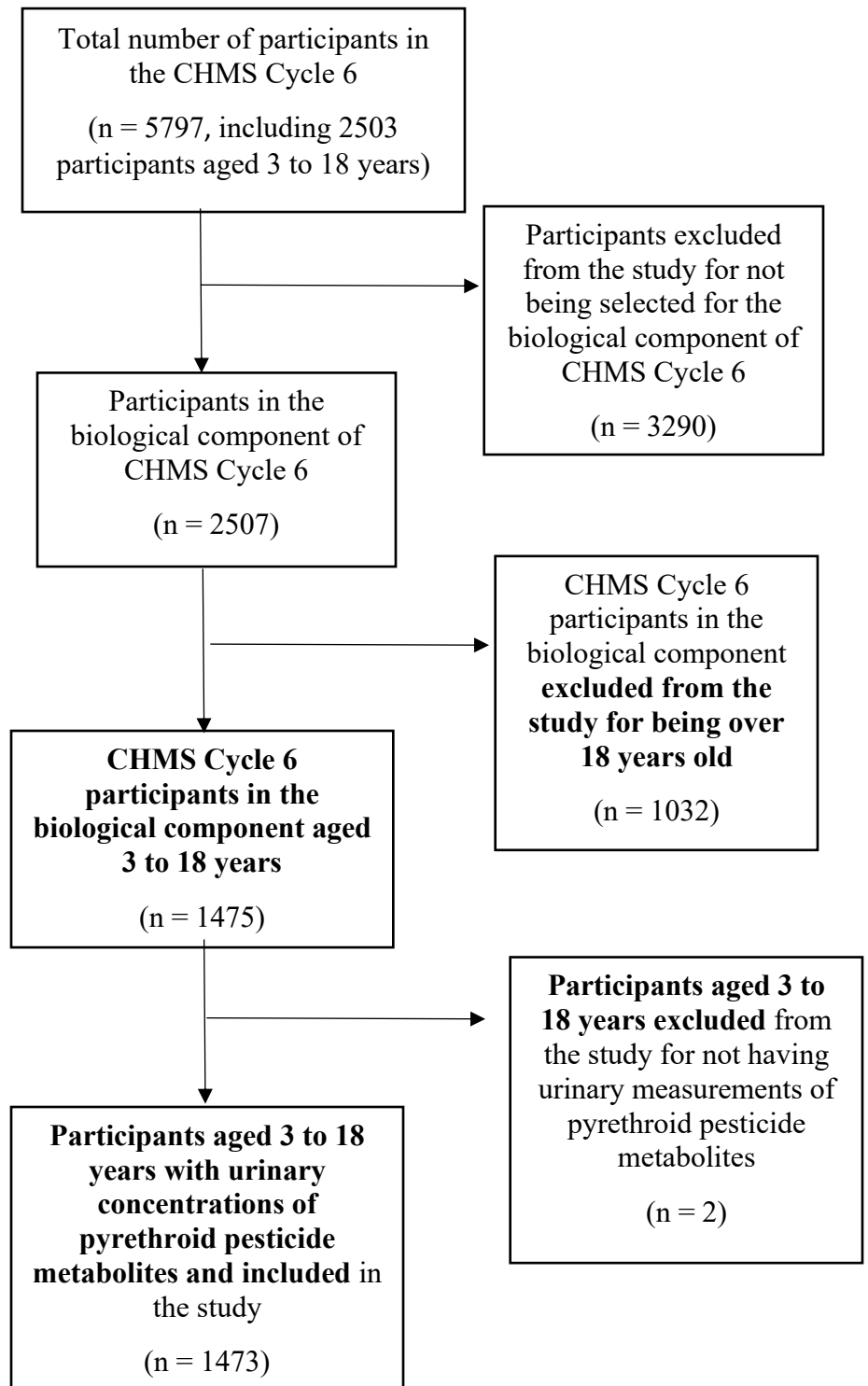


Figure S3.1. Flow diagram of the study sample selection

Table S3.1. Pearson correlation coefficients between log₁₀-transformed pyrethroid metabolite measurements (r and 95% CI, p-value, n); concentrations standardized for specific gravity

Metabolites	3 PBA	4-F-3-PBA	Cis-DCCA	Trans-DCCA	Cis DBCA	Σ DCCA	Σ PYR
3 PBA		r = -0.162 (-0.226 to -0.090) p < 0.001 n = 1449	r = 0.753 (0.716 to 0.791) p < 0.001 n = 1455	r = 0.769 (0.732 to 0.806) p < 0.001 n = 1459	r = 0.178 (0.125 to 0.229) p < 0.001 n = 1436	r = 0.770 (0.735 to 0.804) p < 0.001 n = 1459	r = 0.966 (0.960 to 0.970) p < 0.001 n = 1459
4-F-3-PBA	r = -0.162 (-0.226. -0.90) p < 0.001 n = 1449		r = -0.282 (-0.351 to -0.215) p < 0.001 n = 1459	r = -0.235 (-0.304 to -0.159) p < 0.001 n = 1463	r = -0.014 (-0.067 to 0.044) p = 0.598 n = 1440	r = -0.247 (-0.316 to -0.167) p < 0.001 n = 1463	r = -0.174 (-0.240 to -0.109) p < 0.001 n = 1463
Cis-DCCA	r = 0.753 (0.716 to 0.791) p < 0.001 n = 1455	r = -0.282 (-0.351 to -0.215) p < 0.001 n = 1459		r = 0.958 (0.952 to 0.963) p < 0.001 n = 1469	r = 0.135 (0.080 to 0.192) p < 0.001 n = 1446	r = 0.982 (0.979 to 0.984) p < 0.001 n = 1469	r = 0.863 (0.835 to 0.884) p < 0.001 n = 1469
Trans-DCCA	r = 0.769 (0.732 to 0.806) p < 0.001 n = 1459	r = -0.235 (-0.304 to -0.159) p < 0.001 n = 1463	r = 0.958 (0.952 to 0.963) p < 0.001 n = 1469		r = 0.132 (0.079 to 0.182) p < 0.001 n = 1450	r = 0.995 (0.994 to 0.995) p < 0.001 n = 1473	r = 0.881 (0.852 to 0.905) p < 0.001 n = 1473
Cis DBCA	r = 0.178 (0.125 to 0.229) p < 0.001 n = 1436	r = -0.014 (-0.067 to 0.044) p = 0.598 n = 1440	r = 0.135 (0.080 to 0.192) p < 0.001 n = 1446	r = 0.132 (0.079 to 0.182) p < 0.001 n = 1450		r = 0.131 (0.071 to 0.190) p < 0.001 n = 1450	r = 0.215 (0.167 to 0.264) p < 0.001 n = 1450
Σ DCCA	r = 0.770 (0.735 to 0.804) p < 0.001 n = 1459	r = -0.247 (-0.316 to -0.167) p < 0.001 n = 1463	r = 0.982 (0.979 to 0.984) p < 0.001 n = 1469	r = 0.995 (0.994 to 0.995) p < 0.001 n = 1473	r = 0.131 (0.071 to 0.190) p < 0.001 n = 1450		r = 0.883 (0.857 to 0.909) p < 0.001 n = 1473
Σ PYR	r = 0.966 (0.960 to 0.970) p < 0.001 n = 1459	r = -0.174 (-0.240 to -0.109) p < 0.001 n = 1463	r = 0.863 (0.835 to 0.884) p < 0.001 n = 1469	r = 0.881 (0.852 to 0.905) p < 0.001 n = 1473	r = 0.215 (0.167 to 0.264) p < 0.001 n = 1450	r = 0.883 (0.857 to 0.909) p < 0.001 n = 1473	

Table S3.2. Distribution of urinary pyrethroid metabolite (Σ PYR and Σ DCCA) concentrations according to sociodemographic, anthropometric, housing characteristics, and sample collection context variables

Potential determinants of pyrethroid metabolite concentrations	Σ PYR		Σ DCCA	
	GM (nmol/L, 95%CI)	p-value	GM (nmol/L, 95%CI)	p-value
Age (years)				
3–5	5.41 (4.97- 5.93)	-	2.10 (1.93- 2.37)	-
6–11	5.48 (4.83- 6.26)	0.353	2.05 (1.92- 2.25)	0.306
12–18	5.47 (5.11- 5.91)	0.474	2.22 (1.96- 2.48)	0.324
Sex				
Boys	5.04 (4.74- 5.34)	-	2.02 (1.98- 2.14)	-
Girls	5.81 (5.54- 6.08)	0.006	2.25 (2.04- 2.44)	0.083
Race/Ethnicity				
White	4.37 (4.12- 4.78)	-	2.01 (1.95- 2.26)	-
Non-white	4.57 (4.15- 5.08)	0.652	2.12 (1.98- 2.36)	0.520
Immigrant				
No	6.30 (5.97- 6.71)	-	2.03 (1.92- 2.15)	-
Yes	6.96 (5.51- 8.56)	0.078	2.81 (2.45- 3.66)	0.001
Province of residence				
Western provinces	5.32 (4.83- 5.81)	-	2.10 (1.73- 2.47)	-
Maritime	5.13 (4.57- 6.45)	0.234	2.05 (1.74- 2.36)	0.243
Quebec	5.01 (4.47- 5.41)	0.076	1.90 (1.77- 2.23)	0.067
Ontario	6.01 (5.51- 6.91)	0.001	2.38 (2.08- 2.64)	0.001
Annual household income				
< \$30K	6.51 (5.21- 7.48)	-	2.49 (2.15- 3.03)	-
\$30K to <\$50K	7.32 (5.48- 8.74)	0.024	2.56 (2.18- 3.28)	0.022
\$50K to <\$80K	5.54 (5.02- 6.02)	0.073	2.02 (1.89- 2.19)	0.077
\geq \$80K	5.16 (4.79- 5.60)	0.067	2.11 (2.01- 2.23)	0.098
Housing type				
Single-family dwelling	5.13 (4.81- 5.56)	-	1.97 (1.87- 2.13)	-

Multi-unit dwelling	5.93 (5.49- 6.60)	0.158	2.39 (2.13- 2.50)	0.025
Housing condition				
Housing in good condition	5.31 (5.04- 5.66)	-	2.03 (1.93- 2.15)	-
Housing in need of repairs	5.75 (5.07- 6.50)	0.185	2.46 (2.20- 2.66)	0.027
BMI classification				
Neither overweight nor obese	5.61 (5.18- 5.99)	-	2.12 (1.97- 2.30)	-
Overweight	5.48 (4.78- 6.11)	0.411	2.13 (1.89- 2.52)	0.686
Obese	5.13 (4.49- 6.31)	0.354	2.18 (1.86- 2.71)	0.567
Time of day for urine collection				
Morning	5.28 (4.88- 5.83)	-	2.10 (1.96- 2.26)	-
Afternoon	5.57 (5.25- 5.86)	0.878	2.14 (1.98- 2.30)	0.592
Season of urine collection				
Winter	5.89 (5.17- 6.61)	-	2.82 (2.45- 3.12)	-
Spring	5.12 (4.63- 5.48)	0.204	2.18 (1.95- 2.40)	0.038
Summer	5.43 (4.90- 5.87)	0.355	1.84 (1.70- 2.04)	<0.001
Fall	5.47 (4.91- 5.91)	0.377	1.95 (1.84- 2.23)	<0.001
Fasting status at time of urine collection				
No (\leq 10 h)	5.65 (4.78- 6.60)	-	2.12 (1.93- 2.34)	-
Yes ($>$ 10 h)	5.45 (5.13- 5.72)	0.311	2.10 (1.98- 2.26)	0.282

Note: 236 missing BMI classifications in the study sample. Urinary concentrations of pyrethroid metabolites were standardized for specific gravity.

BMI: body mass index; GM: Geometric Mean; 95 %CI: 95% confidence interval; Σ PYR: sum of all measured pyrethroid metabolites; Σ DCCA: sum of DCCA pyrethroid metabolites (cis-DCCA and trans-DCCA).

Table S3.3. Distribution of urinary pyrethroid metabolite concentrations according to weekly consumption levels of food groups

Food groups and weekly consumption categories	Σ PYR		Σ DCCA	
	GM (nmol/L, 95%CI)	p-value	GM (nmol/L, 95%CI)	p-value
Milk and dairy products				
Low	5.58 (5.39- 5.77)	-	2.20 (1.97- 2.39)	-
Moderate	5.87 (5.27- 6.48)	0.124	2.25 (1.99- 2.50)	0.192
High	4.92 (4.48- 5.36)	0.049	1.96 (1.83- 2.13)	0.021
Grain and grain-based products				
Low	5.65 (5.12- 6.01)	-	2.06 (1.91- 2.25)	-
Moderate	5.19 (4.74- 5.61)	0.262	2.20 (1.96- 2.42)	0.395
High	5.56 (5.06- 6.23)	0.367	2.09 (1.94- 2.38)	0.435
Fruits and fruit juices				
Low	5.93 (4.80- 5.72)	-	2.18 (1.95- 2.35)	-
Moderate	5.26 (4.86- 5.91)	0.605	2.06 (1.90- 2.30)	0.576
High	5.60 (5.13- 6.26)	0.378	2.12 (1.96- 2.28)	0.706
Vegetables				
Low	4.97 (4.62- 5.48)	-	1.92 (1.82- 2.08)	-
Moderate	5.50 (4.96- 5.99)	0.123	2.09 (1.94- 2.39)	0.135
High	5.91 (5.53- 6.29)	0.031	2.40 (2.14- 2.59)	0.029
Meat and meat products				
Low	5.90 (5.49- 6.70)	-	2.40 (2.09- 2.62)	-
Moderate	5.10 (4.65- 5.72)	0.193	1.99 (1.83- 2.14)	0.073
High	5.38 (4.81- 5.81)	0.196	2.06 (1.91- 2.30)	0.087
Egg and egg products				
Low	5.16 (4.77- 5.64)	-	2.04 (1.90- 2.27)	-
Moderate	5.44 (4.92- 6.08)	0.224	2.17 (1.96- 2.48)	0.237
High	5.73 (5.31- 6.25)	0.202	2.18 (1.96- 2.32)	0.245
Pulses and nuts				
Low	4.98 (4.40- 5.52)	-	1.86 (1.76- 2.09)	-

Moderate	5.65 (5.25- 6.15)	0.098	2.26 (2.11- 2.41)	0.007
High	5.71 (5.12- 6.47)	<0.001	2.23 (2.16- 2.30)	0.002
Starchy roots				
Low	5.58 (5.09- 6.03)	-	2.20 (2.04- 2.42)	-
Moderate	5.45 (5.07- 5.81)	0.803	2.07 (1.95- 2.26)	0.598
High	5.36 (4.88- 5.96)	0.657	1.96 (1.78- 2.26)	0.475
Fish and seafood				
Low	5.26 (4.80- 5.92)	-	2.12 (1.91- 2.45)	-
Moderate	5.29 (4.82- 5.76)	0.916	2.05 (1.88- 2.26)	0.958
High	5.71 (5.26- 6.07)	0.724	2.21 (2.00- 2.44)	0.716
Water and water-based beverage				
Low	5.38 (4.85- 5.77)	-	2.09 (1.94- 2.29)	-
Moderate	5.51 (5.07- 6.08)	0.401	2.16 (1.97- 2.39)	0.439
High	5.47 (4.90- 5.92)	0.333	2.09 (1.91- 2.31)	0.576

Urinary concentrations of pyrethroid metabolites were standardized for specific gravity; Weekly mean consumption frequency = Mean number of consumptions per week.

GM: Geometric Mean; 95 %CI: 95% confidence interval; \sum PYR: sum of all measured pyrethroid metabolites; \sum DCCA: sum of DCCA pyrethroid metabolites (cis-DCCA and trans-DCCA).

Chapitre 4. Étude 2: Childhood Exposure to Pyrethroids and Neurodevelopment in Canadian Preschoolers

Childhood Exposure to Pyrethroids and Neurodevelopment in Canadian Preschoolers

Patrick Ntantu^a, Mandy Fisher^b, Gina Muckle^c, Mireille Guay^b, Tye Arbuckle^d, William Fraser^e, Khrista Boylan^f, Linda Booij^g, Mark Walker^h, Maryse F. Bouchard^a

^a Department of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, Université de Montréal; CHU Sainte-Justine Research Centre Montréal, Quebec, Canada; patrick.ntantu.nkinsa@umontreal.ca ; maryse.bouchard@umontreal.ca

^b Population Studies Division, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; mandy.fisher@hc-sc.gc.ca; mireille.guay@phac-aspc.gc.ca

^c Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec; École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada; gina.muckle@psy.ulaval.ca

^d Environmental Health Science and Research Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; Tye.Arbuckle@canada.ca

^e Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Sherbrooke, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Québec, Canada; william.fraser@umontreal.ca

^f Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; boylank@mcmaster.ca

^g Department of Psychology, Concordia University; CHU Sainte-Justine Research Centre, Montreal, Quebec, Canada; linda.booij@umontreal.ca

^h Department of Obstetrics, Gynecology & Newborn Care, Div Maternal-Fetal Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; mwalker@toh.ca

Cet article permet de répondre au deuxième objectif de thèse, consistant à examiner l'association entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et le neurodéveloppement chez des enfants canadiens d'âge préscolaire. Participant au projet de recherche mené avec les données de l'étude de suivi MIREC-CD Plus et dirigé par la directrice de thèse, l'étudiant a procédé à l'interprétation des résultats, l'amélioration des graphiques, la rédaction du manuscrit entier et à sa révision en collaboration avec l'ensemble des co-auteurs jusqu'à sa publication. Le manuscrit a été révisé et approuvé par tous les co-auteurs. L'article a été publié dans la revue Neurotoxicology.

PMID: 37802189 DOI: 10.1016/j.neuro.2023.10.001

4.1. Highlights

- We measured pyrethroid metabolites in the urine of children from 6 Canadian cities
- Some pyrethroid metabolites were associated with lower IQ and poorer adaptive skills in boys
- These associations suggest pyrethroids may pose a risk to behavioral and cognitive development in children
- The cross-sectional nature of this study is a limitation

4.2. Abstract

Background: Pyrethroid insecticides are used both residentially and agriculturally and their toxicity targets the nervous system of insects. They might also interfere with development and function of the human brain. A few epidemiological studies suggest that exposure to pyrethroids may be associated with neurobehavioral problems in children but there is little data on potential associations with cognitive outcomes. Furthermore, many studies showed that the neurotoxic effects of several pesticides are modified by sex, hence, considerations of potential sex-differences are important to investigate.

Objective: To study the cross-sectional association between urinary levels of pyrethroid metabolites and neurodevelopment, including neurobehavioral and cognitive outcomes, in preschool-age children, and to examine whether sex might modify these associations.

Methods: We used data from a follow-up examination of the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC), the MIREC Child Development study (MIREC-CD Plus) on children at age 3–4 years living in 6 Canadian cities. For each participant, we collected a urine sample for measurements of pyrethroids metabolites (cis-DBCA, cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA, 4-F-3-PBA). We assessed neurodevelopment with the Wechsler Primary and Preschool Scale of Intelligence–III (WPPSI-III) and two scales of the Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool (BRIEF-P). Parents reported children’s behavior using the Behavior Assessment System for Children–2 (BASC-2) and the Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2). We examined associations between children’s urinary pyrethroid metabolite concentrations and neurodevelopmental scores with multiple linear regression models, adjusting for confounders, in boys and girls separately.

Results: The study included 179 children (mean age: 3.2 y, range 2.8 to 4.0). The detection frequencies were high for most pyrethroid metabolites (83–100%), but lower for 4-F-3-PBA (36%). Higher concentrations of cis-DBCA were significantly associated with lower verbal, performance and full-scale IQ scores in boys (e.g., for a 2-fold increase in cis-DBCA, $\beta = -2.0$; 95% CI: -3.4, -0.6 for full-scale IQ). In girls, the only metabolite associated with cognitive scores was 3-PBA, which was associated with lower verbal IQ scores ($\beta = -1.3$, 95% CI: -2.6, -0.1). For neurobehavioral outcomes in boys, there were associations between lower BASC-2 Adaptive Skills scores with higher concentrations of cis-DCCA ($\beta = -1.6$, 95% CI: -2.3, -0.9), trans-DCCA ($\beta = -1.5$, 95% CI: -2.2, -0.8), 3-PBA ($\beta = -1.7$, 95% CI: -2.5, -0.9), and sum of pyrethroid metabolites ($\beta = -1.8$, 95% CI: -2.6, -0.9). In girls, we observed a significant association between higher concentration of cis-DCCA and higher BASC-2 Adaptive Skills score (1.0; 95% CI, 0.2, 1.8), but not with other urinary pyrethroids metabolites. Scores on the SRS-2 and BRIEF-P were not associated with pyrethroid metabolites.

Conclusion: There were associations between some pyrethroid pesticide metabolites and indicators of neurodevelopmental disorder, especially among boys. These associations are in agreement with previous studies and could suggest that exposure to pyrethroid pesticides represents a risk of potential toxicity for the cognitive development of children, and a risk for behavioral development. However, the cross-sectional nature of this study limits causal inferences.

Keywords: Pyrethroid; Insecticide; IQ; Neurodevelopment; Neurotoxicology; Cohort study

4.3. Introduction

Pyrethroids are a class of synthetic organic insecticides derived from the natural pyrethrins found in chrysanthemum flowers, but they are structurally modified to improve their efficacy as insecticides by increasing their environmental stability and toxicity. Their use increased over the past decade as a replacement for organophosphate pesticides, which have greater acute toxicity (U.S. EPA, 2017). In Canada, pesticides are regulated by Health Canada and over 600 pesticide products containing pyrethroids were registered as of 2015, to kill insects on crops, in orchards, nurseries and greenhouses, as well as in cattle eartags

and to kill mites in bee colonies (Health Canada, 2016). Pyrethroids are also used as residential insecticides, for use indoors and outdoors to control insect pests, fleas and ticks on pets, and to kill mosquitoes (Health Canada, 2021). Some of the more common commercial pyrethroid pesticides are permethrin, cypermethrin, deltamethrin, cyfluthrin, tetramethrin, and bifenthrin (Ye et al., 2015). For children, the diet is the main source of exposure, whereas other less common sources are residential use of pyrethroids to fight pest infestation (e.g., cockroaches) or use of pyrethroid sprays and shampoos for pets (Morgan et al., 2007; U.S. EPA, 2009). Residues of several pyrethroid-based pesticides are frequently detected in some foods, and the products with the highest frequency of detected residues are fruits and vegetables (Lu et al., 2010), as well as tea and honey (Tang et al., 2018).

Several studies have shown that exposure to pyrethroids might interfere with the development of the nervous system. The potential for neurodevelopmental toxicity of pyrethroids has been shown in studies on insects and rodents which reported that exposure to pyrethroids (at doses higher than in humans from the general population) in early life and at puberty altered neurobehavioral functioning (Soderlund, 2012). The mechanisms underlying these effects could be the ability of pyrethroids to bind to and disrupt voltage-gated sodium channels of insect nerves, but also other targets in mammals, particularly voltage-gated calcium and chloride channels which have been implicated as alternative or secondary sites of action for a subset of pyrethroids (Soderlund, 2012). Other mechanisms are suggested, as a persistent action on neurotransmitters or oxidative stress in various regions of the brain, with the hippocampal region exhibiting cholinergic dysfunction (Mohammadi et al., 2019). Epidemiological studies have also examined the potential risks of low levels of exposure to pyrethroid pesticides on neurodevelopment in humans, with most studies focusing on the potential neurobehavioral toxicity of exposure to pyrethroids in children (Domingues et al., 2016; Oulhote & Bouchard, 2013; Viel et al., 2017). Some studies have reported associations between higher levels of prenatal pyrethroid exposure and lower social and emotional development (Eskenazi et al., 2018; Furlong et al., 2017). Additionally, studies have shown that sex might modify the association between pyrethroids exposure and neurobehavioral outcomes (Eskenazi et al., 2018; Oulhote & Bouchard, 2013; Wagner-Schuman et al., 2015). For instance, urinary pyrethroid

metabolites were associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in boys, but not in girls (8 – 15 years old) from the general population in the United States (Wagner-Schuman et al., 2015). Although some epidemiological studies have recently reported that pyrethroids can negatively affect the cognitive development of children (e.g., Viel et al., 2015), the number of studies that have analyzed this relationship remains limited.

Our objective is to study the cross-sectional association between urinary levels of pyrethroid metabolites and neurodevelopment, including neurobehavioral and cognitive outcomes, in preschool-age children, and to examine whether sex might modify these associations.

4.4. Materials and methods

4.4.1. Study population

The present study builds on the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) pregnancy cohort study. The MIREC cohort was established between 2008 and 2011 from 10 cities in 6 Canadian provinces, to document chemical level exposure in pregnant Canadian women. The eligibility criteria to be recruited into the study were: ability to consent and to communicate in English or French, be 18 years of age or older, planning to deliver at a participating study hospital, and no adverse medical history. Participants were recruited from obstetric and prenatal clinics before 14 weeks of gestation. Among the 5108 women deemed eligible, 39% consented to participate. A total of 2001 women were enrolled into the cohort (Arbuckle et al., 2013).

When children were between 36 and 48 months old, eligible mothers from the six MIREC recruitment sites with the most births (i.e., Vancouver, Toronto, Hamilton, Montreal, Kingston and Halifax) were recruited to a follow-up examination, the MIREC Child Development study (MIREC-CD Plus, n=807, 67% participation rate). Inclusion criteria were singleton birth at ≥ 28 weeks of gestation, and no major congenital birth defects, seizures nor major neurological disorders during the perinatal period. The follow-up examination included a biomonitoring and neurodevelopment visit and was completed by 610 children between 2013 and 2015. Urinary pyrethroid metabolites were measured in a

subset of 198 children. The present study sample is composed of 179 children with complete data on both neurodevelopment and urinary pyrethroid metabolites.

Mothers signed informed consent forms at inclusion into the MIREC cohort and MIREC-CD Plus follow-up study. All the research protocols were reviewed and approved by the Health Canada Research Ethics Board and each of the ethics committees at the participating hospitals and research centers.

4.4.2. Pyrethroid metabolites measurement in urine

During the biomonitoring visit to participating families, a spot urine sample was obtained from each child (5 mL of Simport Tubes plastic). The metabolites were enzymatically hydrolyzed at 37°C followed by an extraction with hexane under acidic conditions. Then, extracts were hexafluoropropylated using hexafluoro-2-propanol and diisopropylcarbodiimide, re-extracted with hexane, and analysed by gas chromatography coupled to a mass spectrometer. The generated ions were measured following negative chemical ionization in the selected ion-monitoring mode. Five urinary pyrethroid metabolites were measured: 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid (4-F-3-PBA); cis -3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid (cis-DBCA); cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (cis-DCCA); trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (trans-DCCA); and 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA). A number of field blanks were collected to assess potential risks of contamination at collection sites, the results indicated field blanks were free of contamination.

The metabolic pathways of the different parent compounds produce the same degradation products. Pyrethroids are metabolized primarily in the liver through the breakdown of their ester bond (Chrustek et al., 2018). These are degraded either by esterases, mainly by human carboxylesterases 1 and 2, or by oxidation by human cytochrome P450. In the case of permethrin and cypermethrin, these molecules cleave to produce three main metabolites, 3-PBA, cis-DCCA and trans-DCCA (Table 4.1). Cis- and trans- DCCA are metabolites of the cis and trans isomers of cypermethrin, cyfluthrin or permethrin, and 3-PBA is a metabolite common to several pyrethroids including permethrin, cypermethrin, deltamethrin, and allethrin (Demeneix et al., 2020). Cyfluthrin can turn into 4-F-3-PBA (4-

fluoro-3-phenoxybenzoic acid). The metabolites of pyrethroids in urine primarily reflect recent exposure to the parent compounds, as they are rapidly metabolized and excreted, with half-lives ranging from two hours to a few days (Wessels et al., 2003).

Table 4.1. Pyrethroid pesticide metabolites and their parent pesticide compounds.

Pyrethroid pesticide (CASRN)	Metabolite (CASRN)
Cypermethrin (52315-07-8) Deltamethrin (52918-63-5) Permethrin (52645-53-1) Lambda-Cyhalothrin (91465-08-6) D-Phenothrin (26046-85-5) Fluvalinate-tau (102851-06-9)	3-PBA: 3-phenoxybenzoic acid (3739-38-6)
Cyfluthrin (68359-37-5) Flumethrin (69770-45-2)	4-F-3-PBA: 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid (77279-89-1)
Deltamethrin (52918-63-5)	Cis-DBCA: cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid (63597-73-9)
Cyfluthrin (68359-37-5) Permethrin (52645-53-1) Cypermethrin (52315-07-8)	Cis-DCCA: cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (55701-05-8)
Cyfluthrin (68359-37-5) Permethrin (52645-53-1) Cypermethrin (52315-07-8)	Trans-DCCA: trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid (55701-03-6)

(Barr and Needham, 2002; CDC, 2009; Fortin et al., 2008; Starr et al., 2008)

CASRN: Chemical Abstracts Service Registry Number

4.4.3. Neurodevelopmental assessment

We used a battery of tests to assess neurodevelopment, including cognitive abilities and behavior development.

First, mothers completed the Behavior Assessment System for Children-2 (BASC-2, preschool parent completed form) that assesses child's adaptive and problem behaviors. The BASC-2 is a valid and reliable 134-item assessment of children's problem behaviors in community and home settings (Reynolds and Kamphaus, 2002). For the present study, we analyzed four BASC-2 scores: Externalizing Problems, Internalizing Problems, Adaptive Skills, and Behavioral Symptoms Index. Higher scores indicate non optimal-behavior for BASC-2 scores (Externalizing Problems, Internalizing Problems, and Behavioral Symptoms Index) except for the Adaptive Skills, for which it is the reverse. Second, mothers completed the Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2) that is aimed at identifying the presence and severity of social impairment associated with the autism spectrum. The SRS-2 is a valid and reliable 65-item assessment of reciprocal social behaviors including interpersonal behaviors, communication, and repetitive or stereotypic behaviors (Bolte et al., 2008). For the present study, we analyzed the SRS-2 total impairment score; a higher score indicates more social impairment. Third, in order to measure children's executive functioning, mothers answered the Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF-P) (Gioia et al., 1996). For the present analysis, we considered the standardized scores for two subscales, Working Memory and Planning/Organization skills; higher score means poorer skills.

Finally, children completed the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – 3rd Edition (WPPSI-III), a valid and reliable assessment of children's cognitive abilities (Wechsler, 2002). For this test, five subtests were performed in children: Receptive Vocabulary, Information, Block Design, Object Assembly and Picture Naming. Study staff from each participating study site completed a three-day training session. A single staff person from each study site administered the assessment at the children's home or in the participating study hospital and was blind to exposure level. Software provided by the test publishers and U.S. population-based normative referent data were used to calculate

standard scores of full-scale IQ, verbal IQ, and performance IQ scores. Higher scores indicate greater cognitive abilities.

4.4.4. Statistical analysis

For values below the limit of detection (LOD), we used machine readings and when the reading was zero, we imputed a value corresponding to half the smallest value of machine readings. Metabolite concentrations were adjusted for dilution before inclusion into the regression models. We applied this adapted formula (Just et al., 2010) : $P_c = P[(SG_m - 1)/(SG - 1)]$, where P_c is the specific gravity-standardized metabolite concentration, P is the observed metabolite concentration, SG_m is the median specific gravity of the entire sample and SG is the specific gravity of the urine sample.

We used multiple linear regression models to analyze the association between metabolite urinary concentrations and neurodevelopmental test scores, adjusting for potential confounders. All analyses were stratified by sex. The distributions of urinary pyrethroid metabolites were right-skewed, so we applied log (base 2) transformation to values entered in the regression models, in order to better satisfy the assumption of constant variance and normality of residuals. We employed a directed acyclic graph to determine the minimal set of confounders to include in regression models (See Supplementary Information): child's age, maternal education, household income, study centre, and score on the Home Observation for the Measurement of the Environment (HOME) Inventory. The HOME is a semi-structured interview that measures the quality and quantity of the caregiving environment (see Table 4.2 for details on variable categories). For this test, the maximum score is 55. The lowest quartile is in the range of scores from 0 to 29 suggesting that the child's environment poses an increased risk to his or her development, and the highest quartile is in the range of scores from 46 to 55 suggesting an optimal environment for the child's development.

We ran regression models for each of the following exposure indicators: trans and cis-DCCA as well as their sum, cis-DBCA, 3-PBA, and the sum of all these metabolites. The association with neurodevelopment was not analyzed for the pyrethroid metabolite 4-F-3-PBA because it was seldom detected (65% <LOD). The frequency of detection was above 83% for all other metabolites. Finally, residual plots and qq-plots were examined to verify

the assumptions of constant variance and normality. There were no major violations of these assumptions. SAS EG 7.1 was used for all analyses.

4.5. Results

4.5.1. Description of the sample, urinary pesticide metabolite concentrations

Table 4.2 presents the general characteristics of the 179 children and mothers included in the present study. There were slightly more girls than boys included (55.3% and 44.7%, respectively). Children had a mean age of 38.4 months (range, 33.9-47.6) at the neurodevelopment assessment. The majority of children regularly attended daycare (79.7% of children had daycare in a home or an out-of-home care setting). Scores on the HOME scale ranged from 33 to 54 (mean 47.8). The mothers of these children had a relatively high level of education (70.8% had at least an undergraduate university degree), had a family income above \$ 100,000 (50.6%), were married (80.0%), and born in Canada (82.1%).

Table 4.2. Descriptive characteristics of participants in the study sample

Characteristic	Categories	n	%¹
Child's sex	Male	80	44.7
	Female	99	55.3
Study centre	Vancouver	16	8.9
	Toronto	31	17.3
	Hamilton	15	8.4
	Kingston	39	21.8
	Montreal	39	21.8
	Halifax	39	21.8
Maternal education	Less than college or university	21	12.0
	College, trade school diploma	30	17.2
	Undergraduate degree	69	39.4
	Graduate degree	55	31.4
	Missing	4	
Household income (Canadian \$)	<=50,000	18	10.8
	50,001-100,000	64	38.6
	>100,000	84	50.6
	Missing	13	
Marital status	Married	140	80.0
	Non married	35	20.0
	Missing	4	
Mother born in Canada	Yes	147	82.1
	No	32	17.9
Daycare attendance	Does not go to daycare	36	20.3
	Care from in a home setting	68	38.4
	Care in child-care setting	73	41.3
	Missing	2	
Duration breastfeeding	No breastfeeding	16	9.1
	< 6 months	27	15.4
	6-12 months	47	26.9
	> 12 months	85	48.6
	Missing	4	
Season of urine sample collection	Winter	52	29.1
	Spring	32	17.9
	Summer	32	17.9
	Fall	63	35.1
	n	Mean	Min-Max
Child age at testing (months)	179	38.4	33.9–47.6
HOME score	179	47.8	33–54

¹ Percent calculated excluding missing values

Descriptive statistics for concentrations of urinary pyrethroid metabolites are presented in Table 4.3. The detection frequencies were high for most metabolites (83 – 100%). 3-PBA and trans-DCCA were the most detected, with 100% of samples above the LOD (Table 4.3). 4-F-3-PBA was the least frequently detected metabolite, with 65% of samples below the LOD. Urinary concentration of 3-PBA was higher than that of other metabolites [Geometric Mean (GM) = 0.39 µg/L] and was higher among boys than girls (GM = 0.43 µg/L and GM = 0.36 µg/L, respectively). Girls had higher median concentrations than boys for cis-DCCA (0.12 µg/L and 0.09 µg/L, respectively) and for trans-DCCA (0.24 µg/L and 0.21 µg/L, respectively). These concentrations were similar to those for all the children who participated in the biomonitoring visit of MIREC-CD Plus study (n=198; Table S4.1).

Pearson correlation coefficients between the concentrations of different pyrethroid metabolites are presented in supplementary material (Table S4.2). The two DCCA isomers were highly intercorrelated ($r = 0.96$). Cis and trans-DCCA, 3-PBA and the sum of all metabolites were also highly correlated with each other ($r = 0.83$ to 0.97). However, cis-DBCA and 4-F-3-PBA were less correlated with the other metabolites ($r = 0.22$ to 0.37).

Table 4.3. Descriptive statistics on concentrations of urinary pyrethroid metabolites of the entire sample, and for boys and girls separately; concentrations are standardized for specific gravity (MIREC CD-Plus Study, 2013 – 2015)

Pyrethroid metabolite	n	LOD	n(%)<LOD	GM	min	P25	P50	P75	P95	max
Entire sample										
cis-DBCA (µg/L)	178	0.006	29 (16.3)	0.02	<LOD	0.01	0.02	0.04	0.21	1.01
cis-DCCA (µg/L)	179	0.007	1 (0.6)	0.12	<LOD	0.06	0.11	0.20	1.72	5.10
trans-DCCA (µg/L)	179	0.010	0 (0)	0.27	0.02	0.11	0.22	0.46	3.33	17.34
3-PBA (µg/L)	177	0.010	0 (0)	0.39	0.04	0.17	0.32	0.70	3.41	13.62
4-F-3-PBA (µg/L)	170	0.008	111 (65.3)	NC	<LOD	<LOD	<LOD	0.01	0.12	0.62
Σ cis/trans-DCCA (nmol/L)	179	-	-	1.94	0.10	0.82	1.68	3.28	22.51	108.26
Σ metabolites (nmol/L)	168	-	-	4.10	0.39	1.80	3.51	7.00	37.02	170.93
Boys										
cis-DBCA (µg/L)	80	0.006	12 (15.0)	0.02	<LOD	0.01	0.02	0.04	0.27	1.02
cis-DCCA (µg/L)	80	0.007	0 (0)	0.12	0.02	0.06	0.09	0.23	1.41	4.13
trans-DCCA (µg/L)	80	0.010	0 (0)	0.27	0.02	0.11	0.21	0.51	3.12	9.71
3-PBA (µg/L)	80	0.010	0 (0)	0.43	0.04	0.22	0.36	0.82	2.81	6.83
4-F-3-PBA (µg/L)	77	0.008	51 (66.2)	NC	<LOD	<LOD	<LOD	0.01	0.09	0.20
Σ cis/trans-DCCA (nmol/L)	80	-	--	1.93	0.19	0.82	1.44	3.65	21.82	66.56
Σ metabolites (nmol/L)	77	-	-	4.20	0.39	2.10	3.73	7.62	35.12	101.01
Girls										
cis-DBCA (µg/L)	98	0.006	17 (17.4)	0.02	<LOD	0.01	0.02	0.03	0.16	0.34
cis-DCCA (µg/L)	99	0.007	1 (1.0)	0.12	<LOD	0.06	0.12	0.20	1.73	5.12
trans-DCCA (µg/L)	99	0.010	0 (0)	0.27	0.02	0.11	0.24	0.45	3.92	17.32
3-PBA (µg/L)	97	0.010	0 (0)	0.36	0.06	0.15	0.27	0.60	5.82	13.61
4-F-3-PBA (µg/L)	93	0.008	60 (64.5)	NC	<LOD	<LOD	<LOD	0.02	0.17	0.59
Σ cis/trans-DCCA (nmol/L)	99	-	-	1.94	0.10	0.84	1.76	3.19	27.34	108.26
Σ metabolites (nmol/L)	91	-	-	4.00	0.65	1.70	3.31	6.88	45.02	170.92

LOD: limit of detection

NC: not calculated because above 50% of samples had 4-F-3-PBA concentrations below LOD

4.5.2. Association between urinary concentrations of pyrethroid pesticide metabolites and neurodevelopmental abilities in children

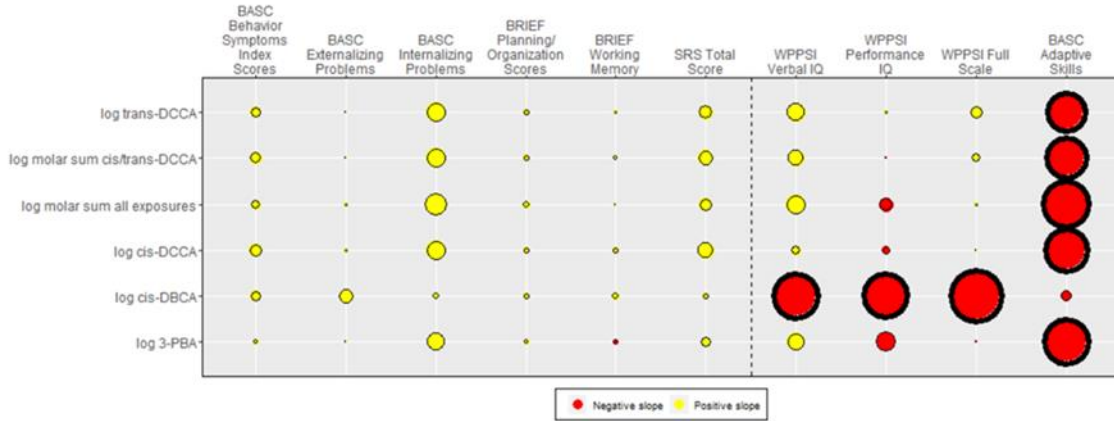
The results of multiple linear regression models stratified by sex and adjusted for selected co-variables (child age, maternal education, household income, study centre, and HOME score) are illustrated in Figure 4.1. These bubble charts indicate that, in boys, the associations were stronger. Thus, we note in boys, an association between cis-DBCA and lower IQ scores (verbal, performance and full scale), as well as between five exposure variables (cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA, sum cis/ trans DCCA, sum of all metabolites) and lower BASC-2 Adaptive skills score. In girls, we noted significant associations between concentrations of 3-PBA and lower verbal IQ score, and between concentrations of cis-DBCA and higher BASC-2 Adaptive skills score.

The quantitative results from the regression analyses (i.e., β for 2-fold increase in exposure, and 95% CI) are presented in Table 4.4 for cognitive scores (WPPSI-III and BRIEF-P) and Table 4.5 for behaviour scores (BASC-2 and SRS-2). For cognitive ability tests in boys, the magnitudes of the associations were relatively consistent between cis-DBCA and the different WPPSI-III scores, with 2 points decrease for full-scale IQ (-2.0 , 95% CI: -3.4 , -0.6), 1.7 points decrease for verbal IQ (-1.7 , 95% CI: -2.9 , -0.4) and for performance IQ (-1.7 , 95% CI: -3.3 , -0.1). In girls, higher 3-PBA concentration was associated with lower verbal IQ scores ($\beta = -1.3$, 95% CI: -2.6 , -0.1). For both boys and girls, the associations of pyrethroid metabolites with BRIEF-P (i.e., working memory and planning / organizing skills) scores were not significant (Table 4.4).

Regarding results with tests of behavioral outcomes (Table 4.5), in boys, four of the five pyrethroid metabolites were significantly associated with poorer BASC-2 adaptive skills. Association estimates per 2-fold higher concentration of metabolite ranged from -1.7 points for 3-PBA (95% CI: -2.5 , -0.9) to -1.5 points for trans-DCCA (95% CI: -2.2 , -0.8). Only the association with cis-DBCA did not reach statistical significance ($\beta = -0.5$, 95% CI: -1.2 , 0.3). There was no significant association between pyrethroid metabolites and the other BASC-2 scores in boys. In girls, high concentrations of pyrethroid metabolites showed a tendency to be associated with higher scores of BASC-2 Adaptive skills, but this

association was significant only for cis-DCCA ($\beta = 0.9$; 95% CI: 0.2, 1.8). None of the pyrethroid metabolites were associated with SRS-2 scores in boys or girls.

Male



Female

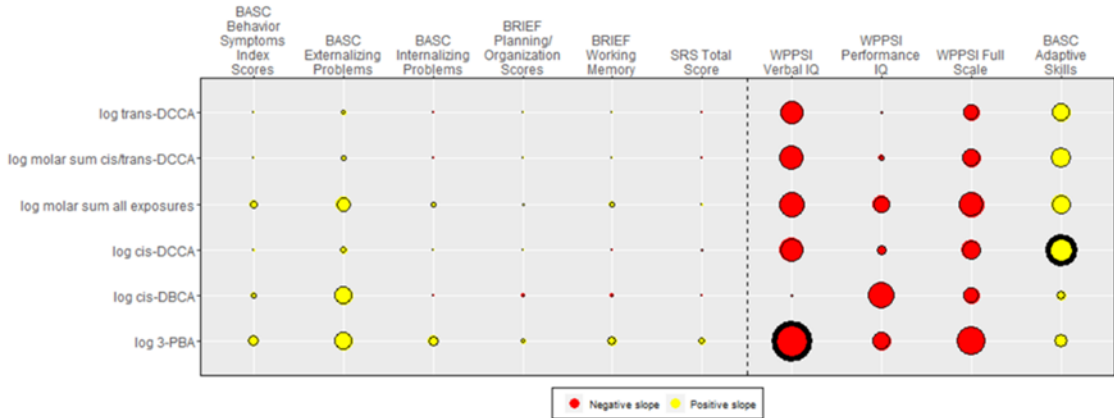


Figure 4.1: Regression summary bubble plot for log₂ transformed pyrethroid metabolites and neurodevelopmental outcomes. Each circle at the intersection of an exposure and an outcome represents the result of a regression model, adjusted for covariates (child age, maternal education, household income, study centre, and HOME score). A red circle denotes a negative slope for the exposure term in the model, and a yellow circle denotes a positive slope. The size of a circle is proportional to the absolute value of the association estimate; a significant association is denoted with a thick black ring around the circle ($p < 0.05$). For the first 6 outcomes (on the left of the vertical dotted line) higher scores indicate more problems, the reverse is true for the other 4 outcomes.

Table 4.4. Associations between urinary concentrations of pyrethroid metabolites and scores on the WPPSI-III and BRIEF-P in boys and in girls. Beta estimates are for a doubling in metabolite concentration, after adjusting for covariates (child age, maternal education, household income, study centre, and HOME score)

Pyrethroid metabolites	Test scores	Boys (n=73)			Girls (n=91)		
		Beta	Wald 95% CI	p	Beta	Wald 95% CI	p
cis-DBCA	WPPSI-III Verbal IQ	-1.7	(-2.9, -0.4)	0.008	-0.1	(-1.6, 1.3)	0.864
	WPPSI-III Performance IQ	-1.7	(-3.3, -0.1)	0.039	-1.1	(-3.1, 0.9)	0.279
	WPPSI-III Full Scale IQ	-2.0	(-3.4, -0.6)	0.005	-0.7	(-2.3, 0.9)	0.422
	BRIEF-P plan/organize	0.2	(-0.2, 0.6)	0.229	-0.2	(-0.6, 0.3)	0.098
	BRIEF-P working memory	0.3	(-0.3, 0.9)	0.317	-0.2	(-0.9, 0.6)	0.177
cis-DCCA	WPPSI-III Verbal IQ	0.4	(-1.2, 1.9)	0.627	-0.9	(-2.3, 0.3)	0.122
	WPPSI-III Performance IQ	-0.3	(-2.2, 1.6)	0.740	-0.4	(-2.2, 1.4)	0.647
	WPPSI-III Full Scale IQ	0.0	(-1.7, 1.7)	0.991	-0.8	(-2.2, 0.5)	0.251
	BRIEF-P plan/organize	0.3	(-0.2, 0.7)	0.245	0.0	(-0.3, 0.4)	0.106
	BRIEF-P working memory	0.2	(-0.5, 0.9)	0.516	-0.0	(-0.7, 0.6)	0.180
trans-DCCA	WPPSI-III Verbal IQ	0.8	(-0.7, 2.2)	0.299	-0.9	(-2.2, 0.3)	0.123
	WPPSI-III Performance IQ	0.1	(-1.7, 1.9)	0.886	-0.1	(-1.9, 1.6)	0.891
	WPPSI-III Full Scale IQ	0.5	(-1.1, 2.1)	0.544	-0.7	(-2.1, 0.7)	0.353
	BRIEF-P plan/organize	0.2	(-0.2, 0.6)	0.266	0.0	(-0.3, 0.4)	0.107
	BRIEF-P working memory	0.2	(-0.5, 0.8)	0.649	0.0	(-0.6, 0.6)	0.180
3-PBA	WPPSI-III Verbal IQ	0.7	(-0.9, 2.4)	0.396	-1.3	(-2.6, -0.1)	0.044
	WPPSI-III Performance IQ	-0.8	(-2.9, 1.3)	0.446	-0.7	(-2.6, 1.1)	0.430
	WPPSI-III Full Scale IQ	-0.0	(-1.9, 1.9)	0.981	-1.2	(-2.7, 0.3)	0.108
	BRIEF-P plan/organize	0.2	(-0.3, 0.6)	0.437	0.2	(-0.2, 0.6)	0.085
	BRIEF-P working memory	-0.2	(-1.0, 0.6)	0.605	0.4	(-0.3, 1.0)	0.144
Σ cis- and trans-DCCA	WPPSI-III Verbal IQ	0.7	(-0.9, 2.1)	0.382	-1.0	(-2.3, -0.2)	0.113
	WPPSI-III Performance IQ	-0.0	(-1.9, 1.9)	0.990	-0.3	(-2.1, 1.5)	0.780
	WPPSI-III Full Scale IQ	0.4	(-1.3, 2.0)	0.675	-0.8	(-2.2, 0.7)	0.292
	BRIEF-P plan/organize	0.2	(-0.2, 0.7)	0.265	0.0	(-0.3, 0.4)	0.106
	BRIEF-P working memory	0.2	(-0.5, 0.9)	0.613	0.0	(-0.6, 0.6)	0.180
Σ all metabolites	WPPSI-III Verbal IQ	0.8	(-0.9, 2.5)	0.353	-1.1	(-2.4, 0.3)	0.133
	WPPSI-III Performance IQ	-0.6	(-2.7, 1.6)	0.598	-0.7	(-2.6, 1.1)	0.447
	WPPSI-III Full Scale IQ	0.1	(-1.8, 2.1)	0.892	-1.1	(-2.6, 0.5)	0.188
	BRIEF-P plan/organize	0.3	(-0.2, 0.8)	0.219	0.1	(-0.3, 0.5)	0.171
	BRIEF-P working memory	0.1	(-0.7, 0.9)	0.808	0.2	(-0.5, 0.9)	0.192

BRIEF-P, Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool; WPPSI-III, Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence–third edition

Table 4.5. Associations between urinary concentrations of pyrethroid metabolites and scores on the BASC-2 and SRS-2 in boys and in girls. Beta estimates are for a doubling in metabolite concentration, after adjusting for covariates (child age, maternal education, household income, study centre, and HOME score)

		Boys (n=73)			Girls (n=91)		
Pyrethroid metabolites	Test scores	Beta	Wald 95% CI	p	Beta	Wald 95% CI	p
cis-DBCA	BASC-2 BSI	0.4	(-0.3, 1.2)	0.255	0.2	(-0.7, 1.1)	0.604
	BASC-2 Ext.	0.6	(-0.4, 1.6)	0.216	0.8	(-0.4, 1.9)	0.200
	BASC-2 Int.	0.3	(-0.7, 1.3)	0.584	-0.0	(-1.1, 1.1)	0.958
	BASC-2 Adapt. sk.	-0.5	(-1.2, 0.3)	0.213	0.4	(-0.6, 1.4)	0.431
	SRS-2	0.2	(-0.4, 0.8)	0.446	-0.1	(-0.8, 0.7)	0.885
cis-DCCA	BASC-2 BSI	0.5	(-0.3, 1.4)	0.226	0.1	(-0.7, 0.9)	0.777
	BASC-2 Ext.	0.2	(-1.0, 1.3)	0.782	0.3	(-0.8, 1.3)	0.594
	BASC-2 Int.	0.8	(-0.3, 1.9)	0.154	0.1	(-0.9, 1.1)	0.903
	BASC-2 Adapt. sk.	-1.6	(-2.3, -0.9)	0.001	0.9	(0.2, 1.8)	0.021
	SRS-2	0.7	(-0.0, 1.4)	0.057	-0.1	(-0.7, 0.5)	0.685
trans-DCCA	BASC-2 BSI	0.4	(-0.4, 1.3)	0.314	0.1	(-0.7, 0.8)	0.897
	BASC-2 Ext.	0.1	(-1.0, 1.1)	0.921	0.2	(-0.8, 1.2)	0.703
	BASC-2 Int.	0.8	(-0.3, 1.8)	0.138	-0.1	(-1.1, 0.9)	0.878
	BASC-2 Adapt. sk.	-1.5	(-2.2, -0.8)	0.001	0.8	(-0.1, 1.6)	0.080
	SRS-2	0.6	(-0.1, 1.2)	0.090	-0.1	(-0.7, 0.5)	0.820
3-PBA	BASC-2 BSI	0.2	(-0.8, 1.2)	0.696	0.5	(-0.4, 1.3)	0.277
	BASC-2 Ext.	-0.0	(-1.2, 1.3)	0.895	0.8	(-0.3, 1.8)	0.151
	BASC-2 Int.	0.7	(-0.5, 2.0)	0.234	0.4	(-0.7, 1.5)	0.446
	BASC-2 Adapt. sk.	-1.7	(-2.5, -0.9)	0.001	0.6	(-0.4, 1.5)	0.235
	SRS-2	0.4	(-0.4, 1.2)	0.308	0.3	(-0.3, 0.9)	0.353
Σ cis- and trans-DCCA	BASC-2 BSI	0.5	(-0.4, 1.3)	0.282	0.1	(-0.7, 0.9)	0.863
	BASC-2 Ext.	0.1	(-1.0, 1.2)	0.879	0.2	(-0.8, 1.3)	0.672
	BASC-2 Int.	0.8	(-0.3, 1.8)	0.142	-0.0	(-1.0, 0.9)	0.944
	BASC-2 Adapt. sk.	-1.5	(-2.2, -0.8)	0.001	0.8	(-0.0, 1.7)	0.055
	SRS-2	0.6	(-0.1, 1.3)	0.076	-0.1	(-0.7, 0.5)	0.783
Σ all metabolites	BASC-2 BSI	0.4	(-0.6, 1.4)	0.458	0.3	(-0.5, 1.2)	0.454
	BASC-2 Ext.	0.2	(-1.1, 1.4)	0.815	0.6	(-0.5, 1.7)	0.258
	BASC-2 Int.	0.9	(-0.3, 2.2)	0.142	0.2	(-0.9, 1.3)	0.681
	BASC-2 Adapt. sk.	-1.8	(-2.6, -0.9)	0.001	0.8	(-0.2, 1.8)	0.096
	SRS-2	0.5	(-0.3, 1.3)	0.195	0.1	(-0.5, 0.8)	0.733

BASC-2, Behavioral Assessment System for Children-2; BASC-2 BSI, Behavioral Symptoms Index; BASC-2 Ext, Externalizing Problems; BASC-2 Int, Internalizing Problems; BASC-2 Adapt. Sk, Adaptive Skills; SRS-2, Social Responsiveness Scale 2nd Edition.

4.6. Discussion

The present study reports associations between the concentrations of certain urinary metabolites of pyrethroid pesticides, especially cis-DBCA and 3-PBA, and neurodevelopment at the preschool age. Most of the associations were stronger for boys, such as those between higher concentrations of cis-DBCA and lower scores of verbal IQ, performance IQ, and full-scale IQ assessed using the WPPSI-III. We also report a significant association between higher urinary 3-PBA concentrations and lower verbal IQ scores in girls.

Previous studies, although in limited number, that have examined the association between metabolites of pyrethroid pesticides in urine and neurodevelopment in children reported similar results. For instance, a study reported that concentrations of 3-PBA and cis-DBCA in 6 years old children's urine were associated with lower scores of verbal comprehension and working memory on the WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children-4th edition) (Viel et al., 2015). Urinary levels were lower than those measured in the present study (median concentration for 3-PBA was 0.02 µg/L vs 0.32 µg/L in our study). Overall, these results suggest that pyrethroids might impair cognitive function, but the specific domain (e.g., nonverbal or verbal abilities) most affected remains unclear. Furthermore, some metabolites (i.e., cis-DCCA, trans-DCCA and 3-PBA) were associated with poorer scores on the BASC-2 Adaptive skills in boys. Children with low scores on the adaptive skill scale might have difficulty adjusting to the social, school, and home environment and display communication or behavior problems (Dietrich et al., 2005).

Previous cross-sectional studies in larger population-based samples also reported results associating pyrethroid metabolites in urine with problem behaviors in children. For instance, urinary cis-DCCA was associated with more behavioral difficulties assessed with the Strengths and Difficulties Questionnaire completed by parents of 779 Canadian children 6–11 years (Oulhote & Bouchard, 2013). Urinary concentrations of cis-DCCA measured in these children were similar to those measured in our study (0.05 µg/L vs 0.06 µg/L). Another study among 687 children 8–15 years in the United States reported that those with detectable levels urinary 3-PBA (median concentration 0.32 µg/L vs 0.29 µg/L in our sample) were twice as likely to have ADHD than the other children (Wagner-

Schuman et al., 2015). However, in the present study pyrethroid metabolites were not associated with SRS-2 scores, which assess social development, whereas other studies reported association with poorer social development when exposure occurred prenatally (Shelton et al., 2014; Furlong et al., 2017; Eskenazi et al., 2018).

In the present study, the strongest associations with cognitive outcomes were observed for cis-DBCA, a metabolite specific of deltamethrin. In general, trans isomers are less toxic than cis isomers because they are readily hydrolyzed by esterases (Soderlund, 2012). Deltamethrin, which is only in the cis isoform, is less sensitive to oxidation and hydrolysis, and therefore is metabolized more slowly, hence has a longer half-life compared with other pyrethroids (Pitzer et al., 2021). The cis isomer of cypermethrin is also excreted more slowly than the trans isomer following oral exposure (Liu et al., 2004). This is corroborated by toxicology work on rodents reporting that the administration of the cis isomer of cypermethrin resulted in higher fat storage and a longer half-life of approximately 13 days for the pesticide compared to the trans isomer (Wolansky and Harrill, 2008). Studies examining the proportion of pyrethroid metabolites excreted in urine following ingestion of cypermethrin by volunteers reported lower cis-DCCA compared to trans-DCCA (Ratelle et al., 2015a; Woollen et al., 1992). In addition, other studies reported higher toxicity of the cis isomer of cypermethrin compared to the trans isomer in both humans (Furlong et al., 2017; Wagner-Schuman et al., 2015) and mice (Jin et al., 2012). In our results, higher cis-DCCA in girls was associated with higher BASC-2 Adaptive Skills scores. However, this association seems to be isolated as it was not found with the other pyrethroid metabolites, nor in other studies, which suggests that it might be a spurious association.

Sex differences have also been reported in previous epidemiological studies examining cognitive and behavioral outcomes in relation to prenatal and postnatal exposure to pyrethroid pesticides (Eskenazi et al., 2018; Wagner-Schuman et al., 2015). Human and animal data suggest that some pyrethroids might cause disruption of endocrine activity through mimicking, blocking, or synergising the effects of endogenous hormones (Brander et al., 2016; Hwang et al., 2019), which could be related to differential effects in boys and girls. Other factors might also contribute to the differential sex-associations between pyrethroid exposure and neurobehavioral development. For instance, sex-differences in

liver function may play a role, because the hepatic function is essential to process many toxic xenobiotics (Moore et al., 2023). Despite the scope and pervasiveness of sex differences in several physiological systems, there is a lack of research on the mechanisms that might be implicated in differential susceptibility of males and females to neurotoxicants (Weiss, 2011). Unfortunately, the issue raised by Weiss on the predominance of males in behavioral experiments still persists today, such as in a recent study where female mice were completely excluded from an experiment on the effect of developmental pyrethroid exposure on neurobehaviors (Nguyen et al., 2023). Given the complex sex-differences in functional and structural brain characteristics, exploring how pesticides might have differential impacts is especially relevant in developmental neurotoxicology.

We observed that some pyrethroid urinary metabolites were frequently detected, especially 3-PBA and DCCA are common permethrin metabolites and were detected in 100% of children's samples in the present study. Since these metabolites are cleared from the body in just a few days after exposure (Wessels et al., 2003), the high detection frequencies registered in our study indicate frequent exposure events. Permethrin is the most widely used pyrethroid pesticide in Canada and is found in more than 350 registered products used for a variety of agricultural, livestock, forestry, and residential insect control applications (Health Canada, 2019). The urinary concentrations of 3-PBA measured in our study sample (GM = 0.39 µg/L; 2013–2015) are similar to those measured in the Canadian Health Measure Survey in children 3–5 years (GM was 0.32 µg/L in 2009–2011 and 0.40 µg/L in 2016–2017) (Health Canada, 2019). In the United States, urinary concentrations of 3-PBA were higher than those reported here, with a GM of 0.70 µg/L for children 6–11 years participating in the 2011–2012 cycle of NHANES (Lehmler et al., 2020). Much lower levels were reported in 6-year-old children from France, with a median of 0.02 µg/L of 3-PBA in urine samples collected in the period 2009–2012 (Viel et al., 2015).

The present study has several strengths, including a comprehensive neurodevelopmental assessment encompassing various cognitive domains, behavioral outcomes, and dimensions of socio-emotional development. Although the proportion of highly educated mothers was slightly higher in the present study subsample, participants were

representative of the original MIREC cohort. To minimize confounding, several known predictors of neurodevelopment were examined and included as covariates in models. The limitations of our study include the biomarkers used as indicators of exposure, the small sample size, and the cross-sectional design. The pyrethroid biomarkers used here to assess exposure are not specific to parent pesticides. The DCCA metabolites are derived from three pesticides (permethrin, cypermethrin, cyfluthrin), while the 3-PBA metabolite is derived from several parent pesticides (Barr et al., 2010). Due to the rapid elimination of these metabolites from the human body, measurements made in only one urine sample may not represent children's long-term exposure and could result in exposure misclassification, reducing the statistical power to detect associations.

Another limitation is the urinary metabolites of pyrethroids might reflect not only exposure to the active compounds, but also exposure to metabolites formed by environmental degradation of pyrethroids (Chen et al., 2012). The inferences that can be drawn from the present findings are limited by its cross-sectional design. For instance, we cannot exclude the possibility that children with neurodevelopmental problems might display behaviors that lead to higher exposure to pesticides. The findings could also be attributable to uncontrolled confounding, although we adjusted for several important confounders. Also, we analyzed associations for multiple test scores and did not adjust for multiple comparisons. Furthermore, the evaluations by parents might not be as valid as evaluations by a professional, but the instruments used in the present study are well-validated and frequently used in developmental neurotoxicology

Finally, the mothers of children in our cohort study were older, more educated, and had higher income compared to women from the general Canadian population giving birth in the same time period (Arbuckle et al., 2013), so results might not be generalizable nationally. However, the relatively homogeneous profile of our study cohort might limit the potential for residual confounding by socioeconomic factors.

4.7. Conclusions

A growing number of epidemiological studies report associations between children's exposure to pyrethroid pesticides and poorer neurodevelopment, often with some indication of sex-differences in these associations. In the present study, we report cross-

sectional associations between pyrethroid urinary metabolites and worse scores on tests of cognitive abilities and problem behaviors, especially in boys. Our results are in agreement with previous studies and could suggest that exposure to pyrethroid pesticides represents a risk to neurodevelopment. Our results also show that pyrethroid metabolites were detected very frequently, showing that exposure to these products is common. However, given the small and cross-sectional nature of this study, a larger prospective study would be necessary to better understand the potential effects of pyrethroids on neurodevelopment.

4.8. Conflict of Interest and other Ethics Statements

The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

4.9. References

- Arbuckle TE, Fraser WD, Fisher M, Davis K, Liang CL, Lupien N, Bastien S, Velez MP, von Dadelszen P. et al. (2013) Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatr Perinat Epidemiol* 27(4):415-25 doi:10.1111/ppe.12061
- Barr DB, Olsson AO, Wong LY, Udunka S, Baker SE, Whitehead RD, Magsumbol MS, Williams BL, Needham LL (2010) Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Environ Health Perspect* 118(6):742-8 doi:10.1289/ehp.0901275
- Bolte S, Poustka F, Constantino JN (2008) Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Res* 1(6):354-63 doi:10.1002/aur.49
- Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N, Trujillo C, Johnson C, Bradman A, Barr DB, Eskenazi B (2011) Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect* 119(8):1189-95 doi:10.1289/ehp.1003185
- Brander SM, Gabler MK, Fowler NL, Cannon RE, Schlenk D (2016) Pyrethroid Pesticides as Endocrine Disruptors: Molecular Mechanisms in Vertebrates with a Focus on Fishes. *Environ Sci Technol* 50(17):8977-92 doi:10.1021/acs.est.6b02253
- Chen L, Zhao T, Pan C, Ross JH, Krieger RI (2012) Preformed biomarkers including dialkylphosphates (DAPs) in produce may confound biomonitoring in pesticide exposure and risk assessment. *J Agric Food Chem* 60(36):9342-51 doi:10.1021/jf303116p
- Chrustek A, Holynska-Iwan I, Dziembowska I, Bogusiewicz J, Wroblewski M, Cwynar A, Olszewska-Slonina D (2018) Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides. *Medicina (Kaunas)* 54(4):223-238 doi:10.3390/medicina54040061

- Demeneix B, Leemans M, Couderq S (2020) Pyrethroid exposure: not so harmless after all. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(4):266-268 doi:10.1016/S2213-8587(20)30039-5
- Domingues VF, Nasuti C, Piangerelli M, Correia-Sa L, Ghezzi A, Marini M, Abruzzo PM, Visconti P, Giustozzi M, Rossi G, Gabbianelli R (2016) Pyrethroid Pesticide Metabolite in Urine and Microelements in Hair of Children Affected by Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation. *Int J Environ Res Public Health* 13(4):388 doi:10.3390/ijerph13040388
- Eskenazi B, An S, Rauch SA, Coker ES, Maphula A, Obida M, Crause M, Kogut KR, Bornman R, Chevrier J (2018) Prenatal Exposure to DDT and Pyrethroids for Malaria Control and Child Neurodevelopment: The VHEMBE Cohort, South Africa. *Environ Health Perspect* 126(4):047004 doi:10.1289/EHP2129
- Furlong MA, Barr DB, Wolff MS, Engel SM (2017) Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and childhood behavior and executive functioning. *Neurotoxicology* 62:231-238 doi:10.1016/j.neuro.2017.08.005
- Gioia GA, Andrus K, Isquith PK (1996) Behavior rating inventory of executive function-preschool version (BRIEF-P). Psychological Assessment Resources Odessa, FL
- Health Canada (2016) Pest Control Products Sales Report for 2016. PMRA (Pest Management Regulatory Agency), Health Canada, Ottawa, ON, Canada, p 56
- Health Canada (2019) Fifth report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. Health Canada, Ottawa, ON, p 436. Available: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/fifth-report-human-biomonitoring.html>.
- Health Canada (2021) Sixth report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada, Ottawa, ON, p 436. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplacehealth/reports-publications/environmental-contaminants/sixth-report-human-biomonitoring.html>.

- Hwang M, Lee Y, Choi K, Park C (2019) Urinary 3-phenoxybenzoic acid levels and the association with thyroid hormones in adults: Korean National Environmental Health Survey 2012-2014. *Sci Total Environ*(696):133920 doi : 10.1016/j.scitotenv.2019.133920
- Jin Y, Liu J, Wang L, Chen R, Zhou C, Yang Y, Liu W, Fu Z (2012) Permethrin exposure during puberty has the potential to enantioselectively induce reproductive toxicity in mice. *Environ Int* 42:144-51 doi:10.1016/j.envint.2011.05.020
- Just, A.C., Adibi, J.J., Rundle, A.G., Calafat, A.M., Camann, D.E., Hauser, R., Silva, M.J., Whyatt, R.M. (2010) Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York city. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20 (7), 625–633.
- Lehmler HJ, Simonsen D, Liu B, Bao W (2020) Environmental exposure to pyrethroid pesticides in a nationally representative sample of U.S. adults and children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2012. *Environ Pollut*(267):115489
- Liu W, Gan JJ, Lee S, Werner I (2004) Isomer selectivity in aquatic toxicity and biodegradation of cypermethrin. *J Agric Food Chem* 52(20):6233-8 doi:10.1021/jf0490910
- Lu, C., Schenck, F.J., Pearson, M.A., Wong, J.W. (2010) Assessing children's dietary pesticide exposure: direct measurement of pesticide residues in 24-hr duplicate food samples. *Environ. Health Perspect.* 118, 1625–1630.
- Mohammadi H, Ghassemi-Barghi N, Malakshah O, Ashari S (2019) Pyrethroid exposure and neurotoxicity: a mechanistic approach. *Arh Hig Rada Toksikol* 70(2):74-89 doi:10.2478/aiht-2019-70-3263
- Morgan MK (2012) Children's exposures to pyrethroid insecticides at home: a review of data collected in published exposure measurement studies conducted in the United States. *Int J Environ Res Public Health* 9(8):2964-85 doi:10.3390/ijerph9082964

- Morgan M.; Sheldon, L.S.; Croghan, C.W.; Jones, P.A.; Chuang, J.C.; Wilson, N.K. (2007) An observational study of 127 preschool children at their homes and daycare centers in Ohio: Environmental pathways to cis- and trans-permethrin exposure. *Environ Res*, 104, 266–274.
- Oulhote Y., Bouchard M.F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ Health Perspect* 121(11-12):1378-84 doi:10.1289/ehp.1306667
- Pitzer EM, Williams MT, Vorhees CV. Effects of pyrethroids on brain development and behavior: Deltamethrin. *Neurotoxicol Teratol*. 2021;87:106983
- Ratelle, M, Cote, J, and Bouchard, M.2015a. Time profiles and toxicokinetic parameters of key biomarkers of exposure to cypermethrin in orally exposed volunteers compared with previously available kinetic data following permethrin exposure. *J. Appl. Toxicol*. 35(12):1586-93.
- Reynolds C, Kamphaus R (2002) Behavior assessment system for children. , Bloomington
- Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, Hansen RL, Hertz-Picciotto I (2014) Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 122(10):1103-9 doi:10.1289/ehp.1307044
- Soderlund D (2012) Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch Toxicol* 86:165–181
- Tang W, Wang D, Wang J, Wu Z, Li L, Huang M, Xu S, Yan D (2018) Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere* 191:990-1007 doi:10.1016/j.chemosphere.2017.10.115
- U.S. EPA (2009) Reregistration eligibility decision (red) for permethrin: Case no. 2510. Office of Pesticide Programs., Washington, DC. https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/permethrin_red.pdf

- U.S. EPA (2017) Pyrethrin and pyrethroids. (DC Retrieved July 12, 2018). Washington, DC. Available:https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2011-0885-0061_content.pdf
- Viel JF, Rouget F, Warembourg C, Monfort C, Limon G, Cordier S, Chevrier C (2017) Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. *Occup Environ Med* 74(4):275-281 doi:10.1136/oemed-2016-104035
- Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, Monfort C, Durand G, Cordier S, Chevrier C (2015) Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int* 82:69-75 doi:10.1016/j.envint.2015.05.009
- Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, Braun JM, Lanphear BP, Epstein JN, Yolton K, Froehlich TE (2015) Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health* 14:44 doi:10.1186/s12940-015-0030-y
- Wechsler D (1997) Wechsler adult intelligence scale-iii: Administration and scoring manual. 3rd edn. , San Antonio, TX, USA.
- Wechsler D (2002) Wechsler preschool and primary scale of intelligence—third edition. , SanAntonio.
- Wessels D, Barr DB, Mendola P (2003) Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: implications for a longitudinal study of children's environmental health. *Environ Health Perspect* 111(16):1939-46 doi:10.1289/ehp.6179
- Wolansky MJ, Harrill JA (2008) Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol Teratol* 30(2):55-78 doi:10.1016/j.ntt.2007.10.005

- Woollen, B.H., Marsh, J.R., Laird, J.D., Lesser, J.E. 1992. The Metabolism of Cypermethrin in Man: Differences in Urinary Metabolite Profiles Following Oral and Dermal Administration. *Xenobiotica*. 22(8):983-991.
- Ye M., Beach J., Martin JW., A. S (2015) Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a canadian general population. . *Int J Hyg Environ Health* 218:616-626
- Zhang H, Lu T, Feng Y, Sun X, Yang X, Zhou K, Sun R, Wang Y, Wang X, Chen M (2020) A metabolomic study on the gender-dependent effects of maternal exposure to fenvalerate on neurodevelopment in offspring mice. *Sci Total Environ* 707:136130 doi:10.1016/j.scitotenv.2019.136130

4.10. Supplementary material

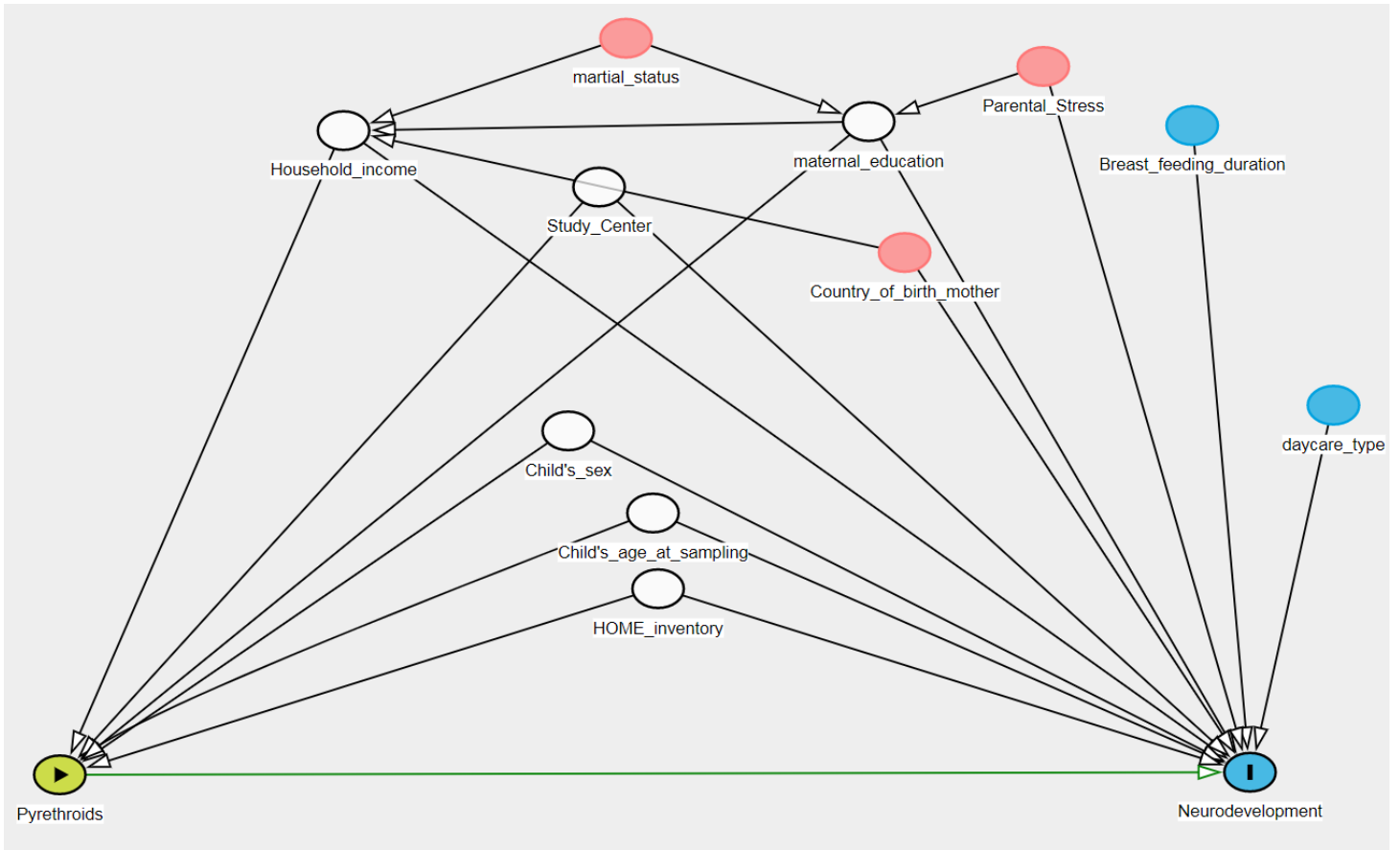


Figure S4.1. Directed acyclic graph depicting the association between potential confounders, pyrethroids exposure measured in children urine, and neurodevelopmental outcomes

Table S4.1. Descriptive statistics for concentrations of urinary pyrethroid metabolites of all children in biomonitoring visit follow-up of MIREC-CD plus study; concentrations are standardized for specific gravity (MIREC CD-Plus Study, 2013 – 2015)

Pyrethroid metabolite	n	LOD	n(%)<LOD	GM	min	P25	P50	P75	P95	max
Entire sample										
cis-DBCA (µg/L)	197	0.006	37 (18.8)	0.02	<LOD	0.01	0.02	0.04	0.20	1.01
cis-DCCA (µg/L)	198	0.007	4 (2.02)	0.26	0.02	0.10	0.21	0.44	3.06	16.50
trans-DCCA (µg/L)	198	0.010	0 (0)	0.27	0.02	0.11	0.22	0.46	3.33	17.34
3-PBA (µg/L)	196	0.010	0 (0)	0.39	0.04	0.17	0.32	0.70	3.41	13.62
4-F-3-PBA (µg/L)	189	0.008	111 (65.3)	NC	<LOD	<LOD	<LOD	0.01	0.12	0.62
Σ cis/trans-DCCA (nmol/L)	198	-	-	1.94	0.10	0.82	1.68	3.28	22.51	108.26
Σ metabolites (nmol/L)	189	-	-	4.10	0.39	1.80	3.51	7.00	37.02	170.93
Boys										
cis-DBCA (µg/L)	80	0.006	12 (15.0)	0.02	<LOD	0.01	0.02	0.04	0.27	1.02
cis-DCCA (µg/L)	80	0.007	0 (0)	0.12	0.02	0.06	0.09	0.23	1.41	4.13
trans-DCCA (µg/L)	80	0.010	0 (0)	0.27	0.02	0.11	0.21	0.51	3.12	9.71
3-PBA (µg/L)	80	0.010	0 (0)	0.43	0.04	0.22	0.36	0.82	2.81	6.83
4-F-3-PBA (µg/L)	77	0.008	51 (66.2)	NC	<LOD	<LOD	<LOD	0.01	0.09	0.20
Σ cis/trans-DCCA (nmol/L)	80	-	--	1.93	0.19	0.82	1.44	3.65	21.82	66.56
Σ metabolites (nmol/L)	77	-	-	4.20	0.39	2.10	3.73	7.62	35.12	101.01
Girls										
cis-DBCA (µg/L)	98	0.006	17 (17.4)	0.02	<LOD	0.01	0.02	0.03	0.16	0.34
cis-DCCA (µg/L)	99	0.007	1 (1.0)	0.12	<LOD	0.06	0.12	0.20	1.73	5.12
trans-DCCA (µg/L)	99	0.010	0 (0)	0.27	0.02	0.11	0.24	0.45	3.92	17.32
3-PBA (µg/L)	97	0.010	0 (0)	0.36	0.06	0.15	0.27	0.60	5.82	13.61
4-F-3-PBA (µg/L)	93	0.008	60 (64.5)	NC	<LOD	<LOD	<LOD	0.02	0.17	0.59
Σ cis/trans-DCCA (nmol/L)	99	-	-	1.94	0.10	0.84	1.76	3.19	27.34	108.26
Σ metabolites (nmol/L)	91	-	-	4.00	0.65	1.70	3.31	6.88	45.02	170.92

LOD: limit of detection

NC: not calculated because above 50% of samples had 4-F-3-PBA concentrations below LOD

Table S4.2. Pearson correlation coefficients between log-transformed pyrethroid metabolites (r, p-value and n); concentrations are standardized for specific gravity

	cis- DBCA	cis-DCCA	trans- DCCA	3-PBA	4-F-3-PBA	Σ cis- and trans-DCCA	Σ all metabolites
cis-DBCA		0.31 <0.000 197	0.31 <0.001 197	0.37 <0.001 195	0.28 <0.001 189	0.31 <0.001 197	0.37 <0.001 187
cis-DCCA	0.31 <0.001 197		0.96 <0.001 198	0.83 <0.001 196	0.22 0.003 189	0.98 <0.001 198	0.93 <0.001 187
trans-DCCA	0.31 <0.001 197	0.96 <0.001 198		0.85 <0.001 196	0.25 0.001 189	0.99 <0.001 198	0.94 <0.001 187
3-PBA	0.37 <0.001 195	0.83 <0.001 196	0.85 <0.001 196		0.22 0.002 187	0.85 <0.001 196	0.97 <0.001 187
4-F-3-PBA	0.28 <0.001 189	0.22 0.003 189	0.25 0.001 189	0.22 0.002 187		0.24 0.001 189	0.27 0.001 187
Σ cis- and trans-DCCA	0.31 <0.001 197	0.98 <0.001 198	0.99 <0.001 198	0.85 <0.001 196	0.24 0.001 189		0.95 <0.001 187
Σ all metabolites	0.37 <0.001 187	0.93 <0.001 187	0.94 <0.001 187	0.97 <0.001 187	0.27 0.001 187	0.95 <0.001 187	

Chapitre 5. Étude 3 : Alimentation et exposition aux pesticides pyréthriinoïdes: une revue de la portée des méthodes dans les études utilisant la biosurveillance

Alimentation et exposition aux pesticides pyréthrinoïdes: une revue de la portée des méthodes dans les études utilisant la biosurveillance

Diet and Exposure to Pyrethroid Pesticides: A Scoping Review of Methods in Studies Using Biomonitoring

Patrick Ntantu Nkinsa ^{1,2}, Raphaëlle Teysseire ³, Rodrigue Khonde Kumbu ⁴, Maryse F. Bouchard ⁵

1. Département de santé environnementale et au travail, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada. patrick.ntantu.nkinsa@umontreal.ca

2. Département de Santé Environnementale, École de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

3. Institut national de la recherche scientifique-Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Laval, Québec, Canada. raphaelle.teysseire@inrs.ca

4. Département de Santé Environnementale, École de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo. rodkhondeku@unikin.ac.cd

5. Institut national de la recherche scientifique-Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Laval, Québec, Canada. maryse.bouchard@inrs.ca

Nos remerciements à Amy Bergeron, bibliothécaire à l'université de Montréal (Bibliothèque de la santé, Université de Montréal, Québec, Canada, amy.bergeron@umontreal.ca)

La présente revue de la portée répond au troisième objectif spécifique de la thèse, consistant à analyser les méthodes utilisées dans les études de biosurveillance examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthrinoïdes. L'étudiant a eu l'idée originale de l'étude. Avec sa superviseure et les co-auteurs, il a élaboré le devis de recherche, mené la recherche documentaire, procédé à une évaluation critique de la littérature, puis sélectionné rigoureusement les articles à inclure selon des critères préétablis. Il a également assuré l'extraction et la synthèse qualitative des données pertinentes issues des études retenues. L'étudiant a rédigé la première version du manuscrit et contribué à l'ensemble des versions subséquentes, en participant activement à sa révision avec l'ensemble des coauteurs. L'article est publié dans la revue Environnement risque & santé. DOI : 10.1684/ers.2025.1884. Veuillez noter que les références sont sous format numérotés comme cela est requis pour cette revue.

5.1. Points essentiels

- Les études de biosurveillance sont prises en compte dans l'élaboration des politiques de prévention
- Deux types d'études examinent le lien entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthriinoïdes
- Les méthodes des études d'intervention sont plus adaptées pour les pyréthriinoïdes et plus précises.
- Les études observationnelles doivent multiplier les mesures pour mieux capturer l'exposition.
- La priorisation des journaux et rappels alimentaires améliorerait la précision des estimations.

5.2. Résumé

Les pyréthriinoïdes sont des pesticides largement utilisés en agriculture et dans les produits domestiques contre les insectes. Plusieurs études, menées auprès de divers groupes de population, rapportent que l'alimentation constitue l'une des principales sources d'exposition à ces pesticides. Cette revue de la portée vise à explorer, parmi ces études, celles utilisant l'approche de biosurveillance, à analyser leurs méthodes et identifier leurs éventuelles lacunes. Nous avons consulté trois bases des données et sélectionné 42 études, publiées entre 2006 et 2023. Ces études ont été synthétisées conformément aux directives du JBI et de PRISMA. Parmi elles, 33 (79 %) étaient des études observationnelles, principalement basées sur des données issues d'études transversales ou de cohortes. La majorité examinait simultanément les pyréthriinoïdes et d'autres pesticides. Ces études reposaient généralement sur une seule mesure de biomarqueurs d'exposition dans un unique échantillon urinaire par participant, ainsi que sur un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ) pour caractériser l'alimentation. Les neuf autres études (21 %) étaient des études d'intervention, les plus récentes étant randomisées. Elles évaluaient l'effet de l'introduction d'un régime alimentaire biologique sur les concentrations urinaires des biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes. Contrairement aux études observationnelles, elles reposaient sur plusieurs échantillons urinaires par participant et utilisaient des journaux alimentaires pour documenter la consommation. Globalement, les résultats de ces études suggéraient que l'alimentation constituait bien une source d'exposition aux pyréthriinoïdes. Toutefois, pour mieux caractériser cette relation, les études observationnelles devraient adopter des méthodes prenant en compte la courte demi-vie des pyréthriinoïdes, notamment en multipliant les

mesures de biomarqueurs sur plusieurs échantillons urinaires par participant. De plus, l'intégration d'outils d'évaluation alimentaire réduisant la charge mnésique, tels que le rappel alimentaire ou le journal alimentaire, permettrait d'améliorer la précision des estimations d'exposition.

Mots clés : Surveillance biologique; Pyréthrianoïde; Exposition alimentaire; Études d'évaluation comme sujet

5.3. Abstract

Background: Pyrethroids are widely used pesticides in agriculture and domestic products to control insects. Several studies conducted among different population groups report that diet is one of the main sources of exposure to these pesticides. This scoping review aims to explore, among these studies, those using the biomonitoring approach, to analyze their methods, and to identify potential gaps. We consulted three databases and selected 42 studies published between 2006 and 2023. These studies were synthesized according to the JBI and PRISMA guidelines. Among them, 33 (79%) were observational studies, primarily based on data from cross-sectional or cohort studies. The majority simultaneously examined pyrethroids and other pesticides. These studies generally relied on a single biomarker measurement in one urine sample per participant, along with a food frequency questionnaire (FFQ) to characterize diet. The remaining nine studies (21%) were intervention studies, with the most recent being randomized. They assessed the effect of introducing an organic diet on urinary biomarker concentrations of pyrethroid exposure. Unlike the observational studies, these relied on multiple urine samples per participant and used food diaries to document consumption. Overall, the results of these studies suggested that diet is indeed a source of exposure to pyrethroids. However, to better characterize this relationship, observational studies should adopt methods that account for the short half-life of pyrethroids, particularly by increasing the number of biomarker measurements using multiple urine samples per participant. Furthermore, incorporating dietary assessment tools that reduce memory recall bias, such as food diaries or 24-hour recalls, would improve the accuracy of exposure estimates.

Key words: Biological monitoring, Pyrethroid, Dietary exposure, Evaluation studies as topic

5.4. Introduction

Les pesticides pyréthrinoïdes, une classe d'insecticides dérivés des pyréthrines naturelles et de leurs analogues synthétiques, figurent parmi les pesticides non persistants les plus couramment utilisés à l'échelle mondiale [1]. Leur large spectre d'application englobe les usages agricoles, résidentiels, vétérinaires et médicaux [2]. Bien que considérés comme moins toxiques pour l'humain que leurs prédécesseurs organophosphorés, en raison de leur sélectivité accrue pour le système nerveux des insectes et de leur dégradation relativement rapide dans l'environnement [3], des inquiétudes subsistent quant aux effets potentiels d'une exposition chronique, même à faibles doses. Des études suggèrent en effet un lien possible entre cette exposition et divers troubles de la santé, notamment des effets endocriniens et neurodéveloppementaux [4].

Ces préoccupations sont renforcées par les données de biosurveillance issues d'enquêtes nationales aux États-Unis [5] et au Canada [6], qui rapportent une augmentation des concentrations urinaire des métabolites des pyréthrinoïdes au sein de la population générale et des populations vulnérables comme les enfants. Parmi les diverses sources et voies d'exposition aux pyréthrinoïdes documentées [7, 8], l'ingestion de résidus de ces pesticides à travers les aliments constitue une source majeure pour les populations non exposées professionnellement [9]. En effet, cette exposition d'origine alimentaire est mise en évidence par la détection de l'acide 3 phénoxy-benzoïque (3-PBA), un métabolite urinaire des pesticides pyréthrinoïdes, chez plus de 60 % des individus, dans des études menées auprès de personnes ne déclarant aucun usage domestique ou professionnel de ces substances [5, 6, 10]. Des études menées aux États-Unis ont notamment détecté des résidus de pyréthrinoïdes dans des fruits, légumes [11], ainsi que dans des produits laitiers, céréaliers et légumineuses [12, 13]. De même, des recherches menées dans divers pays au sein de l'Union Européenne [14], ainsi qu'en Asie ou encore en Afrique [15] confirment la contamination de divers aliments, renforçant l'hypothèse de cette exposition chronique par voie alimentaire.

Ces dernières années, des études ont cherché à mieux caractériser la relation entre l'alimentation et l'exposition humaine aux pyréthrinoïdes [16, 17]. Parmi elles, certaines ont adopté une approche de biosurveillance, reposant sur la mesure de biomarqueurs

d'exposition dans des matrices biologiques telles que l'urine ou les cheveux [18]. Cette méthode permet d'évaluer l'exposition globale en intégrant différentes voies d'absorption (ingestion, inhalation, contact cutané) et en détectant des concentrations parfois très faibles de biomarqueurs [19, 20]. Ces études sont essentielles pour identifier les principales sources alimentaires de l'exposition aux pyréthriinoïdes aussi bien pour la population générale que les groupes vulnérables [20]. Elles permettent également d'examiner l'influence d'autres facteurs tels que les caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie, la localisation du domicile sur cette exposition. Elles fournissent ainsi des données cruciales pour comprendre les mécanismes d'exposition aux pyréthriinoïdes et identifier des facteurs de risque, contribuant ainsi à une évaluation plus fine des impacts sanitaires à long terme [21].

Compte tenu de ces enjeux, nous avons entrepris une revue de la portée afin de recenser et d'analyser les études de biosurveillance ayant exploré la relation entre l'alimentation et l'exposition humaine aux pyréthriinoïdes. L'objectif principal est d'examiner les méthodes utilisées pour évaluer la consommation alimentaire et l'exposition aux pyréthriinoïdes, en identifiant les forces et limites des approches existantes. Cette analyse vise à proposer des pistes d'amélioration méthodologique afin de renforcer la fiabilité et la robustesse des recherches futures sur cette thématique.

5.5. Méthodes

5.5.1. Cadre général d'examen

Pour la réalisation de notre revue, nous avons utilisé le cadre méthodologique proposé par Arksey et O'Malley (2005) conçu pour les revues de la portée [22]. Nous avons orienté notre examen selon la question suivante : « comment a été examinée la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes dans les études utilisant l'approche de biosurveillance ? ». Ensuite, nous avons organisé les données extraites des études incluses et présenté notre travail selon les lignes directrices proposées par le *Joanna Briggs Institute* (JBI) et les *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), dans le souci d'apporter plus de clarté et de transparence à notre démarche [23, 24].

5.5.2. Stratégie de recherche

Nous avons mené notre recherche documentaire en adoptant une stratégie centrée sur deux concepts : les pesticides pyréthriinoïdes et l'exposition alimentaire. Les trois bases de données interrogées ont été Embase (via Ovid), Medline (via Ovid), et Web of Science. Nous n'avons établi aucune restriction de temps dans les dates de publication des études. Les détails de nos stratégies pour chacune des bases des données utilisées peuvent être retrouvés dans le matériel supplémentaire.

Les résultats extraits de notre recherche, comprenant la référence, le titre et le résumé de chaque article, ont été importés dans le logiciel Covidence. Il s'agit d'un outil d'organisation des données pour les revues systématiques, et une plateforme logicielle de collaboration basée sur le Web, qui rationalise la production de revues systématiques et autres documents de la littérature [25].

5.5.3. Critères de sélection des études

Nous avons inclus les études qui rencontraient les critères d'inclusion suivants :

1. Études originales, publiées en anglais ou en français et menées auprès de populations humaines, sans restriction de type de population, ni de catégorie d'âge;
2. Études ayant évalué l'exposition humaine par la mesure des concentrations des biomarqueurs d'exposition des pyréthriinoïdes dans des matrices biologiques ;
3. Études ayant examiné la relation entre l'alimentation (produits alimentaires spécifiques, groupes d'aliments, ou encore types de régime alimentaire) et ces biomarqueurs d'exposition.

La revue de la portée étant une méthode itérative [26], nous avons légèrement modifié nos critères de sélection pour exclure les études portant sur les liens entre l'allaitement maternel et l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes. Nous avons en effet estimé que cette question pourrait faire l'objet d'une autre revue. Deux examinateurs ont déterminé indépendamment l'éligibilité de chaque article. Un consensus a été trouvé entre tous les examinateurs en cas de désaccord sur le statut de l'article.

5.5.4. Collecte et analyse des données

Après importation de nos références dans le logiciel Covidence, les doublons ont été automatiquement supprimés par le programme. Nous avons ensuite procédé à une vérification et suppression des duplicatas non repérés. L'extraction des données pertinentes de chacune des études sélectionnées a été réalisée par deux membres de notre équipe au moyen d'une grille d'analyse conçue à partir du logiciel Covidence. Cette grille consignait les sections suivantes : 1) informations générales sur l'article (référence, année de publication, zone géographique de l'étude, schéma d'étude); 2) type de population (enfants, adultes, femmes enceintes), lieu de résidence (urbain/rural), taille de l'échantillon; 3) méthodes et outils utilisés pour caractériser la consommation alimentaire des participants (rappel de la consommation alimentaire ou enregistrement en temps réel); 4) méthodes utilisés pour mesurer les biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes (matrices biologiques, nombre et types d'échantillons) et 5) résultats de l'examen des relations entre l'alimentation et les concentrations de biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes.

5.6. Résultats

5.6.1. Recherche documentaire

Nous avons effectué la recherche d'articles le 27 juin 2023. La Figure 5.1 présente notre processus de sélection des études, à l'issue duquel 42 articles ont été retenus. A l'étape du tri basé sur le titre et le résumé des études, nous avons principalement exclu les études qui : 1) ont été menées sur des animaux ou par méthode *in vitro* (n = 2216); 2) ne répondaient pas à la question de recherche (par exemple, analyse chimique, expériences de validité/fiabilité, etc.) (n = 2329); 3) étaient des articles de revue (n = 116), des commentaires ou lettres aux éditeurs (n = 284) ; 4) étaient des doublons (n = 21); et 5) n'incluaient pas de mesures de pyréthriinoïdes (n = 97). A l'étape de tri sur base de la lecture complète des études, nous avons exclu les études dans lesquelles l'alimentation était uniquement considérée comme une covariable dans des analyses examinant la relation entre l'exposition aux pyréthriinoïdes et d'autres phénomènes. La liste complète des études incluses peut être retrouvée dans le matériel supplémentaire.

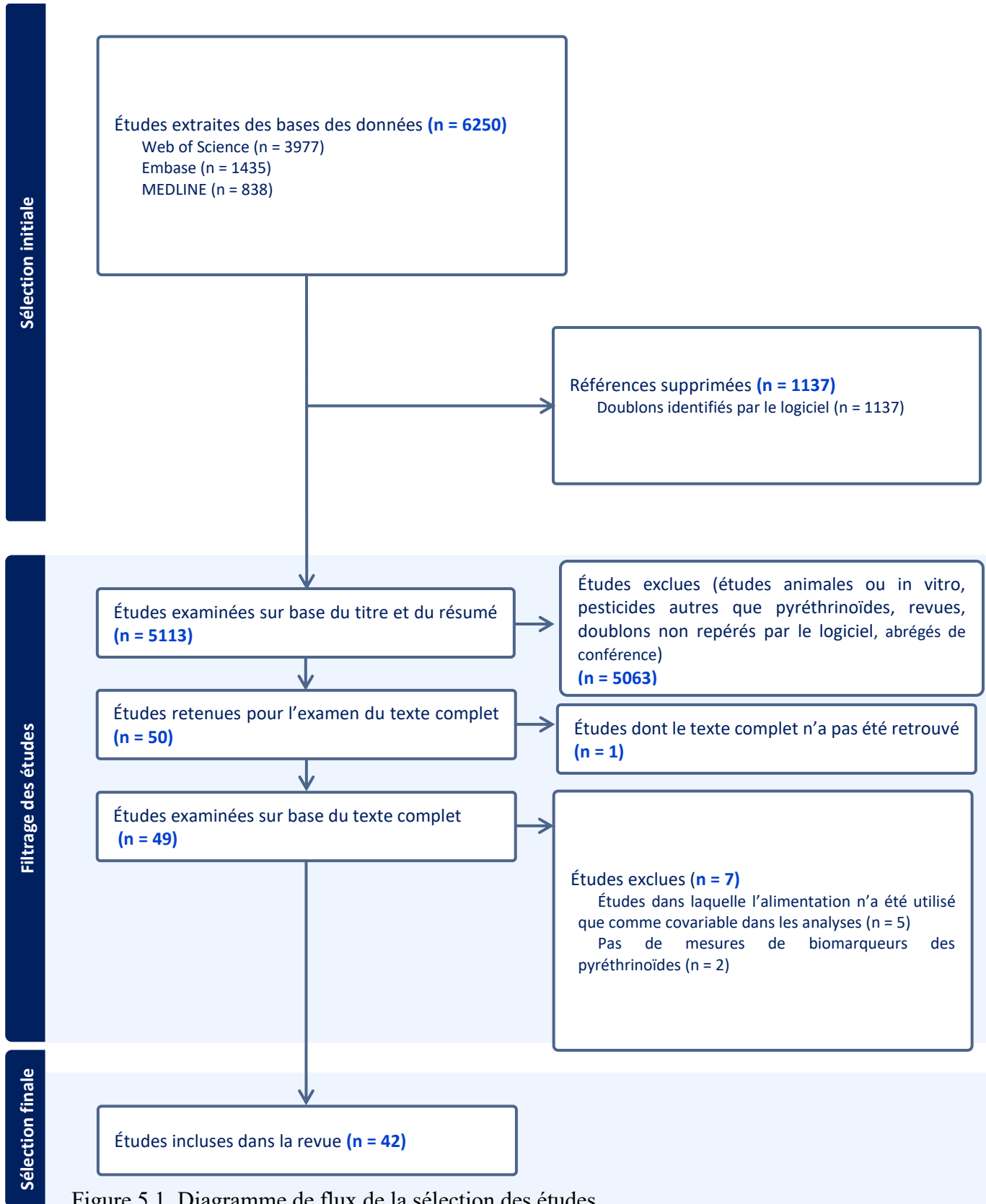


Figure 5.1. Diagramme de flux de la sélection des études

5.6.2. Caractéristiques et types d'études incluses dans la revue

Les 42 études incluses se répartissaient en deux types selon leurs schémas d'étude (Tableau 5.1) :

- Des études observationnelles, prédominantes (n = 33/42; 79 %), visant à examiner la relation entre des données de consommation alimentaire de participants et leurs concentrations de biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes.
- Des études d'intervention (n = 9/42; 21 %) qui consistaient à examiner, auprès des participants, l'influence de l'introduction d'un régime alimentaire constitué essentiellement d'aliments biologiques sur les concentrations de biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes mesurées durant la période d'étude.

Les études incluses ont été publiées entre 2006 et 2023, avec une augmentation progressive du nombre de publications au cours des années et une hausse marquée depuis 2018. La majorité a été réalisée en Europe (n = 20/42; 48 %) et en Amérique du Nord (n = 17/42; 40 %). Les études incluant seulement des enfants (n = 16/42, 38 %) ou seulement des adultes (n = 13/42; 31 %) étaient en plus grand nombre. Les tailles d'échantillon variaient entre 9 et 5604 participants pour les études observationnelles, et entre 2 et 149 participants pour les études d'intervention.

Tableau 5.1. Caractéristiques des études examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue (n = 42).

Caractéristiques	Études observationnelles	Études d'intervention
	(n = 33)	(n = 9)
	n (%)	n (%)
Année de parution		
2006-2011	6 (18 %)	2 (22 %)
2012-2017	9 (27 %)	2 (22 %)
2018-2023	18 (55 %)	5 (56 %)
Zone géographique		
Europe	16 (49 %)	4 (44 %)
Amérique du nord	12 (36 %)	5 (56 %)
Asie	2 (6 %)	0
Afrique	1 (3 %)	0
Océanie	2 (6 %)	0
Taille de l'échantillon		
1-25	1 (3 %)	5 (56 %)
26-99	5 (15 %)	2 (22 %)
100-499	18 (55 %)	2 (22 %)
500-999	4 (12 %)	0
1000 et plus	5 (15 %)	0
Lieu de résidence		
Population urbaine et rurale	18 (55 %)	2 (22 %)
Population exclusivement urbaine	12 (36 %)	7 (78 %)
Population exclusivement rurale	3 (9 %)	0
Catégorie de population		
Enfants exclusivement (moins de 18 ans)	11 (34 %)	5 (56 %)
Adultes exclusivement (18 ans et plus)	11 (34 %)	2 (22 %)
Femmes enceintes exclusivement	6 (18 %)	1 (11 %)
Population générale (enfants et adultes)	5 (14 %)	1 (11 %)

Les Tableaux S5.1 et S5.2, en annexe, présentent pour chacune des études observationnelles et d'intervention sélectionnées l'année de parution, la taille d'échantillon, la catégorie de population sélectionnée, ainsi que la période de réalisation de l'étude. Les méthodes et outils employés dans les deux types d'étude sont décrits dans les sections suivantes.

5.6.3. Examen de la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes dans les études observationnelles

1. Caractéristiques des études observationnelles incluses dans la revue

Les études observationnelles incluses dans la présente revue poursuivaient différents objectifs, tels que l'identification des principaux aliments contribuant à l'exposition aux pyréthrinoïdes, l'analyse de l'influence du type de régime alimentaire (biologique vs conventionnel), ou encore la détermination de différentes sources d'exposition aux pyréthrinoïdes, au-delà de l'alimentation. Selon l'étude de base dont provenaient les données, deux catégories d'études observationnelles ont été identifiées dans notre revue: les études réalisées à partir de données issues d'une étude transversale (n = 21/33; 64%), et les études réalisées à partir de données provenant d'une étude de cohorte (n = 12/33; 36%) (Tableau 5.2).

Certains outils d'évaluation alimentaire ou certaines méthodes étaient retrouvés de manière prépondérante dans l'une ou l'autre de ces deux catégories d'études. Les méthodes de ces études variaient également selon qu'elles examinaient uniquement les pyréthrinoïdes, ou simultanément d'autres contaminants. Un peu moins de la moitié des études observationnelles sélectionnées (n = 14/33; 42 %) concernait uniquement les métabolites des pesticides pyréthrinoïdes et la plus grande proportion de ces études (n = 10/14; 71%) étaient réalisées à partir d'une étude transversale. La majorité des études réalisées à partir d'une étude de cohorte analysait l'exposition à plusieurs contaminants (n = 8/12; 66%).

2. Caractérisation de l'alimentation

Les outils et méthodes des études observationnelles incluses sont présentés dans le Tableau 5.2 et dans le Tableau S5.1 en annexe qui montre, pour chacune, la méthode et les outils d'évaluation alimentaire utilisés, le type et le nombre d'échantillons urinaires recueillis, ainsi que le type et le nombre des biomarqueurs pyréthrinoïdes mesurés. Deux types d'outils d'évaluation alimentaire ont été majoritairement employés dans les études observationnelles de notre revue : 1) un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ : Food Frequency Questionnaire) servant à évaluer la fréquence de consommation des aliments sur une période donnée en estimant le nombre de fois par jour, semaine ou mois, qu'une personne consomme certains aliments ou groupes d'aliments; 2) et/ou un rappel alimentaire collectant des

informations détaillées sur les aliments consommés par une personne sur une période de 1 à 3 jours.

Le FFQ était l'outil le plus fréquemment utilisé ($n = 23/33$; 67 %), surtout dans les études observationnelles réalisées à partir de données issues d'études de cohortes ($n = 10/12$; 83 %). Dans certaines études ($n = 10/33$; 30 %), il avait été restreint aux informations de consommation de certains types d'aliments, tandis que dans d'autres ($n = 6/33$; 18 %), il collectait des informations sur la consommation d'aliments biologiques et d'aliments conventionnels. Quelques études ($n = 4/33$; 12 %) ont utilisé un type de FFQ comprenant une estimation de la taille des portions alimentaires, appelé SQFFQ (Semi quantitative Food Frequency Questionnaire). La période investiguée couvrait jusqu'aux douze derniers mois et le nombre d'aliments recensés atteignait jusqu'à 1280 items pour le FFQ le plus fourni [27].

Utilisés en plus faible proportion ($n = 8/33$; 24 %), les rappels alimentaires de 24 à 72 heures ont été majoritairement employés dans les études réalisées avec des données d'études transversales ($n = 7/8$; 88 %). La moitié des études de notre revue les ayant utilisés ($n = 4/8$; 50 %), concernait uniquement les biomarqueurs des pyréthriinoïdes.

Dans certaines études, les données de consommation alimentaire recueillies à l'aide des outils présentés ont été croisées avec des données de contamination des denrées alimentaires par les résidus de pesticides issues de programmes de surveillance nationaux [27, 28, 29, 30]. Ce croisement a permis d'estimer l'exposition alimentaire des individus aux pyréthriinoïdes.

Tableau 5.2. Caractéristiques, outils et méthodes des études observationnelles (n = 33) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue

Caractéristiques, outils et méthodes	Études réalisées avec données	Études réalisées avec données
	d'étude transversale (n=21)	d'étude de cohorte (n=12)
	n (%)	n (%)
Catégorie de population		
Enfants exclusivement (moins de 18 ans)	9 (43 %)	2 (17 %)
Adultes exclusivement (18 ans et plus)	7 (33 %)	4 (33 %)
Femmes enceintes exclusivement	0	6 (50 %)
Population générale (enfants et adultes)	5 (24 %)	0
Outils d'évaluation alimentaire		
FFQ exclusivement	12 (57 %)	10 (83 %)
Rappel alimentaire exclusivement	6 (28 %)	1 (8 %)
Journal alimentaire exclusivement	1 (5 %)	1 (8 %)
Combinaison FFQ et rappel alimentaire	1 (5 %)	0
Particularités des outils d'évaluation alimentaire		
Outil estimant les tailles des portions consommées (SQFFQ)	1 (5 %)	4 (33 %)
Outil restreint à la consommation des fruits et légumes	4 (19 %)	3 (25 %)
Outil restreint à la consommation de poissons	0	1 (8 %)
Outil restreint à la consommation des aliments biologiques	3 (14 %)	2 (17 %)

Outil évaluant à la fois la consommation d'aliments conventionnels et biologiques	3 (14 %)	3 (25 %)
Outils combinés avec des données de surveillance des pesticides dans les aliments	3 (14 %)	1 (8 %)
Mesures des biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes		
<i>Matrice biologique et type d'échantillonnage</i>		
Urines collectées à l'occasion	10 (47 %)	10 (83 %)
Urines du matin	8 (38 %)	2 (17 %)
Urines de 12 à 24 heures	2 (10 %)	0
Cheveux	1 (5 %)	0
<i>Nombre d'échantillons prélevés par participant</i>		
1	18 (85 %)	7 (58 %)
2	2 (10 %)	2 (17 %)
3 et plus	1 (5 %)	3 (25 %)
Méthode d'ajustement des concentrations urinaires des métabolites pyréthriinoïdes		
Créatinine urinaire	14 (66 %)	7 (58 %)
Densité urinaire	2 (10 %)	4 (33 %)
Quantité des métabolites excrétés	2 (10 %)	0
Aucun ajustement	3 (14 %)	1 (8 %)

FFQ : Food Frequency Questionnaire

3. Évaluation de l'exposition aux pyréthriinoïdes

Les biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes ont quasi-exclusivement été recherché dans l'urine des sujets (n = 32/33; 97 %) (Tableau 5.2). Dans la majorité des études observationnelles, un seul échantillon d'urine par participants était recueilli (n = 25/33; 76 %), généralement au moyen d'un prélèvement à l'occasion (n = 20/33; 61 %), et plus rarement sur une période de collecte de 12 à 24 h (n = 2/33; 6 %). Dans la plupart des études, les concentrations urinaires des métabolites pyréthriinoïdes avaient été ajustées au moyen des concentrations de créatinine urinaire (n = 21/33; 64 %). Le 3-PBA était le biomarqueur le plus fréquemment mesuré (n = 32/33; 97 %) et l'unique biomarqueur dans certaines études (n = 6/33; 18 %) (Tableau S5.1).

4. Relation entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthriinoïdes

Des associations significatives entre la fréquence de consommation de certains aliments et les concentrations d'au moins un des biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes mesurés étaient rapportés dans 26 études (79 %) (Tableau S5.1). Les légumes étaient le groupe d'aliments pour lequel le plus grand nombre de ces associations était rapporté, davantage chez les enfants et les adultes que chez les femmes enceintes. Les autres aliments associés aux concentrations des métabolites pyréthriinoïdes étaient les fruits, la viande, les produits laitiers, et les poissons dans des études chez les femmes enceintes. Dans environ un tiers des études (n = 9/33; 27 %), les consommateurs d'aliments biologiques avaient des concentrations des biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes significativement plus faibles que les non-consommateurs (Tableau S5.1).

5.6.4. Examen de la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthriinoïdes dans les études d'intervention

1. Caractéristiques des études d'intervention incluses dans la revue

Les neuf études d'intervention incluses dans notre revue visaient à examiner l'impact d'une intervention d'introduction d'un régime alimentaire biologique sur les mesures d'exposition à certains contaminants. La durée de réalisation pour chacune de ces études ainsi que les types de contaminants examinés sont retrouvés dans le Tableau S5.2 en

annexe, qui montre que seulement deux d'entre elles portaient exclusivement sur les pesticides pyréthrinoïdes. Nous avons identifié deux types d'intervention expérimentales, avec chacune certaines différences dans les méthodes :

1. Des études expérimentales non randomisées (n = 5/9; 55 %), dans lesquelles tous les participants alternaient identiquement les phases biologiques et conventionnelles de l'étude;
2. Des études expérimentales randomisées contrôlées (ECR) (n = 4/9; 44 %), plus récentes et plus longues, avec des participants répartis dans 2 groupes distincts dont l'un expérimental constitué des ceux assignés à la consommation d'aliments biologique (groupe biologique), et l'autre de comparaison avec ceux consommant des aliments conventionnels (groupe conventionnel).

2. Caractérisation de l'alimentation

Le Tableau 5.3 présente les méthodes des études d'intervention incluses dans la revue et le Tableau S5.2 montre également, pour chacune, les détails du protocole de l'étude ainsi que les méthodes de contrôle de l'intervention alimentaire et de l'évaluation des ses effets chez les participants. Dans la majorité de ces études (n = 8/9; 88 %), un régime strictement biologique (c'est-à-dire composé uniquement d'aliments certifiés biologiques, excluant tout produit issu de l'agriculture conventionnelle) avait été prescrit aux participants. Une seule étude faisait exception, les participants y ayant simplement augmenté la part d'aliments biologiques dans un régime conventionnel [31]. Le contrôle de l'alimentation des participants dans la plupart de ces études (n = 8/9; 88 %) était réalisé par l'équipe de recherche en leur fournissant des aliments biologiques, soit sous forme de paniers de produits dont la liste était établie par les participants, soit sous forme de plats préparés par un cuisinier. Pour s'assurer que les produits biologiques consommés durant la période d'étude n'étaient pas eux-mêmes des sources d'exposition, certaines études (n = 2/9; 22 %) recherchaient des résidus des pesticides dans des échantillons de ces aliments (Tableau S5.2).

Des journaux alimentaires, outils remplis en temps réel, recueillant des informations quantitatives détaillées sur la consommation alimentaire (type d'aliments et taille des

portions) et permettant d'évaluer l'adhérence du participant au régime biologique durant la période d'étude, étaient utilisés. Ils étaient pour la plupart au format papier, excepté dans une étude où un journal avait été développé sous forme d'application téléphonique [31]. Ce dernier avait permis aux participants de prendre une photo de tout repas ou collation comprenant un fruit ou un légume, et d'enregistrer tous les fruits et légumes consommés durant les 24 semaines de l'étude. Deux études randomisées avaient combiné l'utilisation d'un journal alimentaire, rempli par le participant durant la phase biologique, à un FFQ administré par téléphone par un membre de l'équipe de recherche durant la phase conventionnelle (Tableau S5.2).

Tableau 5.3. Caractéristiques, outils et méthodes des études d'intervention (n = 9) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes incluses dans la revue

Caractéristiques, outils et méthodes	Études d'intervention (n = 9) n (%)
Type d'étude expérimentale	
Étude randomisée	5 (56 %)
Étude non randomisée	4 (44 %)
Catégorie de population	
Enfants exclusivement (moins de 18 ans)	5 (56 %)
Adultes exclusivement (18 ans et plus)	1 (11 %)
Femmes enceintes exclusivement	1 (11%)
Population générale (enfants et adultes)	2 (22 %)
Contrôle de l'exposition alimentaire	
Régime alimentaire exclusivement biologique pour les participants	8 (89 %)
Fourniture des aliments biologiques aux participants	8 (89 %)
Prélèvements d'échantillons alimentaires en double	2 (22 %)
Outils d'évaluation alimentaire	
Journal alimentaire	9 (100 %)
FFQ en plus du journal alimentaire	2 (22 %)
Mesures des biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes	
<i>Nombre d'échantillons urinaires par participants</i>	
1 à 9	3 (33 %)
10 à 19	2 (22 %)
20 à 29	1 (11 %)
30 et plus	3 (33 %)
Matrice biologique et type d'échantillonnage	
Urines collectées à l'occasion	1 (11 %)
Urines du matin	5 (56 %)
Urines du matin et de fin de journée	2 (22 %)

Urines des 24 heures	1 (11 %)
Méthode d'ajustement des concentrations urinaires des métabolites pyréthri-noïdes	
Créatinine urinaire	4 (44 %)
Densité urinaire	1 (11 %)
Moyenne des concentrations pondérées par le volume urinaire	2 (22 %)
Aucune méthode d'ajustement	2 (22 %)

FFQ : Food Frequency Questionnaire

3. Évaluation de l'exposition aux pyréthri-noïdes

Les biomarqueurs d'exposition aux pyréthri-noïdes étaient mesurés dans les premières urines du matin dans la plupart des études (n = 7/9; 77 %) et chacun des participants avait fourni plusieurs échantillons d'urine. La plupart des études utilisaient les concentrations de créatinine urinaire pour ajuster les concentrations urinaires des biomarqueurs des pesticides pyréthri-noïdes. Deux études non randomisées ont utilisé la moyenne des concentrations mesurées dans deux échantillons successifs (celui du matin et de la veille au coucher), pondérée par le volume total de ces deux échantillons d'urine [32, 33]. Le 3-PBA était mesuré dans toutes les études, et était l'unique biomarqueur utilisé pour l'évaluation de l'exposition dans deux études (Tableau S5.2).

4. Impact du régime biologique sur l'exposition aux pyréthri-noïdes

Toutes les études d'intervention de la revue rapportaient une réduction des concentrations urinaires d'au moins un des biomarqueurs des pesticides pyréthri-noïdes mesurés durant le régime biologique (Tableau S5.2). Les concentrations de tous les biomarqueurs mesurés étaient significativement réduites dans plus de la moitié de ces études (n = 5/9, 55%), et celles de 3-PBA diminuaient dans toutes les études. Ces réductions variaient, allant de moins de 30 % à plus de 90 % selon les études.

5.7. Discussion

L'objectif principal de notre revue de la portée était d'examiner les caractéristiques et les méthodes des études de biosurveillance explorant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes. Nous avons sélectionné pour cela 42 études : 33 études observationnelles réalisées à partir de données provenant soit d'études transversales, soit d'études de cohorte, et neuf études d'intervention.

Les études observationnelles évaluaient le plus souvent l'influence concomitante de facteurs alimentaires et non alimentaires sur l'exposition, et la plupart d'entre elles examinait d'autres contaminants en parallèle des pyréthrinoïdes. Elles utilisaient en grande majorité des méthodes adaptées aux grands échantillons de population (FFQ pour l'évaluation de la consommation alimentaire, collecte d'un seul échantillon urinaire par participant), minimisant les coûts logistiques et d'analyse (une seule analyse d'échantillon biologique, mesures de biomarqueurs non spécifiques) [34]. Ceci se vérifie particulièrement pour les études réalisées à partir de données d'études de cohortes. Certaines études menées à partir de données d'études transversales utilisaient des méthodes comme des rappels alimentaires, plus adaptées aux contaminants à courte demi-vie comme les pyréthrinoïdes. Dans certaines de ces dernières, les estimations sur l'exposition alimentaire aux pyréthrinoïdes étaient plus précises grâce à la combinaison des données locales sur les résidus des pesticides dans les aliments aux outils d'évaluation alimentaire. Ces estimations étaient comparées par la suite aux concentrations urinaires de biomarqueurs pour valider la précision des estimations basées sur les questionnaires par rapport à l'exposition mesurée par la biosurveillance.

Les études d'intervention de notre revue évaluaient l'influence de l'introduction d'un régime alimentaire biologique sur les concentrations des biomarqueurs des pyréthrinoïdes. Le contrôle de l'exposition reposait sur la fourniture d'aliments biologiques aux participants, tandis que le suivi des paramètres des interventions s'appuyait sur l'utilisation de journaux alimentaires, associés à la collecte et à l'analyse de plusieurs échantillons urinaires par participant [35].

5.7.1. Caractérisation de la consommation alimentaire

Le FFQ était l'outil le plus largement utilisé dans l'ensemble des études de notre revue, et particulièrement dans les études observationnelles. Cet outil est un instrument de choix dans les études sur la relation entre l'alimentation et les maladies chroniques en raison de sa capacité à estimer les apports alimentaires habituels à long terme [36]. Son utilisation soulève en revanche des interrogations pour étudier la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthriinoïdes, lorsque celle-ci repose sur une seule mesure de biomarqueurs. En effet, ces composés présentent une courte demi-vie allant de 2 heures à quelques jours [37]. Pour analyser l'influence de l'alimentation sur l'exposition récente, il serait nécessaire de disposer d'informations spécifiques sur les consommations alimentaires des jours précédents. Or, la plupart des FFQ utilisés dans les études incluses dans notre revue recueillaient des données sur des périodes bien plus longues, en supposant que les habitudes alimentaires des participants étaient restées constantes tout au long de la période d'étude [38]. Des erreurs aléatoires ont donc pu survenir dans le cas d'importantes variations intra-individuelles du régime alimentaire [39]. Cette limite a pu être atténuée dans certaines études par l'utilisation de rappels alimentaires ciblant spécifiquement les jours précédant la collecte des urines. Pour pallier ce problème, quelques études ont utilisé un journal alimentaire, outil également envisageable pour les études observationnelles futures, sur une courte période encadrant le prélèvement des échantillons urinaires.

Dans le cadre d'une étude de l'exposition sur une période prolongée, plusieurs stratégies pourraient être mises en place pour mieux capturer les variations intra-individuelles de l'alimentation. L'une d'elles consiste à administrer de manière répétée des rappels alimentaires afin d'estimer la probabilité et la quantité de consommation des différents types d'aliments [28]. Les journaux alimentaires constituent également un outil pertinent à cet effet. Les études d'intervention incluses dans notre revue en illustrent la faisabilité, parfois sur des périodes prolongées, atteignant jusqu'à 24 semaines pour l'une d'entre elles [31]. Une autre approche repose sur la combinaison de ces outils avec l'administration d'un FFQ [17, 39].

Quel que soit l'outil utilisé, les informations sur la consommation alimentaire reposaient principalement sur l'auto-déclaration et la mémoire des participants. Les journaux

alimentaires présentent l'avantage d'être renseignés en temps réel, limitant ainsi les biais de mémoire [40, 41]. Toutefois, l'auto-déclaration demeure sujette à des erreurs systématiques, notamment en raison de la désirabilité sociale, qui peut inciter les participants à surestimer leur consommation d'aliments perçus comme sains (sur-déclaration) et à minimiser celle d'aliments jugés moins favorables à la santé (sous-déclaration) [40]. L'utilisation des technologies mobiles, assistées ou non par l'image, permettant d'enregistrer précisément et continuellement les informations de consommation alimentaire en temps réel, pourrait aussi être développée [42]. Ces outils peuvent intégrer des rappels automatiques pour encourager les participants à saisir leurs informations de manière plus complète et en temps réel, limitant ainsi les erreurs de mémoire et améliorant la qualité des données collectées.

5.7.2. Évaluation de l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes

L'urine, matrice biologique privilégiée pour la mesure des biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes, a été utilisée dans la majorité des études en raison de sa facilité de collecte (disponible en quantité importante et non invasive), de stockage et d'analyse. Les méthodes actuellement disponibles, permettent en effet de mesurer les biomarqueurs à de très faibles concentrations [43]. Cependant, le recours à un seul échantillon d'urine comme dans la plupart des études observationnelles sélectionnées, ne fournit pas une estimation fiable de l'exposition aux pyréthriinoïdes sur une période plus longue (journée, saison, année) et pourrait conduire à une erreur de classification [44]. Une telle erreur, affectant indistinctement les différents groupes des participants, pourrait être non différentielle, et entraîner une dilution de l'association observée. La collecte de plusieurs échantillons d'urines comme dans les études d'intervention incluses, bien qu'impliquant des exigences supplémentaires en termes de coût et de logistique, est à privilégier pour une estimation plus fiable de l'exposition aux pyréthriinoïdes [44]. Plusieurs études ont évalué l'exposition avec un seul métabolite, le 3-PBA qui est commun à plusieurs pyréthriinoïdes et peut être produit par d'autres composés et médicaments. Cette méthode peut être critiquée car le 3-PBA ne reflète pas entièrement l'exposition totale lorsque des pyréthriinoïdes ne produisant pas ce métabolite sont aussi concernés (tétraméthrine, transfluthrine), et peut poser des problèmes d'interférence avec d'autres substances telles que d'autres pesticides (carbamates) ou des médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

5.7.3. Autres considérations dans les méthodes des études

Les méthodes d'ajustement des concentrations urinaires des biomarqueurs par la créatinine dans plusieurs études concernant les enfants peuvent poser question, plus encore que pour d'autres catégories de population. En effet, l'excrétion de la créatinine dépend de la masse musculaire qui est intrinsèquement plus faible chez les enfants et peut varier selon certains facteurs tels que l'âge, le sexe ou l'état nutritionnel. Cela peut entraîner des variations importantes, compromettant la précision des résultats et induisant des erreurs dans l'interprétation des niveaux de biomarqueurs urinaires [45]. La correction des concentrations des métabolites par le volume urinaire total est intéressante lorsqu'il peut être recueilli de manière fiable. Cependant il est difficile d'y parvenir chez les jeunes enfants, car ne pouvant pas totalement collaborer au contrôle des mictions, ni à la compliance aux équipements de recueil des urines. Par ailleurs, le taux d'excrétion urinaire des biomarqueurs, utilisé dans certaines études, qui requiert de connaître le volume urinaire excrété lors de la précédente miction et le temps écoulé entre les mictions, est également difficile à estimer de manière fiable chez les très jeunes enfants [46]. L'ajustement par la densité urinaire est plus indiqué dans cette population car il permet de corriger partiellement les variations de dilution de l'urine. Toutefois, cette méthode reste imparfaite car la densité urinaire peut varier avec l'état d'hydratation, l'âge, le sexe, et ne pas refléter de manière précise la concentration réelle de la substance mesurée dans l'urine [46].

L'identification des covariables dans plusieurs études de cette revue s'appuyait sur des travaux antérieurs, constituant une base solide, permettant de bénéficier de l'expertise et des données validées par d'autres recherches. D'autres études avaient également mis en œuvre des méthodes de sélection statistique pour affiner la sélection des covariables [47]. Cependant, certaines études observationnelles présentaient des limites en raison de l'absence d'ajustement pour des variables importantes dans l'analyse de la relation entre l'alimentation et l'exposition tels que l'utilisation des pesticides au domicile, le lieu de résidence et des facteurs sociodémographiques y compris l'âge et le sexe. Ceci d'autant plus que dans les études de biosurveillance, l'utilisation des mesures urinaires est représentative d'une exposition globale, provenant également d'autres sources, surestimant ainsi un éventuel risque dû à l'alimentation elle seule [48]. L'intégration des données sur les résidus des pesticides dans les aliments, et d'autres méthodes permettant d'étudier la

contribution de chacune des sources à l'exposition totale comme dans certaines études de notre revue [27, 28], s'avère être également utile à cet effet.

5.7.4. Associations entre l'alimentation et exposition aux pyréthriinoïdes dans notre revue

Bien que nous n'ayons pas évalué la qualité méthodologique des études incluses, les résultats de notre revue suggèrent une association entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes. Certains aliments (fruits et légumes) avaient tendance à être identifiés comme sources d'exposition dans la plupart des études observationnelles, et les résultats des études d'intervention incluses convergeaient particulièrement. Ces derniers étaient similaires à ceux des études examinant l'impact d'un régime biologique sur les biomarqueurs d'autres types de pesticides [49, 50], et corroboraient ceux des études soulignant les bienfaits des fruits et légumes issus de l'agriculture biologique car contenant des résidus chimiques en quantité inférieure aux limites maximales autorisées [51, 52]. La contribution des sources alimentaires dans l'exposition totale aux pyréthriinoïdes est aussi suggérée par l'ampleur de la réduction des concentrations des biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes pouvant atteindre jusqu'à 90 % lors de l'intervention alimentaire biologique. Une revue systématique, évaluant les biais de ces études, pourrait permettre de confirmer ces observations et d'apporter des éléments supplémentaires pour affiner ces suggestions. Cette démarche offrirait une meilleure compréhension des facteurs influençant les associations observées, en particulier dans les sous-groupes moins représentés tels que les femmes enceintes

5.7.5. Forces et limites

Le fait que nous ayons procédé à une sélection d'études pertinentes extraites de trois bases de données différentes, par au moins deux membres de notre équipe, est un atout dans notre revue. Nous avons utilisé un large algorithme pour identifier les études pertinentes, nous permettant de rassembler un grand nombre de publications et de réaliser une couverture exhaustive des études existantes, en intégrant des recherches provenant de divers contextes géographiques et méthodologiques. Les données ont été présentées selon les lignes directrices établies par PRISMA et JBI afin de garantir la clarté de la méthode et la transparence des résultats [23, 53].

Notre revue présente également des limites. Nous n'avons pas inclus la littérature grise dans notre revue. Or, les résultats des études de biosurveillance de l'exposition populationnelle ou d'évaluation des risques menées par les institutions scientifiques et les organismes gouvernementaux ne sont pas nécessairement publiés dans les bases de données consultées. Une autre limite est que nous n'avons pas évalué la qualité des études sélectionnées. Cette limite est inhérente aux revues de cadrage et exige donc de la prudence dans l'interprétation de nos résultats.

5.8. Conclusion

Notre revue a identifié deux types d'études de biosurveillance dans la littérature scientifique traitant de la relation entre l'alimentation et l'exposition humaine aux pyréthriinoïdes : des études observationnelles, majoritaires, et des études d'intervention évaluant l'effet d'un régime biologique. Les premières reposaient souvent sur un unique échantillon biologique et des outils auto-déclarés sollicitant la mémoire, tandis que les secondes utilisaient des mesures plus précises, incluant plusieurs échantillons urinaires et un contrôle direct de l'alimentation. Globalement, les résultats confirmaient que l'alimentation constitue une source d'exposition aux pyréthriinoïdes. Pour affiner cette relation, les études observationnelles devraient privilégier des méthodes réduisant le délai entre le recueil des données alimentaires et la collecte des échantillons biologiques, ainsi que des outils d'évaluation à court terme minimisant l'effort de mémoire, comme les rappels ou journaux alimentaires en temps réel. Des études fiables et robustes sur le lien entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides sont essentielles pour encadrer l'usage de ces produits, promouvoir des pratiques agricoles alternatives et formuler des recommandations pour limiter le risque provenant de l'apport alimentaire.

5.9. Conflits d'intérêts et autres déclarations éthiques

Les auteurs attestent qu'ils n'ont aucun lien d'intérêt financier ou personnel en rapport avec les recherches présentées dans cet article.

5.9. Références

1. U.S. EPA. Pesticides science and assessing pesticides risks. *EPA, Environmental Protection Agency*. 2022. Springfield, IL, USA.
2. Matsuo N. Discovery and development of pyrethroid insecticides. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019;95(7):378-400. doi: 10.2183/pjab.95.027. PMID: 31406060; PMCID: PMC6766454. Soderlund, D.M., 2020. Neurotoxicology of Pyrethroid Insecticides. *Advances in Neurotoxicology*. Elsevier, pp. 113–165.
3. Hodoșan C, Gîrd CE, Ghica MV et al. Pyrethrins and Pyrethroids: A Comprehensive Review of Natural Occurring Compounds and Their Synthetic Derivatives. *Plants (Basel)*. 2023;12(23):4022. doi: 10.3390/plants12234022.
4. Elser B.A, Hing B., Stevens H.E. A narrative review of converging evidence addressing developmental toxicity of pyrethroid insecticides. *Crit Rev Toxicol*. 2022 May;52(5):371-388. doi: 10.1080/10408444.2022.2122769. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36345971; PMCID: PMC9930199.
5. Lehmler H.J., Simonsen D., Liu B., Bao W. Environmental exposure to pyrethroid pesticides in a nationally representative sample of U.S. adults and children: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2012. *Environ. Pollut*. 2020; 267 115489.
6. Pollock T., Karthikeyan S., Walker M., Werry K., St-Amand A. Trends in environmental chemical concentrations in the Canadian population: Biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey 2007–2017. *Environ. Int*. 2021;155:106678. doi: 10.1016/j.envint.2021.106678.
7. Trunnelle KJ, Bennett DH, Tulse NS et al. Urinary pyrethroid and chlorpyrifos metabolite concentrations in Northern California families and their relationship to indoor residential insecticide levels, part of the Study of Use of Products and Exposure Related Behavior (SUPERB). *Environ Sci Technol*. 2014;48(3):1931-9. doi: 10.1021/es403661a. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24422434.

8. Veludo AF, Rössli M, Dalvie MA et al. Child exposure to organophosphate and pyrethroid insecticides measured in urine, wristbands, and household dust and its implications for child health in South Africa: A panel study. *Environ Epidemiol.* 2023 Dec 29;8(1):e282. doi: 10.1097/EE9.0000000000000282. PMID: 38343739; PMCID: PMC10852399.
9. De Alba-Gonzalez M, González-Caballero MC, Tarazona JV. Applicability of Food Monitoring Data for Assessing Relative Exposure Contributions of Pyrethroids in Retrospective Human Biomonitoring Risk Estimations. *Toxics.* 2023 Dec 28;12(1):24. doi: 10.3390/toxics12010024. PMID: 38250980; PMCID: PMC10819063.
10. Schettgen T, Heudorf U, Drexler H, Angerer J. Pyrethroid exposure of the general population: is this due to diet. *Toxicol Lett.* 2002;134:141–145
11. Lu, C., Schenck, F.J., Pearson, M.A., Wong, J.W. Assessing children’s dietary pesticide exposure: direct measurement of pesticide residues in 24 h duplicate food samples. *Environ. Health Perspect.* 2010;118, 1625–1630.
12. Riederer A.M., Hunter Jr., R.E., Hayden, S.W., Ryan, P.B. Pyrethroid and organophosphorus pesticides in composite diet samples from Atlanta, USA adults. *Environ. Sci. Technol.* 2010;44, 483–490
13. Morgan MK. Dietary Pyrethroid Exposures and Intake Doses for 188 Duplicate-Single Solid Food Items Consumed by North Carolina Adults. *Toxics.* 2020 Jan 22;8(1):6. doi: 10.3390/toxics8010006. PMID: 31978951; PMCID: PMC7151731
14. EFSA (European Food Safety Authority). The 2022 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal.* 2024; 22(4), e8753, 93 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8753>
15. Tang W., Wang D., Wang J et al. Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere.* 2018;191:990–1007. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.10.115.

16. Riederer AM, Bartell SM, Barr DB, Ryan PB. Diet and nondiet predictors of urinary 3-phenoxybenzoic acid in NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1015-22. doi: 10.1289/ehp.11082. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1021. PMID: 18709153; PMCID: PMC2516573.
17. Fortes C, Mastroeni S, Pilla MA, Antonelli G, Lunghini L, Aprea C. The relation between dietary habits and urinary levels of 3-phenoxybenzoic acid, a pyrethroid metabolite. *Food Chem Toxicol.* 2013 Feb;52:91-6. doi: 10.1016/j.fct.2012.10.035. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23146693.
18. Apel P, Lamkarkach F, Lange R et al. Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for priority substances under the HBM4EU initiative—new values derivation for deltamethrin and cyfluthrin and overall results. *Int J Hyg Environ Health.* 2023;248:114097, PMID: , 10.1016/j.ijheh.2022.114097.
19. Tranfo G. The Growing Importance of the Human Biomonitoring of Exposure. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:3934. doi: 10.3390/ijerph17113934.
20. Van Leeuwen C.J., Vermeire T.G. *Risk Assessment of Chemicals: An Introduction* 2thed. Netherlands; Springer Dordrech. 2007; 978-1-4020-6101-1, Published: 18 September 2007; Springer Science+Business Media B.V. 2007; Number of Pages: 686 <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6102-8>
21. Fillol C., Therre H. Health and Environment: biomonitoring data and impregnation studies. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2020;18-19, 7 juillet 2020, Santé publique France, Saint-Maurice, France. Available at https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/pdf/2020_18-19.pdf?utm.
22. Arksey H, O'Malley L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005 February 11;8(1):19–32. Available from: 10.1080/1364557032000119616.

23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W et al. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018; 169(7):467–73.
24. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. *JBI*. 2024. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01>, ISBN: 978-0-6488488-2-0
25. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation. 2023 Melbourne, Australia. Available at www.covidence.org.
26. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement. Sci.* 2010;5:69
Available from: <https://implementationscience.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1748-5908-5-69>
27. Vanacker M, Quindroit P, Angeli K et al. Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population. *Food Chem Toxicol.* 2020 Sep;143:111519. doi: 10.1016/j.fct.2020.111519. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619558.
28. Darney K, Bodin L, Bouchard M, Côté J, Volatier JL, Desvignes V. Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 Jul 15;351:21-31. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.007. Epub 2018 May 9. PMID: 29753004.
29. Chiu YH, Williams PL, Mínguez-Alarcón L et al. Comparison of questionnaire-based estimation of pesticide residue intake from fruits and vegetables with urinary concentrations of pesticide biomarkers. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018 Jan;28(1):31-39. doi: 10.1038/jes.2017.22. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930298; PMCID: PMC5734986.
30. English K, Li Y, Jagals P et al. Development of a questionnaire-based insecticide exposure assessment method and comparison with urinary insecticide biomarkers

- in young Australian children. *Environ Res.* 2019 Nov;178:108613. doi: 10.1016/j.envres.2019.108613. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31450144.
31. Curl CL, Porter J, Penwell I, Phinney R, Ospina M, Calafat AM. Effect of a 24-week randomized trial of an organic produce intervention on pyrethroid and organophosphate pesticide exposure among pregnant women. *Environ Int.* 2019 Nov;132:104957. doi: 10.1016/j.envint.2019.104957. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31324402; PMCID: PMC6754760.
32. Lu C, Barr DB, Pearson M, Bartell S, Bravo R. A longitudinal approach to assessing urban and suburban children's exposure to pyrethroid pesticides. *Environ Health Perspect.* 2006 Sep;114(9):1419-23. doi: 10.1289/ehp.9043. PMID: 16966099; PMCID: PMC1570056.
33. Lu C, Barr DB, Pearson MA, Walker LA, Bravo R. The attribution of urban and suburban children's exposure to synthetic pyrethroid insecticides: a longitudinal assessment. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009 Jan;19(1):69-78. doi: 10.1038/jes.2008.49. Epub 2008 Sep 3. PMID: 18766203.
34. Simon, T. *Environmental Risk Assessment: A Toxicological Approach* 2thed. Boca Raton USA; CRC Press. 2019.
- Available at: <https://doi.org/10.1201/9780429286001>
35. Zaugg, V., Savoldelli, V., Sabatier, B. & Durieux, P. Improving Health Care Practices and Organization: Methodology for Intervention Studies. *Santé Publique.* 2014;26, 519-529. Available at: <https://www.cairn-int.info/journal--2014-4-page-519.htm>.
36. Thompson FE, Subar AF. *Dietary assessment methodology.* USA; Coultson AM, Boushey CJ, Ferruzzi MG, eds. 2013. Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease, Third Edition. San Diego (CA): Elsevier Press. 2013.
37. Wessels, D., Barr, D.B., Mendola, P. Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: implications for a longitudinal study of

- children's environmental health. *Environ. Health Perspect.* 2003;111 (16), 1939–1946. Available at: <https://doi.org/10.1289/ehp.6179>.
38. Conrad J, Nöthlings U. Innovative approaches to estimate individual usual dietary intake in large-scale epidemiological studies. *Proc Nutr Soc.* 2017 Aug;76(3):213-219. doi: 10.1017/S0029665116003025. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28162110.
39. Preis SR, Spiegelman D, Zhao BB, Moshfegh A, Baer DJ, Willett WC. Application of a repeat-measure biomarker measurement error model to 2 validation studies: examination of the effect of within-person variation in biomarker measurements. *Am J Epidemiol.* 2011 Mar 15;173(6):683-94
40. Mahal S, Kucha C, Kwofie EM, Ngadi M. A systematic review of dietary data collection methodologies for diet diversity indicators. *Front Nutr.* 2024 Mar 21;11:1195799. doi: 10.3389/fnut.2024.1195799. PMID: 38577154; PMCID: PMC10992480.
41. Al Wattar, B.H., Mylrea-Lowndes, B., Morgan, C., Moore, A.P., & Thangaratinam, S. (2016). Use of dietary assessment tools in randomized trials evaluating diet-based interventions in pregnancy: a systematic review of literature. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2016;28, 455–463.
42. Boushey CJ, Spoden M, Zhu FM, Delp EJ, Kerr DA. New mobile methods for dietary assessment: review of image-assisted and image-based dietary assessment methods. *Proc Nutr Soc.* 2017 Aug;76(3):283-294. doi: 10.1017/S0029665116002913. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27938425.
43. Esteban M, Castaño A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environ Int.* 2009 Feb;35(2):438-49. doi: 10.1016/j.envint.2008.09.003. Epub 2008 Oct 31. PMID: 18951632.
44. LaKind JS, Idri F, Naiman DQ, Verner MA. Biomonitoring and Nonpersistent Chemicals-Understanding and Addressing Variability and Exposure

- Misclassification. *Curr Environ Health Rep*. 2019 Mar;6(1):16-21. doi: 10.1007/s40572-019-0227-2. PMID: 30701410
45. O'Brien KM, Upson K, Buckley JP. Lipid and Creatinine Adjustment to Evaluate Health Effects of Environmental Exposures. *Curr Environ Health Rep*. 2017 Mar;4(1):44-50. doi: 10.1007/s40572-017-0122-7. PMID: 28097619; PMCID: PMC5323273.
46. Weaver VM, Kotchmar DJ, Fadrowski JJ, Silbergeld EK. Challenges for environmental epidemiology research: are biomarker concentrations altered by kidney function or urine concentration adjustment? *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2016 Jan-Feb;26(1):1-8. doi: 10.1038/jes.2015.8. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25736163
47. Perrot-Dockès, M., Lévy-Leduc, C., Sansonnet, L., & Chiquet, J. Variable selection in multivariate linear models with high-dimensional covariance matrix estimation. *J. Multivar. Anal.* 2017;166,78-97
<https://www.semanticscholar.org/reader/2567fd50385a57540cf7a23a54af38bebbb2fb6>
48. Albertini R, Bird M, Doerr N et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessments. *Environ Health Perspect*. 2006 Nov;114(11):1755-62. doi: 10.1289/ehp.9056. PMID: 17107864; PMCID: PMC1665402.
49. Oates L, Cohen M, Braun L, Schembri A, Taskova R. Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. *Environ Res*. 2014;132:105–111.
50. Berman T, Göen T, Novack L et al. Urinary concentrations of organophosphate and carbamate pesticides in residents of a vegetarian community. *Environ Int*. 2016 Nov;96:34-40. doi: 10.1016/j.envint.2016.08.027. Epub 2016 Aug 31. Erratum in: *Environ Int*. 2017 Sep;106:267. doi: 10.1016/j.envint.2017.06.017. PMID: 27588700.

51. Gómez-Ramos MDM, Nannou C, Martínez Bueno MJ et al. Pesticide residues evaluation of organic crops. A critical appraisal. *Food Chem X*. 2020 Feb 5;5:100079. doi: 10.1016/j.fochx.2020.100079. PMID: 32083251; PMCID: PMC7019120.
52. Schleiffer M, Speiser B. Presence of pesticides in the environment, transition into organic food, and implications for quality assurance along the European organic food chain - A review. *Environ Pollut*. 2022 Nov 15;313:120116. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120116. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36084735.
53. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Health* .2015;13(3):141–6.

5.10. Matériel supplémentaire

5.10.1. Références des études incluses dans la revue

- Balalian AA, Liu X, Siegel EL, Herbstman JB, Rauh V, Wapner R, Factor-Litvak P, Whyatt R. (2020). Predictors of Urinary Pyrethroid and Organophosphate Compound Concentrations among Healthy Pregnant Women in New York. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 25;17(17):6164. doi: 10.3390/ijerph17176164. PMID: 32854291; PMCID: PMC7504694.
- Baudry J, Debrauwer L, Durand G, Limon G, Delcambre A, Vidal R, Taupier-Letage B, Druésne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Lairon D, Cravedi JP, Kesse-Guyot E. (2018). Urinary pesticide concentrations in French adults with low and high organic food consumption: results from the general population-based NutriNet-Santé. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019 Apr;29(3):366-378. doi: 10.1038/s41370-018-0062-9. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30185942.
- Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, Schulz C, Thumulla J, Seifert B. (2006). GerES IV pilot study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health*. 2006 May;209(3):221-33. doi: 10.1016/j.ijheh.2005.12.002. Epub 2006 Feb 3. PMID: 16461005.
- Bradman A, Quirós-Alcalá L, Castorina R, Aguilar Schall R, Camacho J, Holland NT, Barr DB, Eskenazi B. (2015). Effect of Organic Diet Intervention on Pesticide Exposures in Young Children Living in Low-Income Urban and Agricultural Communities. *Environ Health Perspect*. 2015 Oct;123(10):1086-93. doi: 10.1289/ehp.1408660. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25861095; PMCID: PMC4590750.
- Bravo N, Grimalt JO, Bocca B, Pino A, Bin M, Brumatti LV, Rosolen V, Barbone F, Ronfani L, Alimonti A, Calamandrei G. (2019). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in children from an Italian cohort (PHIME, Trieste). *Environ Res*. 2019 Sep;176:108508. doi: 10.1016/j.envres.2019.05.039. Epub 2019 May 29. PMID: 31200128.
- Chiu YH, Williams PL, Mínguez-Alarcón L, Gillman M, Sun Q, Ospina M, Calafat AM, Hauser R, Chavarro JE. (2018). Comparison of questionnaire-based estimation of pesticide residue intake from fruits and vegetables with urinary concentrations of pesticide biomarkers. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018 Jan;28(1):31-39. doi: 10.1038/jes.2017.22. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930298; PMCID: PMC5734986.
- Couture C, Fortin MC, Carrier G, Dumas P, Tremblay C, Bouchard M. (2009). Assessment of exposure to pyrethroids and pyrethrins in a rural population of the Montérégie area, Quebec, Canada. *J Occup Environ Hyg*. 2009 Jun;6(6):341-52. doi: 10.1080/15459620902850907. PMID: 19306213.
- Curl CL, Porter J, Penwell I, Phinney R, Ospina M, Calafat AM. (2019). Effect of a 24-week randomized trial of an organic produce intervention on pyrethroid and

- organophosphate pesticide exposure among pregnant women. *Environ Int.* 2019 Nov;132:104957. doi: 10.1016/j.envint.2019.104957. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31324402; PMCID: PMC6754760.
- Darney K, Bodin L, Bouchard M, Côté J, Volatier JL, Desvignes V. (2018). Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 Jul 15;351:21-31. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.007. Epub 2018 May 9. PMID: 29753004.
- Dereumeaux C, Saoudi A, Gorla S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Pecheux M, Berat B, Zaros C, Guldner L. (2018). Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environ Int.* 2018 Oct;119:89-99. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.042. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29944988.
- English K, Li Y, Jagals P, Ware RS, Wang X, He C, Mueller JF, Sly PD. (2019). Development of a questionnaire-based insecticide exposure assessment method and comparison with urinary insecticide biomarkers in young Australian children. *Environ Res.* 2019 Nov;178:108613. doi: 10.1016/j.envres.2019.108613. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31450144.
- Fernández S, Pardo O, Corpas-Burgos F, Yusà V; BIOVAL task force. (2020). Exposure and cumulative risk assessment to non-persistent pesticides in Spanish children using biomonitoring. *Sci Total Environ.* 2020 Dec 1;746:140983. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140983. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32750575.
- Fortes C, Mastroeni S, Pilla MA, Antonelli G, Lunghini L, Aprea C. (2013). The relation between dietary habits and urinary levels of 3-phenoxybenzoic acid, a pyrethroid metabolite. *Food Chem Toxicol.* 2013 Feb;52:91-6. doi: 10.1016/j.fct.2012.10.035. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23146693.
- Fortin MC, Bouchard M, Carrier G, Dumas P. (2008). Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environ Res.* 2008 Jul;107(3):343-50. doi: 10.1016/j.envres.2008.03.002. Epub 2008 Apr 23. PMID: 18436207.
- Fréry N, Fillol C., Garnier R., Falq G., Bidondo ML., Guldner L., Zeghnoun A. (2017). Exposure of the French population to environmental chemicals – ENNS study 2006–2007, *Analytical and Clinical Toxicology*, Volume 29, Issue 4, 2017, 441-482, ISSN 2352-0078, <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2017.06.002>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352007817301907>)
- Glorennec P, Serrano T, Fravallo M, Warembourg C, Monfort C, Cordier S, Viel JF, Le Gléau F, Le Bot B, Chevrier C. (2017). Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. *Environ Int.* 2017 Jul;104:76-82. doi: 10.1016/j.envint.2017.04.007. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28453973.
- Göen T, Schmidt L, Lichtensteiger W, Schlumpf M. (2017). Efficiency control of dietary pesticide intake reduction by human biomonitoring. *Int J Hyg Environ Health.* 2017

- Mar;220(2 Pt A):254-260. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.11.008. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27939065.
- Guimarães J, Bracchi I, Pinheiro C, Moreira NX, Coelho CM, Pestana D, Prucha MDC, Martins C, Domingues VF, Delerue-Matos C, Dias CC, Azevedo LFR, Calhau C, Leite JC, Ramalho C, Keating E, Fernandes VC. (2023). Association of 3-Phenoxybenzoic Acid Exposure during Pregnancy with Maternal Outcomes and Newborn Anthropometric Measures: Results from the IoMum Cohort Study. *Toxics*. 2023 Jan 27;11(2):125. doi: 10.3390/toxics11020125. PMID: 36851000; PMCID: PMC9958656.
- Hyland C, Bradman A, Gerona R, Patton S, Zakharevich I, Gunier RB, Klein K. (2019). Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults. *Environ Res*. 2019 Apr;171:568-575. doi: 10.1016/j.envres.2019.01.024. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30765100.
- Iglesias-González A, Schweitzer M, Palazzi P, Peng F, Haan S, Letellier E, Appenzeller BMR. (2022). Investigating children's chemical exposome - Description and possible determinants of exposure in the region of Luxembourg based on hair analysis. *Environ Int*. 2022 Jul;165:107342. doi: 10.1016/j.envint.2022.107342. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35714525.
- Kimata A, Kondo T, Ueyama J, Yamamoto K, Kamijima M, Suzuki K, Inoue T, Ito Y, Hamajima N. (2009). Relationship between dietary habits and urinary concentrations of 3-phenoxybenzoic acid in a middle-aged and elderly general population in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2009 May;14(3):173-9. doi: 10.1007/s12199-009-0077-x. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19568845; PMCID: PMC2684802.
- Konstantinou C, Gaengler S, Oikonomou S, Delplancke T, Charisiadis P, Makris KC. (2022). Use of metabolomics in refining the effect of an organic food intervention on biomarkers of exposure to pesticides and biomarkers of oxidative damage in primary school children in Cyprus: A cluster-randomized cross-over trial. *Environ Int*. 2022 Jan;158:107008. doi: 10.1016/j.envint.2021.107008. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34991267.
- Lewis RC, Cantonwine DE, Anzalota Del Toro LV, Calafat AM, Valentin-Blasini L, Davis MD, Baker SE, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. (2014). Urinary biomarkers of exposure to insecticides, herbicides, and one insect repellent among pregnant women in Puerto Rico. *Environ Health*. 2014 Nov 19;13:97. doi: 10.1186/1476-069X-13-97. PMID: 25409771; PMCID: PMC4258050.
- Li Y, Wang X, Feary McKenzie J, 't Mannetje A, Cheng S, He C, Leathem J, Pearce N, Sunyer J, Eskenazi B, Yeh R, Aylward LL, Donovan G, Mueller JF, Douwes J. (2022). Pesticide exposure in New Zealand school-aged children: Urinary concentrations of biomarkers and assessment of determinants. *Environ Int*. 2022 May;163:107206. doi: 10.1016/j.envint.2022.107206. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35395578.

- Lu C, Barr DB, Pearson M, Bartell S, Bravo R. (2006). A longitudinal approach to assessing urban and suburban children's exposure to pyrethroid pesticides. *Environ Health Perspect.* 2006 Sep;114(9):1419-23. doi: 10.1289/ehp.9043. PMID: 16966099; PMCID: PMC1570056.
- Lu C, Barr DB, Pearson MA, Walker LA, Bravo R. (2009). The attribution of urban and suburban children's exposure to synthetic pyrethroid insecticides: a longitudinal assessment. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009 Jan;19(1):69-78. doi: 10.1038/jes.2008.49. Epub 2008 Sep 3. PMID: 18766203.
- Makris KC, Konstantinou C, Andrianou XD, Charisiadis P, Kyriacou A, Gribble MO, Christophi CA. (2019). A cluster-randomized crossover trial of organic diet impact on biomarkers of exposure to pesticides and biomarkers of oxidative stress/inflammation in primary school children. *PLoS One.* 2019 Sep 4;14(9):e0219420. doi: 10.1371/journal.pone.0219420. PMID: 31483785; PMCID: PMC6726134.
- Makris KC, Efthymiou N, Konstantinou C, Anastasi E, Schoeters G, Kolossa-Gehring M, Katsonouri A. (2022). Oxidative stress of glyphosate, AMPA and metabolites of pyrethroids and chlorpyrifos pesticides among primary school children in Cyprus. *Environ Res.* 2022 Sep;212(Pt B):113316. doi: 10.1016/j.envres.2022.113316. Epub 2022 Apr 16. PMID: 35439459.
- McKelvey W, Jacobson JB, Kass D, Barr DB, Davis M, Calafat AM, Aldous KM. (2013). Population-based biomonitoring of exposure to organophosphate and pyrethroid pesticides in New York City. *Environ Health Perspect.* 2013 Nov-Dec;121(11-12):1349-56. doi: 10.1289/ehp.1206015. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24076605; PMCID: PMC3855501.
- Mesnager R, Bowyer RCE, El Balkhi S, Saint-Marcoux F, Gardere A, Ducarmon QR, Geelen AR, Zwiittink RD, Tsoukalas D, Sarandi E, Paramera EI, Spector T, Steves CJ, Antoniou MN. (2022). Impacts of dietary exposure to pesticides on faecal microbiome metabolism in adult twins. *Environ Health.* 2022 May 3;21(1):46. doi: 10.1186/s12940-022-00860-0. PMID: 35501856; PMCID: PMC9063241.
- Morgan MK, Jones PA. (2013). Dietary predictors of young children's exposure to current-use pesticides using urinary biomonitoring. *Food Chem Toxicol.* 2013 Dec;62:131-41. doi: 10.1016/j.fct.2013.08.029. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23973405.
- Morgan MK. (2015). Predictors of urinary levels of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, 3-phenoxybenzoic acid, and pentachlorophenol in 121 adults in Ohio. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 Jul;218(5):479-88. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.03.015. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25891895
- Morgan M, Jones P, Sobus J, Boyd Barr D. (2016)a. Predictors of Urinary 3-Phenoxybenzoic Acid Levels in 50 North Carolina Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Nov 23;13(11):1172. doi: 10.3390/ijerph13111172. PMID: 27886113; PMCID: PMC5129381.

- Pirard C, Remy S, Giusti A, Champon L, Charlier C. (2020). Assessment of children's exposure to currently used pesticides in wallonia, Belgium. *Toxicol Lett.* 2020 Sep 1;329:1-11. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.020. Epub 2020 May 1. PMID: 32371136.
- Rauch S, Bradman A, Coker E, Chevrier J, An S, Bornman R, Eskenazi B. (2018). Determinants of Exposure to Pyrethroid Insecticides in the VHEMBE Cohort, South Africa. *Environ Sci Technol.* 2018 Nov 6;52(21):12108-12121. doi: 10.1021/acs.est.8b02767. Epub 2018 Oct 17. Erratum in: *Environ Sci Technol.* 2020 Feb 4;54(3):2048. PMID: 30991471.
- Rempelos L, Wang J, Barański M, Watson A, Volakakis N, Hoppe HW, Kühn-Velten WN, Hadall C, Hasanaliyeva G, Chatzidimitriou E, Magistrali A, Davis H, Vigar V, Średnicka-Tober D, Rushton S, Iversen PO, Seal CJ, Leifert C. (2022). Diet and food type affect urinary pesticide residue excretion profiles in healthy individuals: results of a randomized controlled dietary intervention trial. *Am J Clin Nutr.* 2022 Feb 9;115(2):364-377. doi: 10.1093/ajcn/nqab308. PMID: 34718382.
- Riederer AM, Bartell SM, Barr DB, Ryan PB. (2008). Diet and nondiet predictors of urinary 3-phenoxybenzoic acid in NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1015-22. doi: 10.1289/ehp.11082. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1021. PMID: 18709153; PMCID: PMC2516573.
- Rodzaj W, Wileńska M, Klimowska A, Dziewirska E, Jurewicz J, Walczak-Jędrzejowska R, Słowikowska-Hilczer J, Hanke W, Wielgomas B. (2021). Concentrations of urinary biomarkers and predictors of exposure to pyrethroid insecticides in young, Polish, urban-dwelling men. *Sci Total Environ.* 2021 Jun 15;773:145666. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145666. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33596511.
- Tulve NS, Egeghy PP, Fortmann RC, Whitaker DA, Nishioka MG, Naeher LP, Hilliard A. (2008). Multimedia measurements and activity patterns in an observational pilot study of nine young children. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2008 Jan;18(1):31-44. doi: 10.1038/sj.jes.7500600. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17851450.
- Vanacker M, Quindroit P, Angeli K, Mandin C, Glorennec P, Brochot C, Crépet A. (2020). Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population. *Food Chem Toxicol.* 2020 Sep;143:111519. doi: 10.1016/j.fct.2020.111519. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619558.
- Xu Q, Song X, Li Y, Jian X, Chen S, Chen Y, Li Y. (2021). Urinary concentrations and determinants of pyrethroid metabolites in pregnant women from non-rural areas of Yunnan, China. *Ann Agric Environ Med.* 2021 Dec 29;28(4):627-632. doi: 10.26444/aaem/140619. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34969221.
- Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. (2015). Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 Oct;218(7):616-26. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.06.006. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26141242.

5.10.2. Tableaux synthétiques annexes

Tableau S5.1. Synthèse des études observationnelles (n = 33) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes incluses dans la revue

Référence de l'étude	Schéma, Localisation, période de collecte des données, population	Mesure de l'exposition aux PYR pour chaque participant	Autres contaminants (hormis les PYR) et facteurs (hormis les aliments) examinés	Évaluation des apports alimentaires	Types d'aliments contributeurs (+) ou non (-) à l'exposition aux PYR dans les résultats de l'étude
Europe					
Becker et al. 2006	Transversal, Allemagne, 2001-2002, Enfants (2 à 17 ans) (n=396)	Urines du matin 1 échantillon 5 biomarqueurs (3-PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis-DCCA; cis-DBCA)	- OP - Usage domestique des pesticides; lieu de résidence; poussières domestiques, air intérieur, eau de robinet	FFQ	(+) : Légumes
Fortes et al., 2013	Transversal, Italie 2001-2003, Adultes (n=55)	Urines à l'occasion 1 échantillon 1 biomarqueur (3-PBA)	- PYR exclusivement - Tabagisme; usage domestique des pesticides; lieu de résidence (urbain/rural; fleurs coupées); saison d'échantillonnage	-FFQ (36 aliments) -Rappel alimentaire (24h; légumes et fruits)	(+) : Légumes

Frery et al. 2017	Transversal, France, 2006-2007, Adultes (n=3100)	Urines à l'occasion 1 échantillon 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	- OP; OC; PCB; métaux - Lieu de résidence; profession; comportements ; usage domestique des pesticides	3 rappels alimentaires (24h; sur deux semaines)	(+) : Céréales, viandes, fruits, légumes, poissons, produits laitiers
Glorennec et al. 2017	Transversal, France, 2009-2012, Enfants (6 ans) (n=245)	Urines du matin 1 échantillon 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	- PYR exclusivement - Tabagisme; usage domestique des pesticides; profession; lieu de résidence et école (proximité avec des zones agricoles; poussières domestiques)	FFQ (fruits et légumes, volailles, fruits de mer, produits laitiers, céréales)	(+) : Céréales, fruits (-) : Aliments biologiques
Darney et al. 2018	Transversal, France, 2006-2013, Adultes (n=219)	-Modèle PBPK Urines du matin 1 échantillon 2 biomarqueurs (Trans- DCCA; Cis-DCCA)	- PYR exclusivement - Données d'exposition environnementale dans le modèle PBPK: inhalation, ingestion indirecte de poussières et exposition cutanée	-Modèles PBPK -3 Rappels alimentaires (24h; sur un an) -Contamination des matières premières agricoles par la perméthrine	(+) : Céréales, viandes, fruits, légumes
Dereumeaux et al. 2018	Cohorte, France, 2010-2011, Femmes enceintes (n=1077)	Urines à l'occasion 1 échantillon 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	- PYR exclusivement - Usage domestique des pesticides; tabagisme; professions; lieu de résidence (présence de cultures; Indicateur proxy)	SQFFQ (3 mois; Viandes, œufs, poissons, agrumes, lait, aliments biologiques)	(+) : Poissons (-) : Aliments biologiques

Baudry et al. 2018	Cohorte, France, 2011-2013, Adultes (n=300)	Urines à l'occasion 1 échantillon 2 biomarqueurs (3-PBA et 4 -F-3-PBA)	- OP - Tabagisme; lieu de résidence	SQFFQ biologique (Org-FFQ; 12 mois; 264 aliments biologiques)	(+) : Poissons (-) : Aliments biologiques, thé sans herbes
Bravo et al. 2019	Cohorte, Italie, 2014-2015, Enfants (7 ans) (n=199)	Urines à l'occasion 1 échantillon 2 biomarqueurs (3-PBA et 4-F-3-PBA)	- OP	FFQ (138 aliments; poisson chez les enfants)	Aucun type d'aliment n'est significativement associé aux PYR
Vanacker et al. 2020	Transversal, France, 2006-2014, Adultes (n=396)	Modèle PBPK Urines à l'occasion 1 échantillon 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	- PYR exclusivement - Données d'exposition environnementale dans le modèle PBPK: inhalation, ingestion indirecte de poussières et exposition cutanée	-FFQ (en ligne; 1280 aliments) -Modèle PBPK	(+) : Céréales, viandes, fruits, légumes
Fernandes et al. 2020	Transversal, Espagne, 2016, Enfants (5 à 12 ans) (n=568)	Urines du matin 1 échantillon 4 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; cis- DCCA; Cis-DBCA)	- OP; herbicides (2,4-D; 2,4,5-T) - Lieu de résidence (urbain/rural)	Rappel alimentaire (72h; Œufs, viandes, poissons, lait, légumes, fruits, huiles et graisse)	(+) : Légumes
Pirard et al. 2020	Transversal, Belgique, 2016, Enfants (9 à 12 ans) (n=258)	Urines du matin 1 échantillon unique 4 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA)	- 43 pesticides (OP et autres) - Lieu de résidence (caractéristiques); usage domestique des pesticides; activités	Rappel alimentaire (48h; céréales, légumes et fruits)	(+) : Céréales, fruits (-) : Pains gris, pommes ou poires cuites

Rodzaj et al. 2021	Transversal, Pologne, 2015-2018, Adultes (n=306)	Urines du matin 1 échantillon 4 biomarqueurs (3-PBA; Trans-DCCA; cis-DCCA; cis-DBCA)	- PYR exclusivement - Usage domestique des pesticides, tabagisme, profession; animal de compagnie;	FFQ (73 aliments; viandes, céréales, produits laitiers, fruits, légumes)	(+) : Produits céréaliers
Mesnager et al. 2022	Cohorte, Royaume-Uni, 2004-2007, Adultes (n=130)	Urines à l'occasion 1 échantillon 5 biomarqueurs (3-PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis-DCCA; cis-DBCA)	- 186 composés (pesticides, herbicides, fongicides) - Lieu de résidence (situation géographique au Royaume uni)	FFQ (aliments biologiques dont les légumes, fruits et légumineuses)	(-) : Aliments biologiques
Makris et al. 2022	Transversal, Chypre, 2017, Enfants (10 à 12 ans) (n=177)	Urines du matin 1 échantillon 5 biomarqueurs (3-PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis-DCCA; cis-DBCA)	- OP; herbicides (Glyphosate) - Activité et comportements (mains-bouche, temps passé à l'extérieur), usage domestique des pesticides	SQFFQ (viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumes, légumineuses, céréales)	Aucun type d'aliment n'est significativement associé aux PYR
Iglesia Gonzalez et al. 2022	Transversal, Luxembourg, 2020-2021, Enfants (moins de 13 ans) (n=256)	Cheveux 1 échantillon 6 biomarqueurs (3-PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; Cis-DCCA; Cis-DBCA; CDCA)	- 152 composés (pesticides, PCB et bisphénols) - Lieu de résidence (urbain/rural); animal de compagnie; usage domestique des pesticides	FFQ (aliments biologiques)	(-) : Aliments biologiques

Guimaraes et al. 2023	Cohorte, Portugal, 2018-2019, Femmes enceintes (n=145)	Urines à l'occasion 2 échantillons 1 biomarqueur (3-PBA)	- PYR exclusivement - Tabagisme; lieu de résidence (urbain/rural), saison d'échantillonnage	SQFFQ (produits laitiers, œufs, poissons)	(+) : Poissons, produits laitiers
-----------------------	--	--	---	--	--------------------------------------

Amérique du nord

Riederer et al. 2008	Transversal, USA, 1999-2002, Enfants et adultes (n=1869)	Urines à l'occasion 1 échantillon ponctuel 1 biomarqueur (3-PBA)	- PYR exclusivement - Usage domestique des pesticides, profession	Rappel alimentaire (24h)	(+) : Céréales, produits céréaliers, viandes, produits laitiers
Tulve et al. 2008	Transversal, USA, 2001, Enfants (5 ans) (n=9)	Urines du matin 1 échantillon 4 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA)	- OP; butoxyde de pipéronyle; fipronil - Activités intérieures et extérieures; type des vêtements portés; usage domestique des pesticides; échantillons (air, lingettes, frottis de surface, vêtements)	-Pas d'outils d'évaluation alimentaire -Utilisation d'Échantillons de régime alimentaire en double (13 pesticides pyréthrinoïdes)	(+) : Divers échantillons alimentaires
Fortin et al. 2008	Transversal, Canada, 2005, Enfants et adultes (n=240)	Urines de 12 heures 1 échantillon 6 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; Cis- DCCA; Cis-DBCA; CDCA)	- PYR exclusivement - Tabagisme; usage domestique des pesticides	FFQ (Fruits, légumes, produits laitiers, céréales, viandes, aliments biologiques)	Aucun type d'aliment n'est significativement associé aux PYR

Couture et al. 2009	Transversal, Canada, 2006, Enfants et adultes (n=163)	Urines de 12 heures 1 échantillon 6 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; Cis- DCCA; Cis-DBCA; CDCA)	- PYR exclusivement - Jour de collecte d'urine	Rappel alimentaire (3 à 7 jours)	Aucun type d'aliment n'est significativement associé aux PYR
Morgan & Jones 2013	Cohorte, USA, 2000-2001, Enfants (2 à 5 ans) (n=134)	Urines à l'occasion Jusqu'à 6 échantillons 1 biomarqueur (3-PBA)	- OP - Lieu de résidence; utilisation récente de pesticides; échantillons (sol, air intérieur et extérieur, poussières domestiques)	FFQ (12 mois; 65 aliments)	(+) : Viandes, fruits, produits laitiers
Mc Kelvey et al. 2013	Transversal, USA, 2004, Adultes (n=1832)	Urines à l'occasion 1 échantillon 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	- OP - Usage domestique des pesticides	FFQ (12 mois; fruits et légumes, aliments biologiques)	Aucun type d'aliment n'est significativement associé aux PYR
Lewis et al. 2014	Cohorte, Porto Rico, 2010-2012, Femmes enceintes (n=54)	Urines à l'occasion 3 échantillons 4 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DBCA)	- Répulsif DEET; herbicides (2,4-D; 2,4,5-T) - Usage domestique des pesticides	Rappel alimentaire (48h; fruits, légumes, légumineuses)	Aucun type d'aliment n'est significativement associé aux PYR
Morgan 2015	Cohorte, USA, 2001, Adultes (n=120)	Urines à l'occasion 4 à 6 échantillons 1 biomarqueur (3-PBA)	- OP, herbicides (2,4-D; TCP); PCP - Lieu de résidence, profession, saison d'échantillonnage, animal de compagnie,	Journaux alimentaires (48h; fruits, légumes, viandes, produits laitiers, céréales)	Aucun type d'aliment n'est significativement associé aux PYR

			retrait des chaussures, activités		
Ye et al. 2015	Transversal, Canada, 2007-2009 Enfants et adultes (n=5 604)	Urines à l'occasion 1 échantillon 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	- OP - Tabagisme; usage domestique des pesticides; Lieu de résidence (province canadienne)	FFQ (35 aliments)	(+) : Légumes, légumineuses et noix
Morgan et al. 2016	Transversal, USA, 2009-2011, Adultes (n=50)	Urines à l'occasion Jusqu'à 11 échantillons 1 biomarqueur (3-PBA)	- PYR exclusivement - Animal de compagnie, usage domestique des pesticides, temps passé à l'extérieur, saison d'échantillonnage	Journal alimentaire (24h; fruits, légumes, légumineuses, volailles, viandes, produits laitiers, céréales)	(+) : Café, fruits (-) : Céréales et produits céréaliers
Chiu et al. 2018	Cohorte, USA, 2007-2015, Adultes (n=90)	Urines à l'occasion 2 échantillons 3 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA, Trans-DCCA)	-OP; herbicides - Tabagisme; usage domestique des pesticides, saison d'échantillonnage	FFQ (131 aliments dont fruits et légumes biologiques)	(+) : Légumes, fruits (-) : Aliments biologiques
Balalien et al. 2020	Cohorte, USA, 2008-2010, Femmes enceintes (n=174)	Urines du matin 1 échantillon 3 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA)	- OP; herbicides (2,4-D; 2,4,5-T) - Usage domestique des pesticides	FFQ (6 mois; produits laitiers, poisson, viandes, légumes biologiques)	(-) : Aliments biologiques

Océanie

English et al. 2019	Transversal, Australie, 2015-2016, Enfants (moins de 26 mois) (n=56)	Urines à l'occasion 2 échantillons sur une période de 48 heures 4 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA)	- OP - Comportements; animal de compagnie; usage domestique des pesticides; lieu de résidence (qualité, présence des cultures, données géographiques, SIG)	FFQ (en ligne par Qualtrics; aliments biologiques dont céréales, fruits et légumes)	(+) : Légumes (-) : Aliments biologiques
Li et al. 2022	Transversal, Nouvelle-Zélande, 2015-2017, Enfants (5 à 14 ans) (n=501)	Urines à l'occasion 1 à 2 échantillons 3 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA)	- OP; herbicides, répulsifs, fongicides - Usage domestique des pesticides; animal de compagnie; lieu de résidence; saison d'échantillonnage	FFQ (fruits, légumes, aliments biologiques)	(-) : Aliments biologiques

Asie

Kimata et al. 2009	Transversal, Japon, 2005, Adultes (n=535)	Urines à l'occasion 1 échantillon 1 biomarqueur (3-PBA)	- PYR exclusivement - Tabagisme; alcool; professions; usage domestique des pesticides	FFQ (12 légumes et fruits)	(+) : Légumes
--------------------	--	---	---	-------------------------------	---------------

Xu et al. 2021	Cohorte, Chine, 2017 Femmes enceintes (n=480)	Urines du matin 1 échantillon 3 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; cis- DBCA)	- PYR exclusivement - Usage domestique des pesticides, anti- moustiques, noir de fumée des cuisines ; lieu de résidence (proximité des zones agricoles, urbain/rural); profession	FFQ (fruits, légumes)	(+) : Fruits
----------------	---	---	---	-----------------------	--------------

Afrique

Rauch et al. 2018	Cohorte, Afrique du sud, 2012-2013, Femmes enceintes (n=715)	Urines à l'occasion 1 échantillon 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	- PYR exclusivement - Tabagisme; usage domestique de pesticides et PID; Lieu de résidence (caractéristiques; source d'eau potable; pratiques de nettoyage et de cuisson; proximité des zones agricoles, GPS)	SQFFQ ou mieux QFFQ (viandes; fruits, légumes, produits laitiers, graisses, protéines)	(+) : Aliments riches en graisses
-------------------	--	--	---	--	--------------------------------------

3-PBA : acide 3-phénoxybenzoïque; 4-F-3-PBA : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque; CDCA : acide dicarboxylique de chrysanthème ; Cis-DCCA : acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane carboxylique; Cis-DBCA : acide 2-(dibromovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane carboxylique; CTFCa : acide cyclothrine-3-carboxylique; FFQ : Food Frequency Questionnaire; Trans-DCCA : acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane carboxylique. OP : pesticides organophosphorés; 6-CN : acide 6-chloronicotinique; 8-iso-PGF2a : 8-iso-prostaglandine F2a; MDA : malondialdéhyde; 8-OHdG : 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine ; 2,4-D : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique

Tableau S5.2. Synthèse des études d'intervention (n = 9) examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes incluses dans la revue.

Référence de l'étude	Type, Localisation, période de réalisation de l'étude, population	Protocole alimentaire et évaluation de l'exposition alimentaire	Autres contaminants (hormis les PYR) et facteurs (hormis les aliments) examinés	Mesure de l'exposition aux PYR pour chaque participant	Impact de l'intervention alimentaire biologique sur les concentrations urinaires des PYR
Europe					
Goen et al. 2017	Étude non randomisée Suisse, 2015, Adultes (n=2; 1 homme de 49 ans/1 femme de 46 ans)	29 jours Régime conventionnel (11 jrs), puis régime biologique (18 jrs) - Pas de fourniture d'aliments biologique; - Journaux alimentaires	-OP, phénoliques, phénoxy-carboxyliques, Herbicides (glyphosate)	Urines du matin (4 derniers jours des 2 phases, conventionnelle biologique) 8 échantillons 6 biomarqueurs (3-PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; Cis-DCCA; Cis-DBCA; CTFCA)	Réduction de concentrations de 3PBA (43 %), cis – DCCA (93 %), et trans –DCCA (80 %)
Makris et al. 2019	Étude randomisée Chypre, 2017, Enfants (11 ans) (n=149)	80 jours - Régime conventionnel (40 jrs) puis régime biologique strict (40 jrs) - Fourniture d'aliments biologiques - Journaux alimentaires (phase biologique) - FFQ (fin de la phase conventionnelle);	-Néonicotinoïdes (6-CN), biomarqueurs du stress (8-iso-PGF2a, MDA, 8-OHdG)	Urines du matin (6 fois : 1 référence, 2 phase conventionnelle, 3 phase biologique) 6 échantillons 1 biomarqueur (3-PBA)	Réduction de concentrations de 3PBA (30 %)
Rempelos et al. 2022	Étude randomisée Grèce, 2017,	5 semaines -Régime MedDiet conventionnel	Biomarqueurs des sources environnementales	Urines des 24h 5 biomarqueurs (3-PBA; Trans-DCCA;	Réduction de concentrations des métabolites PYR (91

	Adultes (n=27; 13 groupe biologique, 14 groupe conventionnel)	(semaines 1, 4 et 5), puis régime MedDiet biologique (semaines 2 et 3) - Fourniture d'aliments biologiques - Journaux alimentaires - Échantillons alimentaires	d'exposition (résidus de 2,4-D; Parathion; 2,4,5-T; Fénitrothion; et de 2,3,4-T)	cis-DCCA; cis-DBCA; CDCA)	%) dans le groupe biologique comparé au groupe conventionnel
Konstantinou et al. 2022	Étude randomisée Chypre, 2017, Enfants (11 ans) (n=149)	80 jours Régime conventionnel (40 jrs) puis régime biologique strict (40 jrs) - Fourniture d'aliments biologiques - Journaux alimentaires (phase biologique) - FFQ (fin de la phase conventionnelle);	-Néonicotinoïdes (6-CN), biomarqueurs du stress (8-iso-PGF2a, MDA, 8-OHdG), acide aminomalonique, acide urique	Urines du matin (6 fois : 1 référence, 2 phase conventionnelle, 3 phase biologique) 6 échantillons 1 biomarqueur (3-PBA)	Réduction de concentrations de 3PBA (25 %)
Amérique du nord					
Lu et al 2006	Étude non randomisée USA, 2003, Enfants (3 à 11 ans) (n=23)	15 jours; Régime conventionnel (3 jrs), puis régime biologique (5 jrs), puis régime conventionnelle (7 jrs) - Fourniture d'aliments biologiques - Journaux alimentaires	Usage domestique des pesticides	Urines du matin et de fin de journée (15 jrs) 30 échantillons (2/jrs) 5 biomarqueurs (3-PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis-DCCA; cis-DBCA)	Réduction de concentrations de 3PBA (7 %) et trans - DCCA (3 %)

Lu et al. 2009	Étude non randomisée USA, 2003-2004, Enfants (3 à 11 ans) (n=23)	41 jours d'échantillonnage sur 1 an - Régime conventionnel (3 jrs), puis régime biologique (5 jrs), puis régime conventionnelle (7 jrs) - Fourniture d'aliments biologiques - Journaux alimentaires - Échantillons; alimentaires en double (2 en été et 1 en automne);	Usage domestique des pesticides; saison d'échantillonnage	Urines du matin et de fin de journée (période d'échantillonnage) :2 échantillons/jr Urines à l'occasion (3jrs d'échantillons d'alimentation en double) 2 échantillons/jrs d'urine 5 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; cis- DCCA; cis-DBCA)	Réduction de concentrations de 3PBA (50 %) et trans - DCCA (35 %)
Bradman, et al., 2015	Étude non randomisée USA, Californie, 2006, Enfants (3 à 6 ans) (n=40; 20 milieu urbain, 20 milieu rural)	16 jours Régime conventionnel (4 jrs), puis régime biologique (7 jrs), puis régime conventionnel (5jrs) - Fourniture d'aliments biologiques - Journaux alimentaires	-OP, néonicotinoïdes, herbicides, fongicides, régulateurs de croissance des plantes. -Lieu de résidence, usage domestique des pesticides	Urines du matin (15 jrs) 15 échantillons 6 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; Cis- DCCA; Cis-DBCA; CDCA)	Réduction de concentrations de 3PBA (21,5 %) chez les enfants du milieu urbain
Curl et al. 2019	Étude randomisée USA, 2016-2017, Femmes enceintes (n=20, 10 groupe biologique, 10 groupe conventionnel)	24 semaines Groupe conventionnel : régime conventionnel Groupe biologique : incorporation des aliments biologiques (66%) - Fourniture d'aliments biologiques	-OP -Usage domestique des pesticides; animaux de compagnie;	Urines à l'occasion (1/semaine) 23 échantillons 3 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA)	Réduction de concentrations de 3PBA (72 %) dans le groupe biologique comparé au groupe conventionnelle

			- Journaux alimentaires (application téléphonique)		
Hyland et al. 2019	Étude non randomisée USA, 2017, Enfants et adultes (n=16)	11 jours Régime conventionnel (5 jrs), puis régime biologique (6 jrs) - Fourniture d'aliments biologiques - Journaux alimentaires	-OP, néonicotinoïdes, fongicides, herbicides (2,4-D) -Usage domestique des pesticides; profession; lieu de résidence (proximité des zones agricoles)	Urines du matin (11 jrs) 11 échantillons 4 biomarqueurs (3- PBA; 4-F-3-PBA; Trans-DCCA; Cis- DBCA)	Réduction de concentrations de 3PBA (de 71 %), 4-F-3- PBA (de 55 %), cis – DCCA (72 %), et trans -DCCA (72 %)

3-PBA : acide 3-phénoxybenzoïque; 4-F-3-PBA : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque; CDCA : acide dicarboxylique de chrysanthème ; Cis-DCCA : acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane carboxylique; Cis-DBCA : acide 2-(dibromovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane carboxylique; CTFCa : acide cyclohrine-3-carboxylique; FFQ : Food Frequency Questionnaire; Trans-DCCA : acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane carboxylique. OP : pesticides organophosphorés; 6-CN : acide 6-chloronicotinique; 8-iso-PGF2a : 8-iso-prostaglandine F2a; MDA : malondialdéhyde; 8-OHdG : 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine ; 2,4-D : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique

5.10.3. Stratégies de recherche

Embase via Ovid

Embase <1974 to 2023 June 27>

#	Requête	Résultats
1	exp pyrethroid/	21198
2	(pyrethroid* or permethrin* or alpha-cypermethrin* or deltamethrin* or 3-PBA or DCCA* or cis-DBCA or allethrin* or beta-cyfluthrin* or bifenthrin* or bioallethrin* or bioresmethrin* or cismethrin* or cyfluthrin* or cyhalothrin* or cypermethrin* or cyphenothrin* or esfenvalerate* or fenpropathrin* or fenvalerate* or flucythrinate* or flumethrin* or fluvalinate* or lambda-cyhalothrin* or phenothrin* or pyrethrin* or resmethrin* or tetramethrin* or tralomethrin*).tw,kf,dy.	25141
3	1 or 2 [concept 1 - pesticides de la famille pyrethroid]	25144
4	ingestion/ or exp dietary intake/ or food contamination/ or food poisoning/	723232
5	(food or ingest* or diet or diets or dietary or eat or eats or oral* or consum* or poison* or intox*).tw,kf.	3059470
6	(pesticide* or pyrethroid* or permethrin* or alpha-cypermethrin* or deltamethrin* or 3-PBA or DCCA* or cis-DBCA or allethrin* or beta-cyfluthrin* or bifenthrin* or bioallethrin* or bioresmethrin* or cismethrin* or cyfluthrin* or cyhalothrin* or cypermethrin* or cyphenothrin* or esfenvalerate* or fenpropathrin* or fenvalerate* or flucythrinate* or flumethrin* or fluvalinate* or lambda-cyhalothrin* or phenothrin* or pyrethrin* or resmethrin* or tetramethrin* or tralomethrin*).tw,kf,dy.	108183
7	(food or ingest* or diet or diets or dietary or eat or eats or oral* or consum* or poison* or intox*).tw,kf. adj10 (pesticide* or pyrethroid* or permethrin* or alpha-cypermethrin* or deltamethrin* or 3-PBA or DCCA* or cis-DBCA or allethrin* or beta-cyfluthrin* or bifenthrin* or bioallethrin* or bioresmethrin* or cismethrin* or cyfluthrin* or cyhalothrin* or cypermethrin* or cyphenothrin* or esfenvalerate* or fenpropathrin* or fenvalerate* or flucythrinate* or flumethrin* or fluvalinate* or lambda-cyhalothrin* or phenothrin* or pyrethrin* or resmethrin* or tetramethrin* or tralomethrin*).tw,kf,dy.	13704
8	4 or 7 [concept 2 - exposition par les voies orales]	734196
9	3 and 8	2793
10	exp human/	25651704
11	(human* or patient* or man or woman or women or men or mother* or father* or caregiver* or child* or infant* or teenag* or adolescen* or neonat* or sibling* or twin* or baby or babies or p?ediatr*).mp.	28167389

#	Requête	Résultats
12	10 or 11	28167389
13	9 and 12	1435

Medline via Ovid

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to June 27, 2023>

#	Requête	Résultats
1	exp Pyrethrins/	11138
2	(pyrethroid* or permethrin* or alpha-cypermethrin* or deltamethrin* or 3-PBA or DCCA* or cis-DBCA or allethrin* or beta-cyfluthrin* or bifenthrin* or bioallethrin* or bioresmethrin* or cismethrin* or cyfluthrin* or cyhalothrin* or cypermethrin* or cyphenothrin* or esfenvalerate* or fenpropathrin* or fenvalerate* or flucythrinate* or flumethrin* or fluvalinate* or lambda-cyhalothrin* or phenothrin* or pyrethrin* or resmethrin* or tetramethrin* or tralomethrin*).tw,kf.	16279
3	1 or 2 [concept 1 - pesticides de la famille pyrethroid]	17477
4	exp Food/ or exp Food Safety/ or exp Eating/ or exp Diet/	1749711
5	(food or ingest* or diet or diets or dietary or eat or eats or oral* or consum* or poison* or intox*).tw,kf.	2386665
6	(pesticide* or pyrethroid* or permethrin* or alpha-cypermethrin* or deltamethrin* or 3-PBA or DCCA* or cis-DBCA or allethrin* or beta-cyfluthrin* or bifenthrin* or bioallethrin* or bioresmethrin* or cismethrin* or cyfluthrin* or cyhalothrin* or cypermethrin* or cyphenothrin* or esfenvalerate* or fenpropathrin* or fenvalerate* or flucythrinate* or flumethrin* or fluvalinate* or lambda-cyhalothrin* or phenothrin* or pyrethrin* or resmethrin* or tetramethrin* or tralomethrin*).tw,kf.	74721
7	((food or ingest* or diet or diets or dietary or eat or eats or oral* or consum* or poison* or intox*) adj10 (pesticide* or pyrethroid* or permethrin* or alpha-cypermethrin* or deltamethrin* or 3-PBA or DCCA* or cis-DBCA or allethrin* or beta-cyfluthrin* or bifenthrin* or bioallethrin* or bioresmethrin* or cismethrin* or cyfluthrin* or cyhalothrin* or cypermethrin* or cyphenothrin* or esfenvalerate* or fenpropathrin* or fenvalerate* or flucythrinate* or flumethrin* or fluvalinate* or lambda-cyhalothrin* or phenothrin* or pyrethrin* or resmethrin* or tetramethrin* or tralomethrin*).tw,kf.	8000
8	4 or 7 [concept 2 - exposition par les voies orales]	1755443
9	3 and 8	2366
10	exp Humans/	21332934
11	(human* or patient* or man or woman or women or men or mother* or father* or caregiver* or child* or infant* or teenag* or adolescen* or neonat* or sibling* or twin* or baby or babies or p?ediatr*).mp.	23694484
12	10 or 11	23694484
13	9 and 12	838

Web of Science

A&HCI, ESCI, CPCI-SSH, CPCI-S, SCI-EXPANDED, SSCI

#	Requête	Résultats
1	TS=((food or ingest* or diet or diets or dietary or eat or eats or oral* or consum* or poison* or intox*) NEAR/10 (pesticide* or pyrethroid* or permethrin* or alpha-cypermethrin* or deltamethrin* or 3-PBA or DCCA* or cis-DBCA or allethrin* or beta-cyfluthrin* or bifenthrin* or bioallethrin* or bioresmethrin* or cismethrin* or cyfluthrin* or cyhalothrin* or cypermethrin* or cyphenothrin* or esfenvalerate* or fenpropathrin* or fenvalerate* or flucythrinate* or flumethrin* or fluvalinate* or lambda-cyhalothrin* or phenothrin* or pyrethrin* or resmethrin* or tetramethrin* or tralomethrin*))	11,412
2	TS=((human* or patient* or man or woman or women or men or mother* or father* or caregiver* or child* or infant* or teenag* or adolescen* or neonat* or sibling* or twin* or baby or babies or p\$ediatr*))	15,641,043
3	#1 AND #2	3,977

5.10.4. PRISMA Checklist

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	Page 145
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	Page 146
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	Page 149
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	Pages 149-150
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	N/A
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	Page 150
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	Page 150
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	Pages 196-199
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	Page 150
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Page 149-150
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	Page 151
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	N/A
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	Page 151

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	Page 151
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	Page 154
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	N/A
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	Pages 157-158 et 162-163
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	Pages 157-158; 162-163; et 183-195
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	Page 164
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	Pages 168-169
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	Pages 164-169
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	N/A

JBIG = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467-473. doi: 10.7326/M18-0850.

Chapitre 6. Discussion et conclusion

6.1 Cadre général et principaux résultats des articles de thèse

Les pyréthrinoïdes, insecticides dérivés de composés naturels du chrysanthème, sont de plus en plus utilisés en raison de leur toxicité perçue comme modérée pour l'humain. Toutefois, des études récentes suggèrent qu'ils peuvent affecter des systèmes encore en développement tels que le système nerveux, notamment chez les enfants, population particulièrement vulnérable. Dans les pays industrialisés, ces derniers présentent des niveaux d'exposition urinaire supérieurs à ceux des adultes, possiblement liés à des caractéristiques physiologiques, comportementales, ou encore d'environnement résidentiel et d'habitudes alimentaires. Au Canada, les données spécifiques restent rares malgré un usage répandu des pyréthrinoïdes. L'alimentation apparaît comme une voie d'exposition majeure, bien que les études sur ce lien soient encore limitées et méthodologiquement hétérogènes. Par ailleurs, l'impact potentiel de ces substances sur le développement cognitif et comportemental des enfants reste à mieux établir, et soulève donc des enjeux scientifiques et de santé publique importants. Dans ce projet de thèse, nous avons utilisé une approche intégrée combinant des données de biosurveillance, des données sociodémographiques, d'habitudes alimentaires et d'indicateurs de neurodéveloppement pour contribuer à augmenter les connaissances sur ces différentes problématiques. A travers les trois études complémentaires qui en constituent le corps, nous avons caractérisé les déterminants de l'exposition aux pyréthrinoïdes ainsi que la relation entre cette exposition et le développement neurologique chez des enfants canadiens, et analysé les méthodes employées dans les études de biosurveillance examinant le lien entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthrinoïdes. Les objectifs de chaque article, ainsi que les principaux résultats sont résumés dans le tableau 6.1.

Tableau 6.1. Titre, objectifs et résumés des principaux résultats des trois articles

<p>Article 1 : Déterminants des concentrations urinaires des métabolites de pesticides pyréthrinoïdes chez des enfants canadiens entre 3 et 18 ans</p> <p>Objectif : Examiner la relation entre des concentrations urinaires des métabolites de pesticides pyréthrinoïdes chez des enfants canadiens de 3 à 18 ans et des facteurs sociodémographiques, anthropométriques, de conditions de logement, de contexte de collecte des échantillons urinaires, ainsi que des habitudes alimentaires.</p> <p>Principaux résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 1473 enfants • Fréquence de détection des métabolites (% des valeurs supérieures à la LD): <ul style="list-style-type: none"> ○ Les plus détectés Trans-DCCA (99,7 %) et 3-PBA (9... %). ○ Le moins détecté : 4-F-3PBA (75,5 % des valeurs non détectées) • Concentrations de la somme des métabolites pyréthrinoïdes (Σ PYR) <ul style="list-style-type: none"> ○ Significativement plus élevées chez les filles, les enfants vivant en Ontario, ceux issus de ménages à faible revenu et ceux déclarant une consommation importante de légumineuses, noix et légumes ○ Significativement plus faibles chez les enfants vivant au Québec. • Concentrations de la somme des métabolites de type DCCA (Σ DCCA) <ul style="list-style-type: none"> ○ Significativement plus élevées chez les enfants immigrés, ceux vivant dans des logements avec des défauts, ceux dont les échantillons urinaires avaient été collectés en hiver et au printemps, ceux vivant en Ontario, ceux issus de ménages à faible revenu et ceux déclarant une consommation importante de légumineuses, noix et légumes ○ Significativement plus faibles chez les enfants vivant au Québec.
<p>Article 2: Childhood Exposure to Pyrethroids and Neurodevelopment in Canadian Preschoolers</p> <p>Objectif : Étudier l'association transversale entre les niveaux urinaires de métabolites pyréthrinoïdes et le développement neurologique, y compris les résultats neurocomportementaux et cognitifs, chez les enfants d'âge préscolaire, et examiner si le sexe pourrait modifier ces associations.</p> <p>Principaux résultats :</p> <p>n = 179 enfants (âge moyen : 3,2 ans, fourchette 2,8-4,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence de détection des métabolites (% des valeurs supérieures à la LD): <ul style="list-style-type: none"> ○ Les plus détectés : Trans-DCCA (100 %) et 3-PBA (100 %) ○ Le moins détecté : 4-F-3PBA (65,3 % des valeurs non détectées) • Associations significatives chez les garçons : <ul style="list-style-type: none"> ○ Concentrations plus élevées de cis-DBCA et scores plus faibles de QI verbal ($\beta = -1,7$; IC à 95 % : -2,9; -0,4) de performance ($\beta = -1,7$; IC à 95 % : -3,3; -0,1) et à grande échelle ($\beta = -2,0$; IC à 95 % : -3,4; -0,6) ○ Scores de BASC-2 (compétences adaptatives) plus faibles et concentrations plus élevées de cis-DCCA ($\beta = -1,6$; IC à 95 % : -2,3; -0,9), de trans-DCCA ($\beta = -1,5$; IC à 95 % : -2,2; -0,8), 3-PBA ($\beta = -1,7$; IC à 95 % : -2,5; -0,9) et de somme des métabolites pyréthrinoïdes ou ΣPYR ($\beta = -1,8$; IC à 95 % : -2,6; -0,9)

Article 3 : Alimentation et exposition aux pesticides pyréthrinoïdes: une revue de la portée des méthodes dans les études utilisant la biosurveillance

Objectif : examiner les méthodes utilisées pour évaluer la consommation alimentaire et l'exposition aux pyréthrinoïdes, en identifiant les forces et limites des approches existantes.

Principaux résultats :

- 42 études publiées entre 2006 et 2023 ont été révisées
 - 33 (79 %) étaient des études observationnelles, basées sur des données issues d'études transversales ((n = 21/33; 64%), ou de cohortes (n = 12/33; 36%)
 - 9 (21 %) étaient des études d'intervention
- Évaluation de l'exposition
 - Études observationnelles : pour la plupart un seul échantillon d'urine et une seule mesure des concentrations des métabolites des pyréthrinoïdes par participants (n = 25/33; 76 %)
 - Études d'intervention : plusieurs mesures des concentrations des métabolites des pyréthrinoïdes dans plusieurs échantillons d'urines pour chacun des participants dans 9/9 études (100 %)
- Caractérisation de la consommation alimentaire :
 - Études observationnelles : Outil le plus utilisé = FFQ (n = 23/33; 67 %)
 - Études d'intervention : Fourniture des aliments biologiques durant l'intervention (n = 8/9; 88 %) et journaux alimentaires (n = 9/9; 100 %)
- Associations significatives avec les biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes
 - Études observationnelles : associations dans 26/33 études (79 %); Type d'aliments présentant le plus d'association = Légumes (n = 10/33; 30 %)
 - Études d'intervention : réduction des concentrations urinaires d'au moins un des biomarqueurs des pesticides pyréthrinoïdes dans 9/9 études (100 %)

6.2. Apports scientifiques des articles de thèse

Les résultats des articles de cette thèse contribuent à l'augmentation des connaissances sur des problématiques liées à l'exposition aux pyréthriinoïdes, utiles pour mieux comprendre les sources d'exposition et développer des stratégies de gestion efficaces ciblant les populations les plus à risque (Roberts & Karr, 2013).

6.2.1. Déterminants de l'exposition aux pyréthriinoïdes chez les enfants canadiens

Les articles 1 et 2 de cette thèse, parmi les rares études canadiennes sur l'exposition populationnelle aux pyréthriinoïdes, identifient des déterminants de cette exposition chez les enfants. L'article 1, par le biais de modèles de régression multivariées, met en évidence des associations significatives entre les concentrations des métabolites pyréthriinoïdes et plusieurs facteurs : le sexe, la région géographique, le revenu familial, le statut migratoire des enfants, l'état du logement et la saison de collecte des échantillons urinaires (Tableau 3.4). L'article 2, utilise un DAG pour identifier également des facteurs associés aux concentrations des métabolites pyréthriinoïdes tels que l'âge de l'enfant, l'éducation de la mère, le revenu du ménage, le site de collecte des données, et le score du questionnaire d'observation à domicile de l'environnement (questionnaire HOME) (Figure S4.1).

Dans l'ensemble, ces résultats soutiennent la nécessité de mieux encadrer l'usage des pyréthriinoïdes dans les foyers, notamment sous forme d'aérosols ou de traitements réguliers, souvent réalisé de manière anarchique et sans information adéquate. Cette problématique est particulièrement présente dans les ménages vulnérables et les logements collectifs, où les familles ont peu de contrôle sur les décisions liées à la gestion des infestations (Lu et al., 2013). Ils mettent en lumière le fait qu'une réponse intersectorielle est nécessaire, impliquant les secteurs de la santé publique, de l'habitation, de la réglementation chimique et de la justice sociale (Anyanwu & Beyer 2024). Cette approche multisectorielle devrait se déployer à différents niveaux de réglementation (fédérale, provinciale et municipale) et inclure des actions telles que : renforcer l'encadrement réglementaire de la vente des pyréthriinoïdes, promouvoir des alternatives non toxiques (pièges mécaniques, répulsifs naturels), sensibiliser les ménages, certifier les entreprises d'interventions professionnelles dans les logements, et intégrer des stratégies de prévention dans les politiques du logement (Swope & Hernández, 2019). Certaines approches, comme la gestion intégrée des insectes nuisibles (GIN), sont déjà soutenues par des organismes comme Santé Canada et l'US

EPA. Cette approche combine prévention, surveillance et méthodes de contrôle physiques et chimiques, tout en réduisant l'usage des produits chimiques (Dixon et al., 2014; Santé Canada, 2022; U.S. EPA, 2021).

6.2.2. Produits alimentaires sources d'exposition aux pyréthriinoïdes

Les articles 1 et 3 contribuent au renforcement des connaissances concernant l'alimentation comme source non négligeable d'exposition chronique aux pyréthriinoïdes, non seulement chez les enfants (Tableaux 3.4, S5.1 et S5.2), mais également dans d'autres groupes de population (Tableau S5.1 et S5.2). L'article 1 révèle que les enfants consommant fréquemment des légumes et des légumineuses/noix présentent des concentrations de métabolites pyréthriinoïdes (Σ PYR et de Σ DCCA) significativement plus élevées que ceux ayant des habitudes alimentaires moins fréquentes pour ces produits. Ces résultats corroborent ceux d'une étude réalisée avec les données du cycle 1 de l'ECMS (2007-2009), qui rapporte une association similaire entre la consommation de légumineuses/noix et les concentrations urinaires de Σ PYR (Ye et al., 2015). Ils appuient ainsi les mesures actuelles de l'ARLA consistant à révoquer certaines utilisations des pyréthriinoïdes, en particulier sur les légumineuses et noix conservés, susceptibles d'accroître l'exposition à travers ces produits (ARLA 2023a).

Bien que les résidus alimentaires respectent généralement les LMR au Canada, ces résultats suggèrent que l'exposition cumulative et répétée pourrait entraîner des concentrations plus élevées de métabolites dans le temps (Boobis et al., 2008). Toutefois, les LMR actuelles sont établies à partir d'évaluations des risques à long terme qui tiennent compte d'une exposition chronique et cumulative, et intègrent des marges de sécurité destinées à protéger l'ensemble de la population. Des recherches supplémentaires restent néanmoins nécessaires pour mieux comprendre la variabilité réelle de l'exposition, notamment en fonction des habitudes alimentaires quotidiennes, ainsi que les risques potentiels de l'accumulation ou des interactions entre différents résidus. Ces données contribueraient à affiner les évaluations de risque, et à renforcer les bases scientifiques des LMR ou éventuellement les ajuster pour minimiser les risques pour la santé à long terme (Doménech & Martorell, 2024).

L'article 3 présente une revue des sources alimentaires identifiés des pyréthriinoïdes et confirme que des produits comme les légumes constituent une source majeure d'exposition (Tableau S5.1). Ces résultats concordent avec d'autres études identifiant des résidus de pyréthriinoïdes dans ces

produits, suggérant qu'ils sont fréquemment contaminés par ces substances (Beyuo et al., 2024; Jan et al., 2025). L'article élargit également le spectre des sources possibles d'exposition en identifiant les produits d'origine animale, comme la viande, les produits laitiers et le poisson, qui pourraient aussi constituer des vecteurs de contamination, particulièrement par accumulation dans la chaîne alimentaire (Tang et al., 2018). Une étude canadienne a par exemple détecté de la cyperméthrine dans 7 des 18 échantillons de saumon d'élevage analysés (Rawn et al., 2010). Ces résultats soulignent la nécessité de mener des recherches supplémentaires pour évaluer l'exposition aux pyréthrinoïdes via ces produits animaux.

Enfin, la revue réalisée dans l'article 3 montre que les individus consommant des aliments biologiques présentent des concentrations de métabolites pyréthrinoïdes significativement plus faibles que ceux consommant des aliments conventionnels (Tableau 5.3). Plusieurs études incluses dans la revue, dont des interventions expérimentales, suggèrent que l'adoption d'un régime alimentaire biologique constitue une stratégie efficace pour réduire l'exposition alimentaire aux pyréthrinoïdes (Tableau S5.2). Dans ce sens, ces résultats soutiennent également la promotion de politiques en faveur de l'agriculture biologique comme moyen de réduire l'exposition des populations (Benbrook et al., 2021).

6.2.3. Risques neurodéveloppementaux de l'exposition aux pyréthrinoïdes

Les résultats de l'article 2 de cette thèse apportent des éléments essentiels à la réflexion sur une problématique majeure de santé publique : les troubles du neurodéveloppement. Ces troubles peuvent avoir des répercussions durables sur la qualité de vie, en affectant les performances scolaires et professionnelles, et en augmentant les risques de troubles psychiatriques (anxiété, dépression, troubles du comportement). Ils contribuent également à une plus grande vulnérabilité sociale, à la pauvreté et à l'exclusion (Bosia et al., 2022). Au niveau collectif, même de faibles diminutions du QI individuel peuvent avoir d'importantes répercussions populationnelles, augmentant la proportion d'individus présentant des difficultés cognitives et des besoins accrus en services éducatifs spécialisés, tout en entraînant une hausse des coûts liés à l'éducation et des taux de décrochage scolaire (Kularatna et al., 2022; Antolini & Colizzi, 2023).

Dans ce contexte, l'article 2 met en évidence des associations entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et des indicateurs neurodéveloppementaux défavorables chez des enfants canadiens d'âge préscolaire, période reconnue comme une fenêtre critique de vulnérabilité neurologique. En

s'appuyant sur une batterie complète de tests neurodéveloppementaux validés et en contrôlant les principaux facteurs de confusion, les analyses montrent que l'exposition aux pyréthrinoïdes pourrait altérer non seulement les capacités cognitives globales, mais aussi les compétences adaptatives et comportementales, avec des effets particulièrement marqués chez les garçons (Tableaux 4.4 et 4.5). Ces résultats soutiennent les hypothèses concernant la neurotoxicité potentielle des pyréthrinoïdes chez l'humain (Andersen et al., 2022b) et apportent des données originales pour un groupe d'âge encore peu étudié, les enfants d'âge préscolaire, souvent négligés dans les recherches centrées sur les enfants d'âge scolaire.

Bien qu'une relation causale ne puisse être établie en raison du caractère transversal des données et de l'amplitude modérée des associations, ces signaux faibles prennent une importance particulière lorsqu'ils concernent une population en développement neurologique rapide. Ces résultats s'inscrivent dans une littérature internationale croissante alertant sur les risques liés à l'exposition précoce aux pyréthrinoïdes et justifient, à ce titre, l'application du principe de précaution dans la réglementation et la communication du risque (Andersen et al., 2022b; Elser et al., 2022). Ils justifient également la motivation d'approfondir la recherche sur ces effets neurodéveloppementaux, notamment chez des enfants d'âge plus avancé. Des travaux indiquent que les évaluations réalisées à l'âge scolaire présentent une meilleure valeur prédictive et permettent de détecter un éventail plus large d'effets liés à l'exposition, comparativement aux évaluations réalisées en bas âge (Gonzalez-Alzaga et al., 2014).

6.2.4. Influence du sexe biologique des enfants dans les phénomènes d'exposition

Les résultats des articles 1 et 2 confirment que le sexe biologique des enfants est une donnée importante à prendre en compte dans les analyses, tant pour les déterminants de l'exposition (Tableau 3.4) que pour les effets potentiels des pyréthrinoïdes sur les systèmes en développement (Tableaux 4.4 et 4.5). Ces différences soulignent la nécessité de mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents modulant la réponse aux pesticides, notamment les facteurs hormonaux, génétiques et comportementaux (Torres-Rojas & Jones, 2018).

Sur le plan neurodéveloppemental, des différences neurobiologiques entre garçons et filles influencent la sensibilité du système nerveux aux toxines. Chez les garçons, la testostérone favorise un développement plus rapide de certaines régions cérébrales impliquées dans la motricité et les fonctions exécutives, mais pourrait aussi accroître leur vulnérabilité aux effets neurotoxiques (Hai

& Leng, 2022). Ces contrastes pourraient expliquer, chez les garçons, les conséquences plus marquées sur les fonctions cognitives, les capacités d'apprentissage et les comportements. Ces résultats suggèrent que les politiques de santé publique gagneraient à adopter une approche différenciée selon le sexe pour mieux cibler les populations vulnérables. L'intégration de modèles de vulnérabilité différenciée pourrait aussi renforcer les stratégies de surveillance et de gestion des risques, et encourager des recherches orientées vers l'étude des mécanismes biologiques propres à chaque sexe (Santé Canada, 2020).

6.2.5. Améliorations méthodologiques possibles pour les études d'exposition aux pyréthriinoïdes

Les articles 1 et 2, ainsi que la revue réalisée dans l'article 3, relèvent des points à améliorer dans les approches méthodologiques des études permettant de caractériser l'exposition aux pyréthriinoïdes et les phénomènes associés. Ces points concernent principalement l'adéquation des méthodes utilisées à la nature des contaminants étudiés. Les pyréthriinoïdes, caractérisés par une courte demi-vie, nécessitent en effet des approches spécifiques pour évaluer avec précision l'exposition réelle. Les résultats de la revue menée dans l'article 3 soulignent également un manque d'harmonisation des protocoles analytiques entre les études : variation des biomarqueurs mesurés, de la fréquence des prélèvements et des seuils de détection (Tableaux S5.1 et S5.2). Ces disparités compliquent les comparaisons, limitent la possibilité de réaliser des méta-analyses quantitatives et affaiblissent la généralisation des résultats.

L'article 3, grâce à une approche systématique et critique, propose un cadre de réflexion pour améliorer la rigueur des recherches futures. Au-delà du constat des limites méthodologiques, il met en avant la nécessité de standardiser les protocoles de collecte et d'analyse des données, diversifier les populations étudiées, et intégrer davantage les dimensions temporelles et comportementales dans les études de biosurveillance. Ces recommandations visent à renforcer la comparabilité et la robustesse des résultats dans un domaine où les enjeux sanitaires et environnementaux demeurent particulièrement sensibles (Vandenberg et al., 2023).

6.3. Éléments d'originalité dans les travaux réalisés

6.3.1. Originalité des études et des données canadiennes utilisées

Les articles 1 et 2 de cette thèse constituent les premières analyses portant sur les pyréthriinoïdes à partir de deux importantes bases des données canadiennes récentes : l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) Cycle 6 et l'étude MIREC-CD Plus.

L'article 1 représente la première étude sur les pyréthriinoïdes intégrant et analysant les données d'enfants canadiens âgés de 3 à 5 ans dans le cadre de l'ECMS. Les travaux antérieurs, basés sur le Cycle 1 de cette enquête, ne portaient que sur des enfants de 6 ans et plus (Bouchard & Oulhote, 2013; Ye et al., 2015). Ce n'est qu'à partir du Cycle 2 que les enfants plus jeunes ont été inclus. L'orientation spécifique de cette étude vers la petite enfance, combinée au choix méthodologique d'utiliser la gravité spécifique pour standardiser les concentrations urinaires de métabolites des pyréthriinoïdes, confère à l'article 1 un caractère innovant, partagé avec l'article 2. Par ailleurs, la prise en compte des variables liées aux conditions de logement (type de logement, présence de défauts) offrant une compréhension plus fine des déterminants, constitue une nouveauté, ces facteurs n'ayant pas été examinés auparavant dans les études sur les pyréthriinoïdes utilisant les données de l'ECMS.

6.3.2. Particularité de la combinaison des outils d'évaluation neurodéveloppementale

L'article 2 se distingue par l'intégration de quatre outils d'évaluation neurodéveloppementale complémentaires, couvrant différentes dimensions du développement de l'enfant : BASC-2 pour l'évaluation comportementale générale, SRS-2 pour la mesure des déficits sociaux et des symptômes autistiques, BRIEF-P pour évaluer le fonctionnement exécutif, WPPSI-III pour mesurer les capacités cognitives globales. La combinaison de ces outils permet une approche holistique du développement, encore rare dans les études sur l'exposition aux pesticides. Elle favorise la détection d'effets subtils mais significatifs dans plusieurs domaines du développement, qui passeraient inaperçus avec une seule mesure (Malti et al., 2010). Par exemple, des altérations du fonctionnement exécutif (évaluées par le BRIEF-P) peuvent ne pas se refléter dans les tests comportementaux, tandis que l'évaluation de la réactivité sociale (SRS-2) permet d'explorer des aspects relationnels souvent négligés. Une autre particularité réside dans la combinaison de mesures objectives et subjectives. L'étude ne se limite pas à des tests cognitifs standardisés (ex. QI), mais intègre également des évaluations rapportées par les mères, portant sur les

comportements, les compétences exécutives et la réactivité sociale. Cette approche est particulièrement pertinente pour les enfants d'âge préscolaire, dont le développement est fortement influencé par l'environnement familial. Le fait que ces questionnaires soient complétés dans le cadre domestique renforce la validité écologique des résultats, un aspect essentiel pour ce groupe d'âge (Malti et al., 2010).

6.4. Considérations méthodologiques

Chacun des articles composant le corps de cette thèse comporte des considérations méthodologiques propres, présentées dans leurs manuscrits respectifs. Certaines limites importantes influençant de manière transversale l'interprétation et la portée des résultats, sont discutées dans cette section.

6.4.1. Manque de certaines données

Certaines informations essentielles à la compréhension de l'exposition aux pyréthrinoïdes n'ont pas pu être exploitées dans les analyses de cette thèse. Cette absence découle principalement du fait que ces variables n'ont pas été collectées dans les bases de données utilisées, ou qu'elles étaient disponibles seulement pour un sous-échantillon restreint, entraînant un volume important de données manquantes parmi les enfants inclus dans les analyses. Parmi les données manquantes figurent : les informations sur l'utilisation domestique ou résidentielle des pesticides, ainsi que leur emploi dans les produits de soins corporels (Guha et al., 2013) ; certains comportements spécifiques aux jeunes enfants, tels que le geste main-bouche, la locomotion au sol (ex. marche à quatre pattes) ou les jeux sur le plancher (Ferguson et al., 2017) ; et des informations parentales importantes, susceptibles d'influencer à la fois l'exposition et les comportements liés à l'environnement (Buralli et al., 2025).

Ces manques sont particulièrement marqués dans l'ECMS. Les données sur l'utilisation résidentielle des pesticides n'ont été recueillies que lors du Cycle 1 et ont disparu des cycles suivants. Par ailleurs, les informations sur les parents répondants étaient absentes pour plus de 50 % des enfants inclus dans l'échantillon du cycle 6, car ces variables n'étaient collectées que pour un sous-échantillon d'enfants âgés de 3 à 13 ans. Une grande partie de ces enfants ne participaient pas au volet biologique, et ne disposaient donc pas de mesures des métabolites urinaires des pyréthrinoïdes. Cette limitation a restreint la possibilité d'explorer certaines hypothèses liées aux comportements domestiques ou aux conditions parentales dans l'exposition.

6.4.2. Nature transversale des études et tailles modérées de certains échantillons

Les articles 1 et 2 reposent sur des données transversales et présentent donc des limites méthodologiques inhérentes à ce type de conception. L'absence de suivi temporel empêche d'établir des relations causales entre l'exposition aux pyréthriinoïdes et les phénomènes observés. Les données étant recueillies à un moment unique, elles ne reflètent pas la variabilité temporelle de l'exposition, susceptible de fluctuer selon la saison, les changements de régime alimentaire ou les pratiques domestiques. Ce design peut également entraîner : un risque de mauvaise classification de l'exposition en particulier avec les contaminants à demi-vie courte comme les pyréthriinoïdes; un risque de biais de sélection si la participation au volet biologique ou la complétion des questionnaires sont faites de manière partielle; un manque d'information sur les dynamiques d'évolution et les tendances temporelles d'exposition (Figueiredo et al., 2025) L'absence de suivi longitudinal limite également la compréhension des mécanismes sous-jacents aux associations observées. Il demeure donc essentiel de mener des études longitudinales chez les enfants suivis dans des cohortes prospectives: pour mieux clarifier les éventuelles variations d'exposition liées aux habitudes alimentaires, la dynamique d'exposition au cours de la croissance, et les risques à long terme notamment sur le développement neurologique.

En outre, les contraintes logistiques et financières propres aux volets biologiques ont réduit la taille des échantillons disponibles. L'article 2, par exemple, repose sur 179 enfants issus de l'étude MIREC-CD Plus. Bien que la cohorte initiale comptait environ 800 participants, les métabolites urinaires des pyréthriinoïdes n'ont été mesurés que chez un sous-échantillon de 200 enfants (Fisher et al., 2023). De même, plusieurs études analysées dans la revue de l'article 3 présentaient des échantillons de taille modérée, reflétant les mêmes contraintes logistiques (voir Tableau S5.1). De tels effectifs restreints réduisent la puissance statistique des analyses et limitent la détection d'effets subtils mais potentiellement significatifs sur le plan de la santé publique (Matthay et al., 2021). Ils restreignent également la possibilité de réaliser des analyses stratifiées selon des variables sociodémographiques clés (âge, sexe, statut socioéconomique), réduisant la portée interprétative des résultats et leur utilité pour orienter des politiques ciblées (Matthay et al., 2021).

6.4.3. Méthode d'évaluation de l'exposition

Dans les articles 1 et 2, l'exposition aux pyréthriinoïdes a été estimée à partir d'un échantillon urinaire unique par participant, sur lequel une seule mesure des métabolites urinaires a été

effectuée. Cette approche, courante pour des raisons logistiques, est également celle de la majorité des études transversales recensées dans la revue de l'article 3 (Tableau 5.2). Cependant, cette stratégie présente une limitation importante pour les contaminants à courte demi-vie, tels que les pyréthriinoïdes, dont les concentrations urinaires fluctuent rapidement après l'exposition. Un échantillon unique ne reflète donc qu'un instantané de l'exposition, sans capturer les variations au fil des heures ou des jours. Une collecte répétée ou étalée dans le temps permettrait une évaluation plus précise (Verner et al., 2020).

Les stratégies de collecte employées dans les études ECMS C6 et MIREC-CD Plus, pour optimiser la qualité informative du prélèvement urinaire unique réalisé, comportent chacun des avantages méthodologiques, mais aussi des limites spécifiques. Dans l'ECMS C6, les participants devaient s'abstenir d'uriner pendant deux heures avant de fournir un échantillon de 120 ml d'urine en début de miction. Cette approche, fréquemment utilisée pour d'autres biomarqueurs, vise à minimiser la dilution urinaire et à obtenir des concentrations plus représentatives des composés circulants dans le sang. Toutefois, elle est moins adaptée aux pyréthriinoïdes, dont l'excrétion est rapide et transitoire (Aylward et al., 2014). Un échantillon prélevé en début de miction peut ne capturer qu'une fenêtre temporelle étroite de l'exposition, risquant ainsi de sous-estimer l'exposition réelle. Par ailleurs, la période d'abstinence de deux heures peut être trop courte pour permettre une accumulation mesurable des métabolites, surtout si l'exposition s'est produite juste avant la collecte (LaKind et al., 2019). De plus, l'efficacité de cette abstinence varie aussi selon les individus (fréquence de miction, hydratation, métabolisme), augmentant ainsi l'incertitude sur l'évaluation de l'exposition (Aylward et al., 2014).

Dans l'étude MIREC-CD Plus, la méthodologie consistait à recueillir la totalité de la miction, en enregistrant le volume total ainsi que les heures de collecte et de miction précédente. Cette approche améliore la standardisation du prélèvement et réduit la variabilité interindividuelle (Morgan et al., 2016). Néanmoins, même une miction complète demeure une mesure ponctuelle et ne permet pas de saisir l'évolution de l'exposition sur plusieurs jours. L'enregistrement du volume et du moment de la collecte fournit des informations utiles pour ajuster les concentrations selon la dilution urinaire et interpréter les variations journalières (ex. expositions récentes en fin de journée), mais ne résout pas la limite fondamentale liée à la courte demi-vie des métabolites (LaKind et al., 2019; Morgan et al., 2016). En conséquence, malgré des protocoles rigoureux, une

mesure unique d'urine ne peut fournir qu'une estimation approximative de l'exposition réelle, particulièrement en cas d'exposition intermittente.

6.4.4. Nature des biomarqueurs et des outils d'évaluation alimentaire utilisés

Dans les articles 1 et 2, l'exposition aux pyréthrinoïdes a été évaluée à partir de la mesure de cinq métabolites urinaires : 3-PBA, 4-F-3-PBA, cis-DCCA, trans-DCCA et cis-DBCA. Ces métabolites figurent également parmi les biomarqueurs les plus fréquemment utilisés dans les études recensées dans la revue de l'article 3 (Tableaux S51 et S5.2). Cependant, ils présentent des limites méthodologiques à considérer.

Tout d'abord, la plupart d'entre ces biomarqueurs, notamment le 3-PBA et les isomères DCCA, sont non spécifiques, car ils proviennent du métabolisme de plusieurs pyréthrinoïdes différents (Tableaux 5.1 et 4.1). Cette non-spécificité complique l'identification des composés ou sources exactes d'exposition. Par ailleurs, la courte demi-vie urinaire de ces métabolites (de quelques heures à un jour) suppose que leur mesure reflète uniquement une exposition récente (24 à 48 heures), sans permettre une évaluation fiable de l'exposition à long terme. Cette caractéristique accroît la variabilité intra-individuelle lorsque l'exposition est évaluée à partir d'un échantillon unique, et est susceptible d'entraîner possiblement une erreur de classification non différentielle et de diluer les associations observées dans les analyses statistiques (Hsieh & Kwok, 2025).

Par ailleurs, ces biomarqueurs sont également des métabolites de phase I, souvent excrétés sous forme conjuguée (glucuronides ou sulfates). Une déconjugaison enzymatique incomplète lors de l'analyse peut conduire à une sous-estimation des concentrations réelles. De plus, les concentrations urinaires ne permettent pas de distinguer la voie d'exposition (ingestion, inhalation ou contact cutané), ni de différencier l'exposition environnementale (via l'air intérieur ou l'alimentation) d'une exposition domestique directe. Enfin, divers facteurs individuels tels que l'âge, le sexe ou la variabilité génétique des enzymes de biotransformation, peuvent influencer la vitesse de métabolisation et donc les concentrations urinaires, indépendamment du niveau réel d'exposition (Hsieh & Kwok, 2025). Ces éléments doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

La caractérisation de la consommation alimentaire constitue un autre défi majeur des études sur les pyréthrinoïdes. Dans l'article 1, la consommation alimentaire a été évaluée à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ), outil également le plus couramment employé dans

les études de la revue de l'article 3 (Tableau 5.2). Bien que le FFQ offre une vision globale des habitudes alimentaires, il présente plusieurs limites dans les études avec des contaminants à courte demi-vie. En effet, cet outil recueille des informations rétrospectives sur plusieurs jours, semaines ou mois, sans précision sur le délai entre la déclaration alimentaire et la collecte urinaire (Kipnis et al., 2002). Or, l'exposition aux pyréthriinoïdes dépend surtout des habitudes alimentaires récentes, ce qui crée un décalage temporel susceptible de biaiser les associations entre l'alimentation déclarée et les concentrations urinaires mesurées. De plus, les biais de rappel et la désirabilité sociale peuvent altérer la fiabilité des données auto-rapportées. La plupart des études recensées dans la revue de l'article 3 reposaient sur ces déclarations subjectives, sans recours à des approches plus précises telles que les rappels alimentaires de 24 à 72 heures ou les journaux alimentaires. La priorisation de ces méthodes à court terme, plus adaptées à la dynamique des contaminants à demi-vie brève, permettrait une meilleure estimation de l'exposition alimentaire réelle et une plus grande précision des analyses (Murai et al., 2023).

6.4.5. Particularité de la standardisation avec la gravité spécifique

Dans les articles 1 et 2, la gravité spécifique a été utilisée pour standardiser les concentrations urinaires des métabolites des pyréthriinoïdes (Tableaux 3.3 et 4.3). Cette approche contraste avec la majorité des études recensées dans la revue de l'article 3, qui utilisaient plutôt la créatinine urinaire comme indicateur de la dilution (Tableau S5.1 et S5.2). Le choix de la gravité spécifique repose sur des considérations physiologiques pertinentes pour les populations pédiatriques. En effet, la créatinine, issue du métabolisme musculaire, peut être un indicateur peu fiable chez les jeunes enfants dont la masse musculaire est faible et variable (Pearson et al., 2008). La gravité spécifique constitue donc une alternative plus adaptée pour corriger la dilution urinaire dans ce groupe d'âge. Ces deux méthodes reposent néanmoins sur des principes différents, rendant leurs résultats non directement comparables. Les unités de mesure diffèrent : les concentrations ajustées à la créatinine sont généralement exprimées en gramme de métabolite par gramme de créatinine, tandis que celles ajustées à la gravité spécifique le sont en gramme par litre ajusté, reflétant la concentration relative à la dilution urinaire. Cette hétérogénéité méthodologique complique la comparaison directe des niveaux d'exposition entre les articles 1 et 2 et les autres études ayant utilisé la créatinine (Wang et al., 2015).

6.4.6. Considérations dues aux étapes spécifiques des analyses de laboratoire

Certaines étapes analytiques spécifiques jouent un rôle déterminant dans la précision des mesures de métabolites urinaires des pyréthriinoïdes. Parmi celles-ci figurent la plateforme instrumentale utilisée pour la détection, les procédures de prétraitement des échantillons et, surtout, les étapes de déconjugaison enzymatique (Schettgen et al., 2016). Les métabolites de pyréthriinoïdes étant majoritairement excrétés sous forme de conjugués de phase II (principalement des glucuronides), l'omission d'une étape de déconjugaison peut conduire à une sous-estimation significative des concentrations réelles. Le choix de la méthode de déconjugaison influence également les résultats. Les hydrolyses acides, moins spécifiques que les hydrolyses enzymatiques, peuvent libérer d'autres composés que les glucuronides et ainsi produire des concentrations légèrement plus élevées, notamment pour le 3-PBA (Schettgen et al., 2016). La disponibilité d'informations détaillées sur ces procédures (type d'hydrolyse, conditions expérimentales) est donc cruciale pour garantir la comparabilité et l'interprétation rigoureuse des données.

Dans la revue de l'article 3, l'analyse méthodologique des études de biosurveillance n'a pas inclus ces aspects, faute de référentiels normatifs permettant leur évaluation systématique. Bien qu'ils puissent enrichir la compréhension des différences inter-études, ces éléments relèvent souvent de compétences analytiques spécialisées et sortent du champ de cette revue de la portée. De plus, ces informations ne sont pas toujours rapportées dans les publications originales, rendant parfois impossible de déterminer si leur absence reflète un manque de description ou l'absence effective de déconjugaison.

6.5. Contributions de la thèse aux analyses de risque de l'exposition aux pyréthriinoïdes

Bien que la visée principale de cette thèse ne fut pas de conduire une analyse de risque réglementaire complète concernant les pyréthriinoïdes, ses résultats s'inscrivent pleinement dans le cadre conceptuel de l'analyse de risque en santé environnementale et peuvent contribuer à enrichir plusieurs de ses étapes clés. Selon le cadre d'évaluation des risques de l'ARLA, l'évaluation des risques pour la santé humaine repose sur un processus structuré en quatre étapes : identification du danger, caractérisation de la relation dose-réponse, évaluation de l'exposition et caractérisation du risque global, avec une attention particulière portée aux populations vulnérables et aux sources d'incertitude, dans le but de protéger la santé publique. Ce cadre est formalisé dans le document d'orientation de l'ARLA décrivant le cadre d'évaluation et de gestion des risques liés aux produits

antiparasitaires, ainsi que dans d'autres documents directifs publiés par Santé Canada (ARLA, 2024). En combinant des données de biosurveillance, des informations socio-démographiques et environnementales détaillées, ainsi qu'une revue critique des approches méthodologiques utilisées pour évaluer l'exposition alimentaire, ces travaux de thèse apportent des éléments empiriques utiles pour soutenir et orienter de futures analyses de risque appliquées aux pyréthriinoïdes.

Premièrement, les résultats relatifs aux déterminants de l'exposition, issus de l'analyse de données de biosurveillance chez les enfants canadiens, contribuent directement à la caractérisation de l'exposition, étape centrale de l'analyse de risque. L'identification de disparités marquées selon le statut socioéconomique, la région de résidence, les caractéristiques du logement, la saisonnalité et certaines habitudes alimentaires met en évidence l'hétérogénéité de l'exposition au sein de la population des enfants canadiens. Ces résultats soulignent l'importance de tenir compte de sous-groupes potentiellement plus exposés ou plus vulnérables, constituant un point essentiel pour une évaluation du risque plus réaliste et plus équitable, au-delà des estimations moyennes d'exposition.

Ensuite, les associations observées entre les concentrations urinaires de métabolites des pyréthriinoïdes et des indicateurs du neurodéveloppement chez les jeunes enfants apportent des éléments pertinents pour l'identification du danger et la caractérisation de la relation dose-réponse. Bien que la nature transversale des analyses limite les inférences causales, ces résultats, suggérant des risques sur le développement neurologique en particulier chez les garçons, renforcent les préoccupations concernant la neurotoxicité développementale des pyréthriinoïdes à des niveaux d'exposition environnementale. Ces données humaines, encore rares chez les enfants canadiens, peuvent ainsi compléter les données toxicologiques issues des études expérimentales, traditionnellement mobilisées dans les cadres réglementaires.

Par ailleurs, la revue de la portée consacrée à l'examen de l'exposition alimentaire aux pyréthriinoïdes met en évidence le rôle central de cette voie d'exposition, tout en soulignant les limites méthodologiques des études existantes. En identifiant ces lacunes concernant notamment la caractérisation fine de la consommation alimentaire et l'adéquation temporelle entre les mesures alimentaires et les biomarqueurs urinaires, cette thèse fournit des pistes concrètes pour améliorer la quantification de l'exposition alimentaire dans de futures études. Elle apporte conséquemment des informations sur des alternatives permettant d'affiner les scénarios d'exposition utilisés dans les analyses de risque.

Enfin, l'ensemble des travaux met en lumière des enjeux méthodologiques transversaux importants pour l'analyse de risque des pyréthriinoïdes. Ceux-ci concernent notamment la courte demi-vie de ces composés, la forte variabilité intra-individuelle des biomarqueurs urinaires et les limites inhérentes aux études reposant sur des mesures ponctuelles d'exposition. Ces constats plaident en faveur de protocoles intégrant des mesures répétées d'exposition et des évaluations longitudinales du neurodéveloppement, afin de réduire les incertitudes et de renforcer la robustesse des estimations de risque.

En somme, les articles de cette thèse contribuent à une meilleure compréhension des niveaux, des déterminants et des effets potentiels de l'exposition aux pyréthriinoïdes chez les enfants, un groupe particulièrement vulnérable. En fournissant des données empiriques issues de la biosurveillance et en proposant des améliorations méthodologiques pour l'évaluation de l'exposition, ces travaux peuvent soutenir l'évolution des analyses de risque vers des approches plus intégrées, mieux ancrées dans les réalités d'exposition de la population et davantage orientées vers la prévention en santé publique.

6.6. Conclusion

Cette thèse, constituée de 3 articles, a examiné les déterminants de l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes chez des enfants canadiens, la relation entre cette exposition et le neurodéveloppement, et les méthodes des études de biosurveillance examinant la relation entre l'alimentation et l'exposition aux pyréthrinoïdes. Le premier article a montré que les concentrations urinaires des biomarqueurs des pyréthrinoïdes variaient significativement selon des facteurs tels que le statut socio-économique, la région de résidence, les conditions de logement, la saisonnalité des échantillons et les habitudes alimentaires. Les analyses du deuxième article ont révélé des associations entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et des scores de tests neurodéveloppementaux défavorables particulièrement chez les garçons. Les résultats de la revue de la littérature du troisième article a confirmé l'importance des sources alimentaires dans l'exposition aux pyréthrinoïdes, et suggéré des améliorations méthodologiques pour les études. Ensemble, ces résultats soutiennent la dimension multifactorielle de l'exposition aux pyréthrinoïdes chez les enfants et les préoccupations concernant ses répercussions éventuelles sur le neurodéveloppement ainsi que des vulnérabilités spécifiques liées au sexe et à l'âge des enfants. Ils appuient l'hypothèse qu'une seule mesure des concentrations des biomarqueurs n'est pas suffisante pour une appréhension exhaustive des risques, et soulignent la nécessité d'intégrer la dimension temporelle dans ces analyses, ainsi que dans celle des relations avec des déterminants fluctuant dans le temps tels que les pratiques d'usage et les habitudes alimentaires. Leur intérêt pour la santé publique, ainsi que leurs limites méthodologiques et contextuelles justifient l'importance des recherches supplémentaires pour clarifier et renforcer les connaissances apportées. Ces études futures devraient adopter des approches longitudinales en tenant compte des trajectoires développementales, et intégrer des méthodes davantage adaptées à la relative courte demi-vie biologique des pyréthrinoïdes, notamment des outils d'évaluation à court terme ou des outils numériques permettant d'augmenter la précision de la temporalité des données collectées.

7. Références

- Abreu-Villaça Y., Levin ED. (2016). Developmental neurotoxicity of succeeding generations of insecticides. *Environ Int.* 2017 Feb; 99:55-77. doi: 10.1016/j.envint.2016.
- ACIA (Agence canadienne d'inspection des aliments). (2021). Programme national de surveillance des résidus chimiques. Rapport annuel 2020/21. ACIA, Ottawa, Ontario, Canada. <https://inspection.canada.ca/en/food-safety-industry/food-chemistry-and-microbiology/food-safety-testing-reports-and-journal-articles/annual-report-2020-2021>
- ACIA (Agence canadienne d'inspection des aliments). (2023). Plan ministériel 2023-2024. <https://inspection.canada.ca/fr/propos-lacia/transparence/rapports-gestion/rapports-au-parlement/plan-ministeriel-2023-2024>
- Ahamad A., Kumar J., Pyrethroid pesticides: an overview on classification, toxicological assessment and monitoring, *J. Hazard. Mater. Adv.* 10 (2023) 100284, <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2023.100284>.
- Andersen H.R., Rambaud L., Riou M., Buekers J., Remy S., Berman T., Govarts E. (2022a). Exposure levels of pyrethroids, chlorpyrifos and glyphosate in EU-An overview of human biomonitoring studies published since 2000. *Toxics.* 2022 Dec 15;10(12):789. doi: 10.3390/toxics10120789.
- Andersen H.R., David A., Freire C., Fernández M.F., D'Cruz S.C., Reina-Pérez I., Fini J.B., Blaha L. (2022b). Pyrethroids and developmental neurotoxicity - A critical review of epidemiological studies and supporting mechanistic evidence. *Environ Res.* 2022 Nov;214(Pt 2):113935. doi: 10.1016/j.envres.2022.113935.
- Antolini G., Colizzi M. (2023). Where do neurodevelopmental disorders go? Casting the eye away from childhood towards adulthood. *Healthcare (Basel).* 2023 Apr 2;11(7):1015. doi: 10.3390/healthcare11071015.
- Anyanwu C., Beyer K.M.M. (2024). Intersections among housing, environmental conditions, and health equity: A conceptual model for environmental justice policy. *Social Scie &*

Human. 2024 Jul; (9): 1283-97; 100845, ISSN 2590-2911

<https://doi.org/10.1016/j.ssaho.2024.100845>.

Arbuckle T.E., Fraser W.D., Fisher M., Davis K., Liang C.L., Lupien N., Bastien S. et al. (2013).

Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013 Jul;27(4):415-25. doi: 10.1111/ppe.12061.

ARLA (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire). (2019). Décision de réévaluation

RVD2019-11 Perméthrine et préparations commerciales connexe.

Santé,Canada,Ottawa,Ontario,Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/decisions-mises-jour/decision-reevaluation/2019/permethrine>.

ARLA (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire). (2022). Rapport sur les ventes de

produits de lutte antiparasitaire pour l'année 2022. Santé Canada, Ottawa,

Ontario,Canada.https://publications.gc.ca/site/archivearchived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection_2022/sc-hc/H110-2022-eng.pdf

ARLA (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire) (2023a). Décision de réévaluation

RVD2023-06, Pyréthhrines et préparations commerciales

connexes.SantéCanada,Ottawa,Ontario,Canada.ISSN:19251025,Cataloguenumber:H113-28/2023 6EPDF. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/decisions-mises-jour/decision-reevaluation/2023/pyrethrines>.

ARLA (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire) (2023b). Limites maximales de

résidus proposées PMRL2023-15, Pyréthhrines. Numéro de catalogue : H113-24/2023-

15F-PDF; 2 mars 2023; Santé Canada, Canada, Ontario. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/pesticides-pest-management/public/consultations/proposed-maximum-residue-limit/2023/pyrethrins/document.html>

ARLA (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire) (2024). Cadre d'évaluation et de

gestion des risques liés aux produits antiparasitaires. Document d'orientation de l'ARLA.

12 avril 2024 ; 28 pages ; ARLA, Santé Canada , Ottawa, Ontario, Canada.

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/politiques-lignes-directrices/gestion-risques-lies-produits-antiparasitaires.html>

Attfield K.R., Hughes M.D., Spengler J.D., Lu C. (2013). Within- and between-child variation in repeated urinary pesticide metabolite measurements over a 1-year period. *Environ Health Perspect.* 2014 Feb;122(2):201-6. doi: 10.1289/ehp.1306737.

Aylward L.L., Hays S.M., Smolders R., Koch H.M., Cocker J., Jones K., Warren N., Levy L., Bevan R. (2014). Sources of variability in biomarker concentrations. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2014, 17, 45–61.

Bajwa U., Sandhu K.S. (2011). Effect of handling and processing on pesticide residues in food- a review. *J Food Sci Technol.* 2014 Feb;51(2):201-20. doi: 10.1007/s13197-011-0499-5.

Barr D.B., Wilder L.C., Caudill S.P., Gonzalez A.J., Needham L.L., Pirkle J.L. (2005). Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005 Feb;113(2):192-200. doi: 10.1289/ehp.7337.

Benbrook C., Kegley S., & Baker B. (2021). Organic farming lessens reliance on pesticides and promotes public health by lowering dietary risks. *Agronomy*, 11(7), 1266.
<https://doi.org/10.3390/agronomy11071266>

Belmonte-Mateos C., Pujades C. (2022). From cell states to cell fates: how cell proliferation and neuronal differentiation are coordinated during embryonic development. *Front Neurosci.* 2022 Jan 3;15:781160. doi: 10.3389/fnins.2021.781160.

Beyuo J., Sackey L.N.A., Yeboah C. et al. (2024). The implications of pesticide residue in food crops on human health: a critical review. *Discov Agric* 2, 123; 2024.
<https://doi.org/10.1007/s44279-024-00141-z>

Boobis A.R., Ossendorp B.C., Banasiak U., Hamey P.Y., Sebestyen I., Moretto A. (2008). Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicol Lett.* 2008 Aug 15;180(2):137-50. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.06.004.

- Bosia M. et al. (2022). Adult consequences of neurodevelopmental disorders. In: Cavallaro, R., Colombo, C. (eds) *Fundam. Psychiat. Health Care Prof.* Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-07715-9_7
- Bowler R.M., Lezak M.D. (2015). Neuropsychologic evaluation and exposure to neurotoxicants. *Handb Clin Neurol.* 2015;131:23-45. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00003-2.
- Bruni, T. P. (2014). Test Review: Social Responsiveness Scale—Second Edition (SRS-2). *J. Psychoeduc. Assess.*, 32(4), 365-369. <https://doi.org/10.1177/0734282913517525>
- Buralli R., Nazli S.N., Cordoba L., Quiros-Alcala L., Hyland C., Muñoz-Quezada M.T., Farías P., Handal A.J. (2025). Children's environmental and occupational exposures to pesticides in low- and middle-income countries rural areas - an elephant in the room. *Sci Total Environ.* 2025 Aug 15;990:179887. doi: 10.1016/j.scitotenv.2025.179887.
- Burns C.J., Pastoor T.P. (2018). Pyrethroid epidemiology: a quality-based review. *Crit Rev Toxicol.* 2018 Apr;48(4):297-311. doi: 10.1080/10408444.2017.1423463.
- Castiello F., Freire C. (2021). Exposure to non-persistent pesticides and puberty timing: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Endocrinol.* 2021 May 4;184(6):733-749. doi: 10.1530/EJE-20-1038.
- Chance G.W. (2001). Environmental contaminants and children's health: Cause for concern, time for action. *Paediatr Child Health.* 2001 Dec;6(10):731-43. doi: 10.1093/pch/6.10.731.
- Chevrier J., Rauch S., Obida M., Crause M., Bornman R., Eskenazi B. (2019). Sex and poverty modify associations between maternal peripartum concentrations of DDT/E and pyrethroid metabolites and thyroid hormone levels in neonates participating in the VHEMBE study, South Africa. *Environ. Int.* 131, 104958.
- Chrustek A., Hołyńska-Iwan I., Dziembowska I., Bogusiewicz J., Wróblewski M., Cwynar A., Olszewska-Słonina D. (2018). Current research on the safety of pyrethroids used as insecticides. *Medicina (Kaunas).* 2018 Aug 28;54(4):61. doi: 10.3390/medicina54040061.
- Costa C., Rapisarda V., Catania S., Di Nola C., Ledda C., Fenga C. (2013). Cytokine patterns in greenhouse workers occupationally exposed to alpha-cypermethrin: an observational study. *Environ Toxicol Pharmacol.* 36:796–800.

- Couture C., Fortin M.C., Carrier G., Dumas P., Tremblay C., Bouchard M. (2009). Assessment of exposure to pyrethroids and pyrethrins in a rural population of the Montérégie area, Quebec, Canada. *J Occup Environ Hyg.* 2009 Jun;6(6):341-52. doi: 10.1080/15459620902850907.
- Cummings C., Finlay J.C., MacDonald N.E. (2018). Head lice infestations: A clinical update. *Paediatr Child Health.* 2018 Feb;23(1):e18-e24. doi: 10.1093/pch/pxx165.
- Damalas C.A., Eleftherohorinos I.G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 May;8(5):1402-19. doi: 10.3390/ijerph8051402.
- Danielson M.L., Kassab H.D., Lee M., Owens J.S., Evans S.W., Lipton C., Charania S., Young H.E., Kubicek L.F., Flory K., Cuffe S.P. (2023). The utility of the Behavior Assessment System for Children-2 behavioral and emotional screening system and strengths and difficulties questionnaire in predicting mental disorders in the project to learn about youth-mental health. *Psychol Sch.* 2023 Jan 21;60(7):2320-2341. doi: 10.1002/pits.22856.
- De Andrade J.C., Galvan D., Effting L., Tessaro L., Aquino A., Conte-Junior C.A. (2023). Multiclass Pesticide Residues in Fruits and Vegetables from Brazil: A Systematic Review of Sample Preparation Until Post-Harvest. *Crit Rev Anal Chem.* 2023;53(6):1174-1196. doi: 10.1080/10408347.2021.2013157.
- Digitale J.C., Martin J.N., Glymour M.M. (2021). Tutorial on directed acyclic graphs. *J Clin Epidemiol.* 2022 Feb;142:264-267. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.08.001.
- Dixon P., Cass L., Vincent C., Olfert O. (2014). Implementation and adoption of integrated pest management in Canada : insects. In R. Peshin, D. Pimentel (eds.) *Integrated Pest Management* ; DOI 10.1007/978-94-007-7802-3_9
- Doménech E., Martorell S. (2024). Review of the terminology, approaches, and formulations used in the guidelines on quantitative risk assessment of chemical hazards in food. *Foods.* 2024 Feb 26;13(5):714. doi: 10.3390/foods13050714.

- EFSA (European Food Safety Authority) (2022). The 2020 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal* 2022; 20(3):7215, 57 pp.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7215>
- Elser B.A., Hing B., Stevens H.E. (2022). A narrative review of converging evidence addressing developmental toxicity of pyrethroid insecticides. *Crit Rev Toxicol.* 2022 May;52(5):371-388. doi: 10.1080/10408444.2022.2122769.
- Fantke P., Juraske R. (2013). Variability of pesticide dissipation half-lives in plants. *Environ Sci Technol.* 2013 Apr 16;47(8):3548-62. doi: 10.1021/es303525x.
- Ferguson A., Penney R., Solo-Gabriele H. (2017). A review of the field on children's exposure to environmental contaminants: a risk assessment approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Mar 4; 14(3):265. doi: 10.3390/ijerph14030265.
- Figueiredo R.G., Patino C.M., Ferreira J.C. (2025). Cross-sectional studies: understanding applications, methodological issues, and valuable insights. *J Bras Pneumol.* 2025 Mar 31;51(1):e20250047. doi: 10.36416/1806-3756/e20250047.
- Fisher M., Muckle G., Lanphear B., Arbuckle T.E., Braun J.M., Zidek A. et al. (2023). Cohort profile update: The Canadian Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals Child Development study (MIREC-CD PLUS). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2023 Nov;37(8):719-732. doi: 10.1111/ppe.13013.
- Fortin M.C, Bouchard M., Carrier G., Dumas P. (2008). Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environ Res.* 2008 Jul;107(3):343-50. doi: 10.1016/j.envres.2008.03.002.
- Gioia G., Espy K. and Isquith P. (2005). Behavior rating inventory of executive function – Preschool version. Lutz, FL., Psychol Assess Res Inc.
- Gleave K., Lissenden N., Chaplin M., Choi L., Ranson H. (2021). Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to Prevent malaria in Africa. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, 5. N°: CD012776.
doi:10.1002/14651858.CD012776.pub3.

- Goh D., Abdull Razis A.F., Yusof N.A., Mazlan N., Nordin N., Yu C.Y. (2024). A review of emerging techniques for pyrethroid residue detection in agricultural commodities. *Heliyon*. 2024 Dec 16;11(1):e41154. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e41154.
- Gonzalez-Alzaga B., Lacasana M., Aguilar-Garduno C., et al. (2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett*. 2014, 230(2):104-121.
- Gorse I., Balg C. (2013). Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2010, Québec, Ministère du Développement durable, de l'Environnement, de la Faune et des Parcs, 85 p.
- Govarts E., Gilles L., Rodriguez Martin L., Santonen T., Apel P., Alvito P. et al. (2023). Harmonized human biomonitoring in European children, teenagers and adults: EU-wide exposure data of 11 chemical substance groups from the HBM4EU Aligned Studies (2014-2021). *Int J Hyg Environ Health*. 2023 Apr;249:114119. doi: 10.1016/j.ijheh.2023.114119.
- Grandjean P., Landrigan P.J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):330-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70278-3.
- Guha N., Ward M.H., Gunier R., Colt J.S., Lea C.S., Buffler P.A., Metayer C. (2013). Characterization of residential pesticide use and chemical formulations through self-report and household inventory: the Northern California Childhood Leukemia study. *Environ Health Perspect*. 2013 Feb;121(2):276-82. doi: 10.1289/ehp.1204926.
- Hai Y., Leng G. (2022). A more than four-fold sex-specific difference of autism spectrum disorders and the possible contribution of pesticide usage in China 1990-2030. *Front Public Health*. 2022 Sep 16;10:945172. doi: 10.3389/fpubh.2022.945172.
- Hodoşan C., Gîrd C.E., Ghica M.V., Dinu-Pîrvu C.E., Nistor L., Bărbuică I.S., Marin Ş.C., Mihalache A., Popa L. (2023). Pyrethrins and Pyrethroids: A comprehensive review of natural occurring compounds and their synthetic derivatives. *Plants (Basel)*. 2023 Nov 29;12(23). doi: 10.3390/plants12234022.

- Hsieh N.H., Kwok E.S.C. (2025). Biomonitoring-based risk assessment of pyrethroid exposure in the U.S. population: application of high-throughput and physiologically based kinetic models. *Toxics*. 2025 Mar 16;13(3):216. doi: 10.3390/toxics13030216.
- Hu Y., Zhang Z., Qin K., Zhang Y., Pan R., Wang Y., Shi R., Gao Y., Tian Y. (2019). Environmental pyrethroid exposure and thyroid hormones of pregnant women in Shandong, China. *Chemosphere* 234, 815–821.
- INSPQ (Institut national de santé publique du Québec) (2005). Étude d'impact stratégique du plan d'intervention gouvernemental de protection de la santé publique contre le virus du Nil occidental. Évaluation des risques écotoxicologiques associés à l'utilisation des pesticides. Septembre 2005, Québec, Canada, 181 pages.
- Jan I., Rashied F., Malik N.A., Mukhtar M., Dudwal R., Kataria A. (2025). Detection of pesticide residues in fruits and vegetables involving different chromatographic techniques (LC-MS/MS, GC-MS/MS, GC and HPLC). *Biomed Chromatogr*. 2025 Nov;39(11):e70224. doi: 10.1002/bmc.70224.
- Jansen T.A., Korevaar T.I.M., Mulder T.A., White T., Muetzel R.L., Peeters R.P., Tiemeier H. (2019). Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 7, 629–637.
- Just A., Adibi J., Rundle A. et al. (2010). Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York city. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20, 625–633 (2010). <https://doi.org/10.1038/jes.2010.13>
- Karthikeyan, Subramanian & Vladislavljevic, Djordje & St-amand, Annie & Lye, Irwin K. et al. (2018). Interpretation of urinary concentrations of pyrethroid metabolites in the Canadian population in a risk context: associated factors and comparison to biomonitoring equivalents. 2018. 10.1289/isesisee. 2018.S01.04.19.
- Kipnis V., Midthune D., Freedman L., Bingham S., Day N.E., Riboli E., Ferrari P., Carroll R.J. (2002). Bias in dietary-report instruments and its implications for nutritional epidemiology. *Public Health Nutr*. 2002 Dec;5(6A):915-23. doi: 10.1079/PHN2002383.

- Kipnis V., Subar A.F., Midthune D., Freedman L.S., Ballard-Barbash R., Troiano R.P., Bingham S., Schoeller D.A., Schatzkin A., Carroll R.J. (2003). Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol.* 2003 Jul 1;158(1):14-21; discussion 22-6. doi: 10.1093/aje/kwg091.
- Knudsen E.I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J Cogn Neurosci.* 2004 Oct;16(8):1412-25. doi: 10.1162/0898929042304796.
- Kularatna S., Jadambaa A., Senanayake S., Brain D., Hawker N., Kasparian N.A., Abell B., Auld B., Eagleson K., Justo R., McPhail S.M. (2022). The cost of neurodevelopmental disability: scoping review of economic evaluation methods. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022 Oct 18;14:665-682. doi: 10.2147/CEOR.S370311.
- LaKind J.S., Idri F., Naiman D.Q., Verner M.A. (2019). Biomonitoring and non persistent chemicals-understanding and addressing variability and exposure misclassification. *Curr Environ. Health Rep.* 2019, 6, 16–21
- Lavoué J., Joseph L., Knott P., Davies H., Labrèche F., Clerc F., Mater G., Kirkham T. (2019). Expostats: a bayesian toolkit to aid the interpretation of occupational exposure measurements. *Ann Work Expo Health.* 2019 Mar 29;63(3):267-279. doi: 10.1093/annweh/wxy100.
- Lee S.J., Bora S., Austin N.C., Westerman A., Henderson J.M.T. (2020). Neurodevelopmental outcomes of children born to opioid-dependent mothers: a systematic review and meta-analysis. *Acad Pediatr.* 2020 Apr;20(3):308-318. doi: 10.1016/j.acap.2019.11.005.
- Lehmler H.J., Simonsen D., Liu B., Bao W. (2020). Environmental exposure to pyrethroid pesticides in a nationally representative sample of U.S. adults and children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2012. *Environ Pollut.* 2020 Dec;267:115489. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115489.
- Lehmler H.J., Simonsen D., Garcia A.Q., Irfan N.M., Dean L., Wang H. et al (2022). A systematic review of human biomonitoring studies of 3-phenoxybenzoic acid, a urinary biomarker pyrethroid insecticide exposure, 1997 to 2019. *Hyg Environ Health Adv.* 2022 Dec;4:100018. doi: 10.1016/j.heha.2022.100018.

- Leng G., Leng A., Kühn K.H., Lewalter J., Pauluhn J. (1997). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica*. 1997 Dec;27(12):1273-83. doi: 10.1080/004982597239859
- Li Y., Wang X., Feary McKenzie J., Mannetje A., Cheng S., He C. et al. (2022). Pesticide exposure in New Zealand school-aged children: Urinary concentrations of biomarkers and assessment of determinants. *Environ Int*. 2022 May;163:107206. doi: 10.1016/j.envint.2022.107206.
- Li Q., Li B., Chen D., Zhang R., Liu S., Yang S., Li Y., Li J. (2023). Dietary exposure risk assessment of pyrethroids in fruits and vegetables: a national scale investigation. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Jul;30(35):84620-84630. doi: 10.1007/s11356-023-28213-5.
- Lioy P.J., Smith K.R. (2013). A discussion of exposure science in the 21st century: a vision and a strategy. *Environ Health Perspect*. 2013 Apr;121(4):405-9. doi: 10.1289/ehp.1206170.
- Lu C., Schenck F.J., Pearson M.A., Wong J.W. (2010). Assessing children's dietary pesticide exposure: direct measurement of pesticide residues in 24-hr duplicate food samples. *Environ Health Perspect*. 2010 Nov;118(11):1625-30. doi: 10.1289/ehp.1002044.
- Lu C., Adamkiewicz G., Attfield K.R, Kapp M., Spengler J.D., Tao L., Xie SH. (2013). Household pesticide contamination from indoor pest control applications in urban low-income public housing dwellings: a community-based participatory research. *Environ Sci Technol*. 2013 Feb 19;47(4):2018-25. doi: 10.1021/es303912n.
- Malagoli C., Costanzini S., Heck J.E., Malavolti M., Girolamo G.D., Oleari P. et al. (2016). Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. *Int J Hyg Environ Health*. 219:742–748.
- Malti T., Liu C.H.J., & Noam G.G. (2010). Holistic assessment in schoolbased, developmental prevention. *J Prev Interv Community*, 38, 244-259.
- Matsuo N. (2019). Discovery and development of pyrethroid insecticides. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Phys Biol Sci*. 95(7), 378-400.
<https://doi.org/10.2183/pjab.95.027>

- Matthay E.C., Hagan E., Gottlieb L.M., Tan M.L., Vlahov D., Adler N. et al. (2021). Powering population health research: Considerations for plausible and actionable effect sizes. *SSM Popul Health*. 2021 Apr 6;14:100789. doi: 10.1016/j.ssmph.2021.100789.
- MDDEP (Ministère du développement durable, de l'environnement et des parcs du Québec). (2012). Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2009. Québec, Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, ISBN 978-2-550-64375-3, 85 p.
- Mohammadi H., Ghassemi-Barghi N., Malakshah O., Ashari S. (2019). Pyrethroid exposure and neurotoxicity: a mechanistic approach. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2019 Jun 1;70(2):74-89. doi: 10.2478/aiht-2019-70-3263.
- Morgan M.K. (2012). Children's exposures to pyrethroid insecticides at home: a review of data collected in published exposure measurement studies conducted in the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Aug;9(8):2964-85. doi: 10.3390/ijerph9082964.
- Morgan M.K., Jones P.A. (2013). Dietary predictors of young children's exposure to current-use pesticides using urinary biomonitoring. *Food Chem Toxicol*. 2013 Dec;62:131-41. doi: 10.1016/j.fct.2013.08.029.
- Morgan M.K., Sobus J.R., Barr D.B., Croghan C.W., Chen F.L., Walker R. et al. (2016). Temporal variability of pyrethroid metabolite levels in bedtime, morning, and 24-h urine samples for 50 adults in North Carolina. *Environ. Res*. 2016, 144, 81–91.
- Mori Y., Hiraoka M., Suganuma N. et al. (2006). Urinary creatinine excretion and protein/creatinine ratios vary by body size and gender in children. *Pediatr Nephrol* 21, 683–687 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00467-005-0001-6>
- Munn Z., Peters M.D.J., Stern C., Tufanaru C., McArthur A., Aromataris E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Nov 19;18(1):143. doi: 10.1186/s12874-018-0611-x.
- Murai U., Tajima R., Matsumoto M., Sato Y., Horie S., Fujiwara A. et al. (2023). Validation of dietary intake estimated by web-based dietary assessment methods and usability using

- dietary records or 24-h dietary recalls: A scoping review. *Nutrients*. 2023 Apr 8;15(8):1816. doi: 10.3390/nu15081816.
- Ntantu Nkinsa P., Muckle G., Ayotte P., Lanphear B.P, Arbuckle T.E., Fraser W.D., Bouchard M.F. (2020). Organophosphate pesticides exposure during fetal development and IQ scores in 3- and 4-year-old Canadian children. *Environ Res*. 2020 Nov;190:110023. doi: 10.1016/j.envres.2020.110023
- Oulhote Y., Bouchard M.F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ Health Perspect*. 2013 Nov-Dec;121(11-12):1378-84. doi: 10.1289/ehp.1306667.
- Palmquist K., Salatas J. & Fairbrother A. (2012). Pyrethroid insecticides: use, environmental fate, and ecotoxicology. *InTech*. doi: 10.5772/29495
- Pearson M., Lu C., Schmotzer B. et al. (2009). Evaluation of physiological measures for correcting variation in urinary output: Implications for assessing environmental chemical exposure in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 19, 336–342 (2009). <https://doi.org/10.1038/jes.2008.48>
- Peters M.D., Godfrey C.M., Khalil H., McInerney P., Parker D., Soares C.B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015 Sep;13(3):141-6. doi: 10.1097/XEB.
- Pollock T., Karthikeyan S., Walker M., Werry K., St-Amand A. (2021). Trends in environmental chemical concentrations in the Canadian population: Biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey 2007-2017. *Environ Int*. 2021 Oct;155:106678. doi: 10.1016/j.envint.2021.106678.
- Rawn D.F., Judge J., Roscoe V. (2010). Application of the QuEChERS method for the analysis of pyrethrins and pyrethroids in fish tissues. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Jul;397(6):2525-31. doi: 10.1007/s00216-010-3786-5.
- Reed J.E., Burns C.J., Pisa F. (2023). Literature landscape of neurodevelopment and pesticides: A scoping review of methodologies. *Glob Epidemiol*. 2023 Sep 20;6:100121. doi: 10.1016/j.gloepi.2023.100121.

- Roberts J.R., Karr C.J., Council On Environmental Health. (2013). Pesticide exposure in children. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1765-88. doi: 10.1542/peds.2012-2758. Erratum in: *Pediatrics*. 2013 May;131(5):1013-4.
- Ruberti M. (2024). One hundred years of pyrethroid chemistry: A still-open research effort to combine efficacy, cost-effectiveness and environmental sustainability. *sustainability*, 16(19), 8322. <https://doi.org/10.3390/su16198322>
- Sá L.C., Sousa S., Fernandes V.C., Maia M.L., Delerue-Matos C., & Domingues V.F. (2020). Pyrethroids metabolites in human urine samples. In I., M. I. Ahamed, & E. Lichtfouse (Eds.), *Sustain Agric Rev 47: pesticide occurrence, analysis and remediation vol. 1 biological systems* (pp. 227-270). (Sustain Agric Rev; Vol. 47). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-030-54712-7_7
- Saillenfait A.M., Ndiaye D., Sabaté J.P. (2015). Pyrethroids: exposure and health effects--an update. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 May;218(3):281-92. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.002.
- Santé Canada (2020). *Prise en compte du sexe et du genre dans l'évaluation des risques liés aux pesticides*". Cat.: H114-35/2019E-PDF | ISBN: 978-0-660-30184-6 | Pub.: 180917; Her Majesty the Queen in Right of Canada, as represented by the Minister of Health, 2019; Santé Canada, Ottawa, Ontario. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/fact-sheets-other-resources/consideration-sex-gender-pesticide-risk-assessment-infographic.html>
- Santé Canada (2021). *Sixième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada*. Ottawa (Ont.) : ministre de la Santé. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/sixieme-rapport-biosurveillance-humaine.html>
- Santé Canada (2022). *Gestion intégrée des nuisibles : Les scientifiques d'Agriculture et Agroalimentaire Canada reconnus par la communauté scientifique internationale*. Santé Canada, Direction des produits de santé, Ottawa, Ontario

<https://agriculture.canada.ca/en/agri-info/integrated-pest-management-aafc-scientists-recognized-international-science-community>

- Sauvé J.F., Lévesque M., Huard M., Drolet D., Lavoué J., Tardif R., Truchon G. (2015). Creatinine and specific gravity normalization in biological monitoring of occupational exposures. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(2):123-9. doi: 10.1080/15459624.2014.955179.
- Schettgen T., Dewes P., Kraus T. (2016). A method for the simultaneous quantification of eight metabolites of synthetic pyrethroids in urine of the general population using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2016 Aug;408(20):5467-78. doi: 10.1007/s00216-016-9645-2.
- Schreinemachers P., Tipraqsa P. (2012). Agricultural pesticides and land use intensification in high, middle and low income countries. *Food Policy.* 37. 612-626. doi: 10.1016/j.foodpol.2012.06.003.
- Sethi P.K., White C.A., Cummings B.S., Hines R.N., Muralidhara S., Bruckner J.V. (2016). Ontogeny of plasma proteins, albumin and binding of diazepam, cyclosporine, and deltamethrin. *Pediatr Res.* 2016 Mar;79(3):409-15. doi: 10.1038/pr.2015.237.
- Shekhar C., Khosya R., Thakur K., Mahajan D., Kumar R., Kumar S., Sharma A.K. (2024). A systematic review of pesticide exposure, associated risks, and long-term human health impacts. *Toxicol Rep.* 2024 Nov 30;13:101840. doi: 10.1016/j.toxrep.2024.101840.
- Shelton J.F., Geraghty E.M., Tancredi D.J., Delwiche L.D., Schmidt R.J., Ritz B., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect.* 2014 Oct;122(10):1103-9. doi: 10.1289/ehp.1307044. Epub 2014 Jan 23. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2014 Oct;122(10):A266.
- Soderlund DM. (2012). Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch Toxicol.* 2012 Feb;86(2):165-81. doi: 10.1007/s00204-011-0726-x.
- Stellman S.D., Stellman J.M. (2019). Pyrethroid Insecticides—Time for a Closer Look. *JAMA Intern Med.* 2020;180(3):374–375. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6093

- Swope C.B., Hernández D. (2019). Housing as a determinant of health equity: A conceptual model. *Soc Sci Med.* 2019 Dec;243:112571. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.112571.
- Tang W., Wang D., Wang J., Wu Z., Li L., Huang M., Xu S., Yan D. (2018). Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere.* 2018 Jan;191:990-1007. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.10.115.
- Tanner E.M., Hallerbäck M.U., Wikström S., Lindh C., Kiviranta H., Gennings C. et al. (2020). Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environ Int.* 2020 Jan;134:105185. doi: 10.1016/j.envint.2019.105185.
- Tarazona J.V., Cattaneo I., Niemann L., Pedraza-Diaz S., González-Caballero M.C, de Alba-Gonzalez M. et al. (2022). A tiered approach for assessing individual and combined risk of pyrethroids using human biomonitoring data. *Toxics.* 2022 Aug 4;10(8):451. doi: 10.3390/toxics10080451.
- Torres-Rojas C., Jones B.C. (2018). Sex differences in neurotoxicogenetics. *Front Genet.* 2018 Jun 5;9:196. doi: 10.3389/fgene.2018.00196.
- Tremblay M., Wolfson M., Connor G.S. (2007). Canadian community health survey: Rationale, context, and overview. *Health Reports*, 18(Suppl), 7-20. [First published online: January 24, 2008].
- Tricco A.C., Lillie E., Zarin W., O'Brien K.K., Colquhoun H., Levac D. et al. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850.
- Tuck S., Furey A., Crooks S., Danaher M. (2018). A review of methodology for the analysis of pyrethrin and pyrethroid residues in food of animal origin. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2018 May;35(5):911-940. doi: 10.1080/19440049.2017.1420919.
- Tudi M., Li H., Li H., Wang L., Lyu J., Yang L. et al. (2022). Exposure routes and health risks associated with pesticide application. *Toxics.* 2022 Jun 19;10(6):335. doi: 10.3390/toxics10060335.

- Ujihara K. (2019). The history of extensive structural modifications of pyrethroids, *Journal of Pesticide Science*, 2019,44; 4; 215-224, Released on J-STAGE November 20, 2019, Advance online publication November 01, 2019, Online ISSN 1349-0923, Print ISSN 1348-589X, <https://doi.org/10.1584/jpestics.D19-102>, https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpestics/44/4/44_D19-102/_article/-char/en,
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) (2019a). U.S. EPA Office of Pesticide Programs' Re-Evaluation of the FQPA Safety Factor for Pyrethroids: Updated Literature and CAPHRA Program Data Review. July 1, 2019. Washington: U.S. EPA.
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) (2019b). Memorandum subject: Pyrethroids: Tier II Epidemiology Report. Report of office of chemical safety and pollution prevention April 30, 2019 Decision No.: 543196, United States Environmental Protection Agency washington, d.c. 20460. DP Barcode: D450506. U.S. EPA.
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) (2019c). Pesticide Residue Monitoring Program Fiscal Year 2019 Pesticide Report. U.S. Food and Drug Administration. U.S. EPA Office of Pesticide Programs'; Washington: U.S. EPA.
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). (2021). Integrated Pest Management (IPM) Principles : implementing an IPM Program. EPA Publication; 907k21002; Jul. 2021; U.S. EPA Office of Pesticide Programs'; Washington: U.S. EPA. <https://www.epa.gov/safepestcontrol/integrated-pest-management-ipm-principles>
- Vaezafshar S., Siegel J.A., Jantunen L., Diamond M.L. (2024). Widespread occurrence of pesticides in low-income housing. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2024 Jul;34(4):735-744. doi: 10.1038/s41370-024-00665-y.
- Van Balen E.C., Wolansky M.J., Kosatsky, T. (2012). Increasing use of pyrethroids in canadian households: Should we be Concerned?. *Can J Public Health* 103, e404–e407 (2012). <https://doi.org/10.1007/BF03405626>
- Vandenberg L.N., Rayasam S.D.G., Axelrad D.A., Bennett D.H., Brown P., Carignan C.C. et al. (2023). Addressing systemic problems with exposure assessments to protect the public's health. *Environ Health*. 2023 Jan 12;21(Suppl 1):121. doi: 10.1186/s12940-022-00917-0.

- Verdejo C., Tapia-Benavente L., Schuller-Martínez B., Vergara-Merino L., Vargas-Peirano M., Silva-Dreyer A.M. (2021). What you need to know about scoping reviews. *Medwave*. 2021 Mar 30;21(2):e8144. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2021.02.8144.
- Verner M.A., Salame H., Housand C., Birnbaum L.S., Bouchard M.F., Chevrier J. et al. (2020). How many urine samples are needed to accurately assess exposure to non-persistent chemicals? The biomarker reliability assessment tool (BRAT) for scientists, research sponsors, and risk managers. *Int J Environ Res Public Health*, 17(23), 9102. <https://doi.org/10.3390/ijerph17239102>
- Wang B., Tang C., Wang H., Zhou W., Chen Y., Zhou Y. et al. (2015). Influence of body mass index status on urinary creatinine and specific gravity for epidemiological study of children. *Eur J Pediatr*. 2015 Nov;174(11):1481-9. doi: 10.1007/s00431-015-2558-9.
- Wang N., Huang M., Guo X., Lin P. (2016). Urinary Metabolites of Organophosphate and Pyrethroid Pesticides and Neurobehavioral Effects in Chinese Children. *Environ Sci Technol*. 2016 Sep 6;50(17):9627-35. doi: 10.1021/acs.est.6b01219.
- Wagner-Schuman M., Richardson J.R., Auinger P., Braun J.M., Lanphear B.P., Epstein JN. et al. (2015). Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health*. 2015 May 28;14:44. doi: 10.1186/s12940-015-0030-y.
- Wechsler D. (2002). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition: Canadian*. Toronto, ON, Pearson Clinical Assessment Canada.
- Wolansky M.J., Tornero-Velez R. (2013). Critical consideration of the multiplicity of experimental and organismic determinants of pyrethroid neurotoxicity: a proof of concept. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2013;16(8):453-90. doi: 10.1080/10937404.2013.853607.
- Ye M., Beach J., Martin J.W., Senthilselvan A. (2015). Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 Oct;218(7):616-26. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.06.006.

Yusa V., Millet M., Coscolla C., Pardo O., Roca M. (2015). Occurrence of biomarkers of pesticide exposure in non-invasive human specimens. *Chemosphere*. 2015 Nov;139:91-108. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.05.082.

Zhang L., Zhao M., Xiao M., Im M.H., Abd El-Aty A.M., Shao H., She Y. (2022). Recent advances in the recognition elements of sensors to detect pyrethroids in food: A review. *biosensors (Basel)*. 2022 Jun 10;12(6):402. doi: 10.3390/bios12060402.

8. Annexes

Annexe 1 :

Références des études citées dans le Tableau 1.1 : Exemples des tests utilisés pour l'évaluation du neurodéveloppement

- 1a. Wechsler D. (2003a). Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- 1b. Wechsler D. (2003b). Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition (WISC-IV) administration and scoring manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- 2a. Wechsler D. (2012a). Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Fourth Edition (WPPSI-IV): Administration and scoring manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- 2b. Wechsler D. (2012b). Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Fourth Edition (WPPSI-IV): Technical and interpretative manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
3. Chałupka-Borowska A., Sobieska M. (2025). Peabody Developmental Motor Scales-Second Edition: A Reliable Tool for Assessing Motor Development in Children. *J Clin Med.* 2025 Dec 18;14(24):8936. doi: 10.3390/jcm14248936.
4. Mullen E.M. (1995). Mullen Scales of early learning. American Guidance Service, Inc.: Circle Pines, MN. Available from: <http://www.pearsonclinical.com/childhood/products/100000306/mullen-scales-of-early-learning.html?Pid=PAa11150&Mode=summary>.
5. Rohlman D.S., Gimenes L.S., Eckerman D.A., Kang S.K., Farahat F.M., Anger W.K. (2003). Development of the Behavioral Assessment and Research System (BARS) to detect and characterize neurotoxicity in humans. *Neurotoxicology.* 2003 Aug;24(4-5):523-31. doi: 10.1016/s0161-813x(03)00023-8.
6. Bayley N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition: Screening Test Manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, Inc. <https://doi.org/10.1037/t14978-000>
7. Chung H.J., Yang D., Kim G.H., Kim S.K., Kim S.W., Kim Y.K., Kim Y.A., Kim J.S., Kim J.K., Kim C., Sung I.K., Shin S.M., Oh K.J., Yoo H.J., Yu H.J., Lim S.J., Lee J., Jeong H.I., Choi J., Kwon J.Y., Eun B.L. (2020). Development of the Korean Developmental Screening Test for Infants and Children (K-DST). *Clin Exp Pediatr.* 2020 Nov;63(11):438-446. doi: 10.3345/cep.2020.00640.
8. Shaffer D., Fisher P., Lucas C.P., Dulcan M.K., Schwab-Stone M.E. (2000). NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000 Jan;39(1):28-38. doi: 10.1097/00004583-200001000-00014.

9. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. (1980). Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980 Mar;10(1):91-103. doi: 10.1007/BF02408436.
10. Conners C.K., Pitkanen, J., Rzepa, S.R. (2011). Conners 3rd Edition (Conners 3; Conners 2008). In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1534
11. Sparrow S.S. (2011). Vineland Adaptive Behavior Scales. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1602
12. Frankenburg W.K., Dodds J., Archer P., Shapiro H., Bresnick B. (1992). The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992 Jan;89(1):91-7.
13. Lebel C.A., Gibbard W.B., Tortorelli C., et al. (2021). Prenatal. Exposure And Child brain and mental Health (PEACH) study: protocol for a cohort study of children and youth with prenatal alcohol exposure. *BMJ Open* 2021;11:e051660. doi:10.1136/bmjopen-2021-051660.
14. Hutchins T. (2013). MacArthur-Bates Communicative Development Inventories, Second Edition. In: Volkmar, F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_769
15. Glascoe F. P. (1997). Do the Brigance Screens Detect Developmental and Academic Problems? *Diagnostique*, 22(2), 87-99
16. Glascoe F.P. (1997). Parents' concerns about children's development: prescreening technique or screening test? *Pediatrics*. 1997 Apr;99(4):522-8. doi: 10.1542/peds.99.4.522.
17. Harrison P.L., Oakland T. (2018). Adaptive Behavior Assessment System: Third Edition. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_1506
18. Karren B. C. (2017). A Test Review: Gilliam, J. E. (2014). Gilliam Autism Rating Scale–Third Edition (GARS-3). *Journal of Psychoeducational Assessment*, 35(3), 342-346.
19. Braverman E.R., Chen A.L., Chen T.J., Schoolfield J.D., Notaro A., Braverman D., Kerner M., Blum S.H., Arcuri V., Varshavskiy M., Damle U., Downs B.W., Waite R.L., Oscar-Berman M., Giordano J., Blum K. (2010). Test of variables of attention (TOVA) as a predictor of early attention complaints, an antecedent to dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Oct 15;6:681-90. doi: 10.2147/NDT.S12243.
20. Walrath R. (2011). Bender Visual Motor Gestalt Test. In: Goldstein, S., Naglieri, J.A. (eds) *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79061-9_319
21. Knepley M.J., Kendall P.C., Carper M.M. (2019). An Analysis of the Child Behavior Checklist Anxiety Problems Scale's Predictive Capabilities. *J Psychopathol Behav Assess*. 2019 Jun;41(2):249-256. doi: 10.1007/s10862-019-09722-5.

22. Lord C., Risi S., Lambrecht L., Cook E.H. Jr, Leventhal B.L., DiLavore P.C., Pickles A., Rutter M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord.* 2000 Jun;30(3):205-23.
23. Brooks B. L., Sherman E. M. S., Strauss E. (2010). Test Review: NEPSY-II: A developmental neuropsychological assessment, Second edition. *Child Neuropsychology*, 16(1), 80–101. <https://doi.org/10.1080/09297040903146966>
24. Gallagher S. L., Sullivan A. L. (2011). Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition. In A. S. Davis (Ed.), *Handbook of pediatric neuropsychology* (pp. 343–352). Springer Publishing Company.
25. Gioia G. A., Isquith P. K., Guy S. C., Kenworthy, L. (2000). Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t73087-000>
26. Squires, J., & Bricker, D. (2009). Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition (ASQ-3™) [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t11523-000>
27. Park S.Y., Kim J.H., Jeong M.Y., Lee Y.S., Shin J.E., Lee Y.J. (2021). Reliability and Validity of the Korean Version of the Parental Stress Scale for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig.* 2021 Dec;18(12):1188-1197. doi: 10.30773/pi.2021.0116.
28. Levin, E. (2011). McCarthy Scales of Children’s Abilities. In: Goldstein, S., Naglieri, J.A. (eds) *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79061-9_1732
29. Zdravec A., Ha K., Gollnick L., Pawek S., Studer Z. (2018). Age-Related Changes in Visual Processing Speed: A Pilot Study Using the Motor Free Visual Perception Test- 4. Graduate Master's Theses, Capstones, and Culminating Projects. 293. <https://doi.org/10.33015/dominican.edu/2018.OT.07>
30. Nadig A. (2013). Test of Early Language Development (TELD). In: Volkmar, F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_370
31. Goodman R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 38(5), 581–586. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>
32. Schopler E., Lansing M. D., Reichler R. J., Marcus L. M. (2005). *Examiner’s Manual of Psychoeducational Profile* (3rd ed.). Austin, TX: Pro-ed Incorporation. <https://doi.org/10.1037/t52601-000>
33. Constantino J.N. (2013). Social Responsiveness Scale. In: Volkmar, F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_296
34. Danielson M.L., Kassab H.D., Lee M., Owens J.S., Evans S.W., Lipton C., Charania S., Young H.E., Kubicek L.F., Flory K., Cuffe S.P. (2023). The Utility of the Behavior Assessment

System for Children-2 Behavioral and Emotional Screening System and Strengths and Difficulties Questionnaire in Predicting Mental Disorders in the Project to Learn About Youth-Mental Health. *Psychol Sch.* 2023 Jan 21;60(7):2320-2341. doi: 10.1002/pits.22856.

35. Oehler-Stinnett J., Stinnett T. A., Wesley A. L., Anderson H. N. (1988). The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery-Children's Revision: Discrimination between Learning-Disabled and Slow-Learner Children. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 6(1), 24-34.

Annexe 2 :

Références des études citées dans le Tableau 1.2 : Études de biosurveillance examinant la relation entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et le neurodéveloppement

- Horton MK, Rundle A, Camann DE, Boyd Barr D, Rauh VA, Whyatt RM. 2011. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics*. 127:e699–e706.
- Qi X, Zheng M, Wu C, Chang X, Wang G, Lu D, Zhou Z. 2011. [Impact of prenatal pyrethroid exposure on neurodevelopment of one-year old infants]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 40(6):693–697. chi. [PubMed: 22279658]
- Oulhote Y, Bouchard MF. 2013. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ Health Perspect*. 121:1378–1384.
- Xue Z, Li X, Su Q, Xu L, Zhang P, Kong Z, Xu J, Teng J. 2013. Effect of synthetic pyrethroid pesticide exposure during pregnancy on the growth and development of infants. *Asia Pac J Public Health*. 25:72S–79S.
- Quiros-Alcala L, Mehta S, Eskenazi B. 2014. Pyrethroid pesticide exposure and parental report of learning disability and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. Children: NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect*. 122:1336–1342.
- Fiedler N, Rohitrattana J, Siriwong W, Suttiwan P, Ohman Strickland P, Ryan PB, Rohlman DS, Panuwet P, Barr DB, Robson MG. 2015. Neurobehavioral effects of exposure to organophosphates and pyrethroid pesticides among Thai children. *Neurotoxicology*. 48:90–99.
- Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, Monfort C, Durand G, Cordier S, Chevrier C. 2015. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: the PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int*. 82:69–75.
- Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, Braun JM, Lanphear BP, Epstein JN, Yolton K, Froehlich TE. 2015. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. Children. *Environ Health*. 14:44.
- Domingues VF, Nasuti C, Piangerelli M, Correia-Sa L, Ghezzi A, Marini M, Abruzzo PM, Visconti P, Giustozzi M, Rossi G, et al. 2016. Pyrethroid pesticide metabolite in urine and microelements in hair of children affected by autism spectrum disorders: a preliminary investigation. *Int J Environ Res Public Health*. 13:388.
- Eskenazi, B., An, S., Rauch, S.A., Coker, E.S., Maphula, A., Obida, M., Crause, M., Kogut, K.R., Bornman, R., Chevrier, J., 2018. Prenatal exposure to DDT and pyrethroids for malaria control and child neurodevelopment: the VHEMBE cohort, South Africa. *Environ. Health Perspect*. 126, 047004.

- Fluegge, K.R., Nishioka, M., Wilkins 3rd, J.R., 2016. Effects of simultaneous prenatal exposures to organophosphate and synthetic pyrethroid insecticides on infant neurodevelopment at three months of age. *J Environ Toxicol Public Health* 1, 60–73.
- Van Wendel de Joode, B., Mora, A.M., Lindh, C.H., Hernandez-Bonilla, D., Cordoba, L., Wesseling, C., Hoppin, J.A., Mergler, D., 2016. Pesticide exposure and neurodevelopment in children aged 6-9 years from Talamanca, Costa Rica. *Cortex* 85, 137–150.
- Wang, N., Huang, M., Guo, X., Lin, P., 2016. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and neurobehavioral effects in Chinese children. *Environ. Sci. Technol.* 50, 9627–9635.
- Watkins, D.J., Fortenberry, G.Z., Sanchez, B.N., Barr, D.B., Panuwet, P., Schnaas, L., Osorio-Valencia, E., Solano-Gonzalez, M., Ettinger, A.S., Hernandez-Avila, M., Hu, H., Tellez-Rojo, M.M., Meeker, J.D., 2016. Urinary 3-phenoxybenzoic acid (3- PBA) levels among pregnant women in Mexico City: distribution and relationships with child neurodevelopment. *Environ. Res.* 147, 307–313.
- Furlong, M.A., Barr, D.B., Wolff, M.S., Engel, S.M., 2017. Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and childhood behavior and executive functioning. *Neurotoxicology* 62, 231–238.
- Hisada, A., Yoshinaga, J., Zhang, J., Kato, T., Shiraishi, H., Shimodaira, K., Okai, T., Ariki, N., Komine, Y., Shirakawa, M., Noda, Y., Kato, N., 2017. Maternal exposure to pyrethroid insecticides during pregnancy and infant development at 18 Months of age. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 14.
- Viel, J.F., Rouget, F., Warembourg, C., Monfort, C., Limon, G., Cordier, S., Chevrier, C., 2017. Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. *Occup. Environ. Med.* 74, 275–281.
- Dalsager, L., Fage-Larsen, B., Bilenberg, N., Jensen, T.K., Nielsen, F., Kyhl, H.B., Grandjean, P., Andersen, H.R., 2019. Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in 2-4-year-old children from the Odense Child Cohort. *Environ. Res.* 176, 108533.
- Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Qi, X., Lv, S., Jiang, S., Zhou, T., Lu, D., Feng, C., Chang, X., 2020. Prenatal exposure to mixture of heavy metals, pesticides and phenols and IQ in children at 7 years of age: the SMBCS study. *Environ. Int.* 139, 105692.
- Lee, W.S., Lim, Y.H., Kim, B.N., Shin, C.H., Lee, Y.A., Kim, J.I., Hong, Y.C., Kim, K.N., 2020. Residential pyrethroid insecticide use, urinary 3-phenoxybenzoic acid levels, and attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in preschool-age children: the Environment and Development of Children study. *Environ. Res.* 188, 109739.
- Tanner, E.M., Hallerback, M.U., Wikstrom, S., Lindh, C., Kiviranta, H., Gennings, C., Bornehag, C.G., 2020. Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environ. Int.* 134, 105185.
- Andersen, H.R., Dalsager, L., Jensen, I.K., Timmermann, C.A.G., Olesen, T.S., Trecca, F., Nielsen, F., Schoeters, G., Kyhl, H.B., Grandjean, P., Bilenberg, N., Bleses, D., Jensen,

- T.K., 2021. Prenatal exposure to pyrethroid and organophosphate insecticides and language development at age 20-36 months among children in the Odense Child Cohort. *Int. J. Hyg Environ. Health* 235, 113755.
- Barkoski, J.M., Philippat, C., Tancredi, D., Schmidt, R.J., Ozonoff, S., Barr, D.B., Elms, W., Bennett, D.H., Hertz-Picciotto, I., 2021. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. *Environ. Res.* 194, 110495.
- Chen S, Xiao X, Qi Z, Chen L, Chen Y, Xu L, Zhang L, Song X, Li Y. 2022. Effects of prenatal and infant daily exposure to pyrethroid pesticides on the language development of 2-year-old toddlers: A prospective cohort study in rural Yunnan, China. *Neurotoxicology*. 92:180–190. eng. [PubMed: 35944761]
- Qi Z, Song X, Xiao X, Loo KK, Wang MC, Xu Q, Wu J, Chen S, Chen Y, Xu L et al. 2022. Effects of prenatal exposure to pyrethroid pesticides on neurodevelopment of 1-year-old children: A birth cohort study in China. *Ecotoxicol Environ Saf.* 234:113384. eng. [PubMed: 35286956]

Annexe 3 :

Références des études citées dans le Tableau 1.3 : Exemples d'études de biosurveillance mesurant des biomarqueurs des pyréthrinoïdes

1. Zhang, M., Zhao, Y., Sun, L., Xi, Y., Zhang, W., Lu, J., Hu, F., Shi, X., & Hu, D. (2021). Cohort profile: The Rural Chinese Cohort Study. *Intern J Epid*, 50(3), 723–724. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa204>
2. Wilson N.K., Chuang J.C., Iachan R., Lyu C., Gordon S.M., Morgan M.K., Ozkaynak H., Sheldon L.S. (2004). Design and sampling methodology for a large study of preschool children's aggregate exposures to persistent organic pollutants in their everyday environments. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2004 May;14(3):260-74. doi: 10.1038/sj.jea.7500326.
3. Morgan M.K. (2012). Children's exposures to pyrethroid insecticides at home: a review of data collected in published exposure measurement studies conducted in the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Aug;9(8):2964-85. doi: 10.3390/ijerph9082964.
4. Charles M.A., Thierry X., Lanoe J.L., Bois C., Dufourg M.N., Popa R., Cheminat M., Zaros C., Geay B. (2020). Cohort Profile: The French national cohort of children (ELFE): birth to 5 years. *Int J Epidemiol*. 2020 Apr 1;49(2):368-369j. doi: 10.1093/ije/dyz227.
5. Wolf U., Oberwöhrmann S., Roskamp E., Schulz C., Voigt M., Wölke G., Filipiak-Pittroff B. (2004). German Environmental Survey for Children (GerES IV). Environmental module of KiGGS. Part 2: The first year of field work. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2004 Nov;47(11):1073-7. German. doi: 10.1007/s00103-004-0925-1.
6. Gillman M.W., Blaisdell C.J. (2018). Environmental influences on Child Health Outcomes, a Research Program of the National Institutes of Health. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Apr;30(2):260-262. doi: 10.1097/MOP.0000000000000600.
7. Haines D.A., Saravanabhavan G., Werry K.. et al. (2017). An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the canadian health measures survey: 2007-2019. *Int J Hyg Environ Health.*, 220(2 Pt A), 13-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.002>
8. Fortes C., Mastroeni S., Melchi F., Pilla M.A., Alotto M., Antonelli G., Camaione D., Bolli S., Luchetti E., Pasquini P. (2007). The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 2007 Apr;43(6):1066-75. doi: 10.1016/j.ejca.2007.01.013.
9. Tolve N.S., Egeghy, Fortmann R.C., Whitaker D.A., Nishioka M.G., Naeher L.P., Hilliard A. (2008). Multimedia measurements and activity patterns in an observational pilot study of nine young children. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol*. 2008;18:31–44. doi: 10.1038/sj.jes.7500600.
10. Rodzaj W., Wileńska M., Klimowska A., Dziewirska E., Jurewicz J., Walczak-Jędrzejowska R., Słowikowska-Hilczer J., Hanke W., Wielgomas B. (2021). Concentrations of urinary biomarkers and predictors of exposure to pyrethroid insecticides in young, Polish, urban-

dwelling men. *Sci Total Environ.* 2021 Jun 15;773:145666. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145666.

11. Eskenazi B., Harley K., Bradman A., Weltzien E., Jewell N.P., Barr D.B., Furlong C.E., Holland N.T. (2004). Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect.* 2004 Jul;112(10):1116-24. doi: 10.1289/ehp.6789.
12. Dakanalis A., Papadimitriou K., Alexatou O., Deligiannidou G.E., Pappa M., Papadopoulou S.K., Louka A., Paschodimas G., Mentzelou M., Giaginis C. (2025). Mediterranean Diet Compliance Is Related with Lower Prevalence of Perceived Stress and Poor Sleep Quality in University Students: A Cross-Sectional Study in Greece. *Nutrients.* 2025 Jun 30;17(13):2174. doi: 10.3390/nu17132174.
13. Paulose-Ram R., Graber J.E., Woodwell D., Ahluwalia N. (2021). The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2011-2020: Adapting Data Collection in a COVID-19 Environment. *Am J Public Health.* 2021 Dec;111(12):2149-2156. doi: 10.2105/AJPH.2021.306517.
14. Thorpe L.E., Gwynn R.C., Mandel-Ricci J., Roberts S., Tsoi B., Berman L., Porter K., Ostchega Y., Curtin L.R., Montaquila J., Mohadjer L., Frieden T.R. (2006). Study design and participation rates of the New York City Health and Nutrition Examination Survey, 2004. *Prev Chronic Dis.* 2006 Jul;3(3):A94.
15. Makris K.C., Konstantinou C., Andrianou X.D., Charisiadis P., Kyriacou A., Gribble M.O., Christofi C.A. (2019). A cluster-randomized crossover trial of organic diet impact on biomarkers of exposure to pesticides and biomarkers of oxidative stress/inflammation in primary school children. *PLoS One.* 2019 Sep 4;14(9):e0219420. doi: 10.1371/journal.pone.0219420.
16. Warembourg C., Monfort C., Costet N., Rouget F., Pelé F., Garlantézec R., Cordier S., Chevrier C. (2024). Cohort Profile: The PELAGIE mother-child cohort. *Int J Epidemiol.* 2024 Apr 11;53(3):dyae064. doi: 10.1093/ije/dyae064.
17. Manjourides J., Zimmerman E., Watkins D.J., Carpenito T., Vélez-Vega C.M., Huerta-Montañez G., Rosario Z., Ayala I., Vergara C., Feric Z., Ondras M., Suh H.H., Gu A.Z., Brown P., Cordero J.F., Meeker J.D., Alshawabkeh A. (2020). Cohort profile: Center for Research on Early Childhood Exposure and Development in Puerto Rico. *BMJ Open.* 2020 Jul 19;10(7):e036389. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036389.
18. Eskenazi B., An S., Rauch S.A., Coker E.S., Maphula A., Obida M., Crause M., Kogut K.R., Bornman R., Chevrier J. (2018). Prenatal Exposure to DDT and Pyrethroids for Malaria Control and Child Neurodevelopment: The VHEMBE Cohort, South Africa. *Environ Health Perspect.* 2018 Apr 6;126(4):047004. doi: 10.1289/EHP2129. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2018 Nov;126(11):119001. doi: 10.1289/EHP4585. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2020 Mar;128(3):39001. doi: 10.1289/EHP6427.
19. Hyland C., Bradman A., Gerona R., Patton S., Zakharevich I., Gunier R.B., Klein K. (2019). Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults. *Environ Res.* 2019 Apr;171:568-575. doi: 10.1016/j.envres.2019.01.024.