

# *Troubles cognitifs et exposition chronique aux organophosphorés en viticulture*

Audrey Blanc-Lapierre, Ghislaine Bouvier, Anne Gruber, Pierre Lebailly, Colette Fabrigoule, Isabelle Baldi

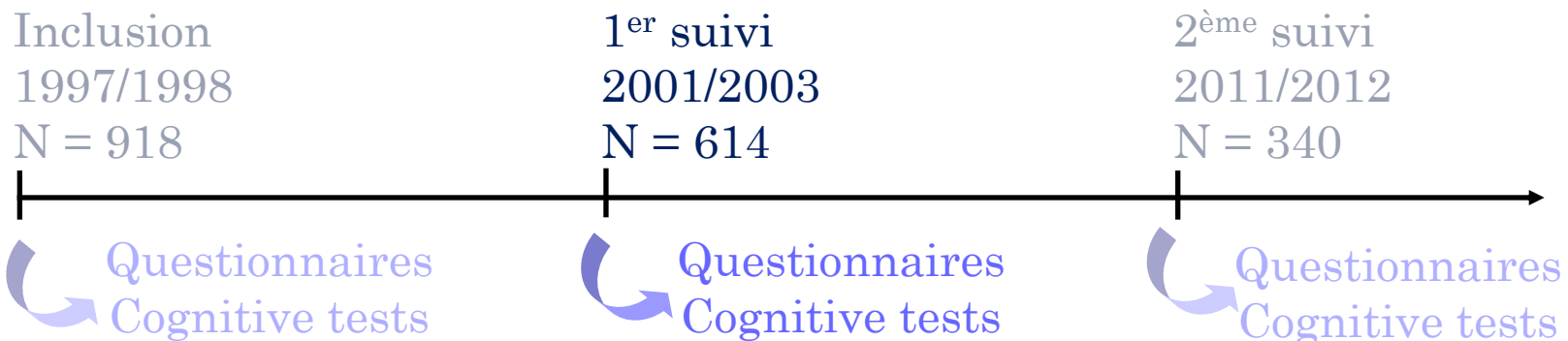
Equipe Santé Environnement, INSERM U 897, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED)

# Introduction

- ✓ Organophosphorés (OPs) :
  - Effets neurotoxiques après une intoxication aux OPs (inhibition de l'AChE ou de la NTE) connus
  - Effets neurologiques (maladies neurodégénératives, troubles cognitifs et psychiatriques) à long terme sans intoxication préalable encore controversés
- ✓ Difficultés méthodologiques dans la mesure d'exposition chronique :
  - Pas de traçabilité des utilisations
  - Marqueurs biologiques inadaptés
  - Auto déclaration soumise à un biais de mémorisation
- **OBJECTIF** : Analyser l'impact des expositions aux OPs sur les performances cognitives des ouvriers viticoles de la cohorte PHYTONER

# Cohorte PHYTONER (1997-2012)

- ✓ A l'inclusion, les sujets devaient être :
  - Affiliés depuis 20 ans ou plus à la Mutualité Sociale Agricole de Gironde, et employés au moins 1000 h/an
  - Avoir entre 40 et 55 ans
- ✓ Constitution des groupes *a priori* à partir des informations de la MSA :
  - Exposés : ouvriers viticoles
  - Non exposés : exploitation des forêts, scieries et coopératives agricoles



# Performances cognitives

## ✓ 5 tests validés :

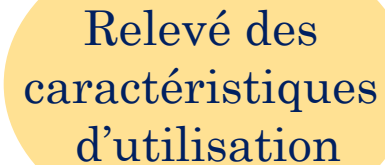
- Mini Mental Status Examination (échelle globale)
- Test de rétention visuelle de Benton (mémoire visuelle à court terme)
- Trail Making Test (vitesse de traitement de l'information)
- Test de Stroop (attention contrôlée)
- Wechsler Paired-associates Test (mémoire associative verbale)

## ✓ Définition de l'évènement

- Basses performances au suivi (< 1<sup>er</sup> quartile à l'inclusion) : oui/non

# Définition de l'exposition après expertise des questionnaires

- ✓ Calendrier professionnel détaillé
- ✓ Tâches effectuées par le sujet pour être considéré exposé :
  - **Traitement :**
    - Préparation de la bouillie
    - Application de pesticides
    - Réparation ou nettoyage de l'équipement
  - **Réentrée :**
    - Travaux réalisés au contact des végétaux traités



Relevé des caractéristiques d'utilisation



# Préparation



# Application



ADELI Bruxelles 12/2011

# Nettoyage



# Réentrée





# Paramètres d'exposition par matière active : PESTIMAT

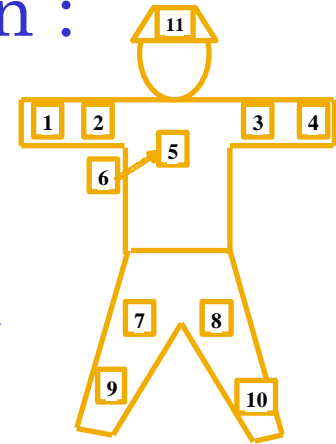
Objectif : Reconstituer l'utilisation des OPs à partir de 1950 en viticulture

		1966	1967	1968	1969
<b>Déméton</b>	<b>P (%)</b>	15	15	15	15
	<b>F</b>	1	1	1	1
	<b>I<sub>MA</sub> (kg/ha)</b>	0,25	0,25	0,25	0,25
<b>Parathion</b>	<b>P (%)</b>	29	29	31	31
	<b>F</b>	3	2	2	2
	<b>I<sub>MA</sub> (kg/ha)</b>	0,35	0,35	0,35	0,35

- ✓ **Probabilité (P)** : Proportion de viticulteurs ayant utilisé la matière active une année donnée
- ✓ **Fréquence (F)** : Nombre de traitements avec la matière active par an
- ✓ **Intensité (I<sub>MA</sub>)** : Dose d'application de la matière active à l'hectare (kg/ha)

# Estimation quantitative de l'exposition : PESTEXPO (2001-2003)

- ✓ Objectif : Modéliser la contamination externe aux pesticides en fonction des conditions réelles de travail en milieu viticole
- Estimation des niveaux de contamination cutanée journaliers lors des différentes tâches
- En fonction des caractéristiques faisant significativement varier ces niveaux pour les tâches de traitement :
  - Niveau d'études
  - caractéristiques des vignes
  - matériel de pulvérisation
  - port de gants (pour la préparation uniquement)





# VARIABLES D'EXPOSITION

- ✓ Exposition à un OP donné (oui/non) :
  - Réalisation de tâches de traitement ou de réentrée
  - A une période où l'OP a été potentiellement utilisé sur vigne en Aquitaine
  
- ✓ Score d'exposition cumulée (en mg d'OP) :
  - Somme des scores annuels définis ainsi :  
Probabilité x Fréquence x Intensité<sub>MA/sujet</sub>

# Résultats: caractéristiques des sujets de PHYTONER

- ✓ **Caractéristiques des participants (N=614)**
  - Moyenne d'âge : 55 ans
  - 79 % d'hommes
  - 54 % ayant validé le niveau primaire
- ✓ **Sujets exposés (N=443)**
  - Traitement : N=336, réentrée : N=414
  - Durée d'exposition moyenne : 31 ans
  - 41% lors des 3 derniers mois
- ✓ **Exposition**
  - 34 OPs potentiellement utilisés
  - 11 OPs retenus pour l'analyse : **azinphos, chlorpyrifos, déméton, diéthion, fénitrothion, malathion, méthidathion, mévinphos, parathion, phosalone and quinalphos.**
  - Expositions cumulées : médianes de 27 à 271 mg, maximales de 75 à 865 mg selon l'OP.

# OR\* de basse performance au suivi chez les exposés par rapport aux non exposés

OP	N exposés	MMSE	BVRT	TMT A	WPT	STg
Azinphos, diéthion, malathion, mévinphos et parathion	438	2,4	9,2	3,1	2,3	2,3
Chlorpyriphos	403	1,9	4,7	2,5	1,7 <sup>NS</sup>	1,6 <sup>NS</sup>
Déméton	436	2,5	9,4	3,2	2,1	2,3
Fénitrothion	429	2,1	6,3	2,3	1,9	2,2
Méthidathion	433	2,3	5,8	2,1 <sup>NS</sup>	1,9	2,3
Phosalone	434	2,2	7,0	2,3	2,1	2,2
Quinalphos	395	2,0	5,3	2,5	1,5 <sup>NS</sup>	1,4 <sup>NS</sup>

NS :  $p > 0,05$

\*ajustés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études, et sur la nationalité ou les médicaments psychotropes pour certains tests

# OR de basse performance au suivi pour une augmentation de 50 mg de l'exposition cumulée

OP	MMSE	BVRT	TMT A	WPT	STg
azinphos	1,09	1,35*	1,40*	1,07	1,10
chlorpyriphos	1,30	1,49*	1,57*	1,22	1,18
déméton	1,12	1,53*	1,61*	1,04	1,17
diéthion	1,19	1,32*	1,44*	1,12	1,12
fénitrothion	1,25*	1,32*	1,45*	1,17	1,12
malathion	1,06	1,19*	1,18*	1,05	1,05
méthidathion	1,20	1,53*	1,72*	1,14	1,15
▶ mévinphos	1,72	3,26*	3,03*	1,57	1,32
parathion	1,04	1,10*	1,09*	1,03	1,03
phosalone	1,17*	1,25*	1,31*	1,12	1,07
quinalphos	1,17	1,22*	1,30*	1,13	1,12

\*p<0,05 (analyse multivariée)

# Discussion: Forces et limites

## ✓ Population

- + Large échantillon
- + Schéma d'étude prospectif
- + Salariés agricoles (population difficile d'accès)
- Biais de participation

## ✓ Mesure de l'exposition

- + Expositions spécifiques aux matières actives OPs
- + Biais de mémorisation limité par l'utilisation de la matrice
- + Prise en compte de l'exposition indirecte
- + Classement des sujets selon l'exposition cumulée
- Corrélations entre les expositions aux OPs
- Co-expositions (autres pesticides, solvants)



# Conclusion

- ✓ Troubles cognitifs mis en évidence chez les ouvriers viticoles en lien avec une exposition chronique aux OPs, plus marqués
  - Avec le mévinphos
  - Pour un test de mémoire visuelle et de vitesse de traitement de l'information
  
- ✓ Au sein d'une même famille, les effets peuvent varier d'une molécule à l'autre
  - Différences d'absorption cutanée
  - Différences dans les mécanismes d'actions (inhibition des AChE ou autres mécanismes tel que le stress oxydatif)
  
- Nécessité de mesures d'expositions spécifiques et intégrant les notions d'intensité et de fréquence dans les études sur les effets chroniques des pesticides



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION !**

15

# Risques de détérioration importante des performances entre l'inclusion et le suivi

## ✓ Exposés vs Non exposés :

- Risques globalement légèrement augmentés (OR ajustés\* de 1,01 à 1,60)
- Non significativement, à part pour le déméton et le fénitrothion

(\*ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et le délai entre l'inclusion et le suivi)

# Discussion: perspectives

- ✓ 13 year follow-up of PHYTONER (2010-2012)
  - More detailed exposure characteristics (ex: kind of re-entry tasks)
  - Possible occurrence of neuro-degenerative diseases
- ✓ Studying effects of other pesticide families

# Quantitative exposure assessment (PESTEXPO)

- ✓ Observation of operator, equipment and farm characteristics

<b>Tâche</b>	<b>R<sup>2</sup> (%)</b>	<b>Paramètres pris en compte dans les algorithmes</b>
<b>Mixing (N=55)</b>	20	Gloves wearing Vine height Educational level Spraying equipment
<b>Spraying (N=66)</b>	28	Vine height Educational level Spraying equipment
<b>Cleaning (N=40)</b>	16	Vine height Educational level Spraying equipment