

Indicateurs d'exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques: Exemple de l'étude PHYTONER sur les troubles neurocomportementaux

Isabelle Baldi

Isabelle.Baldi@isped.u-bordeaux2.fr

Responsables des équipes impliquées :

- Baldi Isabelle, LSTE, ISPED, centre INSERM U897, Univ. Bordeaux. BORDEAUX
- Lebailly Pierre, UMR1086 INSERM, Université Caen, Centre F Baclesse, CAEN
- Fabrigoule Colette, CNRS
- Rondeau Virginie, équipe de biostatistiques, centre INSERM U 897, BORDEAUX

Mots clefs : exposition, pesticides, épidémiologie, matrice culture-exposition, études en champs



Résumé

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent un lien entre les expositions professionnelles aux pesticides et la survenue d'effets sur la santé, à court ou à long terme. Parmi ces effets, la survenue de troubles neurologiques tels que les troubles neuro-comportementaux (altérations de la mémoire, de l'attention,...) est aujourd'hui une préoccupation de santé publique. Depuis 1997, le projet PHYTONER suit la santé neurologique d'une cohorte de 927 ouvriers viticoles de Gironde et étudie le lien entre les perturbations observées et l'exposition des travailleurs aux pesticides au cours de leur vie professionnelle. Dans le cadre de ce projet, une réflexion spécifique a été menée concernant l'estimation des expositions. Des indicateurs d'exposition ont été mis au point grâce au développement d'une matrice culture-exposition (PESTIMAT) et d'études d'exposition en champ (PESTEXPO). L'application de ces outils, s'appuyant sur des probabilités, des fréquences et des intensités d'exposition, a permis de mieux caractériser les risques de détérioration neuro-comportementale parmi les sujets de la cohorte professionnellement exposés aux pesticides.

Contexte et objectif

L'exposition professionnelle, présente ou passée, directe ou indirecte, aux pesticides concerne en France une population qui dépasse deux millions de personnes. Dans ce contexte, la connaissance des effets potentiels, même modérés, de ces expositions sur la santé est particulièrement importante d'un point de vue de santé publique. La connaissance des expositions est un élément clé en épidémiologie environnementale. Elle nécessite à la fois de bien caractériser la nature des substances auxquelles les utilisateurs ont été exposés et de quantifier les expositions afin de déterminer des niveaux de risque en fonction des doses. Les recherches menées au cours des dernières décennies sur le rôle des expositions chroniques aux pesticides dans la survenue de troubles tels que les troubles neurocomportementaux (altérations de la mémoire, de l'attention,...), les maladies neuro-dégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique) et les troubles anxio-dépressifs convergent globalement vers une élévation du risque pour les populations exposées. Néanmoins ces études souffrent le plus souvent de faiblesses concernant la mesure des expositions et ne permettent pas de caractériser le risque pour un pesticide particulier, voire pour une famille de pesticides donnée. L'absence de quantification des expositions ne permet généralement pas non plus d'étudier une éventuelle relation dose-effet. Nous avons développé et utilisé deux outils de mesure de l'exposition afin d'estimer l'exposition aux pesticides utilisés en vigne dans le cadre de l'étude épidémiologique PHYTONER. **Notre objectif était de contribuer à la connaissance des effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central par une approche innovante concernant la mesure des expositions aux pesticides.**

Méthodes

La cohorte PHYTONER

La cohorte PHYTONER a été constituée en 1997-1998 par l'inclusion de 748 ouvriers exposés directement ou indirectement aux pesticides en viticulture et de 181 ouvriers n'ayant jamais été exposés aux pesticides viticoles, soit un total de 929 travailleurs, identifiés à partir des listes d'affiliés à la Mutualité Sociale Agricole de la Gironde. Ils ont été revus en 2001-2003 puis en 2010-2012. Lors de chacune des phases de l'étude, un enquêteur-psychologue a relevé à l'aide de tests et de questionnaires validés l'ensemble des informations permettant d'évaluer les performances neuro-comportementales des ouvriers : mémoire, attention, capacité de concentration..., ainsi que le détail des expositions professionnelles aux pesticides au cours de la vie, et de diverses covariables (existence d'une dépression, prise de certains médicaments, consommation d'alcool, exposition à des toxiques, mais aussi niveau d'études, âge, sexe, habitudes de vie, ...).

Identification des matières actives

La matrice PESTIMAT a été élaborée dès le début des années 2000 dans l'objectif de reconstituer les expositions des utilisateurs agricoles aux pesticides en France depuis 1950. Elle s'appuie sur des données issues de diverses sources (données du Ministère de l'Agriculture sur l'homologation des substances, index phytosanitaires de l'ACTA, avertissements agricoles des SRPV, données d'un panel d'agriculteurs transmises par l'UIPP, calendriers de traitement tenus par les agriculteurs, questionnaires dirigés pour les années anciennes) qui ont été exploitées par culture et par année pour chaque matière active. A partir des informations recueillies, la matrice attribue au sein d'une culture pour une matière active donnée et pour chaque année la proportion d'agriculteurs l'ayant utilisée, le nombre de traitements annuels et la dose par hectare. A partir des données de la matrice, il est alors possible de calculer des index cumulés d'exposition pour les participants des études épidémiologiques, sur la base de leur calendrier professionnel et de l'historique des cultures qu'ils ont traitées ou au contact desquelles ils ont travaillé. Cette méthode a été appliquée pour caractériser l'exposition des individus de la cohorte PHYTONER à 34 insecticides organophosphorés utilisés en viticulture entre 1950 et 2010.

Détermination des niveaux d'exposition

Le programme PESTEXPO fournit des algorithmes décrivant les expositions aux pesticides en conditions réelles dans les principaux contextes agricoles français. Au cours de journées de traitement par des pesticides ou lors de phases de ré-entrée, des observations détaillées ont été réalisées auprès de travailleurs agricoles volontaires. La contamination externe a été appréciée selon des techniques validées pour des pesticides « traceurs » (folpel et dithiocarbamates en vignes) au cours des différentes phases de travail (préparation des bouillies, application, nettoyage du matériel, ré-entrée, vendanges). Les niveaux de contamination lors de ces tâches ont pu être déterminés et les paramètres influençant ces niveaux ont été identifiés (matériel utilisé, caractéristiques des vignes, caractéristiques de l'exploitation, données sur l'utilisateur). A partir des informations recueillies dans les études épidémiologiques, les algorithmes attribuent à chaque individu, en fonction des phases de travail réalisées et de leurs caractéristiques, des niveaux d'exposition, qui sont sommés au cours de la vie pour obtenir des scores cumulés. Dans le cadre de la cohorte PHYTONER, le programme PESTEXPO a été utilisé afin de déterminer l'intensité d'exposition aux 34 insecticides organophosphorés utilisés sur la vigne entre 1950 et 2010.

Principaux résultats obtenus et applications envisageables, lien au Plan Ecophyto

Exposition aux organophosphorés au sein de la cohorte PHYTONER

Sur la période 1950-2003, la matrice PESTIMAT a permis d'identifier un total de 72 matières actives organophosphorées dont 47 préconisées comme insecticides sur vigne. Parmi celles-ci, 22 matières actives présentaient une probabilité d'utilisation non nulle au cours de la période d'activité professionnelle des sujets de PHYTONER. Les probabilités d'utilisation les plus élevées concernaient le parathion (>50% dans les années 1970), le fénithrothion, le quinalphos et le chlorpyrifos (>20% après 1980). L'estimation de la fréquence d'utilisation est comprise entre 1 et 3 passages selon les années. Les doses à l'hectare variaient entre 0,2 et 1,25 kg en fonction des matières actives, et la concentration des spécialités commerciales entre 7,5 et 50%. L'intensité d'exposition calculée pour chaque tâche a été modulée pour chaque individu en fonction de divers paramètres : niveau d'études, port de gants à la préparation, hauteur des vignes, type de matériel. Les scores cumulés les plus élevés ont été obtenus pour le parathion, le malathion, la phosalone, le quinalphos, le diéthion, le fenitrothion, l'azinphos, le methidathion, le chlorpyrifos, le demeton et le mevinphos. Au total, 430 personnes de la cohorte ont été exposées à au moins l'une de ces substances.

Lien entre exposition et performances cognitives

L'exposition aux organophosphorés est associée à une baisse significative des performances cognitives, de manière plus marquée pour les tests explorant la mémoire de travail visuelle et la vitesse de traitement de l'information, même en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. Les niveaux de risque varient en fonction des matières actives et apparaissent plus marqués pour le mevinphos. L'exclusion des personnes ayant été exposées récemment, et de celles ayant déclaré une intoxication aiguë par un pesticide au cours de leur vie ne modifie pas ce résultat. Aucune relation dose-effet claire entre les scores cumulés des différentes matières actives et les baisses de performances aux différents scores n'a été identifiée.

Perspectives et conclusions

Du point de vue de l'exposition, ce travail a montré la faisabilité d'une approche s'attachant à établir des scores d'exposition à des molécules spécifiques, en s'appuyant sur des sources d'information multiples, ne dépendant pas de la mémoire des sujets interrogés. La mise en œuvre d'une matrice culture/exposition couplée à des études de terrain a permis de sélectionner les matières actives pour lesquelles les expositions cumulées au cours de la vie étaient les plus élevées et de mieux cibler les analyses en lien avec les données de santé. Du point de vue de la santé, notre étude a confirmé le risque d'abaissement des performances cognitives pour les personnes exposées aux organophosphorés, tout en mettant en lumière des différences en fonction des matières actives. Les risques les plus importants sont associés au mévinphos. Celui-ci a été utilisé sur blé, maïs, légumes, vigne et arbres fruitiers à partir de la fin des années 1950 et jusqu'à son retrait en 2003. Même si la plupart des organophosphorés ont été aujourd'hui retirés du marché, les effets potentiels sur la santé des utilisateurs sont susceptibles de se produire encore dans les années à venir. Par ailleurs, certaines molécules restent autorisées comme le choryprifos ou le diméthoate. Grâce aux outils développés, il sera possible d'étudier le rôle d'autres molécules que les organophosphorés dans la survenue de troubles cognitifs. Par ailleurs, ces mêmes outils seront utilisés pour étudier d'autres effets sur la santé, et notamment la survenue de cancer dans l'étude AGRICAN.

Références bibliographiques

- Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim B, MD, Fabrigoule C, Dartigues J F, Schwall S, Drevet JP, Salamon R, Brochard P. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French PHYTONER study. *Environ Health Perspect* 2001; 109:839-44
- Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16: 115-24.
- Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, Malas JP. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg*. 2009;53:69-81.
- Leon ME, Beane Freeman LE, Douwes J, Hoppin JA, Kromhout H, Lebailly P, Nordby KC, Schenker M, Schüz J, Waring SC, Alavanja MC, Annesi-Maesano I, Baldi I, Dalvie MA, Ferro G, Fervers B, Langseth H, London L, Lynch CF, McLaughlin J, Merchant JA, Pahwa P, Sigsgaard T, Stayner L, Wesseling C, Yoo KY, Zahm SH, Straif K, Blair A. AGRICOH: a consortium of agricultural cohorts. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:1341-57.
- Baldi I, Gruber A, Rondeau V, Lebailly P, Brochard P, Fabrigoule C. Neurobehavioral effects of long-term exposure to pesticides: results from the 4-year follow-up of the PHYTONER study. *Occup Environ Med*. 2011;68:108-15.
- Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Garrigou A, Canal-Raffin M, Raherison C, Brochard P, Baldi I. Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012 ; 60 :389-400.
- Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, Bouchart V, Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Canal-Raffin M, Garrigou A. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012; 22:593-600
- Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Gruber A, Lebailly P, Fabrigoule C, Baldi I. Cognitive Disorders and Occupational Exposure to Organophosphates: Results from the Phytoneer Study. *Am Journal Epidemiology* 2012 (in press).

Le projet PHYTONER a été soutenu depuis 1997 par des subventions du Ministère de l'Environnement, de la Mutualité Sociale Agricole (Caisse Centrale, Caisse de Gironde, Association de Médecine du Travail en Agriculture du Département de la Gironde), de l'Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de travail, du Conseil Régional d'Aquitaine, de l'Association Recherche et Partage, de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et de l'Agence Nationale de la Recherche.