

2012

Thèse n°1958

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Ecole doctorale Sociétés, Politique, Santé publique

Mention : Sociétés, Politique et Santé publique

Spécialité : Santé publique option EPIDEMIOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 novembre 2012

Par Audrey BLANC-LAPIERRE GREFF

Née le 07/07/1983 à Châtenay-Malabry

Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central

Données épidémiologiques en milieu agricole

Membres du Jury

M le Professeur Roger SALAMON	Président
M le Professeur Jean-Marc SOULAT	Rapporteur
M le Professeur Michel DRUET-CABANAC	Rapporteur
Mme Isabelle BALDI	Directeur de thèse

Remerciements

Avant de commencer la lecture de ce manuscrit, je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur le Professeur Jean-Marc Soulat et Monsieur le Professeur Michel Druet-Cabanac d'avoir accepté de juger cette thèse et d'en être les rapporteurs. Je recevrai vos commentaires avec la plus grande attention afin de bénéficier de votre expertise en Santé Travail et en Santé Publique.

Professeur Roger Salamon, c'est un grand honneur pour moi de vous avoir comme président du jury, je vous en remercie et espère être à la hauteur de l'enseignement « ispédien » auquel je dois ma formation de recherche en épidémiologie.

Isabelle, je te remercie sincèrement pour tout l'investissement que tu as consacré à cette thèse, qu'il serait difficile de résumer en quelques phrases ici.

Colette, je garde un bon souvenir de nos longues conversations enrichies par les nombreuses digressions qui sont venues agrémenter notre réflexion. Tu m'as fait découvrir les méandres de la cognition, et tu t'es toujours montrée disponible, et en particulier dans les moments critiques, je t'en remercie sincèrement.

Pierre Lebailly, je te remercie de m'avoir fait partager ton expérience concernant les expositions aux pesticides, et pour ta collaboration constructive et agréable lors des réunions téléphoniques PESTIMAT. Je remercie également Elodie Niez et Yannick Lecluse qui ont travaillé avec nous sur ce projet. Merci pour votre bonne humeur contagieuse qui s'entendait dans vos voix, il semble faire bon vivre à Caen ! J'en profite aussi pour remercier les nombreuses personnes qui ont contribué au projet PESTIMAT, à Caen, Limoges, Toulouse, Montpellier ou Bordeaux, et je pense en particulier à Clément Lavin-Cardo qui m'a initiée aux tableurs excel pointilleux de PESTIMAT.

Rodolphe Thiébaud, merci pour l'attention que tu as portée au bon déroulement de cette thèse, pour ton tact et tes encouragements dans ma recherche de post-doc.

Karen, j'ai été très heureuse de pouvoir compter sur tes compétences de biostatisticienne, et de bénéficier de ton aide pour répondre aux relecteurs de l'AJE. A deux bureaux du mien, tu

as vu à de nombreuses reprises ma tête apparaître dans l'encadrure de la porte, merci pour ces moments d'attention accordés à l'improviste, et pour ces discussions sur la vie Montréalaise.

Anne Gruber, un très grand merci pour ta délicatesse, ton écoute et ta gentillesse qui m'ont accompagnée tout au long de ces trois années.

Merci à Xavier, notre enquêteur psychologue à qui on aime bien parler !

Brice, ton arrivée dans le bureau 13 cette année a été un véritable réconfort pour moi, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien moral et tes conseils d'aîné. Nous avons partagé le même bureau, mais aussi nos joies et nos difficultés. Rappelle-toi de notre pari sur l'avenir ! J'espère qu'on pourra dire un jour que le numéro 13 porte bonheur !

Hélène, en souvenir de nos repas le midi avec Brice. Merci beaucoup pour tes conseils et tes encouragements.

Ghislaine, merci pour ces heures passées à relire l'article, à l'affût de la moindre coquille.

Je remercie toute l'équipe du LSTE, et en particulier Christel pour ta patience face à mon organisation douteuse, Cécile pour ton franc parler, Aude pour nos conversations trans-Atlantique, Dorothée, Sabine, Julie, Stéphane, Emilie et Ali.

Au moment de faire le bilan sur ces 3 années de thèses, où travail et vie privée s'entremêlent inévitablement, mes pensées vont naturellement vers certaines personnes.

A Anne Richard. Je regrette amèrement de ne pas avoir pu être à tes côtés dans tes derniers instants. J'ai pensé à toi, et j'ai admiré ton courage et ta sérénité dans ton combat contre la maladie. Je garde précieusement une image de toi pleine de vie.

A mes amis, cousins, beaux frères et (belle) soeurs avec qui j'ai partagé les joies et les doutes qui ont jalonné ces dernières années, à l'approche de la trentaine : mariages, naissances, thèses, achat d'appartement, déménagements, problèmes de santé, naturalisation et recherche d'emploi. Nous n'avons pas franchi les mêmes étapes, ni dans le même ordre, mais nous les avons vécues pleinement ensemble, dans un esprit d'entraide et de partage. Je garderai un très

bon souvenir de cette partie de mon existence et de ses moments insolites où se sont mêlés des enjeux de nature très diverse ! Merci Anne et Jeff, Gaëlle et Vincent (les belettes !), Camille et Xavier, Mamy et Andry, Marie et Edouard, Groody, Bénédicte, Anne, Drissa, Abou, Manu et Ségo, Pascale et Antoine, Edwige et Doud, Amélie et Damien, Alexandra et Guillaume, Achraf, Alicia, Noy, Gian Marco, Cha, Martin et Mélanie, Erwann et Aurélie, Matthieu et Virginie, Laure et Flo. J'espère que nos chemins continueront de se croiser, à Bordeaux, Paris, Londres ou Montréal.

A Allaoua, en souvenir de ces journées caniculaires cet été dans le cœur tumultueux de Bordeaux, durant lesquelles nous rédigeons chacun notre mémoire de thèse de part et d'autre de la rue Arnaud Miqueu, y subissant son remue-ménage quotidien, parfois de nature improbable !

A ma famille et ma belle-famille, pour votre soutien moral et votre compassion qui m'ont accompagnée tout au long de ces années. Merci d'avoir cru en nous, de nous avoir encouragés et d'avoir supporté patiemment les aléas de notre vie bohémienne.

A Clotilde, toi ma petite sœur qu'on a récupérée plusieurs fois à Bordeaux au milieu de tes hésitations entre Paris et Toulouse, entre le droit et le journalisme.

A toi mon Damien. Je ne serais pas parvenue au bout de ce travail sans toi, sans ton optimisme à toute épreuve, ta joie de vivre et tes encouragements. Nous avons tour à tour travaillé à distance à domicile, à Paris ou à Bordeaux, mais c'est toi qui t'es montré le plus à l'aise dans cet exercice durant ces deux dernières années consacrées à la création et au développement de l'activité de ta société. Plongés ensemble dans l'incertitude des projets à long terme où la satisfaction du travail accompli ne se récolte pas au quotidien, j'ai puisé ma force dans notre lien, mon courage dans le tien, et dans les petites joies de notre quotidien. J'espère pouvoir relever avec toi encore bien des défis, tout en profitant de ce que nous offre le moment présent. Tu avais raison mon « Petit Prince », rien de mieux que de s'endormir en regardant les étoiles par le velux ouvert sans avoir peur d'être réveillés le lendemain par la lumière du soleil....

Ce travail a été effectué au sein de :

L'Equipe Santé Environnement de l'Institut de Santé Public, d'Epidemiologie et de Développement (ISPED), Université Bordeaux Segalen, Centre INSERM U897-Epidemiologie-Biostatistique, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex.

L'étude PHYTONER a bénéficié du financement des partenaires suivants :

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

L'Agence Nationale de la Recherche

Le Conseil Régional d'Aquitaine

La Mutualité Sociale Agricole (Caisse Centrale et Caisse de la Gironde)

L'Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de Travail

L'Association Recherche et Partage

Le projet PESTIMAT a été financé par :

L'Institut National du Cancer (Cancéropôle du Grand Sud Ouest)

L'Agence Nationale de la Recherche

Je remercie *le Conseil Régional d'Aquitaine* auquel je dois le financement de ma dernière année de thèse.

« Emporte dans ta mémoire, pour le reste de ton existence, les choses positives qui ont surgi au milieu des difficultés. Elles seront une preuve de tes capacités et te redonneront confiance devant tous les obstacles. »

Paulo Coelho

Résumé

Compte-tenu de l'importance des populations exposées, les effets à long terme des pesticides sont un enjeu de santé publique majeur. Leur étude pose néanmoins des problèmes méthodologiques complexes. Notre objectif était de contribuer à la connaissance des effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central en explorant par une approche épidémiologique innovante le rôle des insecticides organophosphorés dans l'apparition de troubles cognitifs. Nous avons développé et utilisé deux outils de mesure de l'exposition (une matrice culture-exposition : PESTIMAT, et des algorithmes basés sur des études de terrain : PESTEXPO) afin d'estimer l'exposition à 34 insecticides organophosphorés utilisés en vigne, en considérant pour chaque individu l'ensemble des tâches viticoles exposant aux pesticides (préparation, application, nettoyage, réentrée) réalisées au cours de sa vie. Ces outils ont été appliqués dans le cadre du premier suivi (2001-2003) de la cohorte PHYTONER constituée en 1997 par l'inclusion de 925 affiliés à la Mutualité Sociale Agricole de Gironde. L'exposition aux organophosphorés définie par des index cumulés à l'aide de nos deux outils était associée à une baisse des performances cognitives, de manière plus marquée pour les tests explorant la mémoire de travail visuelle et la vitesse de traitement de l'information. Les niveaux de risque variaient en fonction des organophosphorés et étaient plus marqués pour le mévinphos. Cette thèse a confirmé le risque de troubles cognitifs chez les utilisateurs professionnels de pesticides et pose la question d'une évolution ultérieure vers une démence. Elle a également démontré la faisabilité et la pertinence d'une approche s'attachant à établir des scores d'exposition à des matières actives pesticides spécifiques pour en analyser les effets de santé.

Mots clés : Maladies du système nerveux central, troubles cognitifs, effets à long terme, exposition professionnelle, pesticides, organophosphorés, épidémiologie

Abstract

Title: Chronic Central Nervous System effects of pesticides: epidemiological data in farmers

Given the number of exposed persons, long term effects of pesticides are a foremost Public Health concern. However their study raises complex methodological issues. Our objective was to contribute to the knowledge of the pesticide chronic effects on the central nervous system by exploring the role of organophosphate insecticides in occurrence of cognitive disorders by an innovative epidemiological approach. Two exposure assessment tools were developed (a crop exposure matrix: PESTIMAT and algorithms based on field studies: PESTEXPO) to estimate the lifetime cumulative exposure to 34 organophosphate insecticides used in vineyards, taking into account pesticide exposure during tasks (mixing, spraying, cleaning, re-entry) performed by wine-growers. These tools were used in the framework of the first follow-up (2001-2003) of the PHYTONER cohort, initiated in 1997 by the enrollment of 925 workers affiliated to the farmer health insurance system in Gironde, France. Cumulative organophosphate exposure defined by an index using the two tools was associated with poor cognitive performances, particularly for tests exploring the visual working memory and the processing speed. Risk level varied depending on the organophosphate, and was more pronounced for mevinphos. This thesis supports the hypothesis that cognitive impairment may be associated with pesticide occupational use and raises the question of a further evolution towards dementia. It also demonstrated the feasibility and the relevance of an approach based on chemical specific exposure scores to analyze health effects.

Keywords: Central nervous system diseases, cognitive disorders, long term effects, occupational exposure, pesticides, organophosphates, epidemiology.

Table des matières

Remerciements	3
Résumé	8
Abstract	9
Table des illustrations.....	15
Tableaux	15
Figures	17
Annexes	19
Abréviations et acronymes	21
Introduction	23
Contexte	24
Pesticides	24
Définition	24
Réglementation concernant la mise sur le marché et l'utilisation des pesticides.....	25
Evaluation de la neurotoxicité des pesticides pour l'homologation.....	28
Historique des utilisations	29
L'agriculture française	30
Contexte agricole français	30
Utilisation des pesticides en France	32
Santé des travailleurs agricoles	35
Contexte général.....	35
Maladies professionnelles	36
Surveillance des incidents liés à l'utilisation des pesticides	37
Troubles du système nerveux central et facteurs associés	38
Troubles cognitifs.....	38
Maladies neuro-dégénératives.....	40
Etat des connaissances	45

Neurotoxicité des pesticides	45
Les familles de pesticides neurotoxiques	46
Mécanismes toxiques des pesticides impliqués dans les troubles chroniques du système nerveux central	50
Données épidémiologiques sur les effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central	53
Troubles neuro-comportementaux	53
Maladies neuro-dégénératives	56
Troubles psychiatriques et exposition aux pesticides	63
Conclusion	65
Evaluation de l'exposition chronique aux pesticides en milieu agricole	67
Intitulés d'emploi	67
Reconstitution de la nature des expositions	67
Matrices culture-exposition / emploi-exposition s'intéressant à l'exposition aux pesticides	69
Quantification de l'exposition	72
Objectifs	78
Méthodes	79
Population d'étude : cohorte PHYTONER	79
Recueil de l'information	80
Questionnaires	80
Tests cognitifs	81
Outils de mesure d'exposition	83
Matrice culture-exposition PESTIMAT	83
Enquêtes de terrain PESTEXPO	95
Mesure de l'exposition aux OP dans PHYTONER	97
Niveaux de contaminations journaliers à une matière active organophosphorée	97
Scores d'exposition annuelle aux organophosphorés	98

Score d'exposition vie-entière aux organophosphorés.....	99
Autres paramètres d'exposition.....	99
Mesure de la performance cognitive	100
Scores aux tests cognitifs	100
Définition des variables dépendantes.....	100
Facteurs de confusion potentiels	101
Analyse statistique.....	102
Construction des algorithmes de PESTEXPO	102
Sélection des matières actives en vue du croisement avec les données de santé:	102
Croisement de l'exposition avec les paramètres de santé	103
Résultats	105
Matrice PESTIMAT	105
Dénombrement des matières actives	105
Table vigne / organophosphorés de la matrice PESTIMAT	106
Etude PESTEXPO.....	110
Niveaux de contamination journaliers.....	110
Construction des algorithmes d'exposition	111
Caractéristiques de la population d'étude de PHYTONER	115
Effectifs	115
Comparaison des caractéristiques des participants et des non participants au suivi.....	117
Comparaison des caractéristiques socio-démographiques et liées à la santé en fonction de l'exposition.....	117
Description de l'exposition aux pesticides.....	119
Exposition lors des tâches de traitement	119
Exposition aiguë.....	120
Exposition récente	121
Exposition cumulée aux organophosphorés des ouvriers viticoles.....	121
Performances cognitives	124

Taux de participation et performances aux tests	124
Facteurs associés aux performances cognitives	124
Lien entre performances cognitives et exposition aux organophosphorés : analyses multivariées	126
Performances cognitives au suivi et exposition aux OPs	126
Analyse longitudinale : évolution des performances cognitives au cours du suivi en fonction de l'exposition aux organophosphorés.....	137
Discussion	140
Principaux résultats	140
Estimation de l'exposition.....	140
Performances cognitives et exposition aux pesticides	141
Forces et Limites	142
Population.....	142
Tests cognitifs	143
Facteurs de confusion.....	143
Estimation de l'exposition aux organophosphorés.....	144
Validité externe	151
Exposition aux organophosphorés	151
Troubles cognitifs et exposition aux organophosphorés	158
Données de toxicité	167
Perspectives.....	169
Implications.....	170
Epidémiologie	170
Réglementation concernant la mise sur le marché et l'utilisation des pesticides.....	171
Santé Publique.....	173
Conclusion.....	175
Listes des publications et communications en rapport avec la thématique du travail de thèse	176

Publications	176
Cognitive Disorders and Occupational Exposure to Organophosphates: Results from the PHYTONER Study.	176
Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques.	176
Levels and determinants of pesticide exposure of workers involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO study.	176
Communications orales	177
V ^{ème} congrès international d'Epidémiologie ADEL/EPITER, Bruxelles, 12-14 septembre 2012	177
Regards croisés des doctorants de l'ED SP2, Bordeaux, 14-15 juin 2012.....	178
2 nd International Congress on Environmental Health (ICEH 2012), Lisbonne, 29 Mai-1er juin 2012.....	179
Rencontres scientifiques de l'ANSES, Paris, 30 mai 2012.....	181
Colloque Neurotoxicologie comportementale et Toxicologie sensorielle de l'Association pour la REcherche en Toxicologie (ARET 2012), Paris, 7 juin 2012.....	183
1 ^{er} colloque Santé-Environnement Santé-Travail de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR), Paris, 9-11 décembre 2009	186
Bibliographie.....	188
Annexes	210

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1- Pesticides classés cancérogènes certain (Groupe 1), possible (Groupe 2A) ou probable (Groupe 2B) pour l'homme par le CIRC	35
Tableau 2- Tiers facteurs potentiels pouvant intervenir dans la relation entre les performances aux tests cognitifs et l'exposition à un neurotoxique (Critères de Santé Environnementale 223).....	40
Tableau 3- Etudes épidémiologiques sur le lien entre pesticides et troubles du SNC ayant utilisé des indicateurs d'exposition cumulée.....	77
Tableau 4- Informations et sources de données de PESTIMAT (1950-2011).....	87
Tableau 5- Principales familles de pesticides (ou groupes chimiques), PESTIMAT 2012	91
Tableau 6- Nombre de matières actives par culture et par type de sources sur l'ensemble de la période 1950-2009, PESTIMAT, France.	105
Tableau 7- Organophosphorés utilisés en viticulture en Aquitaine depuis 1950 : paramètres de la matrice culture / exposition PESTIMAT.....	109
Tableau 8- Niveaux de contamination cutanée journaliers des opérateurs utilisant un pulvérisateur à dos, PESTEXPO 2001-2004 (N=4).....	110
Tableau 9- Niveaux journaliers de contamination cutanée en fonction des caractéristiques d'exposition des sujets lors des trois tâches de traitement, PESTEXPO 2001-2003 (N=67).	112
Tableau 10- Modèles multivariés testant le lien entre l'intensité de l'exposition et les déterminants d'exposition lors de la préparation et de l'application des traitements et au cours du nettoyage du matériel, PESTEXPO 2001-2003 (N=67).	113
Tableau 11- Principales caractéristiques des sujets participants au suivi en fonction de l'exposition aux pesticides, PHYTONER 1997-2003 (N = 614).....	118
Tableau 12- Caractéristiques d'exposition lors des traitements, PHYTONER 1997-2003 (N=323 correspondant à 8 690 personnes-années).	120
Tableau 13- Associations entre les performances cognitives et les facteurs de confusion potentiels, PHYTONER 1997-2003 (N=614).....	125
Tableau 14- ORs de performances cognitives basses en fonction des expositions à chaque organophosphoré, PHYTONER 1997-2003 (N=609).....	127

Tableau 15- ORs de basse performance aux tests cognitifs chez les sujets exposés par rapport aux non exposés aux OPs* en prenant l'âge en quartiles et le niveau d'études en trois classes PHYTONER, France, 1997-2003 (N=614).....	128
Tableau 16- Associations entre performances basses aux tests cognitifs et variables d'ajustement chez les sujets exposés au mévinphos, au parathion, à l'azinphos, au malathion et/ou au diéthion par rapport aux non-exposés, PHYTONER 1997-2003 (N=614).	129
Tableau 17- ORs de basse performance cognitive associés à une augmentation de l'exposition cumulée de 50 mg pour chaque organophosphoré, PHYTONER 1997-2003 (N=601).....	132
Tableau 18- ORs de basse performance cognitive aux tests cognitifs pour une augmentation d'une déviation standard de l'exposition cumulée à un organophosphoré. PHYTONER, France, 1997-2003 (N=601).	133
Tableau 19- ORs de diminution importante des performances cognitives après 5 ans chez les sujets exposés à un organophosphoré par rapport aux sujets non exposés, N=601, PHYTONER 1952-2003.	138
Tableau 20- ORs de diminution importante des performances cognitives après 5 ans associés à une augmentation de l'exposition cumulée de 50 mg de matière active organophosphorée, PHYTONER 1952-2003 (N=601).	139
Tableau 21- Poids affectés en fonction des tâches et des caractéristiques d'exposition aux pesticides dans l'Agricultural Health Study, la matrice de London et al. et l'étude de Monge et al.	154
Tableau 22- Estimation des niveaux de contamination journalière aux organophosphorés lors des tâches de traitements et de réentrée en milieu agricole.....	157
Tableau 23- Résultats des études sur les effets cognitifs d'une exposition professionnelle à des doses modérées de pesticides chez des adultes en fonction des types d'exposition.	163
Tableau 24- Organophosphorés concernés dans les études sur leurs effets cognitifs.....	165
Tableau 25- Nombre d'études sur les effets d'une exposition chronique pesticides ayant administré le TMT A ou le BVRT, et ayant observé des déficits.	167

Figures

Figure 1- Termes désignant des produits pesticides selon leur usage.....	25
Figure 2- Nombre d'exploitations par culture aux recensements agricoles de 1970 à 2010. ..	31
Figure 3- Surfaces agricoles utiles des principales cultures en France entre 1970 et 2010.	31
Figure 4- Evolution des tonnages de substances actives pesticides vendues en France entre 1971 et 2001, globalement et par type d'utilisation (données UIPP).....	33
Figure 5- Tonnages des substances actives vendues en France entre 1990 et 2010, globalement et selon la nature des produits (données UIPP).	33
Figure 6- Dénombrement des études épidémiologiques associant positivement ou négativement les pesticides à des effets neurologiques chroniques en fonction de l'effet de santé étudié.....	55
Figure 7- Algorithme développé dans le cadre de l'AHS par Dosemeci et al.	75
Figure 8- PESTIMAT : matrice contexte agricole / exposition aux pesticides reconstituant l'historique d'utilisation des pesticides en France depuis 1950.....	84
Figure 9- Nombre d'exploitations par culture et par région aux recensements agricoles de 1955 et 2000, France.	86
Figure 10 – Emplacement des patchs et surface de chaque zone utilisée pour l'extrapolation à l'ensemble du corps, PESTEXPO 2001-2003.....	96
Figure 11- Nombre de matières actives par année et par culture. PESTIMAT, France.....	106
Figure 12- Structures chimiques des organophosphorés, de l'ampropylfos et du fosétyl-aluminium.....	107
Figure 13- Niveaux journaliers de contamination cutanée lors de la réalisation des tâches de traitement ou de réentrée, PESTEXPO 2001-2004 (N=88).	110
Figure 14- Schéma d'étude de la cohorte PHYTONER, Gironde, 1997-2011.	116
Figure 15- Nombre de sujets exposés lors des traitements ou des réentrées par année, PHYTONER 1997-2003 (N = 323).	119
Figure 16- Distribution des scores d'exposition cumulée (entre 1952 et 2003) aux organophosphorés retenus, prenant en compte les tâches de traitements et de réentrée, PHYTONER 1997-2003 (N=430).	122
Figure 17- Regroupement des matières actives en fonction des corrélations entre les scores d'exposition cumulée, PHYTONER 1997-2003 (N=430).	123
Figure 18- ORs de basse performance cognitive chez les sujets exposés à l'azinphos, au diéthion, au malathion, au mévinphos et/ou au parathion : Basse performance définie à partir	

du dernier décile ou du dernier quartile de la distribution, PHYTONER 1997-2003 (N=614).	130
Figure 19- Risques de performance basse au BVRT et au TMT A pour une augmentation de 50 mg de l'exposition cumulée au mévinphos, globalement et dans les analyses restreintes aux personnes ayant été intoxiquées par des pesticides, et à celles ayant été récemment exposées, PHYTONER 1997-2003.	134
Figure 20- ORs de basse performance cognitive en fonction des quartiles de l'exposition cumulée au mévinphos, PHYTONER 1997-2003 (N=601).	136

Annexes

Annexe 1- Extrait de la directive du conseil 91/414/CEE concernant la mise sur le marché des produits phytosanitaires.....	211
Annexe 2- Tableaux des maladies professionnelles du régime agricole concernant les pesticides et des troubles neurologiques (source : INRS).....	218
Annexe 3- Principaux tests cognitifs utilisés pour évaluer les performances cognitives en lien avec une exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques en milieu professionnel.	219
Annexe 4- Etudes sur exposition aux pesticides et troubles cognitifs / psychologiques en fonction du sens de l'association, de sa significativité et du schéma d'études.	220
Annexe 5- Etudes sur exposition aux pesticides et maladies neuro-dégénératives en fonction du sens de l'association, de sa significativité et du schéma d'études.	221
Annexe 6- Matrices culture-exposition portant sur l'exposition aux pesticides	222
Annexe 7- Matrices emploi-exposition concernant l'exposition aux pesticides.....	224
Annexe 8- Questionnaire à l'inclusion, PHYTONER, 1997-1998.	227
Annexe 9- Questionnaire du suivi à 4 ans, PHYTONER, 2001-2003.	234
Annexe 10– Stades phénologiques et ravageurs de la vigne.....	239
Annexe 11- Principales opérations effectuées sur la vigne au cours d'une saison (en dehors des traitements) et couramment appelées les « petites façons »	240
Annexe 12- Extrait d'un avertissement agricole du Service de la Protection des Végétaux d'Aquitaine en 1986.	241
Annexe 13- Description des caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de leur participation au suivi, PHYTONER 1997/98 (N=918).....	242
Annexe 14- Liste des matières actives organophosphorées utilisées sur culture en France selon les sources de PESTIMAT, 1950-2006.....	243
Annexe 15- Matières actives organophosphorées homologuées en vigne à partir de 1950 – regroupement des matières actives sous des entités communes, PESTIMAT	247
Annexe 16- Représentation des probabilités annuelles d'utilisation de 11 matières actives organophosphorées entre 1950 et 2005, PESTIMAT.	248
Annexe 17- Nombre de produits pesticides référencés par année pour l'usage vigne dans lesquels un organophosphoré est associé à une matière active d'une autre famille chimique de pesticides.	249

Annexe 18- Distribution des scores d'exposition cumulée aux 22 matières actives organophosphorées les plus utilisées chez les sujets de PHYTONER exposés lors des traitements ou des réentrées entre 1952 et 2003, PHYTONER 1997-2003 (N=430)	250
Annexe 19- Corrélations entre les scores d'exposition cumulée aux 11 organophosphorés sélectionnés, PHYTONER 1997-2003.....	251
Annexe 20- Distributions des scores de performances au suivi et des différences entre les scores à l'inclusion et au suivi, et valeurs seuils, PHYTONER 1997-2003 (N=625).....	252
Annexe 21- Etudes épidémiologiques sur le lien entre performances cognitives et exposition professionnelle à des doses modérées de pesticides chez l'adulte : population d'étude et résultats.....	253
Annexe 22- Etudes épidémiologiques sur le lien entre performances cognitives et exposition professionnelle à des doses modérées de pesticides chez l'adulte : caractéristiques et indicateur d'exposition chronique.....	256
Annexe 23- Publications	260

Abréviations et acronymes

ACTA : Association de Coordination Technique Agricole

AENTB : Adult Environmental Neurobehavioral Test Battery

AHS : Agricultural Health Study

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BARS : Behavioral Assessment and Research System

BVRT : Benton Visual Retention Test

CAS : Chemical Abstracts Service

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression scale

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

DES : Dose Sans Effet

DIVE : DIrection du Végétal et de l'Environnement

DJA : Dose Journalière Admissible

DL50 : Dose Létale médiane

Elfe : Etude longitudinale depuis l'enfance

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

EUROPOEM : European Predictive Operator Exposure Model

GRECAN : Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer

IC : Intervalle de confiance

IFT : Indicateur de Fréquence de Traitement

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

IOMC : Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals

IPCS : International Program on Chemical Safety

ITV : Institut Technique de la Vigne et du vin

MMSE : Mini Mental Status Examination

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6 tétrahydropyridine

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NCTB : Neurobehavioural Core Test Battery

NES : Neurobehavioral Evaluation System

NODU : NOmbre de Doses Unités

OAEL : Observed Adverse Effect Level

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OP : Organophosphoré
OR : Odds Ratio
PA : Personne année
PEHD : Pesticide Exposure Handlers Database
q1 : 1^{er} quartile
q3 : 3^{ème} quartile
RFD : Résidus Foliaires Délogeables
RR : Risque Relatif
SAU : Surface Agricole Utile
SD : Standard Deviation
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SNC : Système Nerveux Central
ST : Stroop Test
TMT A : Trail-Making Test Part A
UIPP : Union de l'Industrie pour la Protection des Plantes
WPAT : Wechsler Paired-associated

Introduction

A l'issue de la seconde guerre mondiale, l'essor de l'industrie pétrochimique, et notamment l'apparition de nouvelles techniques de synthèse, a permis le développement d'un grand nombre de molécules. A ce jour, environ un millier de matières actives pesticides, appartenant à une centaine de familles chimiques différentes, ont été homologuées à travers le monde, et commercialisées dans près de 10 000 produits différents. Avec environ 80 000 tonnes de pesticides agricoles vendus par an, la France se situe au 1^{er} rang européen et au 5^{ème} rang mondial des utilisateurs de pesticides, en volume, après les Etats-Unis, le Brésil, le Japon et la Chine. Bien que la population agricole soit passée de 6,2 millions d'actifs dans les années 50 à environ un million d'actifs permanents en 2010 en France (*source : AGRESTE, données des recensements agricoles, (1)*), elle représenterait encore en 2010 2,6 millions de personnes actives ou retraitées (*source : MSA*), et donc potentiellement exposés aux pesticides au cours de leur activité professionnelle présente ou passée.

Si les pesticides ont permis d'énormes progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires et dans la lutte anti-vectorielle, il est apparu dans les années 60 que ces produits pouvaient également représenter un danger pour l'environnement (2), et par la suite pour la santé humaine.

Les atteintes du système nerveux constituant, avec les cancers (3) et les troubles de la reproduction (4), un des trois axes de recherche majeurs concernant les effets sanitaires retardés des pesticides (5,6). L'hypothèse d'effets de ces substances sur le système nerveux, central ou périphérique, s'appuie à la fois sur des données toxicologiques (7), des observations cliniques (8) et des constats épidémiologiques (5), plus particulièrement lors d'expositions aiguës.

Les troubles neurologiques centraux suspectés être associés à une exposition chronique aux pesticides sont les maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et sclérose latérale amyotrophique), les troubles neuro-comportementaux et certains troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, anxiété, suicide).

Contexte

Pesticides

Définition

Le mot « pesticide » dérivé des termes latins « caedere » (tuer) et « pestis » (fléau), intégré à la langue anglaise dès les années 1940, puis à la langue française à la fin des années 1950, est un terme générique qui désigne les substances ou les préparations utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables (plantes, animaux, champignons, bactéries ...), et ce quel que soit son usage (agricole, domestique, urbain, de voirie ...).

D'un point de vue réglementaire, on distingue (Figure 1) :

- **les produits phytopharmaceutiques** (au sens de la Directive 91/414/CE, Annexe 1 (9)), fréquemment désignés en France par le terme "produits phytosanitaires", désignent « les substances actives ou les préparations contenant une ou plusieurs substances actives » utilisées principalement pour la protection des végétaux en agriculture. Ils incluent également les régulateurs de croissance ou les substances assurant la conservation des végétaux, produits non destinés à la lutte contre les nuisibles. Ils sont répartis classiquement en trois catégories principales en fonction de leur cible : les herbicides (contre les adventices), les fongicides (contre les moisissures et maladies des cultures) et les insecticides (contre les insectes). D'autres produits ayant une action sur les rongeurs (rodenticides), sur les escargots et les limaces (molluscicides), ou d'autres nuisibles entrent également dans cette catégorie.

- **les biocides** (définis dans la directive dite "biocides" 98/8/CE (10)) sont destinés à des applications non agricoles comme la conservation du bois, la désinfection ou la lutte anti-parasitaire, pour « détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, en prévenir l'action ou les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique ».

Les préparations ou spécialités commerciales associent plusieurs matières actives dans lesquelles des co-formulants sont fréquemment ajoutés afin d'améliorer leur efficacité, faciliter leur emploi, limiter l'exposition de l'utilisateur ou la dispersion dans l'environnement.

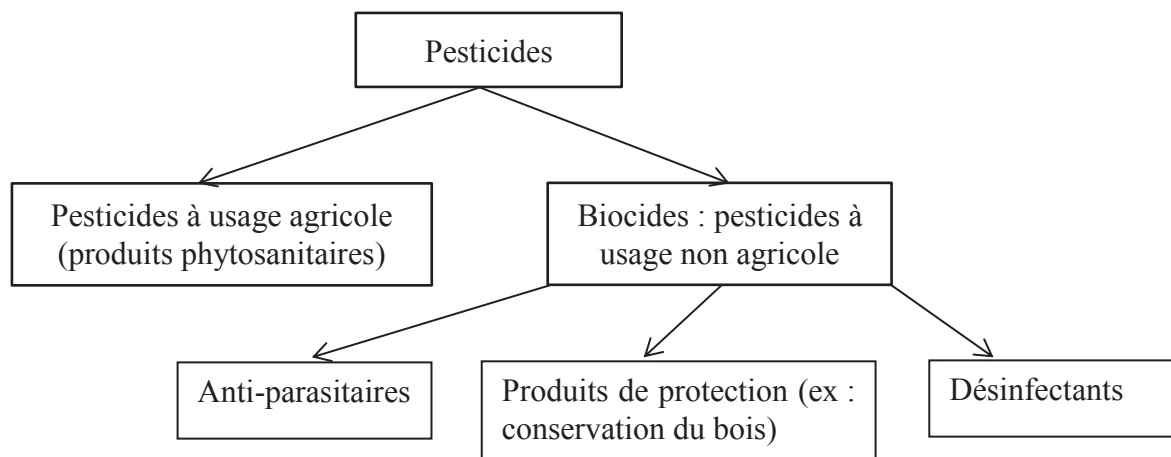


Figure 1- Termes désignant des produits pesticides selon leur usage

Réglementation concernant la mise sur le marché et l'utilisation des pesticides

Depuis 1943, la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques en France nécessite une autorisation délivrée par le ministère de l'agriculture (loi n° 525 du 2 novembre 1943). Bien qu'il y soit question de sécurité sanitaire des aliments, de sécurité des travailleurs et de protection de l'environnement, cette réglementation visait avant tout à garantir l'efficacité et la qualité des produits, et à organiser la distribution des pesticides. Des dispositions législatives et réglementaires sont venues compléter par la suite le cadre relatif à l'homologation des pesticides. La commercialisation, l'utilisation et le contrôle des produits phytopharmaceutiques est maintenant encadrée par la réglementation communautaire européenne. Mise en application en 1993, la directive 91/414/CEE est venue renforcer les critères d'évaluation toxicologiques en vue de l'homologation des nouvelles molécules, et programmer la réévaluation des anciennes. Soumis à une réglementation spécifique plus rigoureuse, les pesticides ne sont pas concernés par le règlement européen REACH, entré en vigueur en 2007, qui régit l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation de la plupart des substances chimiques. La réglementation européenne a évolué récemment, avec l'adoption en 2009 du règlement (CE) n° 1107/2009 (11) abrogeant la directive 91/414/CEE pour augmenter le niveau de protection de la santé humaine et animale et de l'environnement, mais également pour réduire les délais d'examen des dossiers et harmoniser les procédures d'homologation des produits afin d'en faciliter le commerce au sein de l'Union Européenne.

L'évaluation comporte deux étapes. La première étape, réalisée au niveau européen, porte sur les dangers et les risques liés aux substances actives entrant dans la composition des spécialités commerciales : caractérisation des propriétés physico-chimiques de la substance, essais de toxicité chez l'homme, détermination des limites maximales de résidus sur les végétaux, devenir et comportement de la substance dans l'environnement et toxicité pour la faune et la flore. Une substance active n'est approuvée que si elle n'est pas classée mutagène, cancérigène ou toxique pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B, et n'est pas considérée comme un perturbateur endocrinien. De plus, une substance active considérée comme un polluant organique persistant, ou comme persistant, bioaccumulable et toxique ou encore comme une substance très persistante et très bioaccumulable, ne peut être approuvée. Les synergistes (renforçant l'activité de la substance active), les phytoprotecteurs (réduisant l'effet phytotoxique du produit sur certaines plantes) et les coformulants qui entrent dans la composition de certaines préparations pesticides, ainsi que les adjuvants (préparations à base de coformulants destinées à être mélangées avec un pesticide) sont désormais soumis à une procédure d'approbation similaire à celle des substances actives.

La seconde étape, sous la responsabilité des états membres, concerne l'évaluation de l'efficacité, des risques sur la santé pour l'utilisateur, le travailleur agricole exposé après application et le consommateur et de l'impact environnemental dans les conditions d'application. Cette étape est réalisée au niveau de chacune des trois zones géographiques (Nord, Centre et Sud), la France se situant dans la zone Sud. L'autorisation est accordée par l'Etat membre sur le territoire duquel le produit est mis sur le marché, et précise la culture, la cible, les conditions d'emploi (dose à l'hectare et fréquence maximales, mode de traitement, équipement de protection) et le délai avant récolte. A l'issue de la procédure d'autorisation de mise sur le marché sont déterminées l'étiquetage, la classification toxicologique et les valeurs d'exposition limites. Le principe de reconnaissance mutuelle dont il est question dans ce règlement permet à la firme titulaire d'une autorisation de mettre le produit sur le marché d'un autre Etat membre dans la mesure où « les conditions agricoles, phytosanitaires et environnementales (y compris climatiques) sont comparables », c'est-à-dire appartenant à la même zone. L'approbation des substances actives et l'autorisation de mise sur le marché des produits phytosanitaires sont valables 10 ans. L'approbation peut être soumise à certaines conditions ou restrictions concernant par exemple la culture visée ou la catégorie d'utilisateurs.

L'homologation des produits phytosanitaires en France était entièrement prise en charge par la Direction Générale de l'Alimentation du Ministère en charge de l'Agriculture jusqu'en

2006 au sein de la commission d'étude de la toxicité des produits phytopharmaceutiques (« Comtox »). Depuis, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée par le ministre chargé de l'agriculture, après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (anciennement l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). La Direction des Produits Réglementés (DPR) de l'Anses (ex- Direction du Végétal et de l'Environnement de L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) évalue l'efficacité du produit sur les cultures concernées et le risque pour le consommateur, l'utilisateur et l'environnement dans les conditions normales d'utilisation et formule des recommandations pour l'utilisation des produits. Il est à noter cependant que l'évaluation du risque en milieu professionnel se base bien souvent sur des données recueillies par l'industrie, dans des conditions d'utilisation des pesticides et de protection de l'utilisateur qui ne tiennent pas compte de toutes les réalités de terrain. Les Services Régionaux de la Protection des Végétaux, rattachés aux Directions Régionales de l'Agriculture et de la Forêt, contrôlent l'utilisation et la commercialisation des produits phytosanitaires dans le cadre d'usages agricoles et non agricoles, et délivrent un agrément aux distributeurs, conseillers et prestataires de services qui en font usage.

La directive sur l'homologation de 2009 s'accompagne d'autres textes réglementaires (directive 2009/128/CE, directive 2009/127/CE et règlement (CE) n°1185/2009) définissant les actions pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable. Ces textes prévoient entre autre un renforcement de la traçabilité des produits pesticides au niveau des acteurs intervenant de la production à l'utilisation, la surveillance d'indicateurs d'impact (qui restent à déterminer) chez les populations concernées (utilisateurs, travailleurs agricoles ou personnes vivant dans les zones d'épandage de pesticides), et un contrôle renforcé des machines destinées à l'application des pesticides avant et après leur mise sur le marché (normes de construction, entretien). L'orientation politique européenne concernant l'utilisation durable des pesticides s'est traduite au niveau national par la mise en place du plan écophyto 2018. Afin de mesurer l'efficacité des mesures visant à réduire de moitié de l'usage des pesticides en dix ans, deux types d'indicateurs annuels d'utilisation des matières actives vont être suivis :

- l'intensité mesurée à travers le NOMBRE de Doses Unitaires (NODU : quantité commercialisée rapportée à la dose homologuée par culture et pondérée par la surface) de matière active, calculé au niveau national et pour toutes cultures confondues à partir des données de vente des distributeurs secondaires

- la fréquence de traitement mesurée à travers l'Indicateur de Fréquence de Traitement (IFT : rapport de la dose appliquée par hectare sur la dose homologuée) calculé au niveau régional et par culture à partir des enquêtes « pratiques culturales » menées par le service de la statistique agricole et de la prospective du Ministère de l'Agriculture à partir d'un échantillon de parcelles.

Afin de sécuriser l'utilisation des pesticides, un dispositif de « certificat individuel produits phytopharmaceutiques » (dénommé Certiphyto) s'applique depuis 2012 à tous les professionnels impliqués dans l'utilisation et la distribution des pesticides, y compris les exploitants agricoles et leur personnel. Ce certificat est délivré par validation des acquis académiques, ou à l'issue d'une formation adaptée ou d'une évaluation des connaissances sur les dangers et les risques sur la santé et l'environnement de l'utilisation des pesticides, la réglementation les concernant ainsi que les techniques permettant d'en limiter l'usage (application raisonnée et pratiques alternatives).

Evaluation de la neurotoxicité des pesticides pour l'homologation

L'évaluation des effets de santé (et donc en particulier de la neurotoxicité) d'une matière active pesticide repose sur la détermination d'une Dose Sans Effet observé (DSE), correspondant à la quantité maximale de substance dont l'absorption quotidienne ou unique n'entraîne aucun effet sur les animaux testés (rongeurs, chiens ou lapins). Les essais de neurotoxicité sont requis pour les substances actives dont le mécanisme d'action est lié à une interaction avec le système nerveux (ex : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) ou de structure chimique analogue à des composés neurotoxiques connus, ou si des observations réalisées dans le cadre des études de toxicité systémique à dose répétée indiquaient une neurotoxicité potentielle. Ils ne sont donc pas systématiques, et certaines actions toxiques sur le système nerveux par des mécanismes non identifiés peuvent ainsi ne pas être détectées. Lors des essais, la substance évaluée est administrée classiquement par voie orale à différentes doses à plusieurs groupes de rongeurs, de manière répétée sur une période de 28 jours, de 90 jours (étude subchronique) ou d'une année ou plus (étude chronique). Des troubles d'ordre neurologique ou du comportement sont recherchés lors des observations cliniques et fonctionnelles in vivo, ainsi que des lésions névro ou histopathologiques à partir des examens de coupes du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs périphériques des animaux sacrifiés. La DSE est exprimée en milligrammes de substance active par kilogramme de poids corporel de l'animal testé et par jour. Le niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur (OAEL) désigne la quantité maximale de substance à laquelle l'opérateur peut être exposé

quotidiennement sans danger pour sa santé. Usuellement exprimée en mg/kg/jour, elle est calculée à partir de la DSE la plus appropriée et d'un facteur de sécurité tenant compte de la variabilité inter-espèces et inter-individuelle, de la nature des effets de la substance et des différences entre les conditions expérimentales et réelles.

Historique des utilisations

Les pesticides, utilisés depuis les débuts de l'agriculture jusqu'au milieu du XX^e siècle, étaient principalement des substances minérales, l'arsenic et le soufre notamment, ou des extraits végétaux (nicotine, roténone, pyrèthre). Au XIX^{ème} siècle sont apparus les premiers fléaux agricoles avec l'importation de ravageurs (mildiou de la pomme de terre, oïdium ou phylloxera de la vigne...) via les échanges de denrées végétales avec le continent américain. L'usage des pesticides a connu un très fort développement dans la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, pour atteindre jusqu'à trois fois la consommation actuelle à certaines périodes du début du XX^{ème} siècle.

Avec le développement de la chimie organique de synthèse et la recherche d'armes chimiques pendant la première puis la seconde guerre mondiale, de nouveaux composés organiques ont été mis au point, tels que les organochlorés, insecticides largement utilisés à des fins domestiques et agricoles et interdits pour la plupart dans les années 70. Ces produits de synthèse ont été rapidement adoptés car ils répondaient à la fois aux exigences de rendement et au problème de réduction de main d'œuvre liée à l'exode rural. Plus de 70 matières actives (dont près de la moitié de nature minérale) bénéficiaient d'une autorisation d'usage en 1946 suite à l'application de la loi sur l'homologation de 1943 (12). De 1945 à 1985, la consommation de pesticides a doublé tous les dix ans. Le nombre de matières actives pesticides commercialisées a progressivement diminué depuis une dizaine d'années suite aux procédures de révisions et de demande d'autorisations instaurées au niveau européen. Parmi le millier de substances actives pesticides utilisées en Europe avant 1993, date de début de mise en œuvre de la Directive 91/414/CE, 67 % ont été retirées du marché car non soutenues par les firmes produisant des pesticides (substances actives retirées, dossiers non soumis ou incomplets) et 7 % (70 substances) n'ont pas été réinscrites car elles présentaient un risque inacceptable pour la santé humaine (ex : parathion) ou pour l'environnement (ex : lindane) (source : *European Food Safety Authority*).

L'agriculture française

Contexte agricole français

La France est le premier producteur agricole européen, avec pour principaux contextes agricoles les grandes cultures (céréales, oléagineux, protéagineux et quelques légumes), la viticulture et l'arboriculture. Bien que les principales cultures en termes de nombre d'exploitations restent le blé, l'orge, le maïs et la vigne entre 1970 et 2010 (Figure 2), le paysage agricole français a considérablement évolué depuis les années 50. Le nombre d'exploitations en France a chuté de 80 % (de 2,3 million en 1955 à 490 000 en 2010), tandis que la Surface Agricole Utilisée (SAU) a diminuée de 23 % (de 35 million d'hectares en 1950 à 27 million d'hectares en 2010). Cette diminution globale des surfaces ne s'est pas répercutée de manière équivalente sur les différents contextes agricoles, puisque sur la même période, la surface dédiée aux grandes cultures a augmentée de 14 % (Figure 3). La superficie moyenne d'une exploitation a augmenté de 14 ha en 1955 à 55 ha en 2010. Avec environ 30 % de la surface agricole utile, les céréales concernent près de 60 % des exploitations, alors que les vignes, avec seulement 5 % de la surface agricole, représentent pas loin de 40 % des exploitations. En Gironde, département dans lequel se déroule notre étude, le secteur viticole concerne plus des trois quarts des exploitations agricoles (*AGRESTE* (3), chiffres de 1988 et 2000).

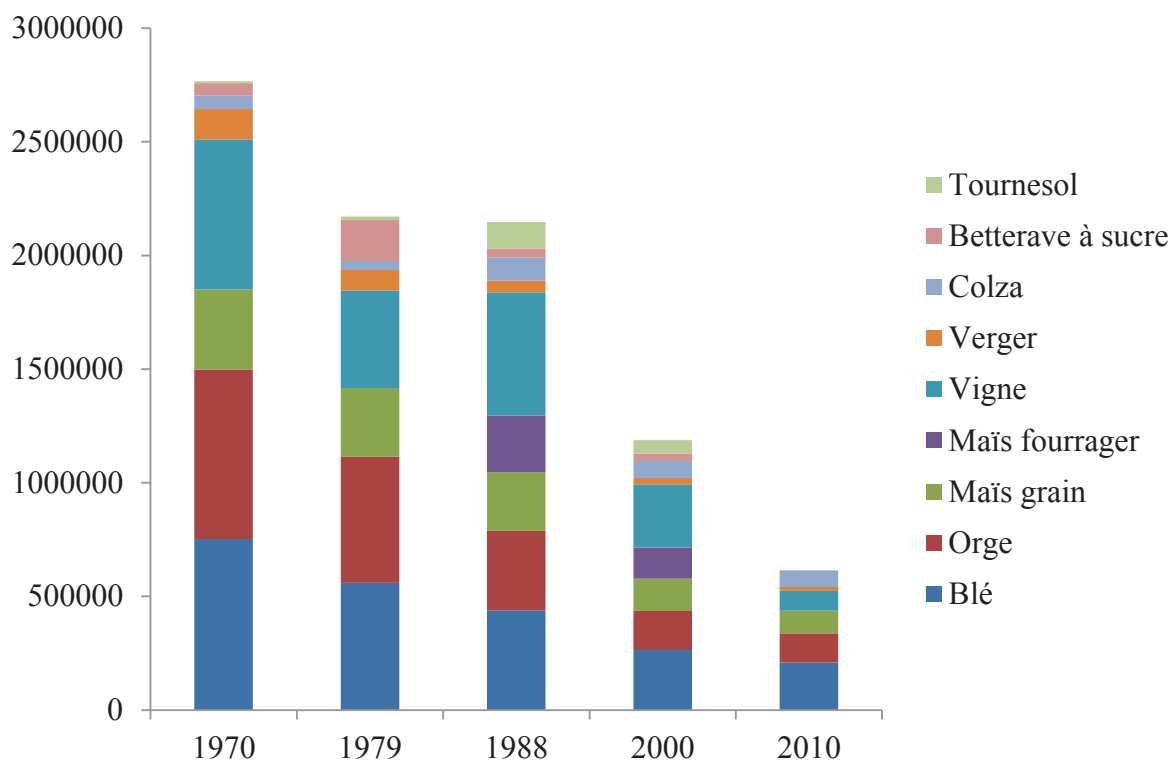


Figure 2- Nombre d'exploitations par culture aux recensements agricoles de 1970 à 2010.

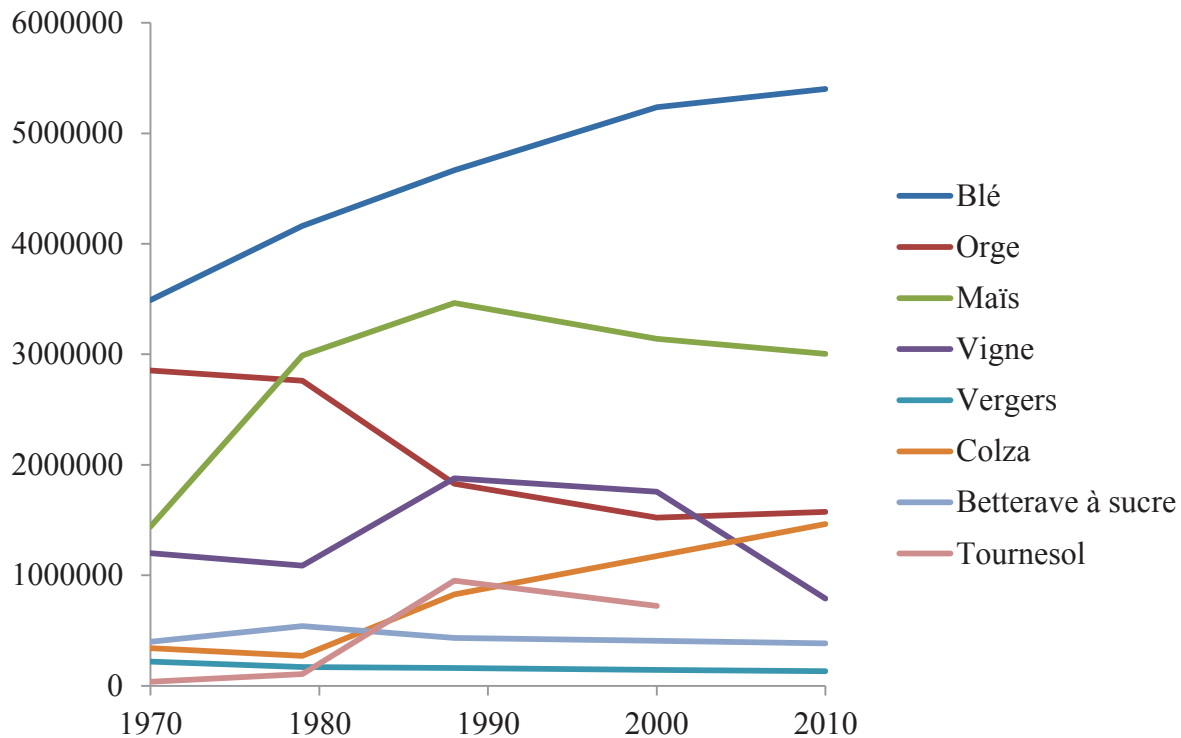


Figure 3- Surfaces agricoles utiles des principales cultures en France entre 1970 et 2010.

Utilisation des pesticides en France

La France utilise plus d'un tiers des pesticides vendus en Europe, et représente le plus gros utilisateur de fongicides et d'herbicides (13). Mais si l'on rapporte cette consommation à la surface agricole utile (3,4 kg/ha en 2001), la France se place cette fois au 3^{ème} rang des consommateurs européens derrière le Portugal et les Pays-Bas (source : *European Crop Protection Association*). Une grande majorité des pesticides sont destinés à l'usage agricole (90 % des tonnages vendus en 2008) (14). Le reste des tonnages sont utilisés pour l'entretien des infrastructures routières et ferroviaires, des espaces verts, des trottoirs, pour le jardinage, le traitement des locaux, etc...

Certaines cultures sont particulièrement utilisatrices de pesticides, de par leur sensibilité (arboriculture fruitière, vigne et cultures maraîchères) ou l'étendue des surfaces concernées (céréales, maïs et colza : Figure 3). La fréquence de traitement varierait de 4 à 5 par an en moyenne pour le blé à une trentaine dans les vergers. La consultation des données du ministère de l'agriculture sur les surfaces agricoles et les données de l'UIPP (Union de l'Industrie pour la Protection des Plantes) sur les consommations de pesticides en 2000 permet de se faire une idée sur l'intensité (et la fréquence annuelle) d'utilisation des pesticides en fonction des cultures. En effet, la vigne, avec 3 % de la surface agricole, représentait 20 % de la consommation nationale de pesticides, principalement en raison d'une utilisation de soufre et de cuivre à des doses élevées, et les céréales à paille, avec un quart de la surface, représentaient 40 % de la consommation nationale. Le rapport d'expertise collective « Pesticides, agriculture et environnement » réalisée par l'INRA et le Cemagref en 2005 résume bien les variations des quantités utilisées par surface d'une culture à l'autre en constatant, à partir des mêmes données, que « les céréales à pailles, le maïs, le colza et la vigne sont des cultures qui occupent moins de 40 % de la surface agricole nationale et utilisent près de 80 % des pesticides vendus en France chaque année » (13). De plus, selon la culture, les cibles rencontrées et le type de traitement effectué différent, avec une utilisation prépondérante de fongicides pour les céréales à paille et la vigne, d'herbicides pour le maïs et d'insecticides pour le colza.

Entre 1980 et 2000, les fongicides représentaient environ 50 % du volume (principalement sur vigne et céréales en végétation), les herbicides un peu plus de 30 % (principalement sur céréales et maïs) et les insecticides un peu plus de 5 % (principalement sur colza en végétation, en viticulture, arboriculture et sur betteraves à sucre) (Figure 4).

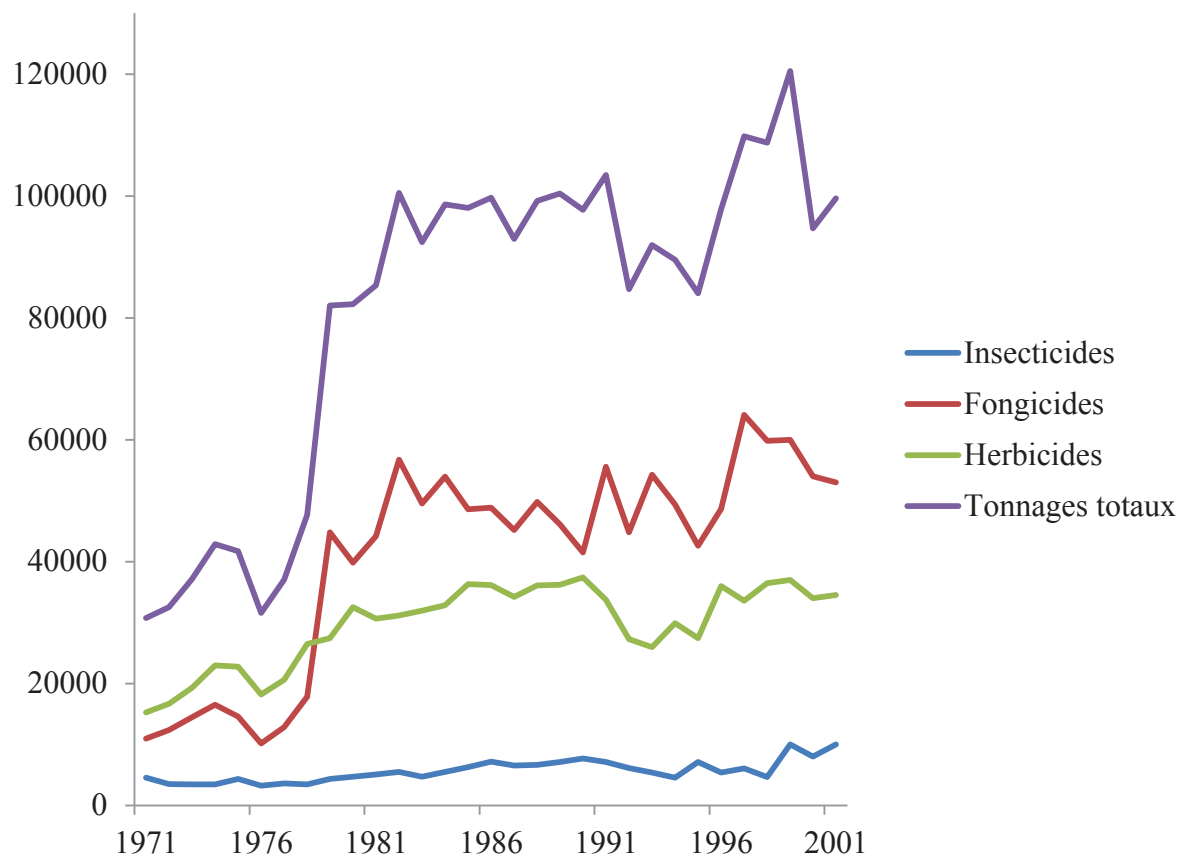


Figure 4- Evolution des tonnages de substances actives pesticides vendues en France entre 1971 et 2001, globalement et par type d'utilisation (données UIPP).

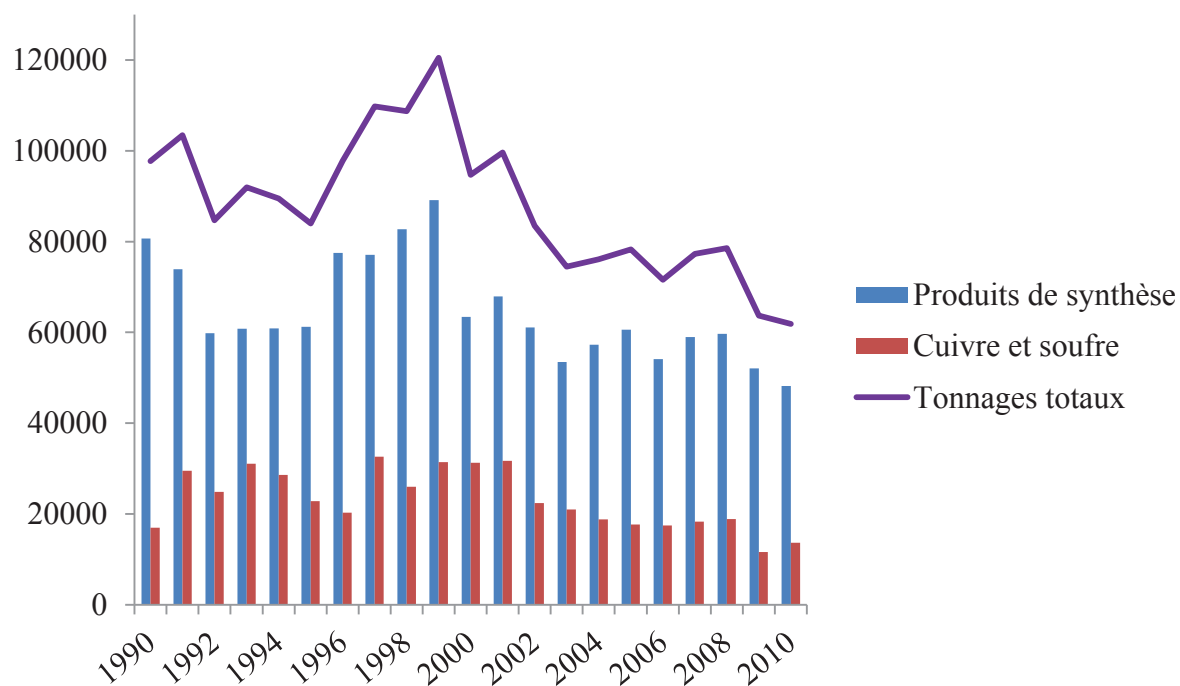


Figure 5- Tonnages des substances actives vendues en France entre 1990 et 2010, globalement et selon la nature des produits (données UIPP).

La quantité de substances actives vendues a considérablement augmenté entre 1976 et 1982, en partie en raison du développement du désherbage chimique et de l'apparition des premiers fongicides de synthèse. Les consommations se sont ensuite stabilisées jusqu'au début des années 1990 où la mise en place d'une jachère obligatoire dans le cadre de la politique agricole commune a fait chuter la consommation d'herbicides. A partir du milieu des années 1990, les ventes se sont remises à croître (+50 % en 5 ans). A partir des années 2000, les quantités totales de pesticides vendus ont commencé à décroître du fait notamment de la forte baisse de l'utilisation du cuivre et du soufre, de l'apparition de nouvelles molécules appliquées à faibles doses par hectare (sulfonylurées, pyréthrinoides), et de la limitation voire l'interdiction d'usage de substances actives utilisées à des doses hectare élevées (ex : atrazine, isoproturon) (Figure 5). Cependant, les chiffres de vente, exprimés en tonnages de matières actives, ne représentent pas les consommations réelles, ni la diversité des matières actives utilisées. En effet il est possible de stocker-déstocker des produits d'une année sur l'autre, et les doses d'application peuvent aller de quelques grammes à plusieurs kilogrammes par hectare selon la matière active et la culture considérées. D'autre part, bien que souvent montrées plus sélectives et utilisées à plus faible dose, les nouvelles molécules, plus efficaces, peuvent se révéler toxiques à long terme. Une baisse globale des quantités utilisées ne signifie donc pas obligatoirement une diminution du risque lié au pesticide chez l'utilisateur. De plus, les surfaces cultivées ayant diminué parallèlement, cette évolution ne s'accompagne pas toujours d'une diminution de la dose à l'hectare. Enfin, la baisse des quantités utilisées ou des surfaces traitées est relativement faible comparé à la diminution importante de la population agricole active entre 1950 et 2010, laissant supposer une augmentation de l'exposition chez l'utilisateur.

Santé des travailleurs agricoles

Contexte général

Les travailleurs agricoles sont soumis à des expositions particulières dans leur environnement de travail qui peuvent expliquer en partie un profil différent de la population générale en termes de santé (15). L'exposition régulière aux pesticides, aux radiations UV, aux émissions des moteurs diesel, aux solvants et à des niveaux importants de poussières pourraient être associés à une morbidité augmentée pour certaines maladies, comme des maladies respiratoires (16,17), des troubles neurologiques (18) et certains cancers (cancers hématopoïétiques, cancer de la prostate, de la lèvre, des tissus conjonctifs, cancer de la peau, de l'estomac et du cerveau) (19).

Tableau 1- Pesticides classés cancérogènes certain (Groupe 1), possible (Groupe 2A) ou probable (Groupe 2B) pour l'homme par le CIRC

Groupe 1	Groupe 2A	Groupe 2B
arsenic	Application professionnelle d'insecticides non arsenicaux captafol dibromure d'éthylène	aramite chlordane chlordécone chlorothalonil 2,4 D 2,4 DB DDT 1,2dibromo-3-chloropropane paradichlorobenzène dichlorvos HCH heptachlor hexachlorobenzene lindane mirex nitrofène sodium orthophénylphénate* thiouracile* toxaphène

*il s'agit de métabolites de pesticides

Actuellement, seul l'arsenic est classé cancérogène certain pour l'Homme (groupe 1) par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC); l'application d'insecticides non arsenicaux en milieu professionnel, le captafol et le dibromure d'éthylène sont classés comme cancérogènes probables (groupe 2A) et dix-neuf autres pesticides, dont de nombreux

organochlorés, sont classés comme cancérogènes possibles (groupe 2B). En revanche, les agriculteurs présenteraient des risques diminués de certaines maladies comme le cancer du poumon, les maladies cardio-vasculaires et allergiques, principalement expliquées par un moindre tabagisme et des particularités dans les habitudes de vie (activité physique, alimentation,...). L'étude des facteurs de risque en population agricole vise à améliorer la santé et le confort de vie d'une population dont le suivi médical est globalement plus limité. D'autre part, les effets des expositions aux pesticides sont plus faciles à mettre en évidence, s'ils existent, en population agricole qu'en population générale chez laquelle l'exposition est *a priori* moins élevée et plus difficile à mesurer.

Maladies professionnelles

Conformément à la loi du 25 octobre 1919, une maladie peut être reconnue comme maladie professionnelle si elle figure sur l'un des tableaux annexés au Code de la Sécurité sociale (112 tableaux actuellement) pour les salariés relevant du régime général ou au Code Rural pour ceux relevant du régime agricole (65 tableaux actuellement) (20). Une maladie est dite « professionnelle » si elle est la « conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle ». Chaque tableau, correspondant à une nuisance donnée, comprend les symptômes / caractéristiques de la maladie (liste limitative), le délai de prise en charge (c'est-à-dire le délai maximal entre la date à laquelle le travailleur a cessé d'être exposé au risque et la constatation de l'affection) et les travaux en cause (liste limitative ou indicative).

La reconnaissance du caractère professionnel d'une maladie implique soit « une présomption de l'origine professionnelle lorsque le malade remplit toutes les conditions inscrites à l'un des tableaux », soit « la reconnaissance, par un comité spécialement chargé de ces questions, d'un lien existant entre l'activité professionnelle du travailleur et sa maladie » (20). Elle permet à la victime de bénéficier d'une indemnisation de son incapacité permanente ou temporaire.

Les tableaux des maladies professionnelles sont révisés en fonction de la progression des connaissances médicales qui s'appuie sur une participation active des médecins du travail et des médecins traitants. C'est pourquoi, l'article L. 461-6 du code de la sécurité sociale prévoit la déclaration obligatoire par tout docteur en médecine des symptômes et maladies reconnues à caractère professionnel ou pouvant présenter selon lui un caractère professionnel, en vue de favoriser la prévention et la reconnaissance des pathologies professionnelles.

Huit tableaux des maladies professionnelles du régime agricole concernent une exposition à des pesticides, dont cinq incluant des effets sur le système nerveux (Annexe 2). Il s'agit de troubles neurologiques aigus pour lesquels les délais de prise en charge sont de l'ordre de quelques jours à plusieurs semaines (organophosphorés / carbamates et troubles du système nerveux liés à l'inhibition cholinestérasique, bromure de méthyle et troubles du SNC du type épileptiforme) ou de troubles subaigus ou chroniques aux délais de prise en charge allant de plusieurs mois à un an (sulfure de carbone et troubles psychiques ou névrites, arsenic et neuropathie périphérique, pesticides et maladie de Parkinson). Depuis mai 2012, la maladie de Parkinson peut être réparée au titre des maladies professionnelles indemnisables sous réserve d'une exposition aux pesticides lors de la manipulation ou de contacts indirects avec ceux-ci pendant 10 ans au moins, et d'un délai de prise en charge d'un an.

Surveillance des incidents liés à l'utilisation des pesticides

D'après le réseau Phyt'attitude de la Mutualité Sociale Agricole qui recense les signalements d'accidents ou d'incidents survenus lors de l'utilisation professionnelle de produits phytosanitaires ou occasionnés par un contact direct avec ceux-ci (21), 70 % des 1455 contaminations signalées entre 1997 et 2004 ont eu lieu lors des tâches de traitement (préparation de la bouillie / remplissage de la cuve, application et nettoyage du matériel). Elles concernaient principalement les insecticides et acaricides (35 %); les fongicides (27 %) et les herbicides (27 %), et 22 % des troubles liés à l'utilisation d'insecticides étaient d'origine neuromusculaire (céphalées, vertiges, dysesthésies, douleurs musculaires...). Ces données sont cependant à interpréter avec précaution car elles ne sont pas représentatives de l'ensemble des cas d'intoxications.

Troubles du système nerveux central et facteurs associés

Le système nerveux central (SNC) est constitué du cerveau et de la moelle épinière, et se caractérise par rapport aux autres systèmes organiques par sa complexité cellulaire et ses fonctions très diverses. De plus, contrairement à d'autres tissus, le SNC présente une capacité de régénération cellulaire limitée et est donc plus susceptible aux effets de dégénérescence cellulaire. Selon les populations cellulaires affectées, les troubles du SNC peuvent donc se manifester de manière variée. Les troubles du système nerveux central auxquels nous nous intéresserons ici, car suspectés être en lien avec une exposition aux pesticides chez les agriculteurs (5), sont les troubles cognitifs, les maladies neurodégénératives que sont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la Sclérose Latérale Amyotrophique, et certains troubles psychiatriques tels que l'anxiété et les troubles de l'humeur.

Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs se traduisent notamment par une détérioration des fonctions qui interviennent dans les processus attentionnels, de la mémoire et du traitement de l'information. Ces troubles, fréquemment infra-cliniques dans les premiers temps de leur installation, peuvent être des signes précurseurs d'une démence type Alzheimer (22,23). La mise en évidence de ces troubles s'appuie sur l'évaluation d'un panel de facultés cognitives, telles que la fonction verbale, l'aptitude visuo-spatiale, la mémoire, l'attention, la concentration, l'apprentissage, le traitement de l'information et les fonctions exécutives. La vitesse motrice dépend également en partie de la cognition, son appréciation permet de plus d'évaluer la part motrice dans les troubles observés.

Evaluation des performances cognitives

Une fonction cognitive, telle que l'attention, ne peut être évaluée au moyen d'un seul test, et un test cognitif ne permet pas de mesurer une fonction cognitive de manière isolée. Plusieurs batteries de tests ont été développées afin de déceler les déficits cognitifs subtils correspondant à des atteintes neurotoxiques précoces liées à des expositions professionnelles ou environnementales (24,25) (Annexe 3). Les tests neuropsychologiques sont utilisés dans les études épidémiologiques sur les effets neurotoxiques pour comparer les performances cognitives des groupes de sujets exposés et non exposés, et non comme des outils diagnostiques de déficits individuels. Dans une démarche de standardisation des tests dans les études observationnelles, la Neurobehavioural Core Test Battery (NCTB) a été proposée par

l'OMS en 1987. Les 7 tests qui composent cette batterie ont été sélectionnés pour incorporer des domaines spécifiques du système nerveux qui avaient été montrés affectés lors des atteintes neurotoxiques en milieu professionnel. Ces tests d'administration simple et peu coûteuse ont été utilisés avec succès dans de nombreuses études, et en particulier dans les pays en voie de développement. Cependant, l'administration de ces tests nécessite un entretien interpersonnel de plusieurs heures avec un neuropsychologue entraîné. Plus récemment, certaines batteries de tests informatisées ont été développées, dont les principaux sont le Neurobehavioral Evaluation System (NES) (17), l'Adult Environmental Neurobehavioral Test Battery (AENTB) (18), dont les performances ont été retrouvées significativement associées à des expositions environnementales, et le Behavioral Assessment and Research System (BARS) (19), disponible dans 5 langues différents et approprié aux populations de faible niveau d'études. Bien que permettant un recueil plus standardisé des informations, l'administration automatisée des tests est limitée dans les interactions qu'elle autorise (clavier, souris, manette, bouton) et ne permet pas d'évaluer tous les aspects de la cognition. Par ailleurs, l'évaluation cognitive ne peut se faire dans de bonnes conditions sous cette forme que dans des populations pour lesquelles l'outil informatique est d'usage familier. Enfin, l'utilisation de batteries de tests standardisées dans les études sur les effets neurotoxiques ne permet pas une analyse fine des fonctions affectées, à moins d'effectuer des tests complémentaires adaptés aux expositions étudiées (ex : fonctions motrices pour le manganèse, facultés visuelles dans le cas du méthylmercure) (26).

Les résultats aux tests cognitifs sont ensuite à interpréter en fonction des caractéristiques individuelles dont elles dépendent considérablement : principalement l'âge, le sexe, le niveau d'études et le contexte culturel (origine ethnique, langage) (20). Le Tableau 2 recense les caractéristiques à prendre en compte selon les recommandations émises par L'International Programme on Chemical Safety (IPCS) et l'Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) en matière d'évaluation du risque neurotoxique chez l'homme (Critères de Santé Environnementale 223).

Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux suspectés d'avoir un impact sur les fonctions cognitives sont principalement les solvants organiques (encéphalopathie chronique induite par les solvants) (27–29), bien que les effets d'une exposition chronique à faible dose soit encore controversés (30,31), et les métaux lourds (plomb, manganèse, méthylmercure..) (32). Des troubles de l'humeur et de la cognition suite à une exposition aux champs électro-magnétiques ont également été évoqués mais n'ont pas encore été démontrés (33,34).

Tableau 2- Tiers facteurs potentiels pouvant intervenir dans la relation entre les performances aux tests cognitifs et l'exposition à un neurotoxique (Critères de Santé Environnementale 223).

Facteurs stables	Facteurs situationnels
Age	Alcool (consommation récente)
Niveau d'études	Caféine (consommation récente)
Sexe	Nicotine (consommation récente)
Groupe socio-économique / profession	Médicaments (consommation récente)
Langue maternelle	Peintures, colles ou pesticides (utilisation récente)
Main préférée	Acuité visuelle de près
Expérience informatique (tests automatisés)	Blessure sur la partie supérieure gênant les mouvements
Caféine (consommation habituelle)	Rhume ou grippe récente
Alcool (consommation habituelle)	Stress
Nicotine (consommation habituelle)	Excitation (et fatigue), sommeil la nuit précédente
Médicaments (consommation habituelle)	Luminosité de l'écran (tests automatisés)
peintures, colles ou pesticides (consommation habituelle)	Période de la journée
Diabète	Période de l'année
Epilepsie	
Autre maladie du système nerveux	
Traumatisme crânien causant une inconscience > 1 h	
Adiction aux drogues ou à l'alcool	
Niveau de l'activité physique au travail	

D'après les recommandations émises par L'International Programme on Chemical Safety (IPCS) et l'Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) en matière d'évaluation du risque neurotoxique chez l'homme (35).

Maladies neuro-dégénératives

Alzheimer

Pathologie et diagnostic

La maladie d'Alzheimer, décrite pour la première fois en 1906, est un syndrome clinique qui se caractérise par une détérioration progressive des fonctions cognitives et affectives, accompagnée de troubles du comportement, et entraîne un retentissement sur l'activité quotidienne et la qualité de vie des patients. Des plaques séniles et des enchevêtrements neuro-fibrillaires sont observés au niveau du cortex cérébral des patients, avec une dégénération des neurones et des synapses, particulièrement dans les régions limbiques et para limbiques. Ces deux types de lésions caractéristiques de la maladie correspondent à l'accumulation extracellulaire d'un peptide β -amyloïde neurotoxique et insoluble, et à l'accumulation intracellulaire d'un dérivé de la protéine tau hyper phosphorylée, protéine

indispensable à la stabilité du cytosquelette neuronal. Par ailleurs, le système cholinergique est particulièrement affecté, avec une perte importante des neurones cholinergiques, liée à la diminution de la choline acétyl-transférase, une enzyme intervenant dans la synthèse de l'acétylcholine (36). Les autres neurotransmetteurs impliqués dans la maladie d'Alzheimer sont la sérotonine, la norépinephrine et le glutamate.

L'examen clinique, basé sur des tests cognitifs standardisés tel que le MMSE (spécificité : 96 %, sensibilité : 63 %), et sur l'imagerie cérébrale permettent de déterminer les cas probables de la maladie d'Alzheimer, après exclusion des autres causes de démence (dysfonction thyroïdienne, déficience en vitamine B12, ..). Cependant, seule une analyse histologique des lésions cérébrales après le décès permet d'établir un diagnostic définitif, ce qui fait que cette maladie n'est pas toujours diagnostiquée dans ses phases précoces. Les inhibiteurs cholinestérasiques - donepezil, rivastigmine et galantamine - sont considérés comme le traitement de 1^{ère} ligne aux premiers stades de la maladie, aucun traitement préventif n'est à ce jour disponible.

Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus fréquente chez les personnes âgées, et représenterait entre 60 et 70 % des troubles cognitifs progressifs (37). La prévalence de la maladie d'Alzheimer double tous les 5 ans après l'âge de 60 ans, passant de 1 % chez les 60-64 ans à plus de 40 % chez les personnes âgées de 85 ans et plus. En France, 17,8 % des personnes de plus de 75 ans seraient atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome apparenté (38). Si la tendance actuelle se poursuit, compte tenu du vieillissement global de la population, le nombre de patients atteints d'Alzheimer devrait pratiquement quadrupler dans les 50 prochaines années aux Etats-Unis (37). La maladie est 1,2 à 1,5 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, en plus de l'âge et du sexe. La maladie d'Alzheimer pourrait résulter d'un processus multifactoriel impliquant une prédisposition génétique, n'expliquant seule qu'une faible portion de sujets atteints (10 %), et une exposition à des facteurs environnementaux. La présence de l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E augmente significativement le risque de développer la maladie (39). Les autres facteurs de risque incriminés sont un faible niveau d'études ainsi qu'un faible niveau de revenus et un statut professionnel inférieur, les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou de démence, les antécédents de traumatismes crâniens et les facteurs de risques vasculaires (hypertension, diabète, hypercholestérolémie, hyperhomocystéinémie..) (36).

Au contraire, un mode de vie sain, une activité intellectuelle continue, une consommation modérée d'alcool, une activité physique régulière et une cholestérolémie contrôlée permettraient de prévenir ou retarder l'apparition de la maladie (40). Concernant les expositions professionnelles, les présomptions concernant les facteurs de risques sont moins argumentées (41). Les nuisances professionnelles les plus étudiées sont les pesticides, les solvants, les champs électromagnétiques, le plomb et l'aluminium, connus pour leur potentiel neurotoxique.

Parkinson

Pathologie et diagnostic

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neuro-dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle a été décrite initialement par James Parkinson en 1817. La maladie de Parkinson est caractérisée par quatre signes cardinaux d'apparition progressive : le tremblement au repos, la bradykinésie/akinésie, la rigidité et l'instabilité posturale. D'autres manifestations de la maladie incluent des symptômes psychiatriques (anxiété, dépression), une hypotension orthostatique, une constipation, des paresthésies, des crampes, des troubles olfactifs, des troubles de la déglutition et de la mastication, des troubles de la miction, des troubles du sommeil et une dermatite séborrhéique. Avec la progression de la maladie, des troubles cognitifs peuvent apparaître. Le déficit moteur observé dans la maladie de Parkinson est associé à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire du pars compacta qui joue un rôle essentiel dans le contrôle de la fonction motrice. Les symptômes cliniques apparaissent lorsque 50-60 % de ces neurones sont touchés et que près de 80-85 % de la teneur en dopamine du striatum est épuisée. On peut noter également une dégénérescence des neurones catécholaminergiques et sérotoninergiques du tronc. Des corps de Lewy – inclusions cytoplasmiques éosinophiles contenant des protéines diverses comme l'alpha-synucléine et l'ubiquitine – sont présents dans la plupart des neurones survivants. Les mécanismes moléculaires impliqueraient un mauvais acheminement des protéines, un dysfonctionnement mitochondrial, un stress oxydatif et une inflammation. Le diagnostic clinique repose sur la présence des signes cardinaux, l'asymétrie des symptômes et la réponse à la L-Dopa, après exclusion des causes de parkinsonismes secondaires (athérosclérose, neuroleptiques, toxines, lésions ischémiques...) (42).

Epidémiologie

L'incidence de la maladie de Parkinson est généralement comprise entre 16 et 19 pour 100 000 personne-années (43), mais elle peut varier considérablement selon le lieu et la méthode d'identification des cas (contact des médecins traitants, registres hospitaliers, archives médicales, dépistage et examen clinique...) (42). En Europe, la prévalence globale chez les 65 ans et plus était de 1,8 % d'après une revue réalisée en 2000 (44). Les formes génétiques représentent environ 5 % des cas, et 20 % des cas d'apparition précoce (<50 ans) (45). Cependant, des interactions gène-environnement ont été évoquées dans l'étiologie de la maladie de Parkinson. Concernant les facteurs environnementaux, le tabagisme et la consommation de café sont associés à un risque diminué de maladie de Parkinson, mais les mécanismes biologiques associés restent cependant inconnus (42). Les pesticides, en revanche, ont été fréquemment associés à cette maladie. Les arguments dans ce sens sont moins convaincants pour les métaux, les solvants et les champs électro-magnétiques.

Sclérose Latérale Amyotrophique

Pathologie

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est liée à la dégénération des neurones moteurs situés dans la corne antérieure de la moelle et les noyaux moteurs des derniers nerfs crâniens, qui se traduit par une faiblesse musculaire, une spasticité et une exagération des réflexes ostéo-tendineux. On observe progressivement un affaiblissement puis une paralysie des muscles des jambes et des bras, des muscles respiratoires, ainsi que des muscles de la déglutition et de la parole. Les fonctions sensorielles ne sont pas touchées. Des troubles cognitifs modérés sont observés chez au moins 50 % des cas.

Epidémiologie

En Europe et aux USA, l'incidence annuelle a été estimée à 2,2 pour 100 000 habitants dans une récente méta-analyse réalisée à partir des registres européens identifiant les cas auprès des cliniques spécialisées, neurologues, neurophysiologistes, registres hospitaliers et organisations caritatives locales (46). La maladie affecte plus d'hommes que de femmes (47). Elle se déclare généralement entre 50 et 70 ans, son incidence augmente avec l'âge à partir de 40 ans, et diminue après 80 ans. La moitié des patients décèdent dans les 36 mois suivant l'apparition des 1^{ers} symptômes, et près de 20 % survivent entre 5 et 10 ans après. S'il existe une faible proportion de cas familiaux (entre 5 et 10 %), la majorité des cas de SLA apparaissent de manière sporadique, suggérant la contribution de facteurs environnementaux. Une étude sur

l'augmentation de la mortalité par SLA en France entre 1968 et 2007 vient renforcer cette hypothèse en montrant un lien avec la période de naissance, et donc possiblement avec des expositions environnementales apparues au cours des dernières décennies (48). De plus, on observe une hétérogénéité selon la localisation géographique, avec une prévalence élevée de SLA (parfois jusqu'à 100 fois supérieure à celle de l'Europe) dans certaines régions du Pacifique Ouest, dont la Nouvelle-Guinée, le Japon et sur l'île de Guam où l'on parle même de cluster. Le rôle de cyanobactéries neurotoxiques a alors été évoqué et est de plus en plus discuté. De nombreux autres facteurs ont été suspectés (pesticides, métaux lourds comme le plomb, activité physique intense, traumatismes crâniens, tabagisme, champs électromagnétiques) sans qu'aucun ne puisse être retenu avec certitude (49–51). Les pesticides font cependant partie des hypothèses pour lesquelles il existe le plus d'arguments.

Etat des connaissances

L'hypothèse d'effets de ces substances sur le système nerveux central s'appuie à la fois sur des données toxicologiques (7), des observations cliniques (8) et des constats épidémiologiques (5).

Neurotoxicité des pesticides

A la différence d'autres toxiques, les pesticides sont délibérément utilisés afin de nuire à des organismes vivants incluant des espèces animales, et leur action n'est malheureusement pas toujours sélective. Certains insecticides sont par ailleurs directement issus de la recherche sur les armes chimiques lors de la 1^{ère} guerre (DDT) ou de la 2^{nde} guerre mondiale (organophosphorés). Ainsi, chez l'homme, le mécanisme d'action même de certains insecticides, tels que les organophosphorés ou les carbamates, résulte principalement de leur neurotoxicité vis-à-vis des nuisibles (52,53). Le passage des pesticides au travers de la barrière hémato-encéphalique, démontré pour certaines molécules (54,55), renforce la plausibilité d'effets sur le cerveau. Les processus intervenant dans la neurotoxicité à court ou à long terme sont variés : perte neuronale irréversible par apoptose ou nécrose (ex : encéphalopathie, perte des neurones dopaminergiques impliquée dans la maladie de Parkinson), axonopathie réversible ou non (ex : neuropathie périphérique), myélinopathies ou altération de la neurotransmission la plupart du temps réversible (ex : inhibition cholinestérasique). La perte neuronale peut être causée par divers mécanismes incluant une désorganisation du cytosquelette, un stress oxydatif, une surcharge en calcium ou des dégâts mitochondriaux. L'exposition se fait principalement par voie orale (alimentaire, ingestion accidentelle ou intentionnelle) et cutanée (travail agricole), parfois par voie respiratoire (riverains de zones traitées).

Les observations cliniques réalisées au décours d'intoxications aiguës ont montré l'existence de troubles neurologiques tels que des céphalées, des tremblements, voire des convulsions ou un coma (8,56,57). D'autre part, la découverte dans les années 80 de cas de parkinsonismes chez des consommateurs de drogue illicite contaminée au MPTP, de structure chimique proche du paraquat, a ouvert la voie à de nombreuses études expérimentales sur le lien entre pesticides et maladie de Parkinson.

Les familles de pesticides neurotoxiques

La neurotoxicité des pesticides est globalement peu connue, en dehors des manifestations cliniques à court terme suite à des intoxications aiguës. Nous présenterons dans cette partie uniquement les pesticides dont les propriétés neurotoxiques sont décrites ou suspectées. Nous nous sommes appuyés pour cela sur la synthèse de Costa et al. sur le sujet (53).

Insecticides

Organochlorés

Les organochlorés ont été mis sur le marché à partir de 1940 et retirés pour la plupart dans les années 1970 en agriculture. Ce sont des composés lipophiles très persistants dans l'environnement et dans l'organisme, où ils sont stockés dans les tissus adipeux. La question des effets d'une exposition prolongée aux organochlorés prend toute son importance lorsqu'on considère leur longue durée de vie. Ils ont été très largement utilisés comme insecticides agricoles et sont encore utilisés dans la lutte antivectorielle contre le paludisme.

Leur action sur le SNC varie selon la molécule. Les cyclodiènes (ex : dieldrine, chlordane, aldrine et heptachlore) et les cyclohexanes (ex : lindane) bloquent les récepteurs GABAergiques (58) et le DDT et ses analogues agissent sur les canaux sodiques (59), entraînant une hyperexcitabilité, des tremblements (DDT uniquement) et des convulsions (particulièrement les cyclohexanes et les cyclodiènes). Le mécanisme exact de la neurotoxicité de la chlordécone, qui se manifeste principalement par des tremblements, n'a pas encore été élucidé, bien qu'une inhibition de la recapture des catécholamines soit suspectée (60).

Des troubles neurologiques tels que tremblements, céphalées, modifications de l'électroencéphalogramme, troubles visuels, déficits cognitifs et troubles psychologiques ont été observés après une exposition prolongée aux organochlorés.

Inhibiteurs cholinestérasiques : organophosphorés et carbamates

Les premiers composés organophosphorés ont été développés au début des années 40, et la première commercialisation pour usage agricole date de 1944 avec le parathion. Ces insecticides agissent en inhibant l'acétylcholinestérase, enzyme hydrolysant l'acétylcholine, ce qui entraîne une accumulation de l'acétylcholine dans les synapses. Les carbamates ont été introduits un peu plus tardivement, dans les années 50, et se caractérisent par une inhibition cholinestérasique transitoire et plus rapidement réversible par rapport aux OPs (61).

Les mêmes effets cholinergiques sont retrouvés lors des intoxications aiguës chez l'homme, et se traduisent par une sur-stimulation des récepteurs muscariniques et nicotiniques et l'apparition d'un syndrome cholinergique : sueur, salivation, tremblements, sécrétion bronchiale et bronchoconstriction, myosis, troubles de la vision, diarrhée et vomissements, céphalée, nervosité, confusion... (62,63). Les différences de toxicités observées en présence de niveaux similaires d'inhibition cholinestérasique impliquent cependant d'autres cibles macromoléculaires plus ou moins impliquées selon la matière active considérée (64,65). Une tolérance relative peut se développer lors d'expositions continues aux organophosphorés, et s'explique par une diminution des récepteurs et des réponses cholinergiques.

Un syndrome intermédiaire, dont le mécanisme n'est à ce jour pas clairement explicité, peut apparaître quelques jours plus tard chez 20-50 % des patients intoxiqués, et se manifeste par une faiblesse des muscles fléchisseurs du cou, des muscles proximaux des membres, des paires crâniennes et des muscles respiratoires, avec difficulté de sevrage de la ventilation assistée (66).

Des polyneuropathies différées induites par les OPs, provoquées par la phosphorylation et le vieillissement de la Neuropathy Target Esterase, ont été observées chez l'homme dans les semaines suivant des intoxications à certains organophosphorés (67,68). Ces troubles sont caractérisés par une atteinte distale des axones sensoriels et moteurs des nerfs périphériques et parfois de la moëlle épinière, et se traduisent par des tremblements des extrémités, suivis par une perte sensorielle, une faiblesse musculaire progressive des muscles distaux et une ataxie. Leur résolution est lente et parfois incomplète. Des séquelles neurologiques peuvent donc persister à long terme suite aux intoxications aiguës par des OPs. Enfin, des troubles cognitifs ont été observés à distance d'une exposition aigue aux OPs, et seraient reliés à la sévérité de l'anoxie plus qu'à celle de l'inhibition cholinestérasique (6). Ainsi les mécanismes neurotoxiques mis en cause varieraient selon le délai d'apparition des troubles (court, moyen ou long terme) et le type d'exposition (aigüe ou chronique) aux organophosphorés (69–71).

Pyréthrinoïdes

Apparus dans les années 70, les pyréthrinoïdes sont des analogues synthétiques des pyréthrines, extraites des fleurs du *Chrysanthemum cinerariaefolium*. A usage domestique et agricole, ces insecticides non systémiques sont très sélectifs et utilisés à faibles doses. Comme le DDT, ils agissent sur le système nerveux au niveau des canaux sodium voltage-dépendants dont ils prolongent l'ouverture de plus des quelques millisecondes nécessaires à la régénération du potentiel d'action, provoquant ainsi des décharges neuronales répétées et une

hyperexcitabilité des neurones. Deux classes distinctes de pyréthrinoïdes ont été identifiées selon les syndromes observés expérimentalement : les pyréthrinoïdes de type I provoquent des tremblements, et les pyréthrinoïdes de type II une salivation, une choreo-athétose et une crise clonique (72). La différence de temps d'ouverture des canaux, ainsi que des actions supplémentaires sur d'autres types de canaux pour le type II, expliqueraient la présence de deux syndromes distincts. Une paresthésie cutanée peut également survenir lors d'une exposition répétée aux pyréthrinoïdes en milieu professionnel. Les données expérimentales sont en faveur d'un effet des pyréthrinoïdes sur l'activité et la coordination motrice (73). A l'heure actuelle, il existe peu d'études portant sur leurs effets à long terme.

Formamidines

Les formamidines, comme l'amitraz, sont utilisées en agriculture et en médecine vétérinaire comme insecticides/acaricides. De structure proche d'un neuromédiateur - la norépinéphrine-, les formamidines activeraient les récepteurs α_2 adrénergiques (74), ce qui expliquerait qu'elles soient à l'origine de symptômes sympathomimétiques tels que nausée, hypotension, hyperglycémie, bradycardie et myosis chez les mammifères.

Roténone

La roténone est un insecticide organique utilisé dans l'agriculture biologique, présent naturellement dans les racines de plusieurs espèces végétales. Elle bloque le complexe I de la chaîne respiratoire, ayant comme conséquence lors des intoxications aiguës une augmentation des débits cardiaques et respiratoires, des spasmes toniques et cloniques, et une dépression musculaire, suivie d'une dépression respiratoire (53).

Nicotine

La nicotine est un alcaloïde extrait des feuilles de tabac. Cet insecticide systémique, à spectre large, exerce son action pharmacologique et toxique chez les insectes et les mammifères en activant les récepteurs nicotinique de l'acétylcholine. Les symptômes qui s'ensuivent sont nausée, vomissement, faiblesse musculaire, effets respiratoires, céphalée, léthargie et tachycardie. Les nicotinoïdes, dérivés synthétiques de la nicotine apparus plus récemment, présentent l'avantage par rapport à celle-ci d'être plus sélectifs et spécifiques des récepteurs nicotiniques des insectes (75).

Herbicides

2,4-D

Le 2,4-D a été associé dans des rapports de cas à des effets neurologiques divers tels que des neuropathies périphériques, des troubles neuro-comportementaux (76). Cependant, les arguments en faveur d'une neurotoxicité chronique restent limités.

Paraquat

Le paraquat est l'herbicide le plus toxique en aigu avec une DL50 de 35 mg/kg chez l'homme (77). Il s'accumule après absorption dans les poumons puis les reins. Après absorption, le paraquat subit des réactions de réduction qui provoquent d'une part, la transformation d'oxygène moléculaire en anion superoxyde, à l'origine des lésions cellulaires par peroxydation des lipides membranaires et d'autre part, une déplétion du NADPH nécessaire au fonctionnement du métabolisme oxydatif cellulaire (78). Le paraquat exerce donc principalement son action toxique en générant un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydatif.

Fongicides

Composés organiques mercuriels

Les composés organo-mercuriels, tel que le méthyl mercure, ont été largement utilisés dans le passé pour traiter les maladies des semences, et ont été retirés en raison d'épisodes répétés d'intoxications aiguës et de leur neurotoxicité importante. Cette dernière se manifeste par une paresthésie, une ataxie, une fatigue, une perte auditive et visuelle, une plasticité et des tremblements (79). Les expositions in utero sont particulièrement délétères pour le neurodéveloppement.

Dithiocarbamates

Les dithiocarbamates sont largement utilisés depuis les années 40 pour contrôler les maladies fongiques sur de nombreuses cultures. Leur dénomination dérive souvent des cations métalliques avec lesquels ils sont associés (ex : Maneb : Mn, Ziram et Zineb : Zn, Mancozeb : Mn et Zn). De toxicité aiguë faible, les dithiocarbamates présentent en revanche des effets tératogènes et des effets toxiques sur le neurodéveloppement, suspectés résulter de l'action d'un métabolite, l'éthylène-thio-urée, sur les fonctions thyroïdiennes. Plusieurs de ces composés provoquent également à forte dose une paralysie des membres inférieurs, probablement en lien avec la libération de la partie constituée par le disulfure de carbone.

Morpholines

Les dérivés de la morpholine sont utilisés comme fongicides en agriculture, comme molluscicides et comme préservatif dans la fabrication du papier. Ils augmentent le taux de chlorures intracellulaires, modifiant ainsi les seuils d'excitation et d'inhibition des neurones, sans toutefois être à l'origine d'intoxications aiguës chez l'homme (80).

Fumigants

Le bromure de méthyle

Ce composé est largement utilisé pour les fumigations de sol et les traitements de semences. Il cause à des doses modérées une dépression du système nerveux central à prédominance cérébelleuse (maux de tête, vertiges, troubles de la vision et de la parole, tremblements, myoclonies...), et à de plus fortes concentrations ont été décrits de l'ataxie, des mouvements anormaux, une perte de conscience, des troubles du comportement et des dommages cérébraux permanents (81,82). Des perturbations neurologiques et psychomotrices, et des modifications de l'électroencéphalogramme ont été rapportées chez des travailleurs exposés à des doses répétées de bromure de méthyle lors de son utilisation ou de sa fabrication.

Mécanismes toxiques des pesticides impliqués dans les troubles chroniques du système nerveux central

A l'inverse de la neurotoxicité aiguë des pesticides qui est relativement documentée, particulièrement en ce qui concerne les insecticides, les mécanismes d'actions impliqués dans les effets chroniques sont plus variés et encore débattus.

Troubles cognitifs

Les études toxicologiques ayant investigué la question des troubles cognitifs à long terme des pesticides ont particulièrement porté sur les organophosphorés. Des mécanismes autres que l'inhibition cholinestérasique ont été évoqués, tels que le stress oxydatif conduisant à une mort neuronale, la liaison à des enzymes du métabolisme des neuropeptides ou à des protéines du cytosquelette, et l'altération des voies de neurotransmission non cholinergiques (53,83).

Troubles psychiatriques

Les études sur l'animal ont notamment montré les effets des organophosphorés sur le processus sérotoninergique mis en cause dans la dépression chez l'homme (84–86). Mais

d'autres pesticides pourraient aussi avoir un impact sur la sérotonine, ou sur d'autres neuromédiateurs impliqués dans la régulation de l'humeur. Des cultures de neurones sérotoninergiques ont ainsi pu être détruites par la roténone (87). Chez le rat, les niveaux de sérotonine et son métabolisme ont été modifiés par l'administration de nombreux pesticides, comme les pyréthrinoides (88), les organochlorés (89,90), le paraquat (91) et le triadiméfon (92).

Maladie de Parkinson

Les pistes concernant des pesticides en particulier impliqués dans la maladie de Parkinson proviennent notamment d'expérimentations animales et de données toxicologiques, qui se sont largement développées au cours des dernières années (93–96). L'attention s'est naturellement portée en priorité vers les molécules les plus susceptibles d'interférer avec le système dopaminergique, telles que les herbicides de la famille du paraquat (97), via notamment l'accumulation et l'agrégation d'alpha-synucléine dans la substance noire (98). Ce phénomène, impliqué dans le développement de la maladie de Parkinson, a été observé dans le cerveau de souris exposées au paraquat. Des doutes ont d'abord été émis quant à leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique lors d'une administration orale, car il s'agit de molécules chargées positivement (99). Depuis, il a été montré que le paraquat franchit la barrière hémato-encéphalique avec un transporteur d'acide aminé spécifique des cellules striatales (100). Une relation linéaire a été observée entre les doses orales de paraquat et les niveaux mesurés dans le mésencéphale ventral de souris (101). Bien que présent en moins grande quantité que dans les autres organes, le paraquat persistait plus longtemps dans le cerveau et avait tendance à s'accumuler après répétition des doses. Le rôle du stress oxydatif induit par le paraquat pourrait expliquer une atteinte sélective des neurones dopaminergiques, plus sensibles aux dommages oxydatifs (102). Certains fongicides ont aussi été incriminés, notamment en raison de l'inclusion de soufre et de métaux tels que le manganèse, le zinc et le mercure dans leur structure chimique. Des expérimentations animales ont ainsi mis en évidence la capacité de certains fongicides à induire un parkinsonisme chez l'animal (103); il s'agit en particulier du manèbe et du mancozèbe, deux dithiocarbamates largement utilisés. Plutôt que le manganèse, il a été suggéré que ce sont les chaînes carbonées (uniquement les éthylènebis- et les diéthyl-) qui seraient responsables des effets observés avec certains dithiocarbamates (104). Les insecticides, quant à eux, ont été suspectés, initialement en raison de leur mode d'action neurotoxique. Les organophosphorés pourraient notamment jouer un rôle à cause du déséquilibre qu'ils induiraient entre les systèmes cholinergique et

dopaminergique (94). La roténone, un insecticide d'origine végétale inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire, a également été impliquée dans la survenue d'effets toxiques sur les cellules striatales du locus niger (105). Quant aux organochlorés, malgré de nombreuses études expérimentales, leurs effets toxiques n'ont pu être clairement reliés à la maladie de Parkinson, à l'exception de la dieldrine et dans une moindre mesure de l'heptachlore, via une action sur la recapture de la dopamine par les cellules striatales, l'aggrégation de l'alpha synucléine ou un stress oxydatif (94). Enfin, il existerait certains éléments toxicologiques concernant le possible rôle des pyréthrinoïdes, notamment à travers une augmentation de la libération et de la recapture de la dopamine (106,107). Il a également été suggéré que les effets observés pouvaient être potentialisés par des expositions combinées à plusieurs pesticides (ex : manèbe et paraquat), sur la base de certaines expérimentations animales (108). Les analogues diethyl et diéthylène bis dithiocarbamates augmenteraient la concentration de paraquat par 2 ou 3 dans certaines régions du cerveau (104).

Une étude chez l'animal a montré une sensibilisation par des expositions précoces au paraquat et au maneb aux effets de ces pesticides lors d'expositions plus tardives (109).

Chez l'homme, les concentrations d'organochlorés, et particulièrement de dieldrine, mesurées dans le cerveau de sujets décédés étaient plus importantes chez les sujets atteints de maladie de Parkinson, par rapport à des sujets atteints d'autres maladies neurologiques (110,111).

Cependant, aucun toxique environnemental ne permet de reproduire l'ensemble des symptômes de parkinsonisme dans les études expérimentales, qui n'ont exploré que les fonctions motrices suite à des expositions particulièrement élevées (112).

Données épidémiologiques sur les effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central

Les études portant sur les effets neurologiques à long terme d'expositions chroniques à des doses modérées de pesticides sont plus récentes (5). Des études épidémiologiques descriptives interrogeant les agriculteurs sur l'existence de symptômes suite aux utilisations de produits ont rapporté l'existence de céphalées, de fatigue, de troubles de la mémoire, et autres symptômes neurologiques divers (113–116). Elles ont été complétées par des études analytiques explorant plus précisément le lien entre expositions professionnelles aux pesticides et divers effets neurologiques centraux chroniques : troubles neuro-comportementaux, maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique), et troubles de l'humeur.

Troubles neuro-comportementaux

Plusieurs rapports de cas cliniques ont conduit à l'hypothèse qu'une intoxication aiguë par les pesticides, et plus particulièrement par les organophosphorés, pourrait être responsable d'altérations chroniques des fonctions cognitives, tels que des troubles de la mémoire, à plus ou moins long terme, et en particulier avec les organophosphorés (117–119). A la différence des effets neurologiques aigus qui se manifestent immédiatement ou dans les jours suivant l'intoxication, les effets chroniques apparaîtraient généralement de manière différée, et persisteraient durablement (120). Dans les années 90, trois études ont apporté des arguments concordants en faveur de cette hypothèse (121–123). Ces trois études menées aux Etats-Unis, et construites selon le même schéma exposés/non exposés, comparaient les performances aux tests neuro-comportementaux de personnes ayant subi une intoxication massive aux organophosphorés (identifiées par un centre anti-poison) à celles de sujets supposés non exposés à ces produits (sélectionnés parmi des patients de centres anti-poison ou d'hôpitaux). Elles ont mis toutes les trois en évidence une diminution des performances aux tests chez les sujets ayant été intoxiqués, concernant diverses fonctions cognitives, notamment l'attention visuelle, la mémoire et l'abstraction.

Par ailleurs la question d'effets chroniques des pesticides sur le fonctionnement cognitif a également été abordée généralement en milieu agricole, afin de déterminer si de tels effets pouvaient être observés en l'absence d'intoxication aiguë.

Parmi ces études, certaines ont apprécié les variations des performances avant et après une journée de traitement dans divers contextes agricoles (124,125), ou après une saison de traitement (126). Ces premières études, qui portaient sur de petits nombres de personnes, n'ont pu mettre en évidence de différence significative.

D'autres études ont comparé de manière transversale les performances de sujets exposés et non exposés. Ainsi, Ames a étudié les performances cognitives d'applicateurs en Californie, dont certains présentaient une inhibition de l'acétylcholinestérase érythrocytaire (d'au moins 70% de la concentration initiale) ou plasmatique (d'au moins 60%), sans manifestation clinique franche. Il ne retrouvait pas chez eux de diminution des performances aux tests par rapport aux sujets sans exposition récente aux pesticides et sans épisodes antérieurs d'inhibition de l'acétylcholinestérase (127). De même, London n'a pas mis en évidence d'altération des performances chez des applicateurs travaillant dans des vergers en Afrique du sud (128). Au Brésil, les performances d'ouvriers agricoles de la culture du tabac ne variaient pas en fonction d'une exposition au cours des trois mois précédant l'évaluation cognitive (129). En comparant des ouvriers de deux secteurs agricoles différents (arboriculture et culture de baie) au New Jersey, aucune différence n'était non plus observée par Fiedler (130). Ces résultats négatifs pouvaient traduire une réelle absence d'effet mais pouvaient aussi s'expliquer par une insuffisance de contraste d'exposition entre les groupes étudiés et/ou un délai insuffisant entre l'exposition et la mesure des performances. Par la suite, plusieurs études ont apporté des éléments en faveur d'effets des pesticides sur la cognition, dans des contextes agricoles très divers. Le traitement des animaux d'élevage a été associé aux troubles cognitifs aussi bien en Equateur auprès d'applicateurs du secteur polyculture-élevage (131), qu'en Grande Bretagne auprès d'éleveurs ayant désinsectisé des troupeaux de moutons (132,133). Le traitement des cultures a également été associé à des troubles cognitifs, dans des contextes aussi divers que les plantations de bananes en Amérique centrale (134,135), l'horticulture et l'arboriculture aux Etats-Unis (136–140), les champs de coton en Egypte (141,142) ou encore le maraîchage sous serre en Espagne (143,144).

Trois études de cohorte portant sur des populations plus nombreuses ont confirmé l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et des perturbations cognitives : l'une auprès d'environ 800 personnes âgées de 50 à 80 ans recrutées dans le cadre d'une étude néerlandaise sur le vieillissement cognitif (Maastrich Aging Study) (145) ; deux autres en Gironde, chacune auprès d'un millier de personnes, en population générale âgée (PAQUID) (146) ou agricole (PHYTONER). Dans cette dernière étude, les performances cognitives des

ouvriers viticoles étaient associées à l'exposition aux pesticides, tant à l'inclusion (147) qu'après quatre années de suivi (148).

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (OP, carbamates) ont été particulièrement étudiés concernant l'apparition de ces troubles (5,149). L'analyse des différentes études transversales (124–130,132,133,140,144,150–157) conduit à la conclusion qu'une exposition chronique à de faibles doses d'organophosphorés pourrait provoquer des effets neurotoxiques à long terme, indépendamment de la survenue d'épisodes cholinergiques aigus antérieurs. L'Agricultural Health Study, une large étude de cohorte portant sur les applicateurs de pesticides et leurs conjoints dans l'Iowa et en Caroline du Nord (158), et une autre cohorte de travailleurs d'une industrie de production de chlorpyrifos (159) n'ont en revanche pas retrouvé de lien entre exposition aux OPs et troubles cognitifs.

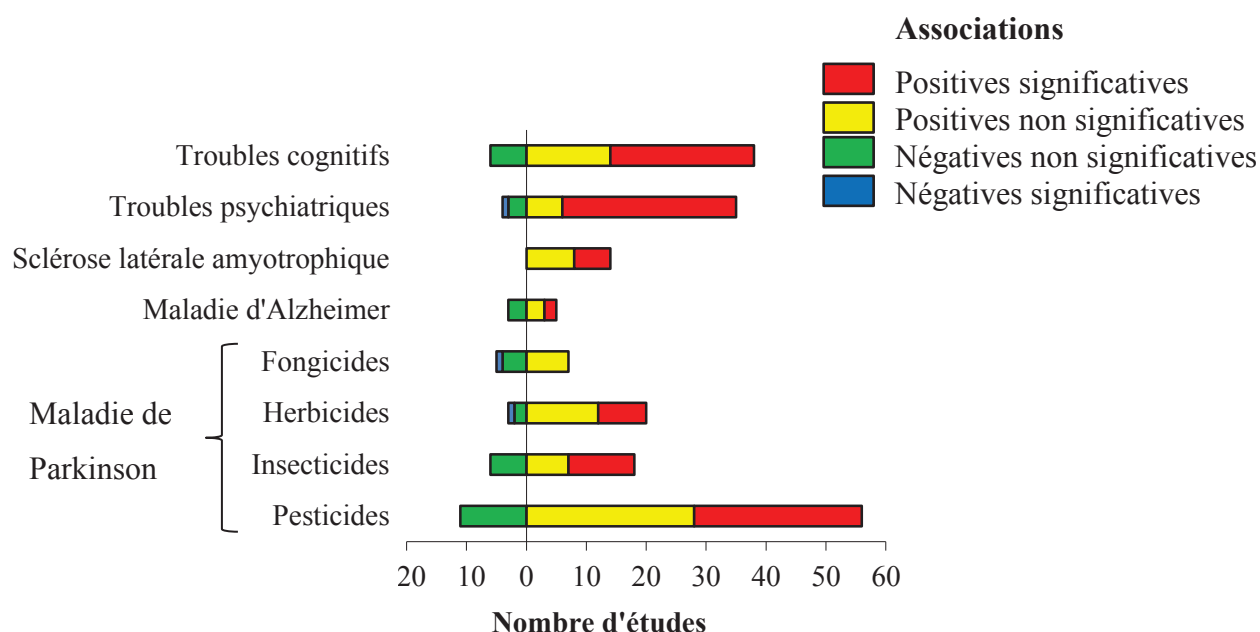


Figure 6- Dénombrement des études épidémiologiques associant positivement ou négativement les pesticides à des effets neurologiques chroniques en fonction de l'effet de santé étudié.

Ainsi, au total, 45 études épidémiologiques, majoritairement transversales (82 %), ont recherché à ce jour des effets sur les fonctions cognitives des sujets professionnellement exposés aux pesticides (Figure 6, Annexe 4). La plupart (86 %) ont trouvé une association positive, statistiquement significative pour 24 d'entre elles. Les effets ont été initialement décrits sur des populations intoxiquées de manière aiguë par des organophosphorés. Cependant les études les plus récentes suggèrent l'existence d'atteintes neuro-comportementales dans des circonstances d'exposition modérées mais répétées sur plusieurs

années, impliquant particulièrement les organophosphorés (N=14) (125–128,130,132,133,140,144,151–153,155–157), mais pas exclusivement (131,137–139,141,142,145,147,148,160–163). Ces dernières études ont considéré une exposition aux pesticides de manière globale, mais quelques unes ont porté spécifiquement sur des matières actives (méthylbromide (160), DDT (163), métam-sodium (164)) ou sur les pyréthrinoides (165). Les facteurs de confusion pris en compte ne sont pas les mêmes d’une étude à l’autre : il s’agit majoritairement du niveau d’étude et des antécédents d’intoxication aux pesticides, parfois de la consommation d’alcool, de la dépression, du tabagisme, du statut socio-économique ou de l’origine ethnique, et rarement de l’exposition à d’autres substances neurotoxiques. Une métaanalyse récente portant sur 17 études a mis en évidence des effets cognitifs d’une exposition aux OPs plus importants parmi les populations les plus jeunes (166). Les contextes agricoles sont divers, et les troubles cognitifs caractérisés de manière très différente selon les études. Les effets neurotoxiques des organophosphorés suite à une intoxication aiguë sont bien documentés. Cependant, l’hypothèse selon laquelle des troubles neuropsychologiques pourraient être liés à une exposition chronique, en l’absence d’intoxication aiguë, reste controversée, et les mécanismes toxiques mis en jeu sont encore discutés. Ainsi, quatre revues de la littérature concluent en faveur d’effets cognitifs à long terme des organophosphorés (5,69,166,167), tandis qu’une quatrième reste plus conservatrice (149).

Maladies neuro-dégénératives

De nombreuses études se sont intéressées à l’étiologie des maladies neuro-dégénératives, dans l’espoir d’identifier des causes accessibles à la prévention. Les facteurs environnementaux ont été l’objet d’une attention particulière, notamment suite à des observations cliniques singulières. Ainsi, après la seconde guerre mondiale, la mise en évidence de cas géographiquement groupés de syndromes parkinsoniens, associés à des atteintes de type Sclérose Latérale Amyotrophique, et à un syndrome démentiel dans des îles du Pacifique Ouest (notamment l’île de Guam), puis dans d’autres zones endémiques (Japon, Nouvelle Guinée), ont éveillé l’attention sur des hypothèses alimentaires mais également toxiques environnementales, ainsi que sur une possible composante génétique. Néanmoins, il n’est pas encore possible à ce jour de trancher définitivement sur la part respective de ces facteurs (49,168,169).

Concernant la maladie de Parkinson, la découverte de cas de parkinsonismes aigus induits par l’injection de drogues contaminées par le MPTP a été à l’origine d’une intense activité de

recherche à la fois toxicologique et épidémiologique (170). Les effets de cette substance, très proche de certains herbicides (paraquat, diquat), fournissaient une explication physiopathologique au rôle possible de certains pesticides dans les processus de dégénérescence neuronale.

Au-delà des observations cliniques, le rôle des pesticides a été étudié au travers d'études épidémiologiques, principalement pour trois maladies neuro-dégénératives : la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique.

Maladie de Parkinson

Si l'étiologie de la maladie de Parkinson reste inconnue, la thèse de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux semble à ce jour la plus probable. Parmi les facteurs environnementaux, les pesticides occupent une place privilégiée pour au moins trois raisons : 1/ le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6 tétrahydropyridine (MPTP), molécule chimique proche du paraquat offre un excellent modèle expérimental de la maladie de Parkinson chez l'animal et chez l'homme, 2/ plusieurs cas de syndromes parkinsoniens survenus de manière aiguë après une exposition à un pesticide ont été rapportés, 3/ de nombreuses études épidémiologiques d'observation se sont intéressées depuis le milieu des années 1980 à l'existence d'une association entre exposition aux pesticides et survenue d'une maladie de Parkinson (Figure 6). Il s'agissait d'abord d'études écologiques, utilisant des données de santé et d'exposition agrégées au niveau d'une population. Ainsi des variations de taux de prévalence de la maladie de Parkinson dans neuf zones géographiques de la région de Québec (de 1,3% à 8,9%) ont été mises en évidence et ne trouvaient d'explication ni dans des différences génétiques, ni dans des différences d'accès aux soins. Elles coïncidaient en revanche avec une différence dans l'utilisation des pesticides entre ces zones (171). De la même manière, il a été mis en évidence en Israël un regroupement géographique de cas de maladie de Parkinson dans trois kibbutzim contigus partageant le même approvisionnement en eau d'un puits et l'usage des mêmes pesticides à visée agricole (172). Plus récemment, un lien a été mis en évidence entre la mortalité par maladie de Parkinson et l'importance de l'utilisation de pesticides dans différentes régions de Californie, calculée à partir des données de recensement agricole et du registre d'utilisation annuelle de pesticides (173). En Espagne, une prévalence plus élevée de la maladie de Parkinson a été observée dans les régions à forte utilisation de pesticides (174). En France, des prévalences augmentées de cas de maladie de Parkinson, identifiés à partir des données de remboursement de médicaments et des reconnaissances en Affections Longue Durée, ont été observées parmi les affiliés de la MSA résidant dans les cantons à forte densité

d'exploitations spécialisées dans l'arboriculture (175). Cependant, de telles enquêtes ne permettent pas de prendre en compte dans l'analyse des facteurs individuels tels que le tabagisme, l'âge, le sexe, la susceptibilité familiale à la maladie, les caractéristiques socio-économiques.

Les études cas-témoins s'adaptent bien à l'étude d'une maladie peu fréquente comme la maladie de Parkinson, et permettent d'explorer l'hypothèse d'un rôle des pesticides en prenant en compte des facteurs de confusion. Ainsi, plus de cinquante études ont été menées selon ce schéma afin d'analyser le lien avec les expositions professionnelles agricoles (Figure 6). Une quarantaine d'études se sont intéressées plus largement au risque associé à l'exposition environnementale, liée à l'habitat rural ou à la consommation d'eau de puits possiblement contaminée par les pesticides agricoles (études non prises en compte dans la Figure 5) (42,176–179). Plus récemment, Wang et al. ont utilisé le registre des utilisations agricoles des pesticides à déclaration obligatoire en Californie, couplé à un système d'information géographique, pour estimer les expositions ambiantes au maneb, au paraquat et au ziram sur les lieux de travail et de résidence dans une étude cas-témoin (180). Ils ont retrouvé des risques plus importants avec des expositions combinées. Une étude cas-témoins (500 cas incidents) s'est intéressée au lien entre maladie de Parkinson et exposition domestique aux pesticides, et a montré un risque augmenté avec une utilisation domestique d'herbicides ou d'insecticides (181). Au cours de la dernière décennie, ces études ont donné lieu à près d'une dizaine de synthèses de la littérature (42,93,176,182–189). L'une d'entre elles a calculé en 2001 un risque combiné de maladie de Parkinson à partir de 22 études cas-témoins alors publiées (182). Elle identifiait un doublement de risque, statistiquement significatif, pour les personnes exposées aux pesticides (OR=1,85, [1,31-2,60]), une élévation de risque moindre mais également statistiquement significative pour les habitants de zones rurales (OR=1,56, [1,18-2,07]), et une élévation non significative du risque pour les consommateurs d'eau de puits (OR=1,26, [0,97-1,64]). La revue de Brown incluait 31 études cas-témoins, dont douze mettaient en évidence une élévation statistiquement significative du risque de maladie de Parkinson en présence de pesticides, et douze autres une élévation du risque supérieure ou égale à 15%, non statistiquement significative (93). Deux études montraient un risque diminué et cinq une faible augmentation du risque (<15%).

Les études menées par la suite sont concordantes (177–179,190–203), et complètent les précédentes, en explorant le rôle spécifique de pesticides ou groupes de pesticides pour lesquels des arguments biologiques existent, tels que les organochlorés (190–192), les organophosphorés (178), l'association maneb et paraquat (177), la roténone et le paraquat

(193), et plus largement les pesticides induisant un stress oxydatif ou une inhibition du complexe mitochondrial I (194), en recherchant des relations dose-effet (198,204) ou encore en analysant des interactions gène-environnement (178,196). Les polymorphismes mis en cause dans les susceptibilités génétiques aux effets des pesticides concernent des gènes codant pour des enzymes de métabolisation ou de transport des xénobiotiques : gène CYP2D6, gène de la glycoprotéine P, gène DAT et gène de la paraoxonase (184,205).

Deux études ont utilisé des biomarqueurs pour estimer l'exposition chronique aux organochlorés, des insecticides interdits depuis les années 1970 mais biopersistants (190,192). L'une d'entre elles, une étude cas-témoin nichée dans une cohorte finlandaise, a mis en évidence un risque croissant avec la concentration sérique en dieldrine chez les non-fumeurs (192).

Huit cohortes se sont attachées à la question du lien entre pesticides et maladie de Parkinson. Au Danemark, le suivi de la population âgée de 20 à 59 ans en 1981 a permis de mettre en évidence, à partir des données nationales sur les professions et sur les hospitalisations, une élévation du taux d'hospitalisations pour maladie de Parkinson chez les employés agricoles et horticoles par rapport à la population générale (206). A Hawaï, une cohorte de près de 8 000 hommes, initiée en 1965, a été suivie pendant 30 ans et a montré un risque de maladie de Parkinson presque doublé pour les ouvriers ayant travaillé plus de dix ans dans les plantations d'ananas ou de canne à sucre (207). Dans l'état de Washington, l'exposition aux pesticides a été évaluée à travers un questionnaire détaillé chez 310 sujets travaillant pour la plupart dans des vergers. La prévalence des cas de parkinsonisme, identifiés lors d'un examen neurologique, n'était significativement augmentée que chez les sujets ayant utilisé des pesticides pendant plus de 52 ans (208). Aux Etats-Unis, une cohorte initiée en 1992 par l'American Cancer Society pour étudier le rôle des facteurs nutritionnels et liés au mode de vie sur l'incidence des cancers, incluant 150 000 individus de 63 ans en moyenne, a mis en évidence un risque augmenté de maladie de Parkinson ($RR=1,7$ [1,2 ; 2,3]) parmi les personnes déclarant une exposition professionnelle ou environnementale (209). En France, au sein d'une cohorte de personnes âgées de 65 ans et plus (cohorte PAQUID), le risque de maladie de Parkinson était multiplié par un facteur 5 ($RR=5,6$ [1,5 ; 21,6]) chez les personnes classées professionnellement exposées aux pesticides à l'aide d'une matrice emploi-exposition, dans un contexte majoritairement viticole (146). Dans l'Agricultural Health Study, l'incidence de la maladie de Parkinson augmentait significativement avec la durée d'utilisation de pesticides déclarée par les sujets (210). En Suède, aucune association n'a été mise en évidence dans une cohorte de jumeaux suivis pendant 43 ans (211). Dans une cohorte

de jardiniers danois, l'incidence standardisée des cas hospitalisés n'était pas significativement plus élevée qu'en population générale (212).

L'ensemble de ces études épidémiologiques sur l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson montre une cohérence dans leurs résultats et converge vers un doublement de risque chez les personnes professionnellement exposées. Deux méta-analyses sont parues récemment. L'une a retrouvé des augmentations de risques significatives avec une utilisation de pesticides (RR = 1,62 [1,40- 1,88]), d'insecticides (RR = 1.50 [1.07, 2.11]) et d'herbicides (RR = 1.40 [1.08-1.81]), mais pas avec les fongicides (RR = 0.99 [0.71, 1.40]) (213). La méthode de mesure de l'exposition contribuait à l'hétérogénéité des résultats, avec un risque globalement plus élevé lorsque celle-ci était basée sur les intitulés d'emploi (avec ou sans évaluation par des experts/utilisation d'une matrice emploi-exposition) que lorsqu'elle était basée sur l'auto-déclaration, suggérant que cette dernière méthode était moins fiable. L'autre méta-analyse a porté sur 12 cohortes à partir desquelles un méta RR de 1,28 [1,03-1,59] a été calculé (214). Des risques plus importants étaient observés quand les cas étaient confirmés par des neurologues et dans les études d'incidence ou les cohortes prospectives.

Les études épidémiologiques ne permettent cependant pas aujourd'hui de mettre en cause des matières actives spécifiques, ni même des familles données. En effet les associations observées l'ont été dans des contextes agricoles variés, impliquant une grande diversité d'usages de pesticides, et donc de molécules. Les résultats de l'étude de Tanner et al. suggèrent que des pesticides partageant le même mécanisme d'action pourraient jouer un rôle (194). Cependant, des expositions concomitantes ou successives à des pesticides aux mécanismes toxiques différents pourraient également être impliquées (180).

Nous avons identifié 74 études recherchant un lien entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson (Annexe 5). La plupart (84%) des 68 études portant sur une exposition aux pesticides non spécifique (n=57) trouvaient une association positive, significative pour la moitié d'entre elles (Figure 6). Certaines d'entre elles ont étudié le lien avec une exposition à un type de pesticides en particulier : 23 études pour les insecticides (74% d'associations positives), 17 pour les herbicides (87% d'associations positives) et 12 pour les fongicides (58% d'associations positives).

Une conférence de consensus, rassemblant des experts de diverses disciplines, s'est déroulée en Californie en juin 2007 afin d'établir des niveaux de preuve concernant les facteurs de risque environnementaux de maladie de Parkinson (215). Elle conclut à l'existence d'arguments en faveur d'une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les

agriculteurs, ainsi que les personnes exposées aux pesticides et que ces arguments évoquent un lien direct, sans qu'il soit cependant possible d'identifier les molécules spécifiquement en cause.

Maladie d'Alzheimer

Le rôle possible des pesticides dans la survenue de la maladie d'Alzheimer est un prolongement cohérent de l'hypothèse concernant leur impact sur les fonctions cognitives telles que la mémoire ou l'attention. En effet, ces altérations ont été montrées comme prédictives de la maladie d'Alzheimer dans diverses études (216,217). Il apparaît donc naturel de s'interroger sur l'évolution à long terme de ces troubles cliniques ou infra-cliniques observés chez des personnes exposées à des doses modérées mais prolongées de pesticides, telles que les personnes exposées en agriculture.

Il existe de manière générale peu d'études portant sur le rôle de facteurs professionnels dans la maladie d'Alzheimer. Dans sa revue critique, Santibanez n'a identifié en 2007 sur ce sujet que 22 articles, dont six s'intéressant à une exposition aux pesticides (41). Parmi elles, deux études cas-témoins (une canadienne (218) et une australienne (219)) ont observé une élévation de risque modérée, alors que deux autres, au Canada (220) et dans le Minnesota (221), ne mettaient pas d'association en évidence. Deux études de cohorte ont trouvé une élévation de risque, l'une au Canada avec un quadruplement du risque pour les utilisateurs de défoliants et de fumigants (222), et l'autre en France avec un doublement du risque chez les hommes exposés aux pesticides au cours de leur vie (146).

Depuis, trois études se sont également intéressées au rôle des pesticides dans le développement de la maladie d'Alzheimer. En Espagne, une prévalence plus élevée de la maladie d'Alzheimer a été observée dans les régions à forte utilisation de pesticides (174). En se basant sur les certificats de décès, une étude cas-témoins aux Etats-Unis ne retrouve pas d'élévation de la mortalité par maladie d'Alzheimer chez les professionnels exposés aux pesticides (204). Mais plus récemment, une étude de cohorte menée au Canada est venue confirmer les résultats des premières cohortes en observant une élévation du risque de maladie d'Alzheimer chez les personnes déclarant une utilisation professionnelle de pesticides (RR=1.38) (223).

Le nombre d'études explorant l'hypothèse d'un lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer reste donc aujourd'hui limité (n=8), mais cinq d'entre elles, dont trois cohortes, ont identifié une élévation du risque pour les utilisateurs professionnels de pesticides (Figure 6, Annexe 5).

Sclérose Latérale Amyotrophique

La SLA, en raison de sa faible incidence, a été étudiée avec plus de difficultés que les deux précédentes maladies neuro-dégénératives.

Onze études cas-témoins ont exploré le rôle possible de facteurs de l'environnement général et professionnel dans l'apparition de cette maladie. Deux d'entre elles, menées aux Etats-Unis, incluant respectivement 174 et 518 cas, ont mis en évidence un doublement de risque de SLA pour les personnes professionnellement exposées aux pesticides (224,225). De la même manière, en Australie, une étude incluant 179 cas a montré une association avec l'exposition aux pesticides en général (OR = 1.57, 1.03–2.41), encore plus marquée pour des expositions dans le secteur industriel (OR = 5.58, 2.07–15.06) (226). Aux Etats-Unis, une étude incluant 109 cas ne retrouvait pas d'association avec une exposition professionnelle aux insecticides, aux herbicides ou aux fongicides (227). A partir d'une quarantaine de cas, deux études italiennes, en Emilie Romagne et en Sicile, ont trouvé un triplement de risque de SLA pour les personnes déclarant une exposition aux pesticides (228,229). En France, une étude cas-témoins incluant 108 cas sporadiques de SLA a retrouvé un risque presque triplé, avec une prédominance des formes bulbaires (55%), chez les sujets ayant principalement travaillé en milieu agricole (230). Certaines études semi-écologiques ont recherché globalement les cas de SLA à partir des données de mortalité aux Etats-Unis (6347 cas) (204) et en Italie (91 cas incidents) (231), à partir d'un registre en Ecosse (103 cas) (232), ou en s'appuyant sur les services hospitaliers de neurologie et de médecine interne en Suède (92 cas) (233). Ces quatre études ont retrouvé un risque augmenté de SLA avec une exposition professionnelle, voire aussi résidentielle (234) aux pesticides.

Trois études de cohortes ont également exploré l'hypothèse d'une relation entre pesticides et SLA. Un excès de cas a été décelé chez les employés d'une industrie de production d'un herbicide, le 2,4-D (235), mais pas chez les personnes exposées aux pesticides participant à une large étude de prévention en population générale américaine de l'American Cancer Society (236). Dans l'AHS, le risque d'ALS augmentait avec l'utilisation d'organochlorés, en particulier l'aldrine, la dieldrine, le DDT et le toxaphène, de pyréthrinoïdes, d'herbicides et de fumigants (237). Les études de cohortes ont retrouvé des risques généralement moins élevés, ce qui peut s'expliquer par des biais des études cas-témoins, ou par des caractéristiques des études de cohortes comme un manque de contraste d'exposition dans la cohorte agricole américaine.

Une méta-analyse récente a estimé un OR combiné de 1,8 [1,1-2,8] à partir de 7 études cas-témoins et de 2 études de cohorte incluant dans leurs analyses des informations sur l'utilisation de pesticides (237).

Des études ont été menées auprès des vétérans de la guerre du Golfe, exposés lors de leurs missions à divers neurotoxiques, pour beaucoup inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : insecticides, armes chimiques neurotoxiques (principalement organophosphorés) et traitement préventif contre ces mêmes substances (bromure de pyridostigmine) (238). Les militaires présentant de manière générale un risque plus élevé de SLA (239), une étude a comparé le risque de SLA des vétérans de la guerre du Golfe à d'autres militaires américains, et retrouvait une augmentation significative du risque (240). Cependant, d'autres expositions conjointes au cours de la guerre du golfe, telles que les vaccins contenant de l'aluminium, ont été également incriminées (241).

Le rôle du polymorphisme du gène codant pour la paraoxonase 1, qui détoxifie les OPs, dans l'apparition des cas de SLA sporadiques a été évoqué (242) mais est à ce jour encore débattu (243). Une possible interaction avec une exposition aux pesticides ne semble pas à écarter (244).

Les études existantes sur le lien entre pesticides et SLA demeurent donc en nombre limité (Figure 6, Annexe 5), et portent sur des effectifs souvent restreints. Néanmoins, les quatorze études ont montré des associations positives entre SLA et expositions aux pesticides, dont six de manière significative, ce qui renforce l'intérêt de l'hypothèse et la nécessité d'études complémentaires.

Troubles psychiatriques et exposition aux pesticides

Les études menées sur la santé mentale des agriculteurs ont suggéré que ce groupe professionnel présentait des taux de suicide et de dépression plus élevés que la population générale (245–249), ainsi qu'une surmortalité par maladie psychiatrique (250,251). Cette situation peut s'expliquer par différents facteurs de stress associés à la vie agricole : un mode de vie souvent isolé, parfois dans des zones reculées, avec un réseau social limité ou inexistant et un accès aux structures de soin plus complexe, une pression temporelle liée à des journées de travail souvent longues, soumises aux aléas climatiques et de possibles soucis d'ordre économique (246,252–254). De plus, un accès plus facile à des substances toxiques telles que les pesticides pourrait en partie favoriser la tendance au suicide dans les populations rurales (255).

A côté de ces facteurs psychosociaux, le rôle de l'exposition aux pesticides dans la survenue de symptômes psychiatriques mérite d'être également pris en considération. Certains arguments toxicologiques suggèrent en effet un lien direct entre l'exposition à certains pesticides (OP, carbamates) et des troubles psychiatriques (anxiété, trouble de l'humeur, dépression, impulsivité...) pouvant prédisposer au suicide. Plusieurs revues de la littérature ont rapporté de tels troubles en lien avec une exposition aux pesticides, à plus ou moins longue échéance (3,5,247). Les études existantes ont principalement porté sur les organophosphorés, car cette hypothèse s'appuyait sur des mécanismes toxiques (247).

Des études épidémiologiques de nature écologique ont montré des taux de suicide plus élevés en fonction de l'activité agricole de certaines zones : dans les serres de certaines provinces andalouses en Espagne, caractérisées par une agriculture intensive fortement utilisatrice d'OPs (174,245), au Brésil, dans la zone rurale la plus productive en fruits et en légumes de l'état de Rio de Janeiro (249). D'autres études semi-écologiques ont évalué la santé mentale des riverains de zones exposées. Dans une communauté résidant à proximité d'une ligne de chemin de fer et ayant subi un déversement accidentel de metan sodium, des niveaux plus élevés d'anxiété, de dépression et de troubles somatiques ont été mis en évidence, sans qu'il soit possible de discerner les effets du stress lié à l'incident des effets spécifiques de la matière active (164). Au Nicaragua, une proportion plus élevée de symptômes de troubles émotionnels a été retrouvée chez les riverains de champs de coton exposés aux pulvérisations aériennes de pesticides (256)

De même que pour les troubles cognitifs, certaines études se sont intéressées aux troubles de l'humeur survenant à distance d'intoxications (121–123,257). Cette hypothèse a notamment donné lieu à plusieurs études au Costa Rica, où une plus grande fréquence de détresse psychologique, avec idées suicidaires, a été mise en évidence chez des travailleurs de bananeraies ayant des antécédents d'intoxication par un organophosphoré ou un carbamate (134,258).

Deux cohortes ont étudié les troubles de l'humeur pouvant survenir chez les personnes exposées aux pesticides. En premier lieu, l'AHS a mis en évidence un triplement significatif du risque de dépression chez les femmes d'applicateurs (259), ainsi que chez les applicateurs de pesticides (260) ayant un antécédent d'intoxication aiguë. En revanche, aucune association significative n'a pu être mise en évidence avec une exposition cumulée. Une autre cohorte agricole dans le Colorado établissait un lien entre un antécédent d'intoxication aiguë aux pesticides et le diagnostic de dépression (261).

Le lien avec des expositions chroniques sans épisode d'intoxication aiguë est moins probant. En Angleterre, les agriculteurs présentaient moins de troubles psychiatriques (262) que la population générale, mais rapportaient plus souvent une idéation suicidaire (263). Une surmortalité par suicide était identifiée chez les professionnels exposés aux pesticides dans le Colorado, statistiquement significative seulement chez les femmes (264). Au Canada, une étude cas-témoins n'a pas montré de lien entre suicide et exposition aux insecticides et herbicides chez des agriculteurs (265). Chez des travailleurs australiens industriels exposés aux pesticides, une étude cas-témoin nichée dans une cohorte n'a pas mis en évidence de risque de suicide plus élevé avec une classe de pesticides en particulier, mais observait une augmentation non significative du risque avec un antécédent d'inhibition cholinestérasique (266). Dans l'AHS, la mortalité par suicide n'était pas associée à l'utilisation d'une classe de pesticides ou de pesticides spécifiques quels qu'ils soient (267). L'exposition chronique aux organophosphorés a particulièrement été étudiée en lien avec les troubles psychiatriques (125,127,130,132,133,143,144,268–270). Trois études transversales britanniques se sont intéressées aux troubles de l'humeur chez des éleveurs de moutons exposés aux organophosphorés. Elles apportaient des résultats divergents : une étude ne trouvait pas de lien significatif (270), tandis que les deux autres retrouvaient une association significative (132,133).

Quelques études ont retrouvé une augmentation des troubles de l'humeur chez des sujets exposés à des pesticides spécifiques, tels que le chlorpyrifos lors de traitements anti-termites (155), ou le DDT utilisé dans la lutte antivectorielle (163).

Les méthodes d'identification des cas sont très diverses : simple déclaration de symptômes, administration de tests validés comme la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) ou la Taylor Anxiety Scale, diagnostic médical de dépression déclaré, ou information provenant des causes de décès. Même si cette hétérogénéité dans la mesure des troubles rend difficile la comparaison des différentes études, la majorité (90%) des 39 études recensées mettent en évidence une relation positive significative entre exposition aux pesticides et troubles psychiatriques, de manière plus marquée en présence d'intoxications (Figure 6, Annexe 4).

Conclusion

Plus de 150 études sur le rôle des pesticides dans les affections neurologiques centrales chroniques ont été identifiées dans cette synthèse. La grande majorité (86%) d'entre elles mettent en évidence une relation positive, significative pour plus de la moitié d'entre elles,

bien que généralement faible (OR de l'ordre de 1 ou 2). La maladie de Parkinson a été la plus étudiée, plus particulièrement dans le contexte de l'utilisation d'insecticides ou d'herbicides (93). Pour la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique, les arguments en faveur d'un tel lien sont moins nombreux, mais sont relativement cohérents (41,49,50). Les troubles cognitifs et psychiatriques ont été principalement étudiés dans le contexte d'une exposition aux organophosphorés (5,149), une classe d'insecticides introduite après la seconde guerre mondiale et largement utilisée depuis les années 70. Cependant, les conclusions demeurent fragiles en raison de plusieurs limites.

En premier lieu, la plupart des études ont évalué les risques associés à une exposition tous pesticides confondus, ou plus globalement à des catégories professionnelles exposées (agriculteurs, applicateurs de pesticides). Cette définition imprécise de l'exposition entraîne des biais de classement qui peuvent conduire à ne pas mettre en évidence de lien ou à sous-estimer la force des associations. L'exposition passée aux pesticides, pertinente pour la recherche de troubles chroniques, se heurte notamment aux problèmes de mémorisation, une difficulté toute particulière chez les personnes atteintes de maladies neurologiques affectant la cognition. De plus, les biomarqueurs présentent un intérêt limité vis-à-vis des effets à long terme car en dehors du cas des organochlorés, ces derniers reflètent une exposition récente. En second lieu, les effets de santé étudiés concernent des troubles peu spécifiques (troubles cognitifs et psychiatriques), difficiles à caractériser, ou bien présentant de nombreux diagnostics différentiels (maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens, maladie d'Alzheimer et démences vasculaires, SLA et autres maladies du neurone moteur).

Les différents effets étudiés ne sont pas nécessairement indépendants les uns des autres. Ainsi, les altérations cognitives pourraient être prédictives de la maladie d'Alzheimer ou d'autres types de démences. De plus, les troubles cognitifs et dépressifs sont fréquemment associés.

Les limites des études existantes permettent des recommandations pour les études à venir. Celles-ci tireraient avantage d'une mesure de l'exposition plus détaillée, s'appuyant sur des outils spécifiques telles que des matrices emploi-exposition, afin de permettre l'étude de relations dose-effet, et des analyses pour des matières actives spécifiques. Des études prenant en compte d'autres pesticides que les organophosphorés permettraient de combler le manque de données concernant ces autres familles. Les expositions in utero ou lors de la petite enfance mériteraient également d'être étudiées en terme d'impact sur le développement neuro-psychologique des enfants, mais aussi concernant des effets plus tardifs. En effet les expositions précoces aux pesticides sont suspectées d'entraîner une plus grande vulnérabilité

aux expositions rencontrées à l'âge adulte, par exemple en diminuant la réserve nigrostriatale impliquée dans l'apparition de la maladie de Parkinson (271). Des études prospectives à long terme sont donc nécessaires pour suivre les individus à partir de la conception et jusqu'à un âge avancé. Enfin, les susceptibilités génétiques vis-à-vis des effets neurotoxiques des pesticides représentent également une voie de recherche prometteuse (272,273).

Evaluation de l'exposition chronique aux pesticides en milieu agricole

Intitulés d'emploi

La mesure de l'exposition aux pesticides représente une difficulté méthodologique majeure dans les études épidémiologiques sur les effets à long terme des pesticides. Un grand nombre des études menées se sont basées uniquement sur la profession pour classer les individus selon l'exposition : travailleurs de deux secteurs agricoles différents, applicateurs / non applicateurs de pesticides, travailleurs agricoles et non agricoles. Cependant les intitulés d'emplois agricoles représentent des indicateurs d'exposition aux pesticides peu fiables en épidémiologie professionnelle. Bien que la plupart des expositions aux pesticides aient lieu dans le cadre d'emplois agricoles, tous les travailleurs agricoles ne sont pas systématiquement exposés aux pesticides, comme l'atteste l'étude de MacFarlane et al comparant la présence probable d'une exposition aux pesticides selon une expertise des questionnaires ou à partir des intitulés d'emploi (274). Au sein des populations agricoles, les intitulés d'emplois ne reflètent pas nécessairement bien les probabilités et intensités des expositions. Le statut (salarié, exploitant) peut modifier la perception du risque et la compliance aux mesures de prévention, certaines tâches (contact avec les végétaux traités) en dehors des opérations de traitement ne sont pas faciles à identifier à partir des intitulés d'emploi mais sont également exposantes et peuvent même dans certains cas excéder l'exposition directe lors des traitements (275). Les biais de classification diminuent la capacité des études épidémiologiques à détecter les associations et aboutissent bien souvent à une sous-estimation de la force des associations réelles (276). Les erreurs de mesure d'exposition concernent aussi bien le niveau que la nature de l'exposition.

Reconstitution de la nature des expositions

Face à la diversité des structures chimiques et des propriétés toxicologiques des pesticides, il paraît nécessaire de reconstituer de manière distincte les expositions aux différentes matières

actives utilisées, pour pouvoir éventuellement mettre en évidence une relation dose-effet propre à une molécule ou à un mécanisme toxique, et argumenter un lien de causalité (277). D'autre part, identifier les matières actives en cause permettrait de définir des actions préventives ciblées sur ces matières actives. Il n'existe pas d'archivage organisé des utilisations de pesticides en France comme dans la plupart des pays. En effet, l'utilisation des pesticides ne doit pas être déclarée en France, et le travail agricole s'effectue rarement au sein de structures entretenant une traçabilité des pratiques et des produits utilisés. Dans de nombreuses études épidémiologiques, les sujets ont été interrogés sur l'utilisation de pesticides lors de leur vie professionnelle, à travers des questions sur les noms de produits, les dates, la fréquence et l'intensité d'utilisation (194,278,279). Aux Etats-Unis, des chercheurs de l'AHS ont conclu à une relative fiabilité des informations rapportées par les applicateurs agréés concernant l'utilisation de pesticides. Une concordance de 60 % a été observée entre les utilisations rapportées par les applicateurs et celles indiquées par les fournisseurs en pesticides (280). La concordance des informations obtenues à un an d'intervalle sur les utilisations de pesticides spécifiques et les méthodes d'application était forte, mais plus faible concernant la durée, la fréquence et la datation de ces expositions (50-60 %) (281). La même équipe identifie une bonne cohérence des débuts et des durées d'exposition indiquées par les applicateurs par rapport aux dates d'homologation des matières actives (282). Cependant, seule la sur-estimation de la durée d'exposition a pu ainsi être estimée, la date de première utilisation était uniquement recueillie par décennie à partir de 1960, et seules les 19 matières actives introduites après 1960 étaient concernées. Or les incertitudes sont plus susceptibles de porter sur les expositions les plus anciennes, et une imprécision de l'ordre de 10 années n'est pas négligeable lorsqu'on s'intéresse aux effets à long terme.

Si les applicateurs professionnels ou les exploitants sont parfois en mesure d'identifier les produits utilisés, cela s'avère plus complexe encore pour les ouvriers agricoles qui pour beaucoup ne sont pas en charge des commandes des produits et ne sont pas avertis de la réglementation concernant l'utilisation des pesticides (283). La validité de la reconstitution de l'exposition sur la base de l'auto-déclaration semble donc particulièrement fragile chez ces derniers, particulièrement lorsqu'ils ont utilisé de nombreux produits sur une longue période. En effet, la multiplicité des produits pesticides (associations de pesticides, compositions différentes, évolution des produits avec le temps...), leur utilisation de manière concomitante et les variations des pratiques agricoles selon la culture, la localisation géographique ou la période rendent complexe le recours aux questionnaires pour retracer de manière précise et exhaustive la nature des pesticides utilisés tout au long de la vie professionnelle des sujets. En

Italie, Nanni et al. ont ainsi montré que si les agriculteurs se souvenaient des cultures, des surfaces cultivées et des cibles, seuls 15% pouvaient se souvenir des matières actives utilisées (284). Une autre étude a comparé les utilisations de pesticides déclarées dans l'année par des arboriculteurs puis dix ans après (208). Si la sensibilité était bonne pour les grandes catégories de pesticides (ex : insecticides) ou les pesticides fortement ou fréquemment utilisés, elle était en revanche faible pour les pesticides spécifiques. D'autre part, il paraît peu pertinent de se baser sur la mémoire des sujets alors qu'on s'intéresse justement à des produits susceptibles d'impacter les capacités cognitives des sujets. D'autres approches ont été développées à partir d'une évaluation par des experts de la probabilité et du niveau d'exposition, mais la concordance entre les estimations des différents évaluateurs était faible pour les expositions spécifiques (285). Considérant ces limites, des outils tels que des matrices ont été proposées de manière à attribuer des paramètres d'expositions selon l'emploi (Matrice Emploi Exposition) ou la culture (Matrice Culture Exposition) pour des pesticides spécifiques ou des familles de pesticides, parfois selon les périodes d'utilisation.

Matrices culture-exposition / emploi-exposition s'intéressant à l'exposition aux pesticides

Face à ces difficultés, des équipes ont proposé des matrices emploi-exposition (Annexe 7) en population générale, ou des matrices culture-exposition (Annexe 6) en population agricole, qui présentent l'avantage de ne pas se baser sur la mémoire des individus. Les informations requises pour leur utilisation dans les études épidémiologiques, telles que les activités agricoles exercées lors de leur vie professionnelle et le secteur géographique, peuvent être facilement recueillies de manière fiable (286–288). Les intensités d'exposition sont classiquement estimées à partir de mesures effectuées sur les lieux de travail ou de données publiées (289). La probabilité d'exposition est utile lorsqu'il n'est pas possible d'associer strictement la présence d'une exposition à un emploi ou une tâche donnée, ce qui est souvent le cas dans les études cas-témoins et les cohortes agricoles. La fréquence et la durée de la tâche peuvent être également relevées (290–292).

En milieu agricole, la description de l'utilisation de pesticides en fonction des cultures semble pertinente. En effet, les pesticides sont développés en vue de lutter contre des problèmes agronomiques, eux-même dépendant des cultures.

Ces matrices ont été construites de manière à attribuer des paramètres d'exposition en fonction de la culture, de la matière active (ou classe de pesticides (293,294)) et de la période calendaire. L'information peut aussi avoir été synthétisée par cible (284,295), type de produit

(liquide ou solide) (296), tâche (293,294,297–299) ou région (295,297). Certaines sont restreintes à un contexte agricole particulier (viticulture (296), vergers (293)), d'autres à des classes de pesticides (organophosphorés (293), triazines (298)) ou aux quelques pesticides les plus utilisés (300). Les pesticides pris en compte dans les matrices ont été sélectionnés selon des indicateurs d'utilisation (données nationales sur l'utilisation des pesticides (294), citation par les sujets (296), probabilité d'utilisation (301)), selon des critères de toxicité *a priori* (299), ou les deux (284).

La plupart des matrices portent sur les contextes agricoles de pays / régions au climat tempéré (méditerranéen ou océanique). A part celle du Costa Rica, les matrices culture exposition concernent toutes au moins un des contextes agricoles rencontrés en France (céréales, viticulture ou arboriculture). Malgré ces constantes, on peut s'attendre à une variation du profil d'utilisation des pesticides selon les pays pour une même culture, la chaleur et l'humidité favorisant la colonisation par des insectes et le développement de maladies.

L'information était recueillie auprès d'experts agronomes ou hygiénistes, de fournisseurs de pesticides, d'agences gouvernementales, d'agriculteurs sélectionnés (à partir de questionnaires ou de documents traçant leurs utilisations), ou provenait d'enquêtes environnementales, de guides agronomiques ou de données de la littérature, correspondant à divers niveaux d'information (utilisation, recommandation, homologation) ou degré de précision (données individuelles ou agrégées). Les paramètres estimés étaient le plus souvent la probabilité d'exposition (% d'agriculteurs ayant utilisé la matière active) et la quantité utilisée (principalement par unité de surface et par traitement). Trois matrices ont également intégré la fréquence (nombre de traitements par an) (284,297,300). La probabilité a été estimée à travers des variables dichotomiques (oui/non), ordinales (peu probable/possible/probable) ou quantitatives (%).

En Afrique du Sud, une matrice a été développée afin d'estimer l'exposition directe et indirecte aux organophosphorés, en attribuant par expertise des poids selon le secteur agricole (viticulture, pommiculture..) et le type de travail réalisé (ex : application avec un pulvérisateur à dos et préparation de la bouillie à l'intérieur, éclaircissage dans les vergers) (293). Miligi a élaboré une matrice *a priori* qui permettait d'assigner aux sujets les familles chimiques de pesticides auxquelles ils avaient été exposés entre 1950 et 1990 en fonction de la zone géographique, des périodes de travail, du type de cultures traitées (295). En considérant l'évaluation par des experts comme référence, la sensibilité de leur matrice culture exposition allait de 83 % à 100 %, et la spécificité de 66 % à 96 %, en fonction de la matière active considérée. La plus forte sensibilité a été retrouvée pour les matières actives dont l'utilisation,

bien qu'importante, était restreinte à certaines cultures ou cibles (ex : carbaryl, atrazine ...). Pour construire une matrice, Nanni s'est servi de l'historique des principales maladies des cultures pour déterminer en fonction des années les produits susceptibles d'avoir été utilisés (284). Après confrontation avec les réponses aux questionnaires individuels, l'information a été complétée ou corrigée par l'utilisation *a posteriori* de la matrice. Une équipe de Montpellier a fait appel à des experts pour construire une matrice à deux entrées (une par produits, l'autre par matière active) concernant la viticulture, distinguant cinq périodes en fonction de l'historique d'apparition des familles de pesticides (296). Ces matrices tenaient compte des surfaces traitées et des quantités de produit utilisé selon la formulation. La matrice a été validée par des experts et par confrontation avec les données réelles pour certains agriculteurs. Au Canada, Wood a développé une matrice permettant d'attribuer, de 1950 à 1998, pour les nuisances chimiques (incluant 68 insecticides), physiques et biologiques rencontrées en milieu agricole, des paramètres d'exposition (nombres de jours/an, intensité) en fonction de la culture, de la région, de l'emploi et des tâches effectuées (297). Les paramètres d'intensité étaient plus ou moins précis en fonction des données météorologiques et toxicologiques présentes dans la littérature. Aux Pays-Bas, une enquête auprès de 3 200 établissements agricoles a permis d'estimer la quantité appliquée, la surface traitée et la fréquence moyenne de traitement par culture pour les cinq pesticides les plus couramment utilisés, et pour les différents types de pesticides (300). Aux Etats-Unis, Ward et al. ont répertorié les données disponibles sur l'utilisation des pesticides au niveau fédéral et dans 7 états afin d'évaluer la faisabilité de la détermination de la probabilité d'exposition chez des travailleurs agricoles migrants (301). Des probabilités d'utilisation d'une matière active ou d'un type de pesticide étaient estimées pour les principales combinaisons culture/tâche par le rapport de la surface traitée sur la surface cultivée. En s'appuyant sur les historiques professionnels des sujets et sur une base de données sur l'usage des pesticides en Californie (California Department of Pesticide Regulation pesticide usage database (302)), Young a construit une matrice culture/exposition selon la méthode décrite par London et Myers pour estimer l'exposition cumulée aux triazines des femmes participant à une étude Cas-Témoin en Californie (298). Des niveaux de confiance ont été attribués aux paramètres dans certaines matrices (297,301) afin de tester la robustesse des estimations dans les études et de permettre de restreindre l'analyse sur les données les plus fiables. En Ecosse, Dick et al ont développé une matrice (TEMPEST) afin de quantifier la probabilité et l'intensité de l'exposition externe à 10 groupes de pesticides (formés par famille chimique ou mode d'action) pour 81 tâches (définies par le contexte agricole et le type de traitement) et 7 décennies (294).

Ainsi, les matrices culture-exposition ont pu être utilisées dans les études épidémiologiques afin de déterminer les produits ou matières actives potentiellement utilisées par le sujet et d'estimer des expositions cumulées. Pour cela, les paramètres de la matrice doivent être croisés avec les périodes d'exposition du calendrier professionnel et le calendrier des cultures des sujets. Ils peuvent être éventuellement combinés avec des précisions apportées par des questionnaires spécifiques sur les surfaces traitées, tâches effectuées, équipement de protection personnel, méthodes d'application.... Les matrices ont également été utilisées afin d'améliorer la qualité de l'information obtenue auprès des sujets par questionnaire, en guidant la mémoire à travers des formulaires détaillés et structurés, en corrigeant *a posteriori* les réponses incohérentes ou en complétant les données manquantes (284). Un guide d'utilisation de la matrice, contenant des informations sur les sources et la méthode d'estimation des paramètres, ainsi que des descriptions des expositions concernées, permettent par la suite d'optimiser l'usage de la matrice (303).

L'évaluation des matrices par des experts (291,295–297,304), par confrontation avec des données de la littérature (297) ou des informations contenues dans les calendriers professionnels détaillés (305) ont montré la relative fiabilité d'une telle approche (Annexe 6, Annexe 7). Cependant l'attribution systématique de paramètres d'exposition en fonction de la culture et de la période ne tient pas compte de la variabilité individuelle pour une année et une culture donnée.

Quantification de l'exposition

Indicateurs directs

Les mesures biologiques présentent un intérêt limité pour quantifier les expositions passées aux pesticides. En effet, à l'exception des organochlorés, les pesticides persistent peu de temps dans l'organisme. Ainsi la demi-vie d'élimination des organophosphorés est de l'ordre de deux jours environ (306). De même le dosage des activités cholinestérasiques, utilisé comme marqueur d'effet des organophosphorés, reflète l'exposition cumulée des semaines ou des mois précédents.

Des mesures environnementales de pesticides consistent essentiellement en des prélèvements d'air sur des cartouches filtrantes ou la pose de patchs sur la peau pendant la réalisation des tâches sur le lieu de travail (275,307,308). La forte contribution de la voie cutanée (>95 %) dans la contamination externe aux pesticides des travailleurs agricoles lors de leur utilisation sur cultures (307,308) ou lors des travaux de réentrée (309,310) a été montrée dans de

nombreuses études depuis les années 1970 et est maintenant communément admise (289,311). La concentration de résidus de pesticides sur les feuilles ou les fruits (RFD : Résidus Foliaires Délogeables) a été retrouvée corrélée à la contamination des mains, source principale d'exposition lors des tâches de réentrée (289).

Les mesures biologiques et environnementales ont été utilisées afin de vérifier le contraste d'exposition entre les groupes exposés / non exposés constitués sur la base des intitulés d'emploi dans les études épidémiologiques. Des chercheurs ont également eu recours à ces mesures pour identifier les déterminants de l'exposition ou valider des indicateurs indirects ou des algorithmes permettant d'estimer l'intensité d'exposition à partir des caractéristiques recueillies par questionnaire (289,311–316). D'autres ont utilisé les résultats de dosages biologiques pour estimer l'intensité d'exposition individuelle des sujets, en vue d'être intégrée dans un score d'exposition cumulée (156). Cependant une telle mesure prise isolément ne permet pas de refléter les variations des niveaux de contamination en fonction des conditions d'exposition, qui évoluent au cours de la vie professionnelle du sujet.

Indicateurs indirects

Niveau d'exposition lors d'une journée de travail

- *Indicateurs basiques*

A défaut de données plus fiables, les études épidémiologiques ont parfois utilisé des indicateurs indirects du niveau d'exposition : quantité de pesticides appliquée (284,296), surface des exploitations traitées (130,317), nombre de moutons traités par des insecticides (132)... Cependant, les indicateurs tels que la surface traitée, la quantité de pesticide utilisée ou le nombre d'heures passées à la préparation ou l'application ont par la suite été montrés peu corrélés au niveau d'exposition individuel mesuré par des marqueurs urinaires (coefficients de corrélation de Spearman inférieurs à 0,4 et non significatifs) (276).

- *Prise en compte de paramètres spécifiques de la matière active*

D'autres équipes ont tenté d'affiner leurs mesures en combinant ces indicateurs avec des paramètres pharmacocinétiques propres aux matières actives. Wood et al. ont calculé des doses absorbées à partir de la quantité appliquée lors du traitement, ou à partir des résidus foliaires délogeables, du coefficient de transfert (dépendant de la culture et de la tâche effectuée), du taux de pénétration à travers les vêtements, du taux d'absorption cutanée, de la vitesse de dégradation du pesticide et du délai de réentrée lors de cette dernière (297). Certaines équipes ont rapporté le niveau d'exposition à la toxicité de la matière active (DL50,

DJA) dans leur index d'exposition (125,293,297), bien que les doses de référence utilisées n'aient été déterminées qu'en fonction des effets aigus à court-terme.

- *Modèles d'exposition*

Cependant, la contamination externe lors de l'application ne dépend pas de la structure chimique de la matière active, mais des facteurs physiques liés aux conditions d'utilisation (318). Des démarches ont donc été entreprises pour quantifier l'exposition lors d'une tâche ou d'une journée de travail en fonction de caractéristiques non directement liées à la matière active, et pouvant être recueillies par questionnaires. Des recommandations ont été émises aux Pays-Bas puis aux Etats-Unis sur les caractéristiques à prendre en compte pour estimer l'exposition des travailleurs agricoles lors des tâches de traitement (caractéristiques de l'exploitation, du travailleur, du matériel utilisé..) et de réentrée (type de tâche, durée, caractéristiques de la culture et du travailleur...) (289,319), quelle que soit la matière active considérée. Des modèles d'exposition ont ensuite été développés dans le cadre des procédures d'homologation des produits phytosanitaires (EURO Predictive Operator Exposure Model (320) et Pesticide Handlers Exposure Database (321)), mais ces modèles ont été conçus à partir de données provenant de contextes et pour des pratiques agricoles spécifiques.

- *Algorithmes*

En Grande-Bretagne, des observations et des dosages de métabolites urinaires effectués chez les éleveurs de 20 fermes durant les sessions de trempage des moutons dans des bains parasitocides à base de diazinon ont permis d'identifier comme principales sources d'exposition la manipulation de produit concentré et les éclaboussures avec la solution de lavage (322). Certaines études ont quantifié les expositions aux pesticides par une procédure d'expertise des tâches professionnelles (293,298,299,310). Au Costa Rica, une étude a estimé l'intensité d'exposition à partir de la dose d'application pondérée par des déterminants de l'exposition (tâche, équipement de protection, stockage de pesticides, hygiène personnelle, délai de réentrée) (299).

Dans l'Agricultural Health Study, deux algorithmes ont été construits pour définir l'intensité d'exposition aux pesticides : l'un à partir d'informations recueillies dans les questionnaires à l'inclusion, à savoir la fréquence de mélange des pesticides, la méthode d'application, la réparation de matériel et l'équipement de protection personnelle (Figure 7), l'autre combinant ces déterminants avec d'autres caractéristiques concernant le matériel et les pratiques d'hygiène recueillies par auto-questionnaire auprès d'un nombre plus restreint de sujets (323). Les méthodes d'application étaient déclinées en fonction du type de pesticide (herbicide,

fongicide, insecticide sur culture ou animal ou fumigants) et prenaient en compte la formulation du produit.

$$\text{Score d'intensité d'exposition} = (PREP + APPL + REPAR) \times EPP$$

PREP : Fréquence de préparation de la bouillie de pesticides

APPL : Méthode d'application

REPAR : Réparation du matériel d'application

EPP : Equipement de protection personnelle

Figure 7- Algorithme développé dans le cadre de l'AHS par Dosemeci et al.

Les poids attribués aux facteurs pris en compte dans ces algorithmes ont été estimés à partir des données de la littérature (mesures de données cutanées, respiratoires et biologiques) et de la base de données utilisée aux états-unis dans le cadre de l'homologation des substances (321,323). Les classements selon l'intensité de l'exposition obtenus avec les deux algorithmes étant relativement concordants, il a été décidé par la suite de considérer uniquement le 1^{er} algorithme. La fiabilité de ce dernier pour classer les individus a été évaluée par confrontation des résultats avec ceux de dosages urinaires et de mesures de contamination externe effectués chez des applicateurs de l'Agricultural Health Study ou du Minnesota et de Caroline du Sud (324–327). Les poids attribués aux modalités des facteurs incorporés dans l'algorithme ont ensuite été revus à partir des résultats de dosages urinaires effectués chez des participants de l'AHS après application de 2,4-D (n=88), de chlorpyrifos (n=17), ou de captane (n=144) selon les méthodes d'application et les équipements de protection personnels les plus souvent rapportés dans la cohorte (328).

Scores d'exposition cumulée

Beaucoup d'études ont estimé l'exposition chronique à travers la durée d'exposition, généralement le nombre d'années de travail agricole. Cependant l'utilisation des pesticides n'est pas constante d'une année sur l'autre, et discontinue au cours de l'année. Des équipes ont donc élaboré des index plus complexes intégrant les notions de fréquence et d'intensité d'exposition pour quantifier de manière plus fiable l'exposition passée des sujets. Au Pays-Bas, Brouwer et al. ont estimé les effets à long terme des dithiocarbamates chez les ouvriers horticoles à partir du nombre d'années d'exposition, de la fréquence des applications, de la

surface cultivée et de déterminants d'exposition telles que la méthode d'application ou de désinfection des bulbes, le mode de préparation des pesticides et l'équipement de protection personnelle (317). Cet index d'exposition cumulée n'était que modérément corrélée à la durée d'exposition, justifiant l'intérêt d'une telle démarche.

L'exposition cumulée aux organophosphorés chez les éleveurs de moutons en Grande Bretagne a été estimée comme le produit de la taille du cheptel, du nombre de bains d'insecticides et du nombre d'années (132), ou à partir du nombre de manipulations de produits concentrés et du temps d'exposition potentielle aux éclaboussures lors du trempage (115).

Plus récemment, des études épidémiologiques ont analysé les effets à long terme des pesticides en fonction de scores d'exposition cumulée en population générale (204,292,329–331). Ces scores reposaient généralement sur la détermination de la prévalence, de la durée, de la fréquence et de l'intensité de l'exposition aux pesticides. Des scores d'intensité moyenne annuelle ont également été calculés dans certaines études (115,292,293,299).

Dans l'AHS, les expositions cumulées à 22 pesticides ont été estimées à travers le nombre de jours d'utilisation de la matière active vie entière, correspondant au nombre de jours de traitement (application/préparation) en moyenne par an avec la matière active multiplié par le nombre d'années d'utilisation de la matière active déclarés par le sujet (158,194,332). Un score d'exposition cumulée a également été construit en intégrant l'intensité calculée à partir de l'algorithme développé par Dosemeci et al (267,333).

Dans les études s'intéressant aux effets sur le SNC (maladies neuro-dégénératives, troubles cognitifs ou psychiatriques), les risques tendaient à augmenter avec une exposition cumulée aux pesticides, qu'il s'agisse de la durée (en années), de la fréquence (en jours), ou d'un index intégrant également un indicateur d'intensité (Tableau 3).

Tableau 3- Etudes épidémiologiques sur le lien entre pesticides et troubles du SNC ayant utilisé des indicateurs d'exposition cumulée.

Paramètre	Maladies neurodégénératives	Troubles cognitifs / psychiatriques
Probabilité	- : Feldman 2011	+ : Bosma 2000 - : Rohlman 2007
Durée (années)	+ : Elbaz 2009, Hancock 2008, Petrovitch 2002, Semchuk 1992 - : Weisskopf 2009	+ : Ascherio 2006 (NS), Engel 2001 (NS), Faharat 2003, Kamel 2003, Mackenzie 2010, Roldan-Tapia 2005, van Wendel de Joode 2001
Fréquence (jours)	+ : Kamel 2007, Hancock 2008, Tanner 2011	- : Beard 2011, Beseler 2006, Starks 2011 + : Beseler 2008, Kamel 2005 et 2007, Korsak 1977
Durée/fréquence et intensité	+ : Baldi 2003, Dick 2007, McGuire 1997	- : Beard 2011 + : Fiedler 1997, London 1997

+/- : Présence ou non d'un P de tendance significatif ou de risques plus importants dans les catégories d'exposition les plus élevées.

NS : non significatif.

Objectifs

Les objectifs principaux de cette thèse étaient

- 1) Dans un premier temps de développer des index d'exposition aux organophosphorés à partir d'une matrice culture-exposition et d'études de mesure en champs
- 2) D'analyser le rôle des organophosphorés dans l'apparition de troubles cognitifs chez les travailleurs viticoles de la cohorte PHYTONER en appliquant les indicateurs précédemment développés

Méthodes

Population d'étude : cohorte PHYTONER

La cohorte PHYTONER (147), initiée en 1997, a été entreprise pour rechercher un lien entre l'existence de troubles neurocomportementaux et une exposition professionnelle prolongée aux pesticides chez les travailleurs viticoles de Gironde.

Les sujets éligibles ont été identifiés à partir des listes des travailleurs affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) de la Gironde en 1975 et 1995, soit *a priori* affiliés à cette caisse depuis au moins 20 ans à l'inclusion. Ils devaient avoir entre 20 et 35 ans en 1975 et travailler 1000 heures par an minimum dans le secteur agricole afin de ne pas inclure les travailleurs saisonniers.

Le groupe de sujets *a priori* exposés aux pesticides était constitué des travailleurs employés dans les exploitations viticoles en 1975 et en 1995. Un groupe de sujets *a priori* non exposés aux pesticides était constitué des travailleurs du secteur sylvicole, des scieries et des coopératives agricoles en 1995 qui n'étaient pas employés dans le secteur viticole en 1975. Ces secteurs ont été choisis en raison de leur moindre probabilité d'exposition aux pesticides et parce que leurs caractéristiques socioéconomiques étaient globalement comparables à celles des sujets exposés. En Gironde, la plupart des coopératives sont en charge de la collecte du raisin pour la vinification et de la vente de matériel agricole auprès des agriculteurs, et sont donc peu concernées par l'utilisation des pesticides. L'exposition directe ou indirecte aux pesticides au cours de la vie professionnelle des sujets a donc été vérifiée *a posteriori* par 2 investigateurs par la relecture détaillée de l'ensemble des informations contenues dans le calendrier professionnel et des réponses au questionnaire concernant les tâches exposant aux pesticides.

Tous les sujets inclus dans la cohorte en 1997/1998 ont été recontactés lors du premier suivi de la cohorte en 2001/2003. Nos analyses ont porté sur la population réinterrogée 5 ans après l'inclusion.

Les premiers résultats de l'inclusion et du suivi à 5 ans montraient une augmentation significative du risque de troubles neurocomportementaux chez les sujets exposés aux pesticides par rapport aux non exposés (147,148). De plus, les résultats de certains tests cognitifs montraient une évolution péjorative pour les personnes exposées. Ainsi, le risque d'avoir un score diminué de 2 points au Mini Mental Status Examination après 5 ans de suivi était de 2,15 (IC 95% : 1,18-3,94) chez les sujets exposés par rapport aux non exposés.

Cependant ces premières analyses n'avaient pas pris en compte la nature des pesticides manipulés et les groupes d'exposition initialement définis (directement exposés, indirectement exposés, non exposés) ne permettaient pas d'étudier précisément l'existence d'une relation dose-effet.

Recueil de l'information

Questionnaires

A l'occasion des visites médicales avec les médecins du travail, les sujets ont signé leur accord de participation après avoir été informés sur le suivi de l'étude. Lorsque la visite n'a pas été possible (sujets retraités ou en arrêt maladie), un courrier a été adressé par la médecine du travail, et en cas de non réponse un contact téléphonique ou un passage à domicile a été effectué par le Laboratoire Santé Travail Environnement. Des questionnaires standardisés ont été complétés à domicile à l'inclusion et au suivi lors d'entretiens en face à face avec une enquêtrice psychologue, afin de recueillir les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques liées au mode de vie et à la santé et des informations sur la vie professionnelle des sujets. Une partie concernait le calendrier professionnel détaillé, vie entière, du sujet : emplois et types d'activité, année de début et de fin de chaque activité, nom de l'employeur et lieu de travail (Annexe 8). Celui-ci était complété d'un recueil des caractéristiques des tâches de traitement pour chaque emploi au cours duquel le sujet signalait une exposition aux pesticides. Le sujet a été également interrogé sur la date du dernier traitement et la date de la dernière réentrée avant l'entretien. La conception de cette partie du questionnaire reposait sur une analyse préalable de terrain, menée en collaboration avec des ergonomes. L'observation de journées de traitement avait permis d'identifier des caractéristiques de l'individu, de l'exploitation, de la vigne et du matériel susceptibles d'influencer les niveaux d'exposition des opérateurs. Il s'agissait, pour chacune des périodes de traitement, de la nature des tâches effectuées (préparation / application / nettoyage et réparation du matériel), le nombre moyen de jours de traitements par année, la hauteur des vignes (inférieures ou égales à 1 mètre / supérieures à 1 mètre), le type de tracteur (interligne / enjambeur), le type de pulvérisateur (porté sur tracteur ou traîné), le volume du réservoir (≤ 400 litres / entre 400 et 800 litres / plus de 800 litres), et le port d'équipements de protection individuelle (combinaison : oui/non, gants : oui /non). Un historique complet de ces caractéristiques sur l'ensemble de la vie professionnelle des participants a été recueilli. En parallèle de la cohorte PHYTONER, une

étude de terrain (PESTEXPO), couplant mesure de contamination externe et observation des tâches, a permis d'apprécier le poids relatif de chacun de ces facteurs dans la contamination des opérateurs. La méthode de cette étude est présentée au paragraphe « Méthodes / Enquêtes de terrain PESTEXPO » de cette thèse, et ses principaux résultats au paragraphe « Résultats / Enquêtes de terrain PESTEXPO ». D'autre part, les participants ont été interrogés sur l'exposition lors de la réalisation de tâches au contact des végétaux (tâches de « réentrée »). Les principales tâches réalisées au contact des vignes entre mai et septembre, période de traitement des vignes, sont l'ébourgeonnage, le levage, le relevage et l'épamprage/effeuillage, couramment dénommées par les viticulteurs sous le terme de « petites façons » (Annexe 11). Il a été également demandé aux participants s'ils avaient subi une intoxication aux pesticides au cours de leur vie professionnelle. Lors de l'inclusion, une question un peu générale avait été posée « *Avez-vous déjà été accidentellement intoxiqué par des pesticides ?* », dont la réponse était hétérogène : le fait d'avoir ressenti des troubles même mineurs avait été fréquemment qualifié d'intoxication. C'est pourquoi il a été demandé au cours du suivi si l'intoxication avait occasionné une consultation médicale ou une hospitalisation.

Tests cognitifs

Lors du suivi de la cohorte, après mise à jour des caractéristiques générales et professionnelles depuis l'inclusion, l'enquêteur a procédé à l'évaluation cognitive. Les sujets ont réalisé à l'inclusion et lors de la période de suivi neuf tests neurocomportementaux validés : le Mini Mental Status Examination (MMSE) (334), le test des mots couplés de Wechsler (Wechsler Paired-associated Test : WPAT) (23,335), le test de rétention visuelle de Benton (Benton Visual Retention Test : BVRT) (336), le test des cinq mots de Dubois (uniquement au suivi) (337), la partie A du Trail-Making Test (TMT A) (338), l'Isaac Set Test (339), le Finger Tapping Test (340), une version modifiée du Stroop Test (ST) (341,342) et le test des similitudes de Wechsler (335).

Le Mini Mental Status Examination est un score global mesurant simultanément les capacités mnésiques suivantes : l'orientation dans le temps et l'espace, la mémoire immédiate et différée, le calcul, la désignation d'objets, la répétition d'une phrase, l'exécution de consignes écrites, l'écriture et la copie d'un dessin. Nous avons considéré le score total (de 0 à 30).

Le test des mots couplés de Wechsler explore la mémoire verbale associative. Il débute par la lecture d'une liste de dix couples de mots. Puis l'examineur donne le 1^{er} mot de chaque paire et le sujet doit dire le second mot. Trois exercices d'apprentissage et un rappel différé ont été effectués. Six des paires de mots sont des associations faciles (ex : bébé-cris) et quatre

sont des associations difficiles (ex : accident-obscurité). Les paires faciles correspondaient à un score de 5 et les paires difficiles à un score de 10. Nous avons considéré le score global du rappel différé, correspondant à la somme des paires faciles (de 0 à 30) et des paires difficiles (de 0 à 40).

Le choix multiple (form F) du test de rétention visuelle de Benton évalue la mémoire visuelle à court terme, à partir de 15 figures géométriques présentées pendant 10 secondes puis à retrouver chacune parmi 4 options. Le score était compris entre 0 et 15.

La partie A du Trail Making Test a été soumise au sujet pour évaluer l'attention contrôlée et la vitesse de traitement de l'information du sujet. L'exercice consistait à relier des chiffres de 1 à 25 dans l'ordre croissant aussi rapidement que possible et sans relever le crayon. Contrairement à la procédure habituelle, les psychologues autorisaient les sujets à continuer l'exercice sans aide ni rectification. Le temps était enregistré indépendamment de l'exactitude des liaisons réalisées. Le nombre de liaisons correctes étant peu discriminant, le temps de réalisation de l'exercice a été considéré.

Une version modifiée du test de Stroop a été utilisée pour mesurer l'inhibition. Une carte contenant 5 colonnes de 10 assortiments de noms de couleurs écrits avec une encre de couleur différente était présentée au sujet. Ce dernier devait nommer la couleur de l'encre en ignorant le sens du mot écrit qu'on a tendance automatiquement à lire. Le nombre de bonnes réponses et de mauvaises réponses (à l'exception des erreurs corrigées) déterminaient les scores (de 0 à 50).

Le test des cinq mots de Dubois mesure la mémoire épisodique verbale à partir de 5 mots (ex : limonade). Après encodage sémantique (ex : nom de boisson), un rappel libre immédiat est effectué, suivi d'un rappel guidé par l'encodage sémantique pour les mots oubliés. Après soumission du test suivant (TMT A), on demande au sujet de se rappeler des mots sans puis avec l'aide de l'encodage sémantique. Nous avons pris en compte la somme des rappels immédiat et différé (score de 0 à 10).

L'Isaacs Set Test a permis d'évaluer la fluidité verbale en demandant au sujet de citer le plus grand nombre de mots appartenant à certaines catégories sémantiques (couleurs, animaux, fruits, villes) dans un temps limité (60 secondes dans notre étude). Le score correspondait au nombre de mots cités dans chaque catégorie.

Le Finger Tapping Test mesure la rapidité motrice. Le sujet devait taper sur une touche autant de fois que possible en 15 secondes. Deux essais ont été effectués avec chaque main : la main préférentielle et la main non préférentielle. Le score était formé par le nombre total d'impulsions enregistrées pour chaque main lors du 2^{ème} essai.

Dans le test des similitudes, qui concerne la faculté à la conceptualisation, le sujet devait identifier le point commun entre deux éléments cités par le psychologue (ex : « orange » et « banane », tous les deux des fruits). Seules les 5 premières paires du test ont été considérées. Deux points ont été accordés pour une généralisation conceptuelle et un point si la réponse était un attribut commun concret et spécifique.

Outils de mesure d'exposition

Matrice culture-exposition PESTIMAT

Bien que leur développement soit complexe, l'emploi des matrices emploi-exposition en épidémiologie professionnelle est proposé comme une alternative permettant entre autres d'économiser du temps par une estimation systématique de l'exposition individuelle à certaines nuisances sans qu'une expertise approfondie des calendriers professionnels soit nécessaire. Pour chaque emploi / type d'activité professionnelle sont estimés des probabilités (ex : exposition peu probable / possible / probable) et des niveaux d'intensité d'exposition, accompagnés parfois d'indications quant à la fiabilité des paramètres (Annexe 7, (289)). Concernant les expositions aux pesticides en milieu agricole, les matrices culture-exposition s'avèrent plus appropriées (Annexe 6).

Objectif

L'objectif de la matrice culture-exposition PESTIMAT est de retracer l'historique de l'utilisation des pesticides dans les principaux contextes agricoles français à partir de 1950, en vue d'être utilisée à des fins épidémiologiques.

Historique du projet

Ce projet est coordonné par le LSTE de l'Université Bordeaux Segalen et le GRECAN du Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse à Caen et a été mis en place en 2000 dans le Calvados et la Gironde, puis étendu au Sud-Ouest (Basse-Normandie, Gironde, Midi-Pyrénées, Limousin et Languedoc-Roussillon). Le recueil de données a nécessité l'implication de techniciens d'étude à Bordeaux, Caen, Toulouse, Limoges et Montpellier.

Schéma de la matrice

La matrice comporte plusieurs tables (par groupes de substances) construite selon trois dimensions (cultures, années, pesticides) à l'intersection desquelles sont estimés des paramètres d'exposition (Figure 8). La dimension « cultures » comporte pour l'instant les principales cultures représentatives de l'agriculture française (blé/orge, maïs, vignes, arboriculture). La dimension temporelle s'échelonne en années de 1950 à 2006. La dimension « pesticides » se décline à l'échelle de la matière active.

Les paramètres estimés à l'intersection des trois dimensions sont :

- La probabilité (P) : proportion d'agriculteurs ayant utilisé la matière active
- La fréquence (F) : nombre de traitements par an
- L'intensité (I) : dose à l'hectare (kg/ha).

L'intensité en kg/ha correspond à la dose d'application pour une matière active et une culture donnée. Lors de son utilisation dans les études épidémiologiques, elle sera affinée en intégrant des caractéristiques d'exposition de l'utilisateur.

D'autres informations figuraient dans la matrice, telles que le numéro CAS (Chemical Abstracts Service), la structure chimique, les autres utilisations agricoles ou non agricoles des matières actives et les concentrations de la matière active dans les produits commerciaux.

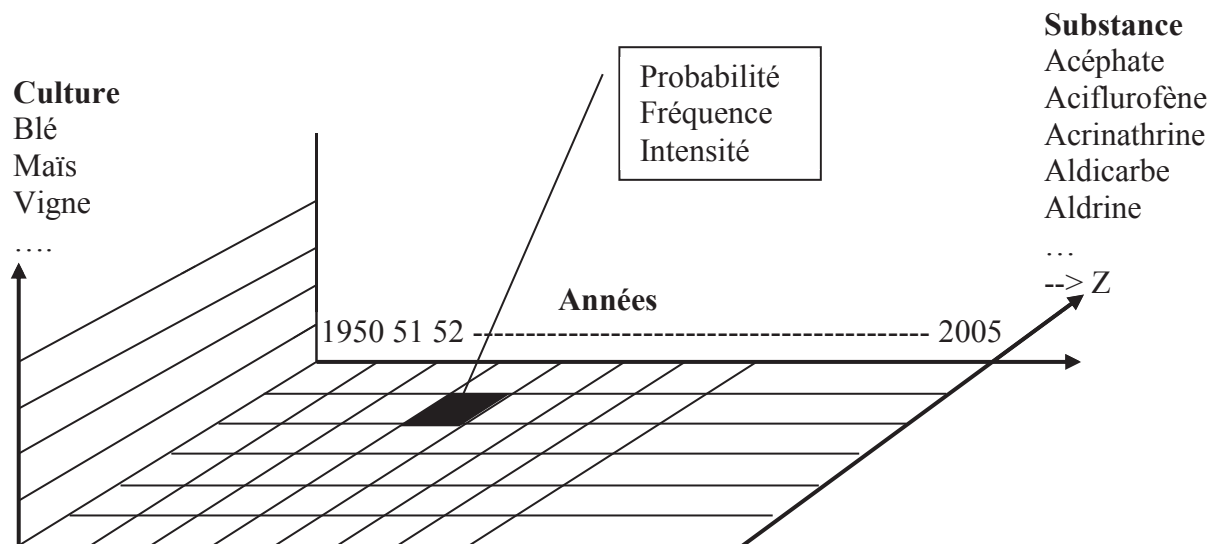


Figure 8- PESTIMAT : matrice contexte agricole / exposition aux pesticides reconstituant l'historique d'utilisation des pesticides en France depuis 1950.

Choix des cultures et des régions

Les différentes tables constituant la matrice ont été initiées prioritairement pour les principaux contextes agricoles français, c'est-à-dire ceux qui représentaient plus de 90 % des exploitations françaises selon le recensement agricole de 2000 : grandes cultures (maïs, blé, orge, colza et tournesol), vignes et arboriculture (pommiers et poiriers). Pour chacun de ces trois grands contextes, deux (ou trois) régions pilotes parmi les cinq régions participantes ont été initialement choisies pour construire la matrice.

Au sein de ces grands contextes, une définition plus précise des cultures d'intérêt a été établie pour chaque région, sur la base des surfaces et des nombres d'exploitations des cultures recensées dans les différentes régions depuis les années 1950 (Figure 9).

Les informations ont été extraites pour les cultures suivantes : vigne, blé, orge, maïs, colza, pommes, tournesol ; à l'échelon national ou régional selon les sources. La vigne a été étudiée en Aquitaine et dans le Languedoc-Roussillon, le blé et l'orge en Basse-Normandie et dans les Midi-Pyrénées, le colza et le maïs en Aquitaine, dans les Midi-Pyrénées et en Basse-Normandie, et les pommiers en Aquitaine, dans le Limousin et dans le Languedoc-Roussillon. La consultation des sources pour une culture donnée s'est effectuée en parallèle dans les différentes régions concernées, de manière approfondie et détaillée, avec une standardisation du mode de recueil de l'information, une confrontation des résultats à chaque étape du processus et une validation commune.

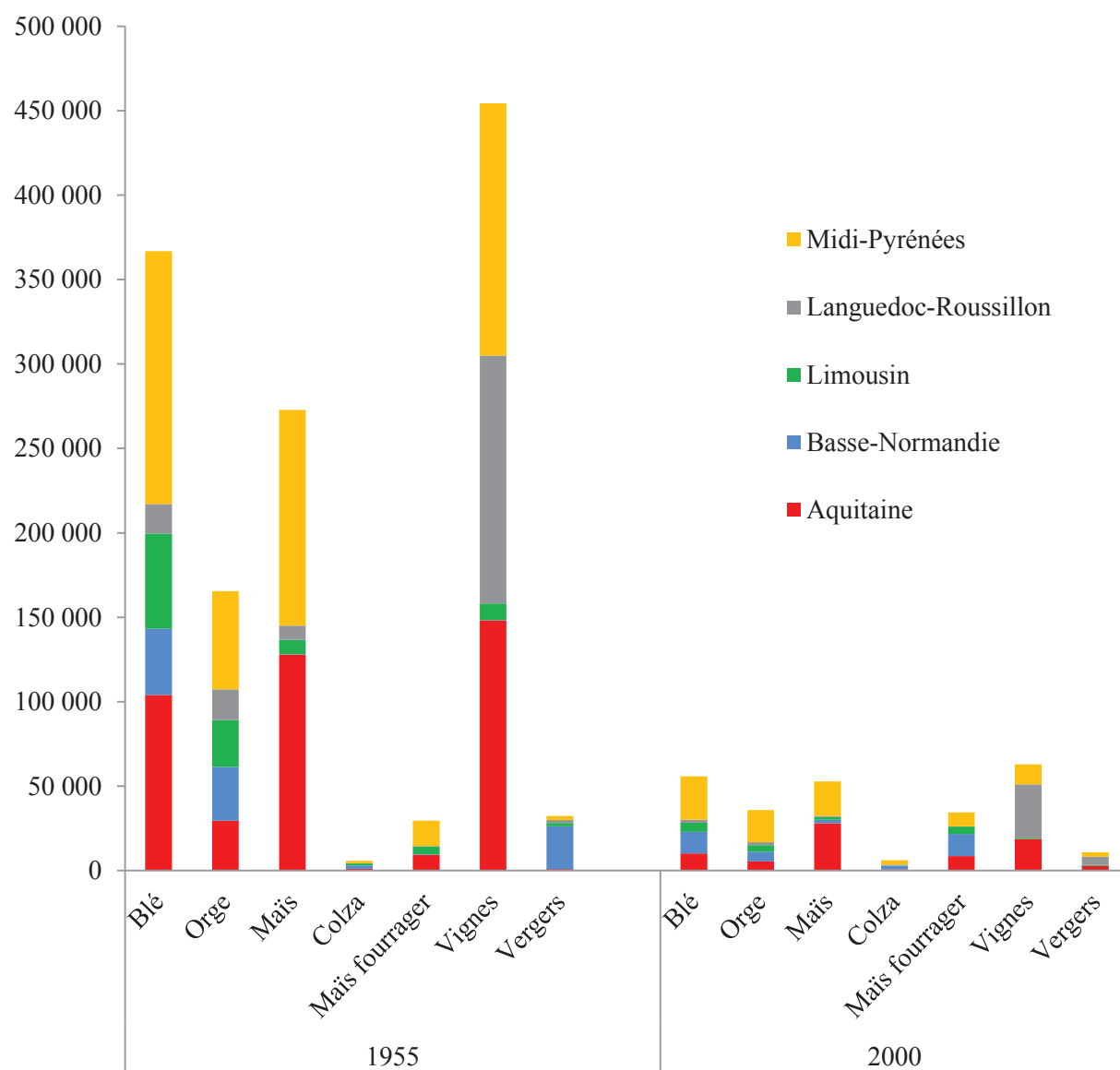


Figure 9- Nombre d'exploitations par culture et par région aux recensements agricoles de 1955 et 2000, France.

Liste exhaustive des matières actives par famille

Une recherche large sur un ensemble de base de données (Haz-map (343), PAN Pesticide Database (344), Wikipedia, Pesticide Properties Database de l'université de Hertfordshire (345), site d'Alan Wood (346), The Pesticide Manual (347), site INCHEM de l'Organisation Mondiale de la Santé (348), site e-phy du ministère de l'Agriculture (349), site AGRITOX de l'Anses (350), sources de PESTIMAT : index phytosanitaires, avertissements agricoles et données du ministère de l'Agriculture) a permis de dresser la liste des matières actives pesticides appartenant à la famille étudiée et ayant été homologuées en France ou ailleurs. Cette liste n'incluait pas les intermédiaires de synthèse et les métabolites de pesticides. Les synonymes ont été identifiés par le report systématique et la comparaison des numéros CAS. Dans le cas des organophosphorés, dont la définition repose sur la structure chimique, les formules développées des matières actives ont été vérifiées.

Sources de données utilisées

Les paramètres d'exposition ont été déterminés à l'issue de la compilation des données provenant de six sources distinctes, correspondant à trois niveaux d'information intervenant dans la diffusion des pesticides : leur homologation, les recommandations d'utilisation, et les données d'utilisation recueillies auprès des agriculteurs (Tableau 4).

Tableau 4- Informations et sources de données de PESTIMAT (1950-2011).

Niveau d'information	Source	Information
Homologation	- Ministère de l'Agriculture (à partir de 1950)	Noms, intensité Données fournies à l'échelle nationale
	- ACTA (à partir de 1961)	
Recommandation	- Services Régionaux de Protection des Végétaux (à partir de 1950)	Nom, intensité, fréquence Données fournies à l'échelle régionale
	- Instituts techniques (à partir de 1977 pour la vigne et à partir de 1986 pour le maïs et les céréales)	
Utilisation	- Calendriers de traitement	Nom, intensité, fréquence, probabilité Données fournies à l'échelle régionale
	- Questionnaires dirigés (1950-1979)	
	- Panel Phyto (UIPP) (à partir de 1990)	

Homologation des produits :

Les informations issues du processus d'homologation permettaient d'obtenir à l'échelle nationale et pour les différentes cultures la liste officielle des matières actives ayant été homologuées pour un usage agricole, les dates d'autorisation et de retrait, la dose réglementaire par hectare, ainsi que les concentrations de matière active dans les produits commerciaux.

- *Les données du Ministère de l'Agriculture*

L'homologation des produits phytosanitaires en France était uniquement assurée par la Direction Générale de l'Alimentation du Ministère en charge de l'Agriculture jusqu'en 2006, et a été depuis également prise en charge en ce qui concerne l'évaluation par la Direction du végétal et de l'environnement de l'Agence Française de Sécurité sanitaire des Aliments puis par la Direction des Produits Réglementés de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. La Direction Générale de l'Alimentation a été interrogée sur les dates de mises sur le marché et de retrait des produits et des matières actives. Devant l'impossibilité de récupérer l'ensemble de l'information concernant l'homologation, il a été décidé de compléter cette source avec les index phytosanitaires (voir ci-dessous), bien que les données du Ministère de l'Agriculture constituent une information a priori en amont de cette source. La Direction du végétal et de l'environnement a ensuite été sollicitée afin de préciser les dates de mise sur le marché et de retrait pour les différentes matières actives d'une même famille de pesticides. Les doses à l'hectare et les concentrations en matière active des produits ont été relevés dans une base de données concernant les produits encore homologués en 2005.

- *Les index phytosanitaires*

Les index phytosanitaires sont des ouvrages spécialisés, édités par l'Association de Coordination Technique Agricole (ACTA) créée en 1956 par des organisations professionnelles agricoles pour les représenter auprès des pouvoirs publics et des organismes de recherche. Ils répertorient pour les professionnels agricoles les produits phytosanitaires homologués en France chaque année depuis 1961.

Les concentrations des produits (%) et les doses d'utilisation pour les ravageurs de la vigne (kg/ha) indiquées ont été relevées dans les index de 1961, 1972, 1980, 1992 et 2001.

Recommandation d'utilisation des produits : les avertissements agricoles (Protection des Végétaux, Instituts Techniques, Groupements d'agriculteurs)

Les services de la Protection des Végétaux, structures dépendantes des Directions Régionales de l'Agriculture et de la Forêt, assurent les missions de contrôle, d'expertise et d'appui technique en matière de protection sanitaire des végétaux et de qualité des produits végétaux. Ils émettent des avertissements agricoles qui paraissent régulièrement au cours de l'année sous forme de bulletins (environ 15 par an), organisés par type de culture. L'agriculteur y trouve, en temps réel, des prévisions sur l'évolution des maladies et ravageurs ainsi que des conseils pour ses stratégies de lutte. Les premières parutions de ces bulletins sont antérieures à 1950. Les données des avertissements agricoles ont permis, avec les index phytosanitaires, d'établir la liste des matières actives potentiellement utilisées par culture (Annexe 12).

Pour une matière active donnée, le nombre de traitements préconisés pour la vigne en Aquitaine a été relevé mensuellement puis synthétisé par année. Lorsque des traitements étaient préconisés contre une cible sans préciser la matière active, ce traitement a été comptabilisé pour toutes les matières actives ayant une indication pour cette cible. Dans le cas où des associations de matières actives ont été préconisées, les matières actives ont été comptabilisées indépendamment. Les traitements n'ont pas été pris en compte lorsque les préconisations de traitement concernaient moins de 50 % de la superficie viticole de l'Aquitaine.

Les avertissements agricoles ont donc permis d'estimer la fréquence de recommandation des pesticides reflétant indirectement la pression parasitaire chaque année à partir de 1950, et d'évaluer à travers elle la fréquence d'utilisation qui en dépend. Nous avons ainsi pu estimer les variations relatives de la fréquence d'utilisation d'une année à l'autre et d'une matière active à l'autre. Concernant la vigne, des données sur la quantité appliquée à l'hectare et sur les concentrations des produits commerciaux ont également été recherchées dans les documents édités par l'Institut Technique de la Vigne et du vin (ITV), disponibles à partir de 1977.

Utilisation des produits

- *Calendriers de traitement tenus par des agriculteurs*

Pour les aider dans la planification et la réalisation des tâches de traitement, un certain nombre d'agriculteurs tenaient des calendriers de traitements où étaient précisés les jours de traitement, le nom des pesticides utilisés, les doses à l'hectare et les surfaces traitées. Les agriculteurs contactés ont été tirés au sort à partir de listes fournies par des organismes

agricoles (MSA, coopératives agricoles...), des pages jaunes de l'annuaire téléphonique, ou parmi les participants de cohortes agricoles (PHYTONER, AGRICAN), pour les régions et les contextes agricoles impliqués dans le projet. Pour pallier le nombre insuffisant de calendriers de traitement entre 1950 et 1980, des entretiens ont été réalisés auprès d'agriculteurs en Aquitaine et en Basse-Normandie afin de compléter des questionnaires spécifiques. Ces entretiens étaient dirigés et structurés par étapes. Dans une première partie, l'enquêteur faisait appel aux souvenirs directs du sujet sur les caractéristiques de son exploitation et de ses traitements, les changements de mode d'utilisation des pesticides pour aborder de manière globale les produits utilisés et les cibles traitées, sous forme de citation spontanée. Dans une seconde partie, des matières actives étaient proposées par l'enquêteur pour chaque nuisible de la culture, ainsi que les noms des trois principaux produits commerciaux contenant cette matière active. La liste des matières actives proposées avait été constituée à l'aide des avertissements agricoles, et les trois produits avaient été sélectionnés à l'aide des index phytosanitaires. Les périodes d'utilisation étaient proposées par décennie (1950-1959, 1960-1969, 1970-1979), le sujet pouvant préciser les dates de début et de fin d'utilisation au sein de chaque décennie. Ces calendriers de traitement ont permis de reconstituer les probabilités d'utilisation des matières actives sur la période, et de repérer les cibles (nuisible, maladie ou plante parasite) les plus fréquemment rencontrées et les plus produits commerciaux les plus utilisés.

- *Les données du panel d'agriculteurs Phyto de l'Union de l'Industrie pour la Protection des Plantes (UIPP)*

L'Union de l'Industrie pour la Protection des Plantes, une organisation professionnelle chargée de représenter les firmes phytosanitaires auprès des pouvoirs publics, a constitué en 1990 un échantillon d'agriculteurs dans l'ensemble des régions françaises et pour l'ensemble des cultures (grandes cultures, maïs, vigne, pomme de terre, vergers, betterave). L'objectif de ce panel était de recueillir des données sur les utilisations des produits afin d'effectuer des études de marché. Pour chaque culture, le panel couvrait plus de 90 % des surfaces cultivées (représentant entre 450 et 3100 agriculteurs selon la culture) et seules les plus petites exploitations n'étaient pas représentées. Après avoir signé un accord de confidentialité avec l'UIPP, celle-ci nous a mis à disposition une base de données contenant les matières actives, les surfaces traitées et les quantités utilisées par culture et région. Cependant, cette base de données ne permettait d'estimer la fréquence et la probabilité telles que nous les avons définies qu'à partir de 2002. Le rapport de la surface totale traitée avec la matière active sur la

surface cultivée enquêtée est néanmoins disponible à partir de 1990 et pourrait permettre d'approcher le paramètre de fréquence entre 1990 et 2001.

Synthèse de l'information

L'information a tout d'abord été extraite par source et par culture (et région). Puis une synthèse de l'information a été effectuée pour chaque matière active par famille de pesticide afin de déterminer les paramètres d'exposition par culture et par année. Les principales familles (ou groupes chimiques) prises en compte dans la matrice sont présentées dans le Tableau 5 : huit familles d'insecticides, huit familles d'herbicides et 17 familles de fongicides constitueront au final la matrice. Enfin, pour chaque famille, l'information a été résumée par culture. Les différentes sources de PESTIMAT ne permettaient pas de distinguer avec la même précision les matières actives dont les noms (et les structures chimiques) étaient très voisines. Quand une matière active ne pouvait pas être identifiée de manière distincte dans toutes les sources de données, l'information a été synthétisée pour une entité chimique (ex : éthyl azinphos et méthyl azinphos).

Tableau 5- Principales familles de pesticides (ou groupes chimiques), PESTIMAT 2012

Insecticides/acaricides	Fongicides	Herbicides
- Arsenicaux	- Amines, amides	- Acétamides
- Dérivés de l'urée	- Benzimidazoles	- Aryloxyacides
- Carbamates	- Dithiocarbamates et	- Benzoates
- Nicotinoïdes	phénylcarbamates	- Benzonitriles
- Organochlorés	- Imidazoles, triazoles,	- Carbamates (carbamates,
- Organophosphorés	pyrazoles	thiocarbamates, bis-
- Pyréthri-noïdes	- Composés inorganiques	carbamates)
- Sulfones and sulfonates	(cuivre, soufre, ...)	- Cyclohexanediones
- Autres	- Phtalimides et	- Diazines
	dicarboximides	- Dinitroanilines
	- Pyrimidines et	- Dinitrophenols
	morpholines	- Diphenyl éthers
	- Strobilurines	- Imidazolinones
	- Autres	- Phenoxy herbicides
		- Picolines
		- Urées substituées
		- Sulfonylurées
		- Triazines
		- Triazolopyrimidines
		- Autres

Détermination des paramètres d'exposition pour les organophosphorés en vigne

La famille des organophosphorés utilisables en vignes a été l'objet de la première démarche de définition des paramètres réalisée dans le cadre du programme PESTIMAT. Cette étape pilote a permis d'élaborer une méthode extrapolable aux autres tables de la matrice.

Probabilité

La probabilité annuelle d'utilisation d'une matière active était égale au nombre d'agriculteurs ayant répondu avoir utilisé une matière active donnée sur une culture donnée une année donnée sur l'ensemble des agriculteurs ayant traité la culture cette année-là. A noter que si un agriculteur déclarait n'utiliser la matière active qu'une année sur deux, il comptait alors pour 0,5 pour chacune des années de la période.

Sur la période 1950-1980, cette probabilité était établie à partir des réponses au questionnaire dirigé sur les utilisations de pesticides. Sur la période 1980-1992, le nombre de calendriers était faible (de 0 à 11 par an) à cette étape du développement de la matrice et nous ne disposions pas de questionnaires dirigés sur les traitements. Aussi, les variations annuelles concernant la probabilité étaient importantes. Il a donc été décidé d'estimer la probabilité sur l'ensemble de la période 1980-1992 et de la rapporter à chacune des années. A partir de 1992, le calcul de la probabilité d'utilisation de la matière active s'appuyait sur un nombre de calendriers suffisant. Lorsqu'une matière active sélectionnée était homologuée pour une année donnée mais qu'aucun calendrier de traitement (ou questionnaire spécifique) n'avait fait mention de cette matière active dans notre échantillon, une probabilité minimale de 1 % a été attribuée pour les OPs (ce pourcentage pourra être différent pour une autre famille de pesticides). Cela permettait de distinguer les matières actives non homologuées (probabilité nulle) des matières actives homologuées mais trop peu utilisées pour être détectées dans l'échantillon interrogé.

Fréquence

Le nombre de traitements par année a été estimé sur la base du nombre de recommandations annuel de traiter avec la matière active sur une culture donnée dans les avertissements agricoles. Une correspondance entre nombre de traitements préconisés et nombre de traitements réellement effectués par l'agriculteur a été établie afin de ramener le nombre de traitements à l'intervalle observé dans les calendriers de traitement, correspondant mieux aux réalités agronomiques. Une fréquence minimale de 1 traitement a été affectée pour les années où la matière active était homologuée (probabilité d'utilisation non nulle).

Dans le cas particulier des OPs, l'échelle de nombre de traitements préconisés dans les avertissements agricoles (de 0 à 8 par année) a été ramenée à une échelle de 0 à 3 traitements par année selon la règle de correspondance suivante :

- 0 à 2 préconisations : 1 traitement
- 3 à 5 préconisations : 2 traitements
- Plus de 6 préconisations : 3 traitements

Intensité

Dans la mesure du possible, les informations sur la dose à l'hectare et le pourcentage de matière active dans les produits commerciaux ont été recueillies de manière distincte en fonction des cibles, de l'association ou non avec d'autres matières actives dans le produit, et de la formulation du produit.

Les doses à l'hectare et les concentrations dans les produits commerciaux attribuées pour chaque matière active ont été considérées constantes au cours du temps. Lorsque la dispersion des valeurs était trop importante pour déterminer ces intensités, ont été privilégiés :

- les usages les plus fréquents pour la dose à l'hectare (principalement acariens, tordeuse de la grappe, cicadelle de la vigne)
- les compositions commerciales n'associant pas des matières actives, ou les formulations les plus utilisées, pour la concentration

En complément, une étude sur les associations d'organophosphoré(s) avec d'autres pesticides au sein d'un même produit commercial a été réalisée à différentes dates afin d'apprécier l'effet confusionnel qui pourrait résulter si une telle association se révélait fréquente voire systématique (Annexe 17).

Validation de la matrice PESTIMAT selon la méthode Delphi

Une validation de la matrice PESTIMAT est prévue par une démarche de consensus impliquant des experts en agronomie et en prévention agricole (362). La méthode Delphi, largement utilisée en Santé Publique et dans des domaines variés, a été retenue. Elle vise à dégager une convergence d'opinions sur des sujets précis en vue de l'établissement de recommandations, de la production de connaissances ou de la prise de décision. L'intérêt de cette méthode, réalisée sur un mode d'enquête, repose sur l'indépendance des opinions, le temps laissé pour la réflexion et la possibilité de faire intervenir des experts éloignés dans l'espace. L'objectif de l'application de la méthode Delphi ici est de valider la pertinence des postulats sur lesquels s'appuie la méthode générale de PESTIMAT, de compléter les zones de la matrice où l'information resterait manquante à l'issue de l'interrogation des sources et

d'obtenir un consensus sur les paramètres issus de la synthèse des sources. En premier lieu, un courrier de contact expliquant l'intérêt de la démarche et le profil des participants sollicités et une note d'information sur le projet ont été rédigés. Les experts seront sélectionnés pour leur connaissance sur la question des expositions agricoles aux pesticides, aussi bien dans le domaine agronomique, que dans celui de la production, de la commercialisation ou de la réglementation de ces substances (instituts techniques agricoles, ACTA, Chambres d'Agriculture, fabricants de pesticides, Services Régionaux de Protection des Végétaux, coopératives agricoles, Mutualité Sociale Agricole...). Cette étape est importante car le nombre des experts, leur objectivité, leur représentativité et leur connaissance et intérêt pour la question détermineront, avec le taux de réponse, la validité des résultats. La démarche se déroulera en plusieurs phases et prévoit l'envoi successif de trois questionnaires par voie postale.

1/ Après un premier contact avec les experts impliqués, la première phase consistera à envoyer un questionnaire où il sera demandé à l'expert de se prononcer quant à la pertinence (« pertinent » / « non pertinent » / « pertinent mais avec des réserves ») des différents points sur lesquels s'articule la méthode générale de PESTIMAT (choix des cultures, des régions, des sources de données, critères de regroupement des matières actives, choix des paramètres et méthode de détermination). Cette phase concernera l'ensemble des cultures. Une ébauche de questionnaire a été réalisée dans le cadre de cette thèse.

2/ Dans une seconde phase, les lacunes et les divergences des données recueillies auprès des sources seront relevées de manière à identifier les points précis sur lesquels les avis des experts seront sollicités. Pour cela, les experts seront interrogés en fonction des cultures à l'aide d'un questionnaire postal recueillant des données quantifiées et indépendantes.

3/ Dans une troisième phase, les réponses aux questionnaires seront traitées et synthétisées de manière anonyme afin d'assurer l'indépendance des jugements. Les questions pour lesquelles les critères du consensus seront remplis pourront être retirées et le questionnaire pourra être enrichi au vu des résultats et commentaires de la phase précédente. Les experts seront informés de la valeur médiane et de la dispersion des résultats obtenus à partir des différents avis d'experts, et il leur sera demandé de procéder à une seconde évaluation afin de diminuer la dispersion des évaluations. Ils devront également justifier toute réponse s'écartant de cette médiane, ainsi que les raisons de changement d'avis entre les deux phases.

4/ Dans une dernière phase, les experts seront réunis de manière à synthétiser les résultats de l'expertise, et de débattre sur l'avis final.

Enquêtes de terrain PESTEXPO

PESTEXPO est une étude portant sur les expositions aux pesticides en conditions réelles d'utilisation dans les deux principaux contextes agricoles français : viticulture (312,351) et grandes cultures (313). Concernant la viticulture, l'étude s'est déroulée pendant les périodes d'épandage des pesticides de mars à août en 2001, 2002 et 2003, les périodes de réentrée de mai à juillet en 2004 et les vendanges en août et septembre 2007 en Gironde. Les volontaires participant à l'enquête ont été recrutés avec l'aide de différents organismes agricoles (Chambre de l'Agriculture, Institut technique de la Vigne et du Vin, coopératives agricoles et MSA) ou selon une liste randomisée de l'annuaire local. Cette étude de terrain consistait d'une part en un relevé très détaillé de l'ensemble des conditions de traitement, d'autre part en un recueil de prélèvements en vue d'une métrologie de la contamination externe (cutanée et respiratoire). L'exposition externe lors des traitements n'étant pas supposée dépendre de la structure chimique des substances mais plutôt des conditions d'utilisation des produits (317), les dithiocarbamates et le folpel ont été utilisés comme marqueurs d'exposition en fonction des saisons parce qu'il s'agissait de pesticides représentatifs de l'utilisation des pesticides en viticulture (dose à l'hectare élevée, formulation solide, ancienneté de l'utilisation). Ces prélèvements ont été réalisés selon les recommandations de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) pour les expositions, séparément pour chacune des phases de traitement et de réentrée (41). Des patchs en gaze chirurgicale ont été posés directement sur la peau au début de chaque tâche sur les bras, les avant-bras, la poitrine, le dos, la tête, les cuisses et les jambes du travailleur (Figure 10).

La contamination des mains a été estimée à partir de l'eau du lavage des mains effectué à la fin de chaque tâche en se frottant les mains. Il a en effet été montré que l'eau et le savon étaient plus efficaces que les solvants pour diluer les pesticides, et que l'action mécanique jouait un rôle important (352). Les résultats des prélèvements d'air sur filtre à fibres de quartz obtenus dans PESTEXPO n'ont pas été utilisés dans notre étude où la voie respiratoire représentait une part négligeable de la contamination externe (environ 3% de la contamination totale (312)), conformément aux données de la littérature sur la question en milieu agricole. Cette prépondérance de la contamination par voie cutanée a d'ailleurs été confirmée dans le contexte d'une exposition aux organophosphorés en viticulture où la voie cutanée représentait plus de 99 % de la contamination externe (353).

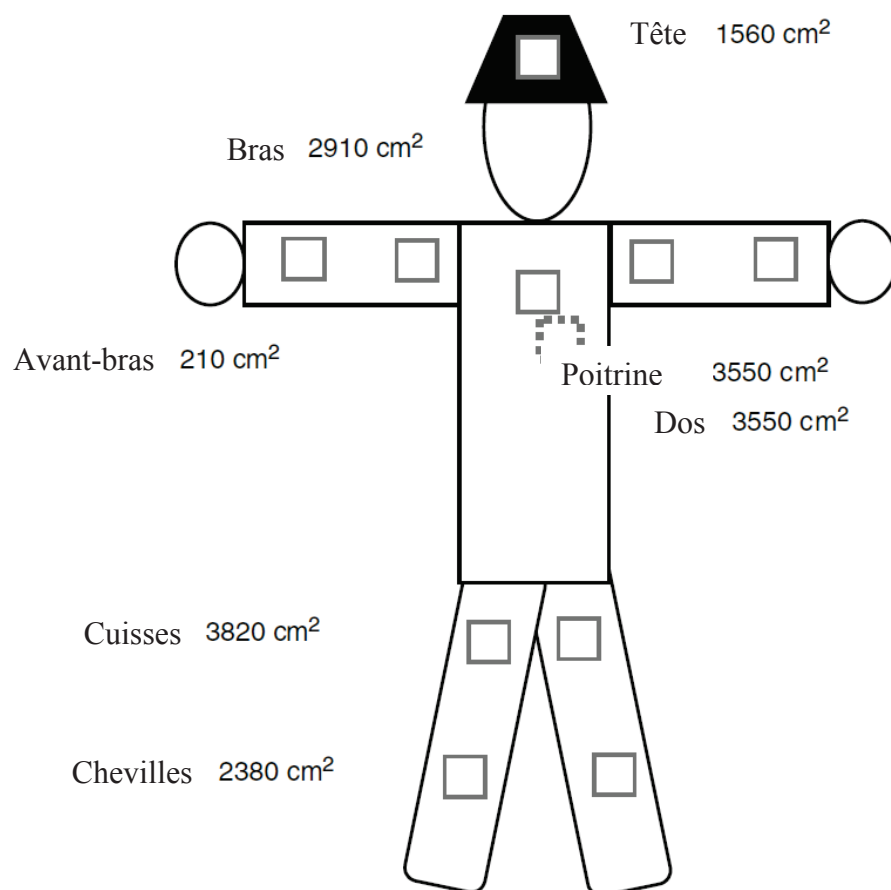


Figure 10 – Emplacement des patches et surface de chaque zone utilisée pour l’extrapolation à l’ensemble du corps, PESTEXPO 2001-2003.

Pour chacune des opérations de traitement (préparation, application et nettoyage du matériel contaminé), de réentrée (épamprage, levage, relevage...) ou de vendanges observées ont été relevées les caractéristiques météorologiques, de l’exploitation, du matériel utilisé et de l’opérateur. Les déterminants potentiels de la contamination cutanée ont été étudiés pour les différentes tâches.

Mesure de l'exposition aux OP dans PHYTONER

Niveaux de contaminations journaliers à une matière active organophosphorée

Niveaux de contamination lors d'une tâche

Pour la réentrée, le niveau de contamination cutanée résultant d'une journée de travail a été estimé par la valeur médiane des contaminations relevées lors des observations de terrain dans PESTEXPO. Pour chaque phase de traitement (préparation, application, nettoyage), le niveau de contamination a été déterminé en fonction des caractéristiques d'exposition du sujet (matériel, type de vignes, équipement de protection individuelle) à travers des algorithmes d'exposition (voir paragraphe analyse statistique). Concernant les pulvérisateurs à dos, l'étude PESTEXPO ne disposait que de quatre observations de terrain. Une valeur de contamination pour une journée de travail avec un pulvérisateur à dos a été déterminée en considérant également les poids attribués dans les algorithmes d'exposition de l'Agricultural Health Study à la technique d'application d'insecticides sur culture (323), selon lesquels l'application avec un pulvérisateur à dos serait trois fois plus contaminante que l'application avec un tracteur. Lorsque pour un emploi donné les deux types de pulvérisation, manuelle et mécanisée, étaient indiqués, nous avons considéré uniquement la pulvérisation mécanisée pour calculer le niveau de contamination.

Les niveaux de contamination, obtenus dans PESTEXPO pour les dithiocarbamates et le folpel, ont été convertis en unités génériques : en ml de bouillie pour l'application, le nettoyage et la réentrée (phases où le produit est dilué dans un grand volume d'eau) et en mg de produit pour la préparation (phase où le produit est à l'état de solide ou de liquide concentré, tel que conditionné à l'achat). Ces valeurs génériques permettaient d'extrapoler les données d'exposition à l'ensemble des matières actives, et notamment aux organophosphorés.

Conversion des niveaux en milligrammes d'organophosphoré

La conversion de la contamination en milligrammes de matière active OP pour les quatre types de tâche a été opérée à partir des informations sur l'intensité fournies par PESTIMAT pour la matière active en question : dose d'application en kg/ha et pourcentage de matière active dans les formulations. Ainsi, pour l'application, le nettoyage, et la réentrée, la concentration de la matière active en milligrammes par millilitre de bouillie était calculée à partir de la dose d'application en kg/ha indiquée dans PESTIMAT pour la matière active considérée et du débit de pulvérisation considéré à 150 L/ha. Pour la préparation, le

pourcentage de matière active contenue dans les produits formulés pour la préparation a été utilisé.

Scores d'exposition annuelle aux organophosphorés

Exposition liée aux traitements

Pour chaque tâche de traitement et chaque année où le sujet a déclaré avoir réalisé la tâche, un score annuel a été calculé en multipliant le niveau de contamination en milligrammes de matière active par la fréquence et la probabilité de traitement avec la matière active indiquées pour l'année concernée dans PESTIMAT.

Exposition liée à la réentrée

De manière similaire, l'exposition annuelle d'un sujet ayant effectué des tâches de réentrée a été définie comme le produit du niveau journalier de contamination à la réentrée, de la fréquence et de la probabilité de réentrée. La probabilité d'exposition à la matière active lors de la réentrée dans les suites d'un traitement correspondait à la probabilité de traitement avec la matière active cette année-là. Cependant, la question de la fréquence d'exposition à la matière active lors de la réentrée apparaissait moins évidente.

D'après les données de la littérature (309,354–359) et les essais réalisés en champ pour déterminer les délais avant récolte (350), les organophosphorés persistent sur les plantes sous forme de résidus de plusieurs jours à quelques semaines après traitement. Partant de ces constatations, nous avons considéré que les travailleurs impliqués dans des tâches de réentrée l'avaient été durant deux journées dans les suites d'un traitement des vignes par un pesticide organophosphoré. Ce postulat nous a semblé minimal par rapport à nos observations de terrain qui démontraient que la réalisation de ces tâches en période de traitement était quasi-quotidienne. Par ailleurs, l'instauration de délais de réentrée par la réglementation ne date que de 2006, c'est-à-dire après le suivi de la cohorte.

Exposition annuelle totale

Un score d'exposition annuelle total à la matière active a été calculé en sommant les scores annuels des tâches effectuées cette année-là par le sujet.

Score d'exposition vie-entière aux organophosphorés

Un score d'exposition cumulée à une matière active donnée a été calculé pour chaque sujet sur l'ensemble de son parcours professionnel, et correspondait à la somme des scores annuels pris en compte pour chacune des années où il avait déclaré avoir effectué des tâches de traitement ou de réentrée entre 1950 et 2003.

Ce score tient donc compte à la fois de paramètres propres à la matière active considérée (probabilité, fréquence, concentrations de la matière active dans les produits commerciaux et la bouillie) et de spécificités liées au sujet (à travers les tâches effectuées et les caractéristiques de traitement).

Autres paramètres d'exposition

Exposition aigüe aux pesticides

Il s'agissait des intoxications aux pesticides rapportées par les sujets au suivi, qu'elles aient occasionné ou non une consultation médicale ou une hospitalisation.

Exposition récente aux pesticides

Nous avons défini l'exposition récente de trois manières différentes :

1/ par l'existence d'opérations de traitement ou de tâches de réentrée dans les trois mois précédant l'entretien, rapportées par le sujet en réponse aux questions suivantes : « Avez-vous réalisé des opérations de préparation ou d'application des pesticides pour le traitement de la vigne au cours d'un de vos emplois ? Depuis le précédent entretien ? A quelle date avez-vous réalisé (vous-même) le dernier traitement ? », « Avez vous réalisé des tâches au contact des végétaux notamment durant les périodes de traitement au cours d'un de vos emplois ? Depuis le précédent entretien ? Si oui à quelle date avez-vous réalisé ces tâches ? ». Cependant 32 % des sujets exposés n'avaient pas précisé le mois et l'année de la dernière exposition.

2/ par l'identification dans les historiques d'emplois et de tâches des sujets ayant réalisé des traitements ou des tâches de réentrée dans au cours de la précédente saison de traitement (année civile de l'entretien ou année précédente en fonction de la date de l'entretien)

3/ par la prise en compte du mois de l'entretien (entre mai et août, c'est-à-dire en période de traitement, ou en dehors de cette période).

Exposition cumulée vie entière aux organophosphorés

Exposés : Oui/Non

Pour chaque matière active, une variable binaire (exposition oui/non) a été construite.

Variable continue

Les scores d'exposition cumulée à chaque matière active ont été considérés comme des variables quantitatives continues, et les risques ont été calculés pour une augmentation du score de 50 mg. Afin de tenir compte des différences de distribution des scores en fonction des matières actives, le risque a également été calculé pour une déviation standard des scores d'exposition cumulée. Enfin, pour rechercher des relations dose-effet, les quartiles des distributions de ces scores ont été considérés. Les risques ont été calculés dans chaque quartile en prenant pour référence les sujets non exposés à la matière active.

Mesure de la performance cognitive

Scores aux tests cognitifs

Pour ces analyses, nous avons sélectionné cinq tests afin de limiter le nombre de tests statistiques : le MMSE, le BVRT, le TMT A et le ST, car les performances à ces tests étaient particulièrement abaissées lors des analyses portant sur l'ensemble des pesticides (40), le WPAT parce qu'il évalue la mémoire épisodique, un composant crucial du vieillissement cognitif particulièrement impliqué dans le syndrome clinique de la maladie d'Alzheimer.

Définition des variables dépendantes

Deux variables dépendantes principales ont été étudiées:

- 1/ Les performances cognitives au premier suivi de la cohorte évaluées à partir des principaux résultats aux tests cognitifs.
- 2/ L'évolution des performances cognitives entre 1997-1998 et 2002-2003, correspondant à la différence des scores ou des temps obtenus à l'inclusion et au suivi.

Les variables dépendantes ne présentaient pas une distribution normale. D'autre part la signification clinique des scores aux tests cognitifs n'était pas équivalente pour les valeurs hautes et basses. Pour ces raisons, les variables dépendantes ont été dichotomisées. Comme il n'existe pas de seuil validé applicable dans cette population à faible niveau d'études, nous avons donc décidé de comparer le quart des sujets ayant eu les performances cognitives les plus faibles à l'inclusion aux autres sujets. Il s'agissait donc du 25^{ème} percentile de la

distribution des performances à l'inclusion lorsqu'une valeur élevée correspondait à une bonne performance (MMSE, BVRT, ST et WPAT) et du 75^{ème} percentile pour le TMT A, test chronométré pour lequel une valeur élevée correspondait à un ralentissement donc à une performance abaissée. De même les différences de performances entre l'inclusion et le suivi ont permis de générer une variable dichotomique différenciant le quart des sujets ayant eu les dégradations les plus importantes des autres. Les valeurs seuils déterminées à partir des distributions des scores à l'inclusion sont présentées dans l'Annexe 20.

Facteurs de confusion potentiels

Des analyses univariées ont confirmé dans PHYTONER le lien entre les variables socio-démographiques classiquement associées aux performances cognitives à savoir l'âge, le sexe, la nationalité et le niveau d'études. Par ailleurs ces variables apparaissaient associées à l'exposition aux pesticides. C'est pourquoi elles ont été prises en compte dans les analyses. Le niveau d'études a été défini en deux classes en fonction la validation ou non du niveau primaire par les sujets. Ce seuil a été choisi car il divise la population en deux catégories d'égale importance et avait par ailleurs été montré discriminant par rapport aux performances cognitives dans l'étude PAQUID (360). La consommation d'alcool (excessive/nulle ou modérée) et de psychotropes (oui/non), le statut tabagique (fumeurs et ex-fumeurs/non-fumeurs) ainsi que les symptômes dépressifs des sujets pouvant influencer la vitesse de traitement de l'information ont été également pris en compte. Concernant la consommation d'alcool, la consommation « excessive » a été définie au-delà de 21 verres par semaine pour les hommes et de 14 verres par semaine pour les femmes selon les seuils définis par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les sujets ayant consommé moins d'une cigarette par jour pendant une année étaient considérés non fumeurs. La consommation récente de médicaments, de façon quotidienne ou presque, a été relevée dans le questionnaire. Parmi ces médicaments, les psychotropes (à savoir : anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, thymorégulateurs, neuroleptiques, psychostimulants) ont été identifiés. L'état dépressif a été mesuré par une version française de la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD) et le seuil retenu pour définir l'état supérieur était un score supérieur ou égal à 17 pour les hommes et à 23 pour les femmes) (361).

Analyse statistique

Les comparaisons des variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test du Khi2 d'indépendance ou du test exact de Fisher, celles des variables quantitatives par le test de Student (comparaison de moyennes) ou de Wilcoxon (comparaison de distributions). Des études de corrélations entre les index d'exposition aux différentes matières actives organophosphorées ont été effectuées à l'aide du test de Spearman. Des régressions logistiques ont été effectuées selon la méthode du maximum de vraisemblance. Le risque de première espèce utilisé pour l'ensemble de ces analyses était $\alpha = 5 \%$ sauf pour les procédures de sélection des variables des modèles où le risque de première espèce pris en compte était $\alpha = 25 \%$. L'adéquation des modèles multivariés a été testée à l'aide du test de Hosmer et Lemeshow et de l'analyse des résidus. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (version 9.2).

Construction des algorithmes de PESTEXPO

Les données de l'étude PESTEXPO ont été utilisées pour construire les algorithmes permettant de déterminer les niveaux de contamination journalière associés aux trois tâches de traitement (préparation, application et nettoyage). Des régressions linéaires ont été effectuées, après normalisation des niveaux de contamination par transformation logarithmique, pour étudier la variation de ces niveaux de contamination en fonction des paramètres d'exposition. Les paramètres les plus pertinents ont été sélectionnés selon 3 critères : 1/ la significativité de l'association dans l'analyse univariée ($p < 0,20$), 2/ les corrélations entre les différents paramètres entre eux, et 3/ le recueil de ces paramètres dans les questionnaires de PHYTONER à l'inclusion. Les poids affectés aux paramètres d'exposition ont été calculés à partir des coefficients associés à ces paramètres dans les modèles de régression linéaire multivariés, conduits séparément pour chaque tâche. Lorsque certains paramètres individuels retenus pour modéliser l'intensité d'exposition manquaient sur une période du calendrier professionnel, la contamination était estimée pour cette période à partir de la valeur médiane de contamination journalière pour la tâche considérée. Les coefficients des régressions linéaires multiples ont été estimés par la méthode des variances.

Sélection des matières actives en vue du croisement avec les données de santé:

Pour limiter le nombre des tests statistiques, une sélection des matières actives pertinentes a été réalisée en deux étapes :

1/ Les matières actives pour lesquelles toutes les probabilités d'utilisation annuelles entre 1950 et 2003 étaient inférieures à 0,5 % n'ont pas été prises en considération dans la suite des analyses.

2/ Les matières actives dont les scores cumulés sur la vie entière présentaient des maximales inférieures à 50 mg n'ont pas été retenues dans les analyses.

Nous avons choisi de sélectionner les OPs selon ce critère quantitatif plutôt que selon des références toxicologiques (Dose Sans Effet néfaste, Dose Journalière Acceptable et Dose de Référence Aigüe) car celles-ci sont principalement basées sur l'inhibition des acétylcholinestérases et mesurent des effets aigus. Or ce mécanisme toxique n'apparaît pas être le principal mis en cause dans les effets à long terme d'une exposition à des doses modérées d'OPs (70).

Croisement de l'exposition avec les paramètres de santé

Modèles multivariés

Les performances cognitives au suivi ont été analysées en fonction de l'exposition cumulée aux OPs à travers des régressions logistiques multivariées incluant systématiquement l'âge, le niveau d'études et le sexe. La sélection des autres variables d'ajustement a été effectuée pour chaque test à partir d'un modèle initial contenant les variables associées significativement aux tests cognitifs dans les analyses univariées. A chaque étape de la procédure pas à pas descendante, un effet de confusion a été recherché par le calcul de la variation relative du rapport de cotes de la variable explicative principale. Un seuil de variation de 15 % permettait de déterminer la confusion liée à la dernière variable éliminée, qui était alors réinjectée dans le modèle.

Des analyses logistiques multivariées ont également été conduites afin d'estimer les associations entre exposition aux OPs et évolution des performances cognitives ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et le délai (en mois) entre les visites au suivi et à l'inclusion. Les expositions à chacun des OPs sélectionnés pour l'analyse ont été introduites dans des modèles logistiques distincts, d'abord de manière binaire (exposés : oui/non), puis de manière quantitative (score d'exposition) et enfin de manière catégorielle selon les quartiles du score d'exposition.

Analyses de sensibilité

Afin de tester les effets des expositions récentes et l'effet des intoxications aiguës sur les associations mises en évidence entre matière active (mévinphos, parathion, azinphos, malathion ou diéthion) et performances cognitives, des analyses de sensibilité ont été menées en excluant les sujets récemment exposés selon chacune des trois définitions retenues (sauf pour le déméton retiré depuis plusieurs années en France lors du suivi), ou les sujets avec un antécédent d'intoxication aux pesticides.

Par ailleurs, des analyses stratifiées sur le niveau d'études, le sexe, l'âge et la consommation d'alcool ont été réalisées afin de préciser l'impact de ces facteurs sur les résultats.

D'autre part, afin de tenir compte d'une éventuelle confusion résiduelle, des analyses de sensibilité ont été menées en ajustant sur l'âge en quartiles au lieu de l'âge en quantitatif, ou sur le niveau d'études en trois classes (pas de diplôme / uniquement le certificat d'études / diplôme de niveau supérieur) au lieu de deux classes (certificat d'études : oui/non). Enfin, pour évaluer la stabilité de nos résultats en fonction du seuil de faible performance, nous avons également utilisé comme seuil le 1^{er} décile des performances à l'inclusion.

Résultats

Matrice PESTIMAT

Dénombrement des matières actives

La compilation des données provenant du Ministère de l'Agriculture et des index phytosanitaires a permis de recenser au total 513 matières actives (22 inorganiques et 491 organiques) ayant été homologuées sur blé, orge, maïs, vignes et vergers en France depuis 1950 (Tableau 6). Un nombre plus important de matières actives a été identifié en prenant en compte les informations provenant des avertissements agricoles à savoir 658 matières actives (38 inorganiques et 620 organiques). En ne considérant que les informations relatives aux utilisations (calendriers de traitement, questionnaires sur les utilisations, données du panel UIPP), 495 (25 inorganiques et 470 organiques) ont été recensées sur la même période.

Tableau 6- Nombre de matières actives par culture et par type de sources sur l'ensemble de la période 1950-2009, PESTIMAT, France.

Culture	Homologation ^a		Recommandation ^b		Utilisation ^c	
	Minérale	Organique	Minérale	Organique	Minérale	Organique
Blé/orge	4	271	17	320	8	321
Maïs	1	181	1	198	1	193
Vignes	17	248	21	269	22	300
Vergers	15	211	23	285	8	291
Total	22	491	38	620	25	470

^aSources homologation : données du Ministère de l'Agriculture de 1942 à 2005 pour les céréales, le maïs, les pommiers/poiriers et les vignes ; Index phytosanitaires de 1961 à 2006 pour le blé/orge, le maïs, les pommiers (à partir de 1975) et les vignes.

^bSource recommandation : avertissements agricoles de 1950 à 2006 pour le blé/orge, le maïs, les pommiers et les vignes.

^cSources utilisation : Questionnaires de 1950 à 1980 pour les céréales, le maïs et les vignes ; calendriers pour le blé (1995-2000), le maïs (1973-2000), les vergers (1997) et les vignes (1968-2006) ; le panel Phyto de 1990 à 2009 pour les céréales, le maïs, les vergers et les vignes.

Sur l'ensemble de la période, près de 300 matières actives ont été recommandées ou utilisées sur blé/orge, vignes ou vergers, et près de 200 sur maïs. Le nombre de matières actives par culture était inférieur à 20 en 1950 et a progressivement augmenté pour dépasser 150 dans les

années 2000 (à l'exception du maïs pour lequel le nombre de matières actives a atteint une centaine) (Figure 11). Depuis, sous l'effet de la réglementation européenne imposant un cadre plus strict concernant l'homologation des matières actives pesticides, une tendance à la diminution du nombre de matières actives a été observée, avec environ entre 50 et 100 matières actives par culture en 2010.

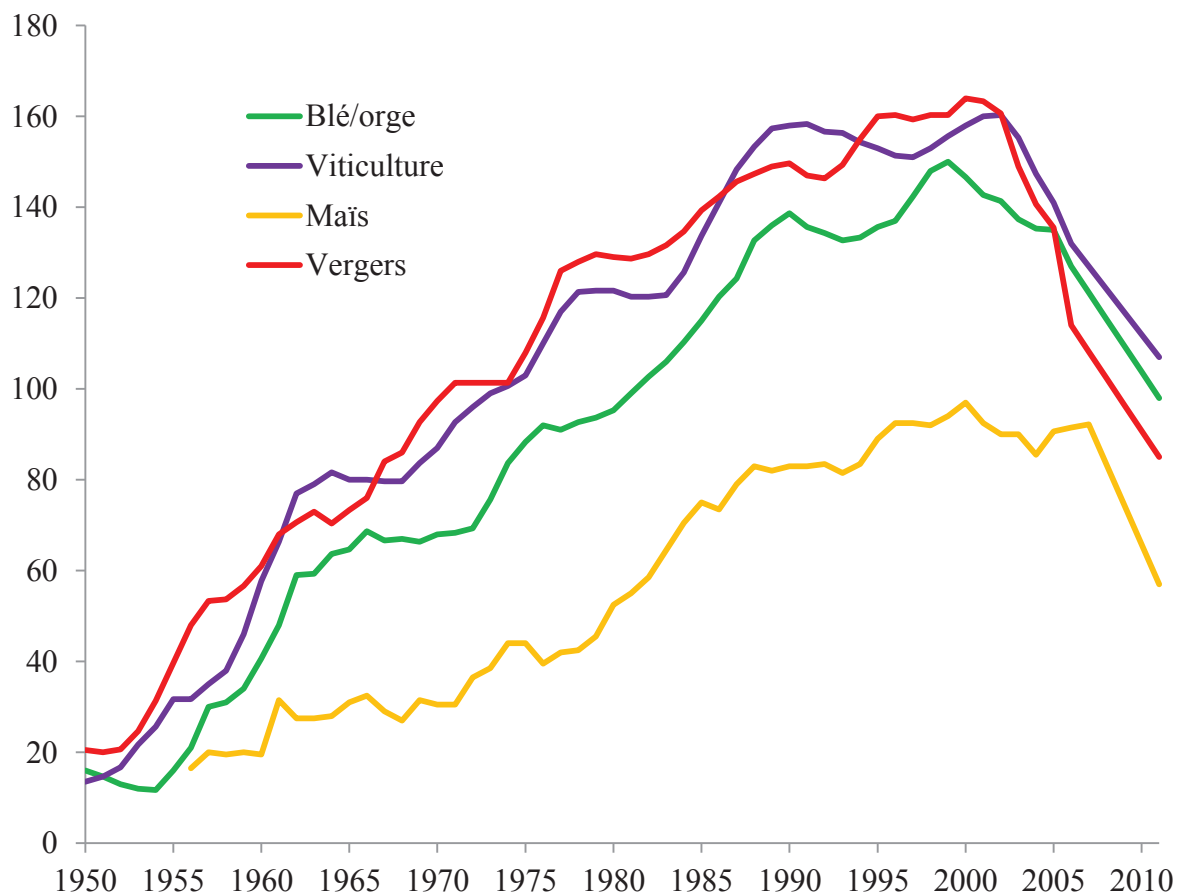


Figure 11- Nombre de matières actives par année et par culture. PESTIMAT, France.

Table vigne / organophosphorés de la matrice PESTIMAT

La table réalisée dans le cadre de cette thèse, a porté sur les insecticides organophosphorés utilisés en vigne entre 1950 et 2003, et a permis de déterminer les valeurs des paramètres d'exposition (probabilité, fréquence, intensité) renseignés par les différentes sources participant à la matrice. Il s'agissait de la première expérience de synthèse des données des différentes sources dans le cadre du programme PESTIMAT.

Parmi les 214 organophosphorés (insecticides ou fongicides) identifiés par une recherche large sur l'ensemble de base de données, 74 étaient susceptibles d'avoir été utilisées sur cultures en France depuis 1950, dont 4 fongicides (l'ampropylfos, le ditalimfos, le tolclofos-

méthyl et le fosétyl-aluminium). L'ampropylfos et le fosétyl-aluminium, dont la structure chimique ne correspondait pas strictement à celle d'un organophosphoré (Figure 12), n'ont pas été pris en compte. L'éthéphon, dont les seules indications identifiées correspondaient à la régulation de la croissance des plantes (ex : éclaircissage des fleurs et des fruits en arboriculture, destruction des grappillons en viticulture, modification du niveau de nouaison et régulation de la maturation des fruits en viticulture et arboriculture), n'a pas non plus été inclus. Finalement, 72 matières actives ont été incluses dans la table organophosphorés (Annexe 14), dont 47 sur vignes. A noter que 3 matières actives, le chlorfenvinphos, l'etrimphos et le naled, ont été identifiées dans des avertissements agricoles de la Région Languedoc-Roussillon, mais n'apparaissaient dans aucune source en région Aquitaine.

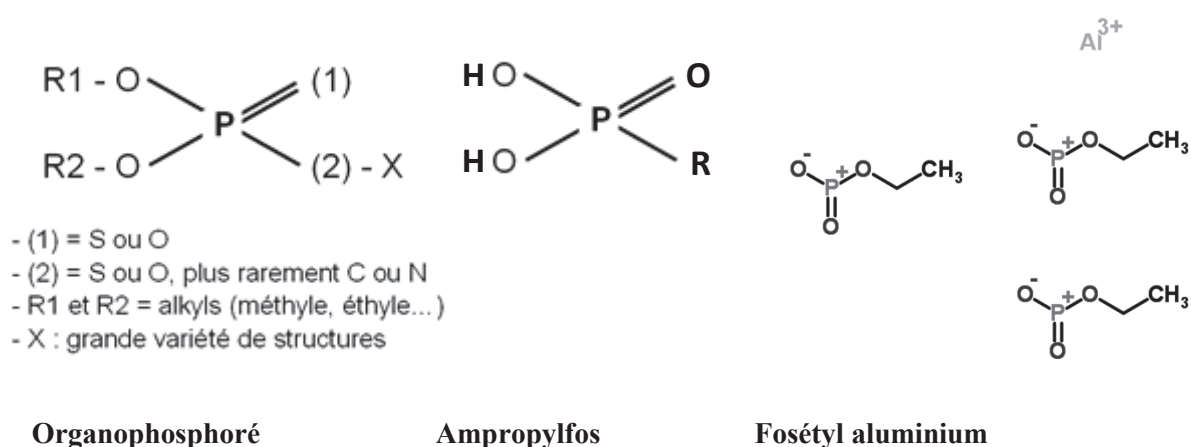


Figure 12- Structures chimiques des organophosphorés, de l'ampropylfos et du fosétyl-aluminium

Les 47 matières actives ont été regroupées en 38 entités distinctes (Annexe 15). Ainsi, l'azinphos-éthyl et l'azinphos-méthyl ont été regroupés sous l'entité « azinphos ». En viticulture, les principales indications des organophosphorés ont été la lutte contre les cicadelles, les noctuelles, les vers de la grappe (ou tordeuses), et divers acariens (Annexe 10). Notre travail a porté plus particulièrement sur les 35 matières actives OPs potentiellement utilisées sur vignes en Aquitaine depuis 1950 (Tableau 7). Les utilisations les plus anciennes étaient antérieures à 1950 (parathion) mais la plupart des autorisations de mises sur le marché ont été délivrées au cours des années 50 ou 60 (82 %). La dernière mise sur le marché d'un organophosphoré sur vigne concernait le pyridafenthion en 1990. Sept organophosphorés étaient toujours autorisés en 2004, et seuls le chlorpyrifos et le diméthoate l'étaient encore en 2011. Treize entités organophosphorées avaient des probabilités annuelles inférieures à 0,5

% sur l'ensemble de la période 1950-2007 et n'ont pas été retenus dans les étapes ultérieures (détermination des fréquences et des intensités annuelles). Il s'agissait du chlorthion, du dialiphos, du diazinon, du dichlorvos, de l'endotherion, de l'EPN, du méthamidophos, du morphothion, de l'ométhoate, du phenkapton, du phosphamidon, du phoxime et du tétrachlorvinphos. L'utilisation de cette table pour l'étude PHYTONER a donc concerné les 22 matières actives organophosphorées restantes.

Entre 1950 et 1980, le parathion était de loin l'organophosphoré le plus utilisé : on estimait que 50 % des viticulteurs l'utilisaient dans les années 70, alors que la probabilité d'utilisation était inférieure à 20 % pour les autres organophosphorés sur cette période (Annexe 16). Après 1980, le quinalphos, le parathion et le chlorpyrifos ont été plus souvent utilisés, avec des probabilités dépassant 20 % régulièrement pour le quinalphos et assez souvent pour le parathion et le chlorpyrifos. La fréquence d'utilisation annuelle d'un organophosphoré était estimée entre un et trois traitement(s). Les quantités appliquées variaient de 0,20 kg/ha à 1,25 kg/ha et les concentrations des produits commerciaux en matière active de 7,5 % à 50,0 %.

Tableau 7- Organophosphorés utilisés en viticulture en Aquitaine depuis 1950 : paramètres de la matrice culture / exposition PESTIMAT.

Matière active	Période d'homologation (AMM-retrait)	Probabilités annuelles (%)		Année(s) des P maximales	Fréquence médiane (jours/an)	Dose d'application (kg/ha)	Concentration des produits ^b (mg/100ml)	DJA ^c (mg/kg/jour)
		min	médiane	max				
acéphate	1973-1989	1,0	1,0	1,4	1	0,75	50,0	0,03
azinphos ^{1a}	1959-2007	1,0	1,0	14,0	2	0,45	35,0	0,03
bromophos ²	1967-1991	1,0	1,4	1,4	1	0,50	32,5	0,04
carbophénouthion	1962-1990	1,0	1,4	1,5	1	0,30	17,5	0,0005
chlorpyrifos ^{3a}	1979-encore utilisé	1,0	2,0	35,2	1	0,30	25,0	0,01
chlorthion	1960-1963	0	0	0	/	0,50	NA	NA
déméton ^{4a}	1956-1996	1,0	3,6	19,2	1	0,25	7,5	0,0003
dialifos	1969-1999	0	0	0	/	0,72	48,0	NA
diazinon	1956-2008	0	0	<0,5	2	0,24	20,0	0,0002 ^d /0,005
dichlorvos	1972-2008	0	0	0	/	1,25	50,0	0,00008 ^d /0,004
diéthion ^a	1960-2003	1,0	6,4	12,3	1	0,60	50,0	0,002
diméthoate	1960-encore utilisé	0	1,4	6,0	1	0,30	30,0	0,001 ^d /0,002
dioxathion	1959-1996	<0,5	4,0	7,5	1	0,20	10,0	0,0015
endosulfon	1958-1960	0	0	0	/	0,50	25,0	NA
EPN	1956-1970	<0,5	<0,5	<0,5	1	0,30	25,0	NA
fénitrothion ^a	1968-2008	0	7,0	21,7	2	0,30	25,0	0,005 ^d /0,006
formothion	1963-2003	1,0	1,0	3,4	1	0,40	33,8	NA
malathion ^{5a}	1956-2008	1,0	2,0	16,6	2	0,75	35,0	0,03 ^d /0,3
méthamidophos	1968-1997	0	0	0	/	0,60	40,0	0,004
méthidathion ^a	1965-2004	1,0	6,0	14,6	2	0,35	20,0	0,001
mévinphos (phosdrin) ^a	1959-2003	1,0	1,0	6,3	2	0,50	10,0	0,0008
monocrotophos	1969-1997	<0,5	1,0	3,2	1	0,30	17,5	0,0006
morphothion	1960-1969	0	0	1,4	1	0,50	20,0	NA
ométhoate	1969-2003	0	0	0	/	0,63	25,0	0,0003 ^d
parathion ^{6a}	Avant 1950-2003	1,0	12,0	55,0	2	0,35	20,0	0,004 (-et)/ 0,003 (-met)
phenkapton	1960-1973	0	0	0	/	0,20	20,0	NA
phosalone ^a	1964-2008	1,0	3,7	16,0	2	0,60	35,0	0,01 ^d /0,02
phosphamidon	1959-1962	<0,5	0,2	0,2	/	0,20	10,0	0,0005
prothoate	1960-1991	2,0	3,5	10,8	1	0,30	10,0	NA
pyridafénthion	1990-2003	1,0	1,0	5,0	1,5	0,72	40,0	NA
quinalphos ^a	1982-2003	10,5	16,0	45,1	2	0,24	24,0	NA
tetrachlorvinphos	1974-1984	0	0	0	/	0,75	25,0	NA
trichlorfon	1957-1996	<0,5	1,4	4,0	1	0,40	20,0	0,002/ 0,045 ^d
vimidathion	1963-1990	0	0,2	0,6	1	0,50	40,0	0,008

DJA : Dose Journalière Admissible; ^aCes matières actives ont été retenues pour l'analyse; ^bConcentration moyenne de la matière active dans les produits commerciaux (en mg/100ml); ^cselon JMPR (Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues); ^dselon EFSA (European Food Safety Authority); ¹azinphos-éthyl, azinphos-méthyl; ²bromophos, bromophos-méthyl; ³chlorpyrifos-éthyl, chlorpyrifos-méthyl; ⁴déméton S-méthyl, déméton S-méthyl sulfone, déméton O-méthyl sulfone, oxydéméton méthyl; ⁵malathion, oleomalathion; ⁶parathion-éthyl, parathion-méthyl, oléoparathion, esters phosphoriques SNP.

Etude PESTEXPO

Niveaux de contamination journaliers

Lors de l'étude PESTEXPO, 67 journées de travail (concernant 49 ouvriers viticoles différents) ont été observées pour les opérations de traitement avec tracteur, 4 pour celles de traitement avec un pulvérisateur à dos (Tableau 8) et 48 (concernant 39 ouvriers viticoles) pour celles de réentrée. Les opérations de traitement avec tracteur ont concerné 56 journées pour la préparation, 66 pour l'application et 40 pour le nettoyage (351). Les niveaux journaliers de contamination représentaient en médiane 14,15 mg de produit pesticide à la préparation, 0,98 ml de bouillie à l'application et 0,37 ml de bouillie au nettoyage chez un ouvrier viticole réalisant des opérations de traitement avec un tracteur (Figure 13).

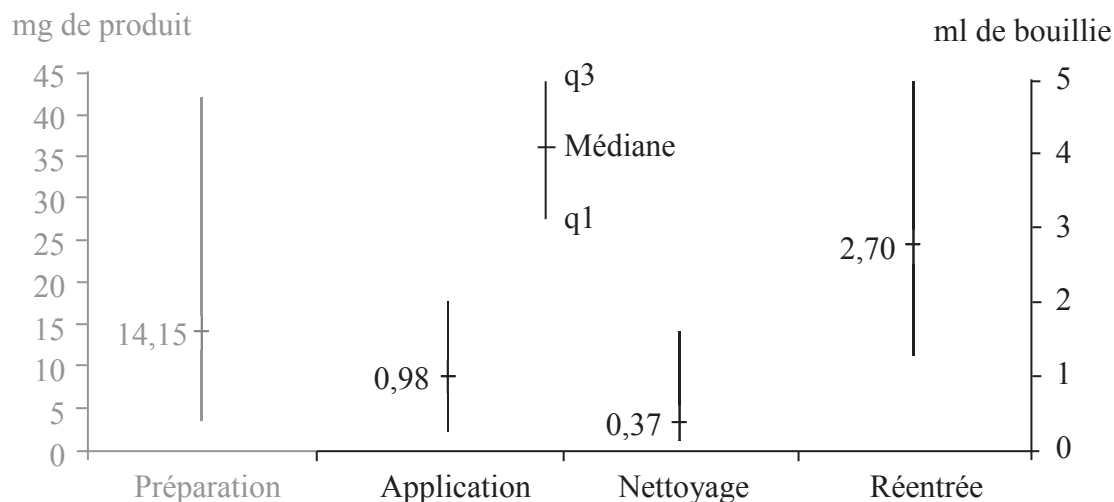


Figure 13- Niveaux journaliers de contamination cutanée lors de la réalisation des tâches de traitement ou de réentrée, PESTEXPO 2001-2004 (N=88).

Chez les ouvriers viticoles exposés lors des réentrées, la médiane journalière de contamination cutanée était de 2,70 ml de bouillie. Pour les pulvérisateurs à dos, une valeur de contamination de 10 ml a été estimée pour une journée de traitement (Tableau 8).

Tableau 8- Niveaux de contamination cutanée journaliers des opérateurs utilisant un pulvérisateur à dos, PESTEXPO 2001-2004 (N=4).

	Préparation mg de produit	Application ml de bouillie	Nettoyage ml de bouillie
Opérateur A	0,27	0,09	
Opérateur B	28,12	8,74	0,70
Opérateur C	3,32	0,09	5,37
Opérateur D		6,38	

Construction des algorithmes d'exposition

Analyses univariées

Les déterminants associés au niveau de contamination dans PESTEXPO ($p < 0,20$), et relevés dans PHYTONER, étaient le niveau d'études, les caractéristiques de l'exploitation (représentées par la hauteur des vignes) et le matériel de pulvérisation (type de tracteur et type de pulvérisateur) pour les trois tâches de traitement, ainsi que le port de gants pour la préparation (Tableau 9). Par ailleurs, les algorithmes de PESTEXPO incluaient des caractéristiques liées à l'exploitation, à savoir l'espace entre les rangs de vigne ou la localisation géographique de l'exploitation (Entre-deux-mers, Médoc ou autre). Celles-ci n'étaient pas directement disponibles dans les questionnaires initiaux de PHYTONER. La hauteur des vignes, statistiquement associée à ces paramètres ($p < 0,05$), était en revanche disponible (351). De même, le type de pulvérisateur (traîné ou porté) n'avait pas été recueilli initialement alors que son rôle dans le niveau d'exposition a été mis en évidence dans PESTEXPO. D'autres informations disponibles dans PHYTONER ont permis d'approcher ce paramètre. Une variable combinant le type de tracteur (enjambeur ou interligne) et le volume du réservoir du pulvérisateur a été créée pour classer les pulvérisateurs. De manière générale, les pulvérisateurs portés disposent de cuves de petite taille (dont le poids peut être supporté directement par le tracteur). Par approximation, les tracteurs interlignes avec des cuves de moins de 400 litres ont été assimilés à des pulvérisateurs portés, et les interlignes disposant de cuves de plus de 900 litres à des pulvérisateurs traînés.

Les autres paramètres présents dans les algorithmes de PESTEXPO mais non relevés dans PHYTONER étaient le nombre de phases de préparation et d'application au cours de la journée, la présence d'une cabine de tracteur à l'application, le type de buse (pneumatique ou autre) et le port de gants pour le nettoyage (non précisé pour cette tâche dans PHYTONER). La question de l'influence du statut du travailleur (exploitant ou employé) sur le niveau de contamination à l'application ne se posait pas pour PHYTONER qui n'incluait que des salariés.

Tableau 9- Niveaux journaliers de contamination cutanée en fonction des caractéristiques d'exposition des sujets lors des trois tâches de traitement, PESTEXPO 2001-2003 (N=67).

	Préparation (N=56) (mg de produit)				Application (N=66) (ml de bouillie)				Nettoyage (N=40) (ml de bouillie)			
	N	Médiane	q1-q3	p	N	Médiane	q1-q3	p	N	Médiane	q1-q3	p
Niveau d'études				0,03				0,001				0,13
Primaire ou secondaire	39	21,56	8,58-46,61		50	1,18	0,44-2,46		26	0,47	0,22-1,75	
Supérieur	17	3,58	1,43-17,68		16	0,15	0,09-0,97		14	0,15	0,03-1,37	
Hauteur des vignes				0,95				0,35				0,06
< 1 m 20	24	18,20	3,10-38,79		31	1,02	0,18-1,98		22	0,46	0,22-2,20	
≥ 1 m 20	31	13,62	1,55-46,61		35	0,95	0,32-1,99		18	0,22	0,05-1,27	
Localisation de l'exploitation				0,08				0,004				0,42
Médoc	9	10,19	3,10-33,54		19	0,86	0,23-1,33		10	0,31	0,15-0,39	
Entre 2 mers	21	34,11	6,20-65,90		21	1,55	1,01-4,48		13	0,88	0,34-2,24	
Autres	26	12,82	1,47-26,81		26	0,42	0,12-2,10		17	0,24	0,09-1,78	
Equipement de pulvérisation				0,21				0,08				0,02
Tracteur enjambeur	13	20,11	7,46-38,00		23	1,02	0,30-1,55		12	0,35	0,19-0,76	
Tracteur interligne, pulvérisateur traîné	32	12,82	1,46-40,91		32	0,70	0,15-1,94		18	0,22	0,05-1,12	
Tracteur interligne, pulvérisateur porté	10	30,64	5,77-93,66		11	1,96	0,30-6,88		10	1,42	0,50-12,67	
Port de gants à la préparation				0,04								
Non	21	33,92	11,28-51,07									
Oui	35	10,05	1,45-25,47									

Analyses multivariées

Concernant l'analyse multivariée des niveaux journaliers de contamination à la préparation, le modèle prenant en compte les variables « port de gants », « hauteur de vignes », « niveau d'études » et « équipement de pulvérisation » permettait d'expliquer 19,9% de la variation de la contamination. Les déterminants d'exposition « hauteur de vigne », « niveau d'études » et « équipement de pulvérisation » permettaient d'expliquer 27,9% des variations des niveaux journaliers de contamination des sujets de PESTEXPO à l'application et 16,1% au nettoyage (Tableau 10).

Tableau 10– Modèles multivariés testant le lien entre l'intensité de l'exposition et les déterminants d'exposition lors de la préparation et de l'application des traitements et au cours du nettoyage du matériel, PESTEXPO 2001-2003 (N=67).

Tâche	R ² (%)	Variables	Indicatrices	Nom	p
			Classes		
Préparation (N=55)	19,9	Port de gants	Oui vs non	Gants	0,05
		Hauteur des vignes	>120 cm vs <120 cm	Vigne	0,69
		Niveau d'études	Niveau supérieur vs niveau primaire ou secondaire	Etud	0,07
		Equipe ment de pulvérisation*	Interligne V ≤ 400L vs enjambeur Interl. V ∈ [400-900] vs enjambeur Interligne V > 900L vs enjambeur	Interl1 Interl2 Interl3	0,61
Application (N=66)	27,9	Hauteur des vignes	>120 cm vs <120 cm	Vigne	0,45
		Niveau d'études	Niveau supérieur vs niveau primaire ou secondaire	Etud	<0,01
		Equipe ment de pulvérisation*	Interligne V ≤ 400L vs enjambeur Interl. V ∈ [400-900] vs enjambeur Interligne V > 900L vs enjambeur	Interl1 Interl2 Interl3	0,04
Nettoyage (N=40)	16,1	Hauteur des vignes	>120 cm vs <120 cm	Vigne	0,11
		Niveau d'études	Niveau supérieur vs niveau primaire ou secondaire	Etud	0,12
		Equipe ment de pulvérisation*	Interligne V ≤ 400L vs enjambeur Interl. V ∈ [400-900] vs enjambeur Interligne V > 900L vs enjambeur	Interl1 Interl2 Interl3	0,70

V : volume de la cuve du pulvérisateur

Les algorithmes obtenus par régressions linéaires multiples permettant de définir les niveaux de contaminations externes journaliers lors de l'application (Iappli), de la préparation (Iprépa) et du nettoyage (Inett) s'écrivaient alors :

$$\text{Ln (Iappli)} = 1,40 + 0,27 * \text{Vigne} - 1,74 * \text{Etud} + 1,05 * \text{Interl1} + 1,17 * \text{Interl2} + 0,04 * \text{Interl3}$$

$$\text{Ln (Iprépa)} = 4,31 - 0,19 * \text{Vigne} - 1,01 * \text{Etud} + 1,17 * \text{Interl1} + 0,08 * \text{Interl2} + 0,11 * \text{Interl3} - 0,99 * \text{Gants}$$

$$\text{Ln (Inett)} = 0,53 - 1,10 * \text{Vigne} - 1,09 * \text{Etud} + 1,12 * \text{Interl1} + 0,75 * \text{Interl2} + 0,77 * \text{Interl3}$$

Vigne : Hauteur des vignes

Etud : Niveau d'études

Gants : Port de gants

Interl1 : Tracteur interligne de volume inférieur ou égal à 400L vs tracteur enjambeur

Interl2 : Tracteur interligne de volume compris entre 400 et 900 L vs tracteur enjambeur

Interl3 : Tracteur interligne de volume supérieur à 900L vs tracteur enjambeur

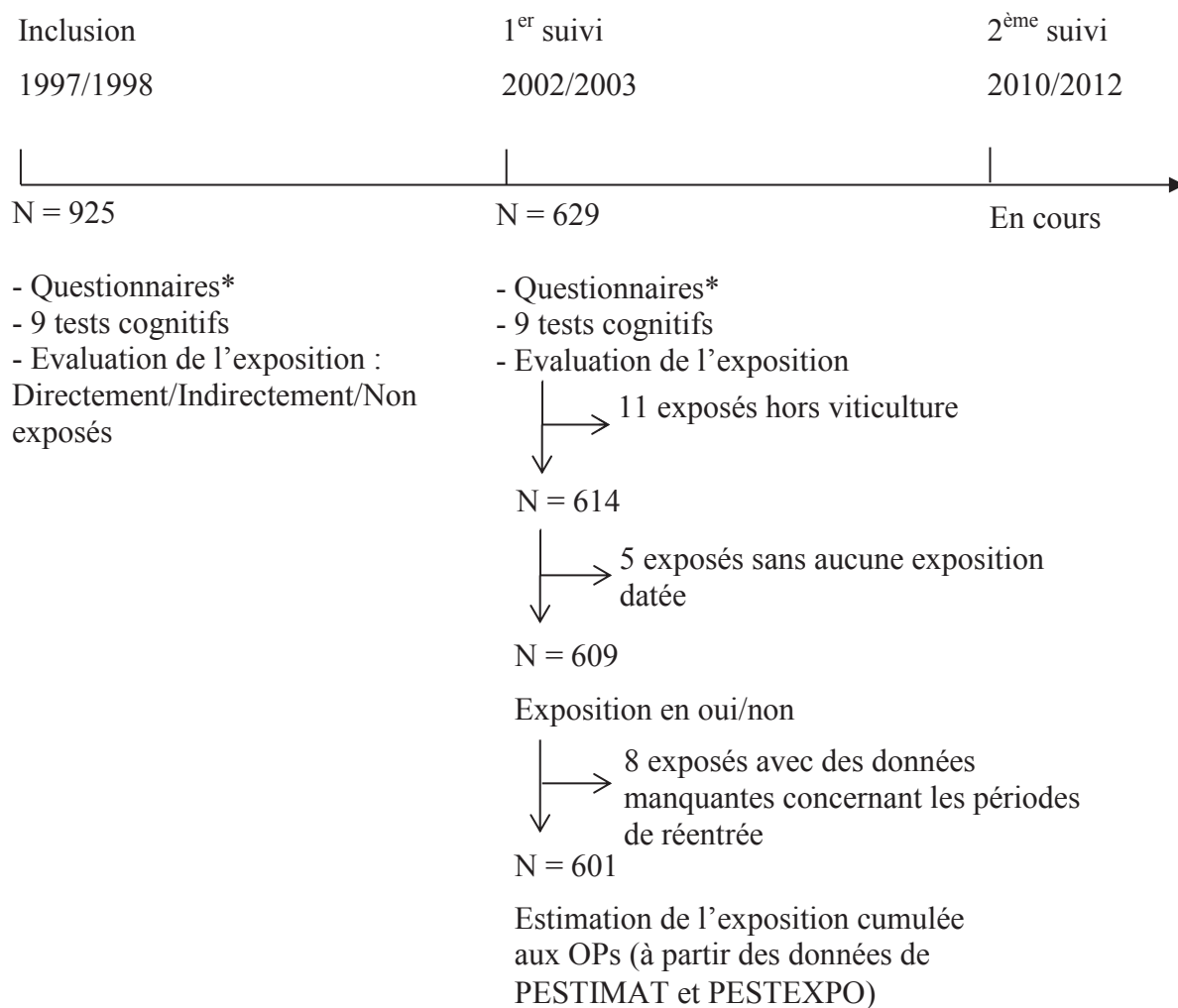
Caractéristiques de la population d'étude de PHYTONER

Effectifs

Parmi les 929 sujets inclus dans la cohorte, 625 (67,3 %) ont été interrogés lors du premier suivi entre mai 2001 et décembre 2003. Parmi les 304 non-répondants, 54,7 % ont refusé de participer, 24,0 % étaient injoignables, 8,9 % ont donné leur accord lors du contact mais ont refusé secondairement l'entretien, 7,6 % étaient décédés et 1,6 % avaient quitté le département.

Onze sujets ont été exclus de l'analyse, car ils n'avaient pas été directement exposés aux pesticides en viticulture mais l'avaient été dans d'autres cultures, portant à 614 le nombre de sujets finalement pris en compte dans l'analyse du premier suivi de la cohorte (Figure 14). Le délai moyen entre les dates de visite à l'inclusion et au suivi était de 4 ans et 8 mois.

Les analyses prenant en compte l'exposition en oui/non ont été réalisées sur 609 sujets (années non renseignées concernant les traitements et les réentrées pour 5 participants). Les scores cumulés ont été calculés pour 601 participants car les dates étaient incomplètes concernant les périodes de réentrée pour 8 autres participants.



*incluant les caractéristiques socio-démographiques, un calendrier professionnel détaillé et des questions spécifiques à l'utilisation des pesticides

Figure 14- Schéma d'étude de la cohorte PHYTONER, Gironde, 1997-2011.

Comparaison des caractéristiques des participants et des non participants au suivi

Les non-participants à la phase de suivi étaient comparables aux participants concernant le sexe ($p=0,14$), la nationalité ($p=0,64$) et le statut tabagique à l'inclusion ($p=0,60$) (Annexe 13). Cependant les non-participants étaient légèrement plus âgés (51,5 vs 50,1 ans à l'inclusion, $p<0,01$), avaient un niveau d'études plus bas (56,9% sans certificat d'études vs 46,1%, $p=0,002$) et consommaient plus d'alcool à l'inclusion (39,0% de buveurs excessifs vs 31,3%, $p=0,02$). On comptait légèrement plus de sujets exposés aux pesticides parmi les non-participants, mais de manière non statistiquement significative (77,8% vs 72,1%, $p=0,07$). Les performances à la plupart des tests à l'inclusion étaient plus basses chez les non-participants ($p<0,05$). Les 13 sujets exclus des analyses basées sur les scores d'exposition cumulée étaient globalement comparables aux autres, à part vis-à-vis du niveau d'études ($p=0,03$).

Comparaison des caractéristiques socio-démographiques et liées à la santé en fonction de l'exposition

Parmi les 614 sujets inclus dans les analyses, 171 (27,9 %) n'avaient jamais effectué de traitement pesticide ou de tâche de réentrée durant leur vie professionnelle, et ont donc été considérés non exposés aux pesticides, et *a fortiori* aux organophosphorés. Les 443 autres sujets (72,1%) avaient été potentiellement exposés à au moins un organophosphoré selon la matrice. Les exposés étaient plus fréquemment des hommes (85,1 % vs 63,7 %), des étrangers (16,7 % vs 3,5 %), de bas niveau d'études (59,8 % vs 10,5 %) et légèrement plus âgés (54,8 ans vs 53,7 ans) que les non exposés, mais leur consommation d'alcool était comparable (19,5 % vs 21,4 %, $p=0,60$) (Tableau 11). Les sujets exposés aux OPs l'avaient été lors de la réalisation de tâches de traitement ($N=336$) et/ou de réentrée ($N=414$). Seules 2 femmes avaient réalisé des traitements, mais elles étaient majoritaires parmi les sujets exposés lors des réentrées (59,8 %).

Tableau 11- Principales caractéristiques des sujets participants au suivi en fonction de l'exposition aux pesticides, PHYTONER 1997-2003 (N = 614).

	Exposés						P- value				
	Non exposés (N=171)		Traitement +/- réentrée (N=336)		Réentrée uniquement (N=107)			Total (N=443)			
	n	%	n	%	n	%		n	%		
Age moyen (+/- écart- type) en années	54,1 (+/- 4,1)		55,1 (+/- 4,4)		54,9 (+/- 4,4)		55,0 (+/- 4,4)		54,8 (+/- 4,3)	0,02	
Sexe											
Hommes	109	63,7	334	99,4	43	40,2	377	85,1	486	79,2	<0,01
Femmes	62	36,3	2	0,6	64	59,8	66	14,9	128	20,8	
Certificat d'études											
Non	18	10,5	198	58,9	67	62,6	265	59,8	283	46,1	<0,01
Oui	153	89,5	138	41,1	40	37,4	178	40,2	331	53,9	
Nationalité											
Française	165	96,5	282	83,9	87	81,3	369	83,3	534	87	<0,01
Autres	6	3,5	54	16,1	20	18,7	74	16,7	80	13	
Fumeur											
Non	78	46,2	110	32,8	66	61,7	176	39,8	254	41,6	0,16
Actuel ou ancien	91	53,8	225	67,2	41	38,3	266	60,2	357	58,4	
Consommation d'alcool											
Nulle ou modérée	136	80,5	263	78,3	85	79,4	348	78,6	484	79,1	0,60
Excessive	33	19,5	73	21,7	22	20,6	95	21,4	128	20,9	
Prise de psychotropes											
Non	158	92,4	298	88,7	97	90,6	395	89,2	553	90,1	0,23
Oui	13	7,6	38	11,3	10	9,4	48	10,8	61	9,9	
Symptômes dépressifs											
Non	164	96,5	312	93,1	100	95,2	412	93,6	576	94,4	0,17
Oui	6	3,5	23	6,9	5	4,8	28	6,4	34	5,6	
Intoxication aux pesticides											
Non	168	98,3	291	86,6	93	86,9	384	86,7	552	89,9	<0,01
Oui	3	1,7	45	13,4	14	13,1	59	13,3	62	10,1	

Description de l'exposition aux pesticides

L'exposition la plus ancienne datait de 1952 (N=2) mais la première année d'exposition se situait après 1960 pour plus de 80% des sujets (Figure 15). Chaque année de 1972 à 2001, plus de 300 sujets (70%) étaient exposés aux pesticides lors de traitements ou de réentrée.

La durée moyenne de réalisation des tâches de traitement lors de la vie professionnelle des sujets était de 27 ans ($\sigma=11$ ans) et celle des tâches de réentrée de 31 ans ($\sigma=11$ ans) (Figure 15).

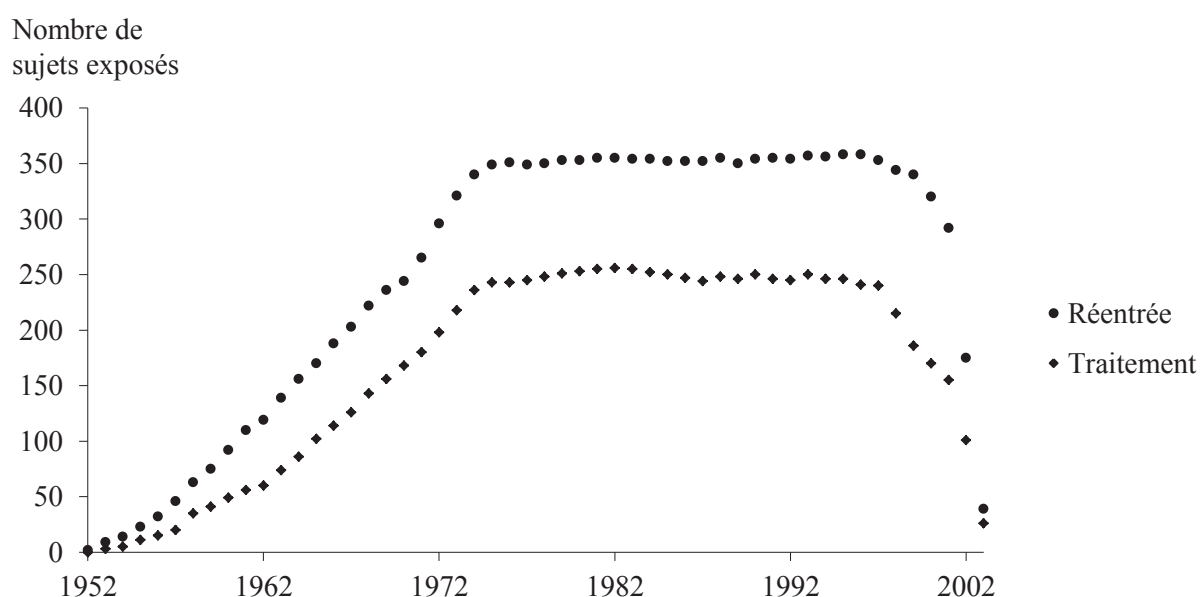


Figure 15- Nombre de sujets exposés lors des traitements ou des réentrées par année, PHYTONER 1997-2003 (N = 323).

Exposition lors des tâches de traitement

Parmi les 336 sujets exposés lors des traitements, 91,4 % avaient aussi été exposés lors des réentrées, 96,6 % avaient appliqué des pesticides, 84,7 % avaient préparé des bouillies de pesticides, 94,0% avaient nettoyé ou effectué la maintenance du matériel contaminé et 83,3% avaient réalisé les trois types de tâches. Une médiane de 15 jours (q1-q3 : 10-20 jours) de traitements par an a été calculée à partir des données disponibles pour au moins une période chez 290 sujets (6 428 personne-années). Cette médiane n'évoluait pas considérablement selon l'année considérée, mais elle était cependant légèrement plus élevée dans les années 1959-1965 (18 jours de traitements par an) que dans les périodes ultérieures (15 jours par an).

En remplaçant les données manquantes par cette médiane, il a été calculé que les 323 ouvriers viticoles de PHYTONER avaient effectué des tâches de traitement sur une durée cumulée de 396 jours en moyenne (médiane : 350 jours, q1-q3 : 210-484 jours, min : 14 jours, max : 2280 jours).

Le Tableau 12 présente les caractéristiques d'exposition aux pesticides lors des traitements pour les 323 sujets ayant réalisé ces tâches et indiqué les périodes de traitement (soit 8 690 personnes-années d'exposition). Quarante-trois (13%) avaient utilisé des pulvérisateurs à dos pour l'application. La plupart avaient travaillé sur des vignes basses (69,5% des 8641 personnes-années), avec un tracteur interligne (69,9 % des 7830 personnes-années) et un pulvérisateur porté (86,8 % des 8512 personnes-années). Le port de gants à la préparation ou à l'application était déclaré au cours de 32,2 % des 8 667 personnes-années d'exposition.

Tableau 12- Caractéristiques d'exposition lors des traitements, PHYTONER 1997-2003 (N=323 correspondant à 8 690 personnes-années).

Caractéristiques qualitatives	Personne-années	%
Vignes (N=322 / n=8 641 PA)		
Hautes/Mixtes	2 633	30,5
Basses	6 008	69,5
Tâches^a (N=323 / n=8 690 PA)		
Préparation	7 362	84,7
Application	8 395	96,6
Nettoyage/maintenance du matériel	8 169	94,0
Matériel (N=310 / n=7 989 PA)		
Tracteur enjambeur	1 987	24,9
Tracteur interligne $V^b \leq 400$ L	2 149	26,9
Tracteur interligne $400 < V \leq 800$ L	2 245	28,1
Tracteur interligne $V > 800$ L	983	12,3
Pulvérisation manuelle uniquement	625	7,8
Port de gants (N=322 / n=8 667 PA)	2 797	32,2

^aFréquences observées

^bVolume du pulvérisateur porté

N : nombre de personnes, n : nombre de personnes-années (PA)

Exposition aigüe

Environ 13,3 % (N=59) des ouvriers viticoles ont rapporté un antécédent d'intoxication aux pesticides. La même proportion était retrouvée chez ceux ayant traité et ceux ayant été exposés uniquement lors des réentrées (13 % dans les 2 cas, Tableau 11). Au total, trois

précisaient qu'il s'agissait d'organophosphorés, 28 de pesticides d'autres classes (dont 13 avec des dérivés de l'arsenic) et 28 ne pouvaient mentionner le pesticide en cause.

Exposition récente

Parmi les sujets exposés, 212 (49,3 %) l'ont été l'année précédente et 169 (41,1 %) au cours des trois derniers mois (le délai moyen entre l'entretien et la dernière exposition était de 21,8 jours en moyenne chez ces derniers).

Sur les 601 sujets analysés, 225 (52,3 %) ont été interrogés lors de la saison de traitement.

Exposition cumulée aux organophosphorés des ouvriers viticoles

Les algorithmes développés dans PESTEXPO, sur la base des caractéristiques d'exposition individuelles, ont permis de calculer les expositions cumulées pour 430 sujets, (exprimées en milligrammes de contamination cutanée par les organophosphorés au cours de l'ensemble de la vie professionnelle).

Les données concernant les déterminants individuels (hauteurs des vignes, port de gants et équipement de pulvérisation) manquaient pour au moins une période de la vie professionnelle de 53 sujets à l'application, 87 sujets à la préparation et 86 sujets au nettoyage. Le plus souvent, une seule période de la vie professionnelle était concernée par ces données manquantes. Quelle que soit la matière active considérée, plus de 85 % des sujets ayant réalisé des traitements pesticides ou des tâches de réentrée avaient été exposés à cette matière active au cours de leur vie professionnelle. En médiane, l'exposition cumulée variait de 4,1 mg pour le carbophénothion (q1-q3 : 0-6,6 mg) à 271,3 mg pour le parathion (q1-q3 : 174,3-411,1 mg). Parmi les 22 organophosphorés initialement pris en compte (voir paragraphe table vigne / OPs de la matrice PESTIMAT), 11 n'ont pas été retenus en raison d'une exposition cumulée vie entière inférieure à 50 mg pour tous les individus (Annexe 18). Pour ces matières actives les médianes ne dépassaient pas 20 mg. Il s'agissait de l'acéphate, du bromophos, du carbophénothion, du diméthoate, du dioxathion, du formothion, du monocrotophos, du prothoate, du pyridaphenthion, du trichlorfon et du vamidothion. Les onze organophosphorés finalement inclus dans les analyses étaient donc l'azinphos, le chlorpyrifos, le déméton, le diéthion, le fénitrothion, le malathion, le méthidathion, le mévinphos, le parathion, la phosalone et le quinalphos. Les médianes des expositions cumulées pour ces 11 matières actives allaient de 27 à 271 mg, et les valeurs maximales de 75 à 865 mg (Figure 16). L'Annexe 18 et la Figure 16 représentent les distributions des scores d'exposition cumulée au

cours de la vie des 430 sujets ayant un score non nul, respectivement pour l'ensemble des 22 matières actives et pour les 11 matières actives sélectionnées pour l'analyse.

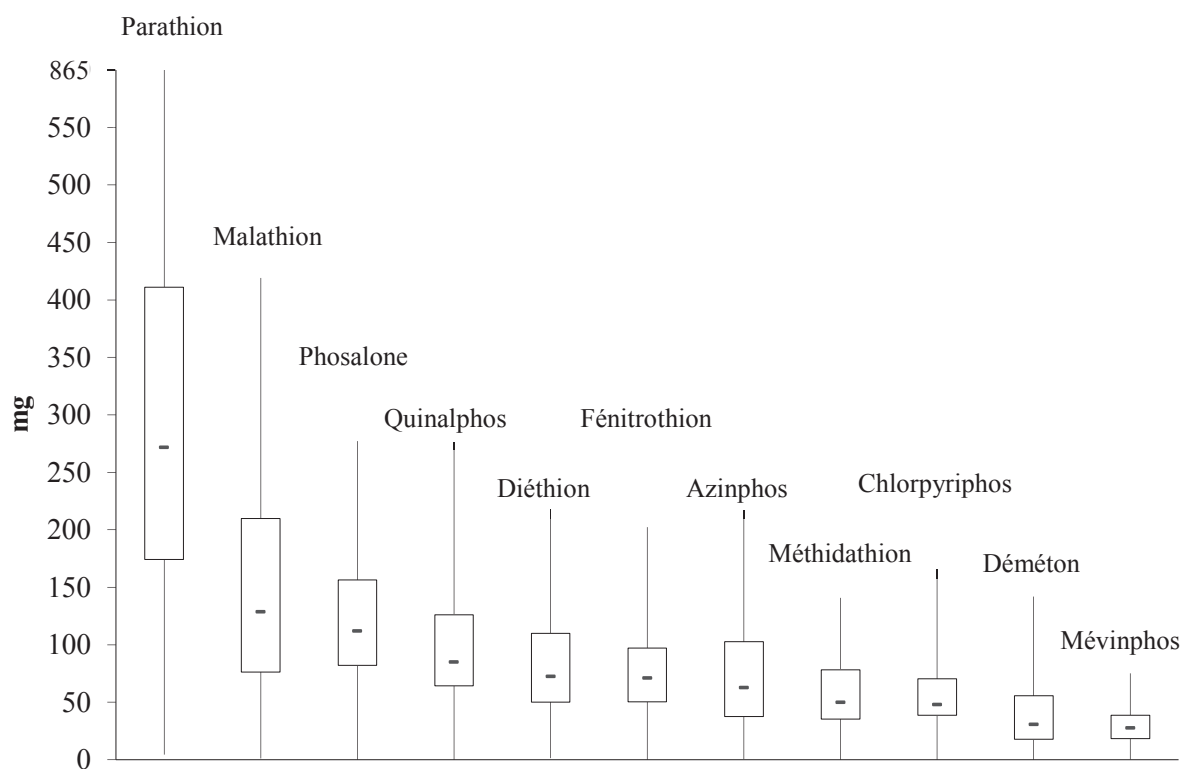


Figure 16- Distribution des scores d'exposition cumulée (entre 1952 et 2003) aux organophosphorés retenus, prenant en compte les tâches de traitements et de réentrée, PHYTONER 1997-2003 (N=430).

Les coefficients de corrélation entre les scores d'exposition cumulée des différentes matières actives variaient entre 0,54 à 0,98 (Annexe 19). Les matières actives très corrélées entre elles (coefficients > 0,90) étaient :

- l'azinphos, le déméton, le malathion, le méthidathion, le mévinphos et le parathion
- le diéthion et la phosalone
- le chlorpyriphos et le quinalphos.

Cependant, en dehors de ces trois groupes, d'autres corrélations fortes étaient observées (Figure 17). Ainsi par exemple le méthidathion était très corrélé avec l'azinphos, le mévinphos et le parathion d'une part, et avec le diéthion et la phosalone d'autre part, et le fénitrothion avec le diéthion et la phosalone d'une part, et le chlorpyriphos et le quinalphos d'autre part. Enfin, certaines matières actives de deux « groupes » différents restaient fortement corrélées (ex : parathion et diéthion).

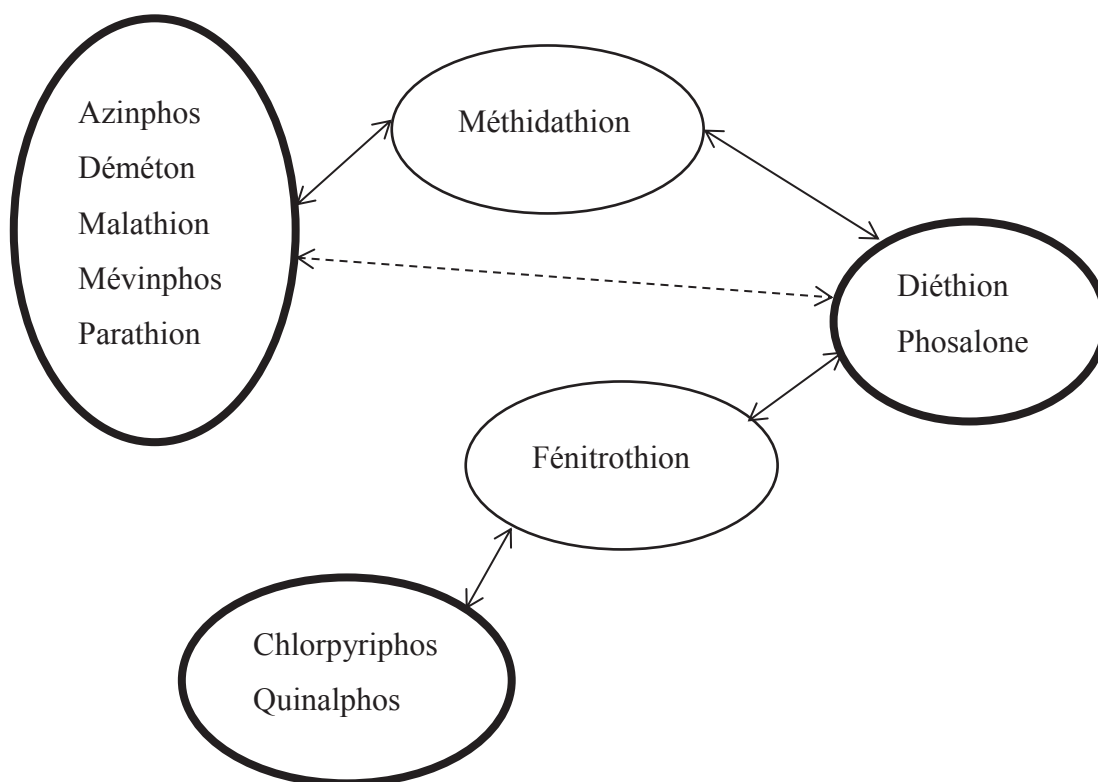


Figure 17- Regroupement des matières actives en fonction des corrélations entre les scores d'exposition cumulée, PHYTONER 1997-2003 (N=430).

Performances cognitives

Taux de participation et performances aux tests

Les taux de participation variaient entre 89,9 % pour le Test de Stroop et 99,8 % pour le MMSE. Les distributions des performances au suivi et l'évolution de ces performances entre l'inclusion et le suivi sont présentées en Annexe 20. La proportion de sujets ayant des performances basses au suivi était de 17,4 % pour le TMT A, de 19,6 % pour le BVRT, de 22,4 % pour le WPAT, de 25,6 % pour le ST et de 30,5 % pour le MMSE.

Facteurs associés aux performances cognitives

La réalisation d'une performance cognitive basse était significativement associée à l'âge : les OR variaient entre 1,05 pour le MMSE et 1,16 pour le TMT A pour une année d'âge supplémentaire (Tableau 13). Le risque de réaliser une performance basse était plus important chez les hommes à tous les tests (significativement pour le MMSE et le WPAT) sauf le ST. Il était également plus élevé pour les personnes ayant un bas niveau d'études, celles qui étaient de nationalité étrangère (pour le MMSE, BVRT et le TMT A), mais aussi de manière non significative pour les consommateurs excessifs d'alcool, les personnes prenant des psychotropes ou présentant des symptômes dépressifs. L'augmentation n'était significative qu'avec le MMSE (OR=1,55) pour l'alcool ou le WPAT (OR=2,14) pour les psychotropes. Le statut tabagique ne modifiait pas significativement le risque de performance cognitive basse ($p>0,35$). Enfin, les personnes ayant un antécédent d'intoxication par un pesticide avaient un risque plus élevé de mauvaises performances, significativement pour le MMSE (OR=1,75, $p=0,04$) et le WPAT (OR=1,97, $p=0,02$).

Tableau 13- Associations entre les performances cognitives et les facteurs de confusion potentiels, PHYTONER 1997-2003 (N=614).

	MMSE (N=613)		BVRT (N=603)		TMT A (N=598)		WPAT (N=598)		ST (N=551)	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
Age	1,05	1,01-1,09	1,09	1,04-1,14	1,16	1,10-1,22	1,08	1,03-1,13	1,08	1,04-1,13
Sexe (homme vs femme)	1,92	1,20-3,08	1,49	0,87-2,55	1,74	0,97-3,13	2,32	1,32-4,08	0,97	0,61-1,54
Niveau d'études (bas vs élevé)	8,64	5,73-13,03	7,53	4,57-12,39	6,9	4,10-11,60	4,58	2,99-7,01	3,2	2,15-4,76
Nationalité française (non vs oui)	2,07	1,28-3,34	5,43	3,27-9,01	4,44	2,64-7,44	1,39	0,80-2,42	1,08	0,57-2,06
Consommation d'alcool (excessive vs nulle ou modérée)	1,55	1,03-2,33	1,48	0,92-2,35	1,36	0,83-2,23	1,07	0,67-1,71	1,39	0,88-2,20
Statut tabagique (fumeur vs non fumeur)	1,17	0,82-1,66	1,13	0,75-1,71	1,06	0,69-1,63	1,20	0,81-1,78	1,19	0,81-1,76
Symptômes dépressifs (oui vs non)	1,27	0,61-2,62	1,42	0,62-3,24	1,68	0,73-3,86	0,75	0,30-1,87	1,13	0,49-2,62
Consommation de psychotropes (oui vs non)	1,43	0,83-2,48	1,73	0,95-3,16	1,55	0,82-2,95	2,14	1,21-3,81	1,72	0,96-3,08
Intoxication aux pesticides (oui vs non)	1,75	1,02-2,99	1,21	0,63-2,33	0,84	0,40-1,77	1,97	1,12-3,48	1,23	0,68-2,25
Exposition récente aux pesticides (oui vs non)	2,78	1,93-3,99	4,03	2,54-6,39	2,36	1,51-3,68	2,18	1,46-3,24	1,33	0,90-1,95

MMSE : Mini Mental Status Examination, WPAT : Wechsler Paired-associates Test, BVRT : Benton Visual Retention Test, TMT A: Trail Making Test Part A, ST : Stroop good answers.

*Performances cognitives basses : scores ≤ 24 pour le MMSE, ≤ 9 pour le BVRT, ≤ 47 pour le ST et ≤ 15 pour le WPAT, temps ≥ 71 s pour le TMT A.

Lien entre performances cognitives et exposition aux organophosphorés : analyses multivariées

Performances cognitives au suivi et exposition aux OPs

Quelle que soit la matière active, les variables d'ajustement retenues dans les modèles étaient les suivantes : l'âge, le sexe et le niveau d'études pour tous les tests, auxquels d'ajoutait la nationalité pour le BVRT et le TMT A, et la prise de psychotropes pour le WPAT.

Exposés versus non exposés

Analyses principales : risques associés à l'exposition à chaque organophosphoré

Quel que soit l'organophosphoré, les personnes exposées au cours de leur vie professionnelle avaient un risque significativement accru de performances cognitives basses, pour tous les tests (à l'exception du WPAT et le ST pour le chlorpyrifos et le quinalphos, et du TMT A pour le méthidathion) (Tableau 14). Les risques les plus élevés étaient observés avec le BVRT (ORs de 4,70 à 9,38). Des forces d'associations de l'ordre de deux (à trois pour le TMT A) étaient observées pour les autres tests. Pour les cinq tests cognitifs, les associations les plus fortes étaient observées avec l'azinphos, le déméton, le diéthion, le malathion, le mévinphos et le parathion.

Tableau 14- ORs de performances cognitives basses en fonction des expositions à chaque organophosphoré, PHYTONER 1997-2003 (N=609).

OP	N exposés	MMSE (N=606)			BVRT (N=596)			TMT A (N=587)			WPAT (N=593)			ST (N=544)		
		OR	IC95%	p	OR ^a	IC95%	p	OR ^a	IC95%	p	OR ^b	IC95%	p	OR	IC95%	p
azinphos	438	2,43	1,32-4,49	<0,01	9,20	2,75-30,72	<0,01	3,10	1,23-7,83	0,02	2,32	1,20-4,50	0,01	2,26	1,26-4,05	0,01
chlorpyrifos	403	1,90	1,14-3,17	0,01	4,70	2,14-10,34	<0,01	2,48	1,21-5,09	0,01	1,68	0,98-2,89	0,06	1,57	0,96-2,59	0,07
déméton	436	2,48	1,34-4,57	<0,01	9,38	2,81-31,37	<0,01	3,16	1,25-7,98	0,01	2,11	1,10-4,04	0,02	2,33	1,30-4,18	<0,01
diéthion	438	2,43	1,32-4,49	<0,01	9,20	2,75-30,72	<0,01	3,10	1,23-7,83	0,02	2,32	1,20-4,50	0,01	2,26	1,26-4,05	0,01
fénitrothion	429	2,09	1,19-3,68	0,01	6,27	2,39-16,43	<0,01	2,29	1,04-5,06	0,04	1,87	1,03-3,41	0,04	2,20	1,26-3,84	0,01
malathion	438	2,43	1,32-4,49	<0,01	9,20	2,75-30,72	<0,01	3,10	1,23-7,83	0,02	2,32	1,20-4,50	0,01	2,26	1,26-4,05	0,01
méthidathion	433	2,28	1,27-4,10	0,01	5,81	2,21-15,30	<0,01	2,12	0,95-4,72	0,07	1,93	1,04-3,57	0,04	2,26	1,28-3,99	0,01
mévinphos	438	2,43	1,32-4,49	<0,01	9,20	2,75-30,72	<0,01	3,10	1,23-7,83	0,02	2,32	1,20-4,50	0,01	2,26	1,26-4,05	0,01
parathion	438	2,43	1,32-4,49	<0,01	9,20	2,75-30,72	<0,01	3,10	1,23-7,83	0,02	2,32	1,20-4,50	0,01	2,26	1,26-4,05	0,01
phosalone	434	2,21	1,23-3,97	0,01	7,03	2,43-20,31	<0,01	2,29	1,00-5,26	0,05	2,07	1,10-3,88	0,02	2,20	1,24-3,89	0,01
quinalphos	395	2,00	1,21-3,32	0,01	5,25	2,39-11,54	<0,01	2,49	1,24-5,02	0,01	1,52	0,90-2,57	0,12	1,40	0,86-2,27	0,18

MMSE : Mini Mental Status Examination, BVRT : Benton Visual Retention Test, TMT A : Trail Making Test Part A, WPAT : Wechsler Paired-Associates Test, ST : Stroop Test (bonnes réponses).

Performances cognitives basses : scores ≤ 24 pour le MMSE, ≤ 9 pour le BVRT, ≤ 47 pour le ST et ≤ 15 pour le WPAT, temps ≥ 71 s pour le TMT A.

ORs ajustés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études. Ajustement supplémentaire sur la nationalité^a ou la prise de psychotropes^b pour certains tests.

Analyse des variables d'ajustement

Dans les analyses stratifiées sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et la consommation d'alcool, les sujets exposés restaient à risque de faible performance, quelle que soit la catégorie considérée (Tableau 16). La seule interaction significative ($p=0,04$), retrouvée pour le MMSE, concernait le niveau d'études. L'augmentation du risque liée à l'exposition aux OPs était plus marquée et significative pour les personnes ayant un niveau d'études supérieur au certificat d'études ($OR=4,20$ [1,75-10,04]), que chez celles ayant un niveau inférieur à ce diplôme ($OR=1,08$ [0,42-2,83]).

Lorsqu'ils étaient ajustés sur l'âge en quartiles et le niveau d'études en trois classes, les ORs étaient similaires aux ORs obtenus initialement (Tableau 15).

Tableau 15- ORs de basse performance aux tests cognitifs chez les sujets exposés par rapport aux non exposés aux OPs* en prenant l'âge en quartiles et le niveau d'études en trois classes PHYTONER, France, 1997-2003 (N=614).

	Modèle initial		Age en quartiles		Niveau d'études en 3 classes	
	ORa	95% CI	ORb	95% CI	ORc	95% CI
MMSE	2.43	1.32-4.49	2.53	1.37-4.69	1.96	1.05-3.68
BVRT	9.20	2.75-30.72	9.24	2.76-30.91	NA**	NA**
TMT A	3.10	1.23-7.83	3.16	1.25-7.99	2.78	1.08-7.11
WPT	2.32	1.20-4.50	2.26	1.16-4.40	2.28	1.26-4.10
ST	2.26	1.26-4.05	2.02	1.03-3.98	2.07	1.13-3.78

* Mévinphos, parathion, azinphos, malathion et/ou diéthion

** Il n'y avait pas de sujets dans la catégorie non-exposés / pauvres performances au BVRT / diplôme plus élevé que le certificat d'études

Tableau 16- Associations entre performances basses aux tests cognitifs et variables d'ajustement chez les sujets exposés au mévinphos, au parathion, à l'azinphos, au malathion et/ou au diéthion par rapport aux non-exposés, PHYTONER 1997-2003 (N=614).

	MMSE			BVRT			TMT A			WPAT			ST	
	N	OR	CI 95%	N	OR ^a	CI 95%	N	OR ^a	CI 95%	N	OR	CI 95%	N	OR ^b CI 95%
Sexe														
Homme	480	2.35	1.17-4.70	470	8.41	1.96-36.0	454	2.45	0.90-6.68	466	2.34	1.12-4.88	422	1.79 0.91-3.54
Femme	126	2.41	0.62-9.42	126	9.56	1.02-89.91	125	4.58	0.41-50.79	127	2.24	0.44-11.39	122	3.70 1.22-11.22
Age*														
≤ 54.5 ans	305	2.34	0.87-6.32	294	6.42	1.38-29.73	287	2.76	0.84-9.06	296	2.54	0.92-6.98	260	2.05 0.92-4.59
> 54.5 ans	301	2.53	1.15-5.54	302	13.99	1.83-107.20	292	3.62	0.79-16.56	297	2.26	0.92-5.53	284	2.50 1.06-5.92
Niveau d'études														
Elevé	325	4.20	1.75-10.04	323	9.44	2.03-43.9	314	3.39	0.91-12.56	323	3.00	1.29-6.94	317	2.34 1.19-4.62
Bas	281	1.08	0.42-2.83	273	9.04	1.16-70.12	265	1.89	0.51-7.03	270	1.33	0.45-3.91	227	1.84 0.55-6.08
Consommation d'alcool														
Forte	127	1.72	0.57-5.23	124	NA**	NA**	121	1.97	0.35-11.23	123	1.51	0.48-4.75	109	1.80 0.47-6.90
Faible	479	2.96	1.40-6.28	472	6.30	1.81-21.9	458	3.90	1.27-11.98	468	2.71	1.19-6.20	435	2.56 1.33-4.94

Tous les modèles incluaient l'âge, le sexe et le niveau d'études (à l'exception du facteur de stratification), certains incluant également la nationalité^a ou la consommation de psychotropes^b.
*Variable dichotomisée selon la médiane : 54,5 ans.

** Il y avait aucun sujet répondant aux critères « forte consommation d'alcool / faibles performances au BVRT / Non exposé ».

Analyse du lien entre exposition aux organophosphorés et performances cognitives basses définies à partir du dernier décile de la distribution

En définissant le seuil des performances basses à partir du dernier décile de la distribution, les forces des associations étaient légèrement atténuées par rapport à celles obtenues avec le dernier quartile (sauf pour le Stroop) mais la tendance était toujours celle d'une élévation du risque pour les personnes exposées. Compte-tenu des faibles effectifs, la significativité statistique n'était plus atteinte à l'exception du test de Stroop pour lequel le risque atteignait le quintuplement (OR=5,39 [1,55-18,80]) (Figure 18).

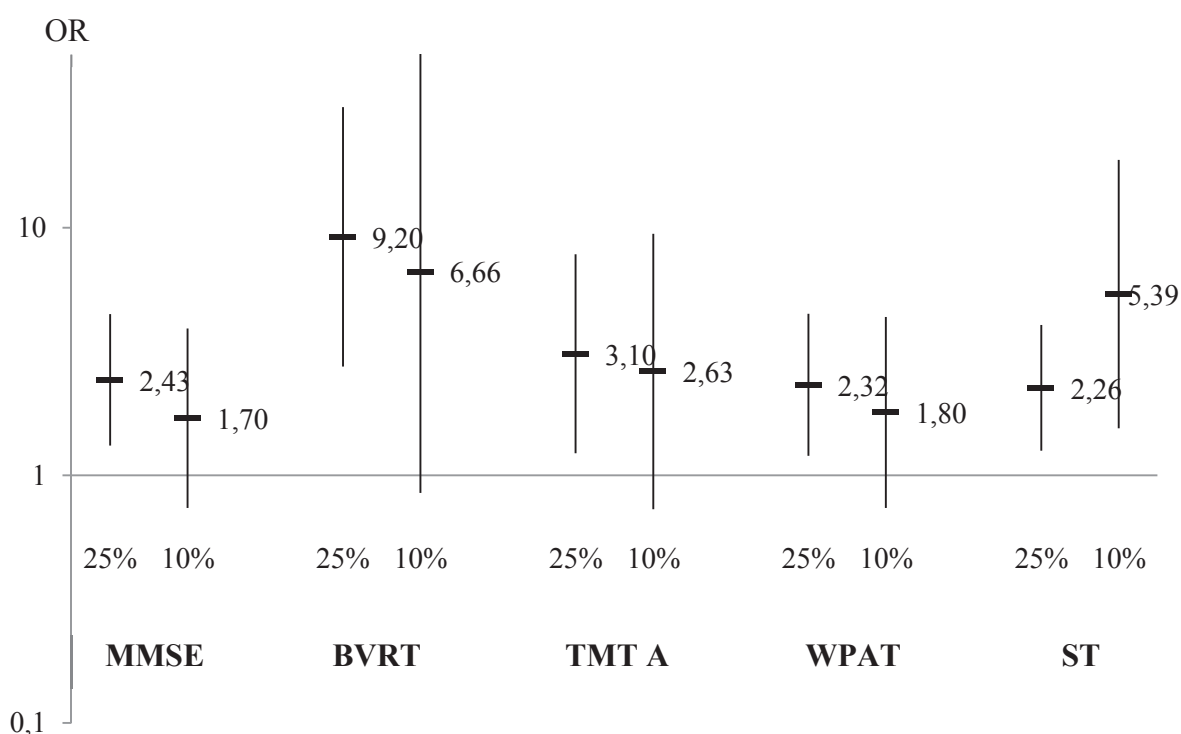


Figure 18- ORs de basse performance cognitive chez les sujets exposés à l'azinphos, au diéthion, au malathion, au mévinphos et/ou au parathion : Basse performance définie à partir du dernier décile ou du dernier quartile de la distribution, PHYTONER 1997-2003 (N=614).

Performances cognitives en fonction de l'exposition cumulée

Analyses principales : risques associés à une augmentation de 50 mg de l'exposition cumulée

Le risque de basses performances augmentait avec l'exposition cumulée au cours de la vie pour chacun des organophosphorés considérés, de manière plus prononcée avec le BVRT et le TMT A (ORs allant de 1,10 à 3,26 pour le BVRT, et de 1,09 à 3,03 pour le TMT A) (Tableau 17). Les associations les plus fortes étaient observées avec le mévinphos (BVRT : OR=3,26 [1,54-6,88] ; TMT A : OR=3,03 [1,39-6,62]), puis avec le méthidathion, le déméton et le chlorpyrifos, pour lesquels les risques étaient de l'ordre de 1,5 à 1,7. Pour le MMSE, les risques augmentaient de 4 à 72% selon l'organophosphoré, de manière significative uniquement pour la phosalone ($p=0,03$) et le fénitrothion ($p=0,04$). Pour le ST et le WPAT, les scores d'exposition cumulée étaient associés à de faibles augmentations de risques (non significatives) (de 3 à 32 % pour le ST, et de 3 à 57 % pour le WPAT).

Risques associés à une augmentation d'une déviation standard de l'exposition cumulée

Les ORs obtenus pour une même variation relative des scores différaient moins d'une matière active à l'autre que les ORs obtenus pour une augmentation constante du score, mais le sens des associations restait globalement inchangé (Tableau 18). Pour le BVRT, l'association la plus forte était à nouveau observée avec le mévinphos, puis avec le malathion. Pour le TMT A, l'association la plus forte était cette fois observée pour le méthidathion.

Tableau 17- ORs de basse performance cognitive associés à une augmentation de l'exposition cumulée de 50 mg pour chaque organophosphoré, PHYTONER 1997-2003 (N=601).

OP	MMSE (N=598)			BVRT (N=588)			TMT A (N=579)			WPAT (N=593)			ST (N=536)		
	OR	IC95%	p	OR ^a	IC95%	p	OR ^a	IC95%	p	OR ^b	IC95%	p	OR	IC95%	p
azinphos	1,09	0,88-1,36	0,43	1,35	1,06-1,73	0,02	1,40	1,08-1,82	0,01	1,07	0,86-1,33	0,56	1,10	0,88-1,38	0,39
chlorpyrifos	1,30	0,97-1,75	0,08	1,49	1,06-2,09	0,02	1,57	1,09-2,26	0,01	1,22	0,90-1,65	0,20	1,18	0,87-1,61	0,29
déméton	1,12	0,77-1,62	0,56	1,53	1,01-2,31	0,04	1,61	1,05-2,49	0,03	1,04	0,72-1,52	0,82	1,17	0,80-1,72	0,42
diéthion	1,19	0,97-1,45	0,10	1,32	1,05-1,67	0,02	1,44	1,12-1,85	<0,01	1,12	0,91-1,38	0,27	1,12	0,90-1,38	0,30
fénitrothion	1,25	1,01-1,56	0,04	1,32	1,03-1,70	0,03	1,45	1,11-1,89	0,01	1,17	0,94-1,46	0,17	1,12	0,89-1,40	0,34
malathion	1,06	0,95-1,18	0,32	1,19	1,05-1,35	0,01	1,18	1,03-1,34	0,02	1,05	0,94-1,17	0,38	1,05	0,94-1,18	0,42
méthidathion	1,20	0,90-1,60	0,22	1,53	1,09-2,14	0,01	1,72	1,21-2,45	<0,01	1,14	0,85-1,54	0,37	1,15	0,85-1,55	0,37
mévinphos	1,72	0,92-3,22	0,09	3,26	1,54-6,88	<0,01	3,03	1,39-6,62	0,01	1,57	0,83-2,98	0,17	1,32	0,68-2,54	0,41
parathion	1,04	0,98-1,10	0,19	1,10	1,03-1,17	0,01	1,09	1,02-1,17	0,01	1,03	0,97-1,09	0,30	1,03	0,97-1,09	0,37
phosalone	1,17	1,01-1,36	0,03	1,25	1,05-1,48	0,01	1,31	1,09-1,57	<0,01	1,12	0,96-1,30	0,15	1,07	0,92-1,25	0,37
quinalphos	1,17	0,99-1,37	0,07	1,22	1,02-1,47	0,03	1,30	1,07-1,59	0,01	1,13	0,96-1,33	0,16	1,12	0,95-1,32	0,19

MMSE : Mini Mental Status Examination, BVRT : Benton Visual Retention Test, TMT A : Trail Making Test Part A, WPAT : Wechsler Paired-Associates Test, ST : Stroop Test.

Performances cognitives basses : scores ≤ 24 pour le MMSE, ≤ 9 pour le BVRT, ≤ 47 pour le ST et ≤ 15 pour le WPAT, temps ≥ 71 s pour le TMT A. ORs ajustés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études. Ajustement supplémentaire sur la nationalité^a ou la prise de psychotropes^b pour certains tests.

Tableau 18- ORs de basse performance cognitive aux tests cognitifs pour une augmentation d'une déviation standard de l'exposition cumulée à un organophosphoré. PHYTONER, France, 1997-2003 (N=601).

Chemical	SD (mg)	MMSE (N=598)		BVRT (N=588)		TMT A (N=579)		WPAT (N=593)		ST (N=536)	
		OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
azinphos	45.9	1.07	0.88-1.30	1.30*	1.04-1.63	1.37*	1.08-1.73	1.07	0.87-1.31	1.08	0.87-1.32
chlorpyrifos	33.0	1.19	0.98-1.45	1.30*	1.04-1.63	1.35*	1.06-1.71	1.15	0.94-1.40	1.12	0.91-1.37
déméton	27.6	1.06	0.87-1.30	1.26*	1.01-1.59	1.30*	1.03-1.65	1.03	0.83-1.27	1.09	0.88-1.34
diéthion	47.1	1.17	0.97-1.42	1.30*	1.04-1.62	1.41*	1.12-1.78	1.13	0.93-1.38	1.11	0.91-1.35
fénitrothion	44.3	1.22*	1.00-1.48	1.28*	1.02-1.60	1.39*	1.09-1.76	1.16	0.95-1.42	1.10	0.90-1.35
malathion	89.8	1.11	0.91-1.35	1.36*	1.08-1.70	1.34*	1.06-1.70	1.10	0.90-1.35	1.08	0.88-1.33
méthidathion	33.0	1.13	0.93-1.36	1.32*	1.06-1.65	1.43*	1.13-1.81	1.10	0.91-1.35	1.09	0.90-1.33
mévinphos	14.8	1.17	0.97-1.41	1.42*	1.14-1.77	1.39*	1.10-1.75	1.16	0.96-1.41	1.08	0.89-1.31
parathion	168.9	1.14	0.94-1.38	1.37*	1.10-1.70	1.35*	1.07-1.70	1.12	0.92-1.36	1.09	0.89-1.33
phosalone	64.7	1.23*	1.02-1.49	1.33*	1.07-1.66	1.41*	1.11-1.79	1.17	0.96-1.42	1.09	0.90-1.33
quinalphos	61.1	1.20	0.99-1.47	1.28*	1.02-1.60	1.38*	1.09-1.76	1.17	0.95-1.43	1.15	0.93-1.41

SD, Standard Deviation

MMSE : Mini Mental Status Examination, BVRT : Benton Visual Retention Test, TMT A : Trail Making Test Part A, WPAT : Wechsler Paired-Associates Test, ST : Stroop Test.

* P < 0.05

Performances cognitives basses : scores ≤ 24 pour le MMSE, ≤ 9 pour le BVRT, ≤ 47 pour le ST et ≤ 15 pour le WPAT, temps ≥ 71 s pour le TMT A. ORs ajustés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études. Ajustement supplémentaire sur la nationalité^a ou la prise de psychotropes^b pour certains tests.

Rôle des expositions récentes sur la baisse des performances

Des résultats similaires étaient obtenus pour le mévinphos avec le BVRT et le TMT A lorsque les analyses étaient restreintes aux sujets dont les expositions remontaient à plus de 3 mois ou à plus d'un an, ou interrogés en dehors de la période de traitement (Figure 19). Pour le BVRT, les associations restaient significatives avec des ORs de l'ordre de trois chez les sujets non-exposés au cours des trois derniers mois ou interrogés en dehors de la période de traitement, et allant même jusqu'à un quadruplement de risque chez les non-exposés au cours de la saison précédente. Pour le TMT A en revanche, les associations n'étaient plus significatives et légèrement diminuées, mais elles restaient élevées (de l'ordre du doublement de risque).

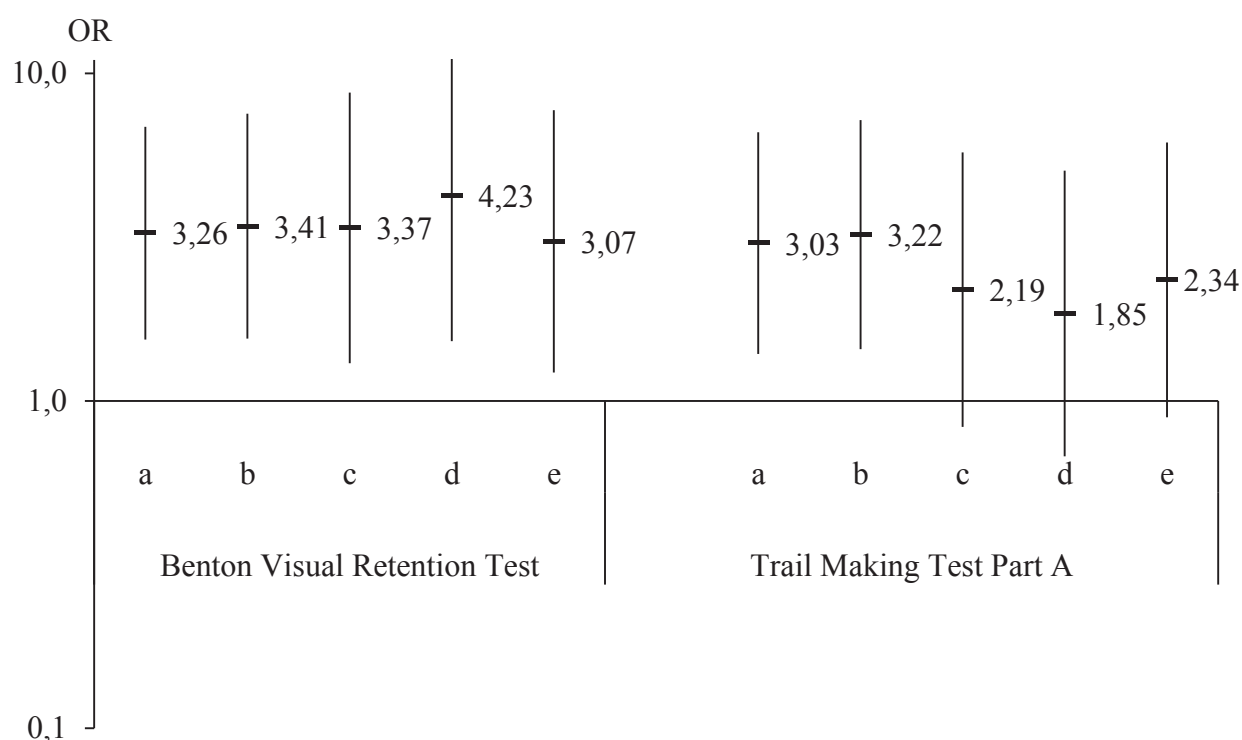


Figure 19- Risques de performance basse au BVRT et au TMT A pour une augmentation de 50 mg de l'exposition cumulée au mévinphos, globalement et dans les analyses restreintes aux personnes ayant été intoxiquées par des pesticides, et à celles ayant été récemment exposées, PHYTONER 1997-2003.

Les ORs sont ajustés sur l'âge, le sexe, la nationalité et le niveau d'études.

- a Ensemble des sujets (N=601)
- b Personnes non intoxiquées par des pesticides (N=540)
- c Personnes non exposées au cours des trois derniers mois (N=432)
- d Personnes non exposées au cours de la saison de traitement précédente (N=420)
- e Personnes interrogées en dehors de la saison de traitement (N=376)

Rôle des antécédents d'intoxications sur la baisse des performances

Après exclusion des sujets avec un antécédent d'intoxication, les associations entre performances au BVRT ou au TMT A et exposition cumulée au mévinphos restaient importantes (OR de l'ordre de 3), et étaient même légèrement augmentées (Figure 19).

Etude d'une relation dose-effet

Aucune tendance significative n'était mise en évidence en considérant l'exposition aux organophosphorés en quartiles, sauf pour le TMT A avec l'azinthos (p de tendance = 0,05), le malathion (p de tendance = 0,03) et le parathion (p de tendance = 0,03) pour lesquels le niveau de risque croissait avec l'exposition. Pour le mévinphos, avec lequel les plus fortes associations étaient observées en prenant le score en continu, une tendance à l'augmentation du risque avec les quartiles d'exposition n'était observée qu'avec le TMT A, mais de manière non significative (p de tendance = 0,07) (Figure 20). Ainsi, pour des expositions supérieures à 18,4 mg de mévinphos, le risque était plus que triplé pour le TMT A.

Le risque de basse performance au BVRT associé à l'exposition au mévinphos était très important dès le 1^{er} quartile, et restait élevé dans les autres quartiles (ORs entre 7 et 12). Pour le MMSE et le WPT, les risques étaient plus élevés dans le 2^{ème} quartile (ORs de l'ordre de 3) que dans le 1^{er} quartile d'exposition au mévinphos (ORs de l'ordre de 2), mais diminuaient dans les quartiles suivants. Pour le ST en revanche, les associations tendaient à diminuer avec l'exposition au mévinphos, passant d'un OR significatif de 3 dans le 1^{er} quartile à des ORs non significatifs de l'ordre de 2 dans les trois derniers quartiles.

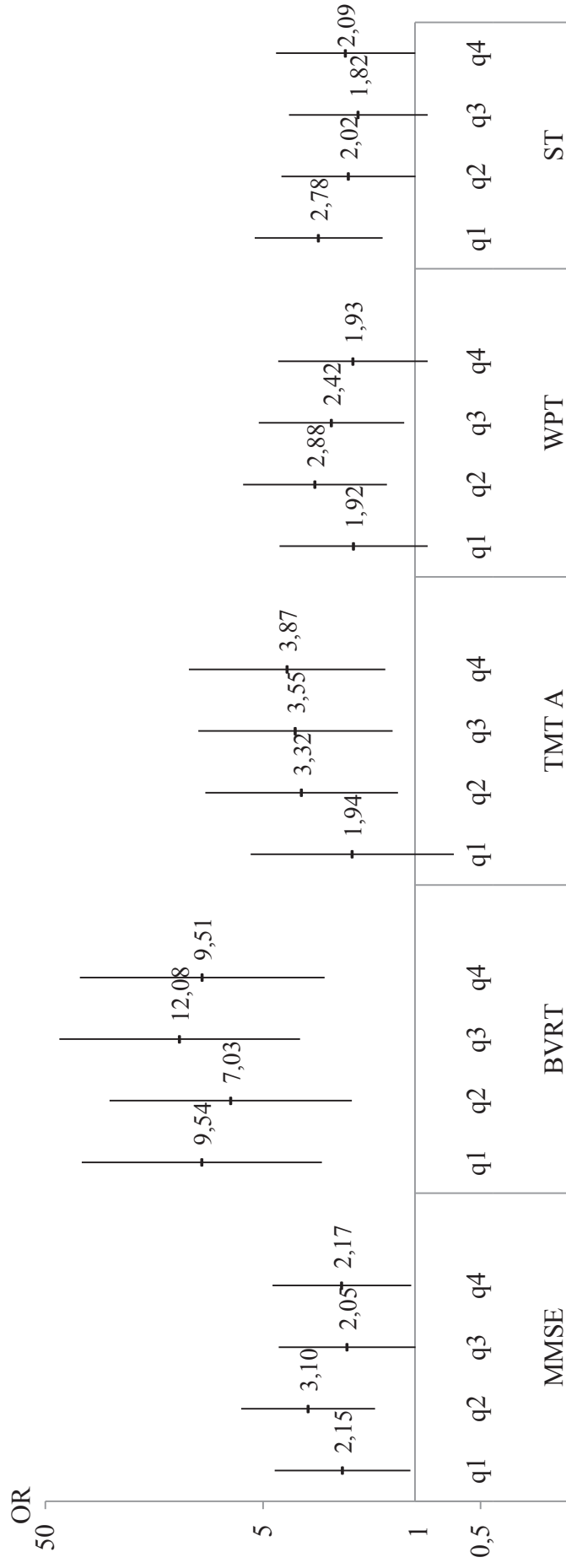


Figure 20- ORs de basse performance cognitive en fonction des quartiles de l'exposition cumulée au mévinphos, PHYTONER 1997-2003 (N=601).

q1 : 1^{er} quartile de la distribution des scores T, q2 : médiane, q3 : 3^{ème} quartile.

MMSE : Mini Mental Status Examination, BVRT : Benton Visual Retention Test, TMT A : Trail Making Test Part A, WPAT : Wechsler Paired-Associates Test, ST : Stroop Test.

*Performances cognitives basses : scores ≤ 24 pour le MMSE, ≤ 9 pour le BVRT, ≤ 47 pour le ST et ≤ 15 pour le WPAT, temps ≥ 71 s pour le TMT A
ORs ajustés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études. Ajustement supplémentaire sur la nationalité ou la prise de psychotropes pour certains tests.

Analyse longitudinale : évolution des performances cognitives au cours du suivi en fonction de l'exposition aux organophosphorés

Les variables d'ajustement restant dans les modèles multivariés finaux étaient le sexe, l'âge, le niveau d'études et le délai entre les visites au suivi et à l'inclusion, et ce quelle que soit la matière active ou la variable d'exposition considérée.

Exposés versus non exposés

En cinq ans, le risque de détérioration importante des performances était légèrement plus important chez les sujets exposés par rapport aux non exposés à part pour le TMT A avec le chlorpyrifos, le méthidathion et la phosalone. Les variations de risque, non significatives, ou à la limite de la significativité pour le MMSE, allaient de 1 à 17 % pour le BVRT, le TMT A et le WPAT, et de 37 à 64 % pour le MMSE et le ST (Tableau 19). La seule association significative était observée avec le déméton pour le MMSE (OR=1,64).

Evolution des performances cognitives en fonction de l'exposition cumulée

Le risque de détérioration importante variait peu en fonction de l'exposition cumulée aux organophosphorés (Tableau 20). Des augmentations significatives du risque de détériorations étaient cependant observées pour le ST avec l'azinphos (OR=1,24), le malathion (OR=1,12) le mévinphos (OR=1,91), et le parathion (OR=1,12).

Etude d'une relation effet-dose

Des tendances à l'augmentation du risque avec les quartiles d'exposition étaient observées uniquement pour le ST, de manière significative avec le parathion et le malathion ($p=0,02$) pour lesquels les associations étaient significatives dans le dernier quartile (ORs de l'ordre de 2).

Tableau 19- ORs de diminution importante des performances cognitives après 5 ans chez les sujets exposés à un organophosphoré par rapport aux sujets non exposés, N=601, PHYTONER 1952-2003.

OP	N exposés	MMSE (N=603)			BVRT (N=592)			TMT A (N=548)			WPAT (N=576)			ST (N=531)		
		RC	IC95%	p	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p
azinphos	438	1,60	0,99-2,56	0,05	1,08	0,70-1,64	0,74	1,11	0,67-1,83	0,70	1,06	0,68-1,65	0,80	1,39	0,85-2,27	0,19
chlorpyrifos	403	1,41	0,92-2,18	0,12	1,18	0,79-1,75	0,43	0,97	0,61-1,53	0,88	1,05	0,69-1,60	0,80	1,50	0,95-2,36	0,08
déméton	436	1,64	1,02-2,63	0,04	1,06	0,69-1,62	0,78	1,00	0,61-1,65	1,00	1,10	0,70-1,71	0,69	1,44	0,88-2,34	0,15
diéthion	438	1,60	0,99-2,56	0,05	1,08	0,70-1,64	0,74	1,11	0,67-1,83	0,70	1,06	0,68-1,65	0,80	1,39	0,85-2,27	0,24
fénitrothion	429	1,59	1,00-2,51	0,05	1,06	0,70-1,61	0,77	1,05	0,65-1,70	0,85	1,03	0,67-1,58	0,91	1,37	0,86-2,21	0,19
malathion	438	1,60	0,99-2,56	0,05	1,08	0,70-1,64	0,74	1,11	0,67-1,83	0,70	1,06	0,68-1,65	0,80	1,39	0,85-2,27	0,24
méthidathion	433	1,59	1,00-2,52	0,05	1,09	0,72-1,66	0,68	0,99	0,61-1,62	0,98	1,01	0,66-1,57	0,95	1,37	0,85-2,22	0,20
mévinphos	438	1,60	0,99-2,56	0,05	1,08	0,70-1,64	0,74	1,11	0,67-1,83	0,70	1,06	0,68-1,65	0,80	1,39	0,85-2,27	0,24
parathion	438	1,60	0,99-2,56	0,05	1,08	0,70-1,64	0,74	1,11	0,67-1,83	0,70	1,06	0,68-1,65	0,80	1,39	0,85-2,27	0,24
phosalone	434	1,57	0,98-2,50	0,06	1,08	0,71-1,64	0,73	0,97	0,59-1,59	0,90	1,05	0,68-1,63	0,82	1,43	0,88-2,33	0,14
quinalphos	395	1,49	0,97-2,29	0,07	1,17	0,79-1,74	0,44	1,01	0,64-1,58	0,98	1,08	0,72-1,64	0,70	1,43	0,92-2,24	0,11

MMSE : Mini Mental Status Examination, BVRT : Benton Visual Retention Test, TMT A : Trail Making Test Part A, WPAT : Wechsler Paired-Associates Test, ST : Stroop Test (bonnes réponses).

OR ajustés sur le sexe, l'âge le niveau d'études et le délai entre les visites à l'inclusion et le suivi

Diminution importante des performances cognitives : différences des scores (inclusion-suivi) ≥ 2 pour le MMSE, ≥ 1 pour le BVRT, ≥ 1 pour le ST, ≥ 10 pour le WPAT et ≤ 7 pour le TMT A.

Tableau 20- ORs de diminution importante des performances cognitives après 5 ans associés à une augmentation de l'exposition cumulée de 50 mg de matière active organophosphorée, PHYTONER 1952-2003 (N=601).

OP	MMSE (N=596)			BVRT (N=585)			TMT A (N=541)			WPAT (N=569)			ST (N=524)		
	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p
azinphos	0,96	0,79-1,17	0,69	0,99	0,82-1,19	0,88	1,05	0,85-1,29	0,65	1,05	0,86-1,28	0,62	1,24	1,01-1,53	0,04
chlorpyrifos	1,16	0,89-1,51	0,29	1,10	0,85-1,43	0,47	1,03	0,77-1,38	0,85	1,13	0,86-1,48	0,38	1,29	0,97-1,71	0,08
déméton	0,89	0,63-1,26	0,52	0,95	0,68-1,32	0,75	1,09	0,76-1,56	0,63	1,06	0,76-1,49	0,72	1,40	0,98-2,01	0,07
diéthion	1,00	0,83-1,21	1,00	1,02	0,86-1,22	0,81	1,04	0,85-1,26	0,71	1,10	0,92-1,33	0,30	1,18	0,97-1,44	0,09
fénitrothion	1,04	0,86-1,27	0,67	1,04	0,86-1,26	0,70	1,03	0,83-1,27	0,82	1,14	0,94-1,39	0,20	1,17	0,95-1,44	0,15
malathion	0,98	0,89-1,09	0,76	1,00	0,90-1,10	0,91	1,01	0,91-1,12	0,90	1,04	0,94-1,15	0,48	1,12	1,01-1,25	0,03
méthidathion	0,99	0,76-1,29	0,93	1,00	0,78-1,29	1,00	1,09	0,83-1,44	0,53	1,11	0,85-1,44	0,46	1,30	0,99-1,72	0,06
mévinphos	1,08	0,61-1,90	0,79	1,04	0,61-1,80	0,49	1,01	0,55-1,85	0,97	1,31	0,75-2,31	0,34	1,91	1,04-3,49	0,04
parathion	1,00	0,95-1,06	0,94	1,00	0,96-1,05	0,89	1,01	0,95-1,06	0,86	1,02	0,97-1,08	0,40	1,06	1,00-1,12	0,04
phosalone	1,03	0,90-1,18	0,66	1,02	0,90-1,16	0,74	1,01	0,88-1,17	0,85	1,10	0,96-1,26	0,16	1,12	0,97-1,29	0,12
quinalphos	1,04	0,89-1,20	0,65	1,06	0,92-1,22	0,42	1,01	0,86-1,18	0,94	1,09	0,94-1,26	0,27	1,13	0,97-1,32	0,11

MMSE : Mini Mental Status Examination, BVRT : Benton Visual Retention Test, TMT A : Trail Making Test Part A, WPAT : Wechsler Paired-Associates Test, ST : Stroop Test (bonnes réponses).

OR ajustés sur le sexe, l'âge le niveau d'études et le délai entre les visites à l'inclusion et le suivi

Diminution importante des performances cognitives : différences des scores (inclusion-suivi) ≥ 2 pour le MMSE, ≥ 1 pour le BVRT, ≥ 1 pour le ST, ≥ 10 pour le WPAT et ≤ 7 pour le TMT A.

Discussion

Principaux résultats

Estimation de l'exposition

Nous avons développé dans le cadre cette thèse une nouvelle table de la matrice PESTIMAT, et, pour la première fois, appliqué cet outil dans le cadre d'une étude épidémiologique. La table relative aux organophosphorés a été établie grâce à l'ensemble des informations collectées précédemment à partir de six sources de données. Il s'agissait alors de définir les paramètres (intensité, fréquence et probabilités) au croisement des matières actives et des années pour la culture vigne. Nous avons élaboré une méthode pour la définition de ces paramètres, qui devrait être applicable à l'ensemble des autres familles de pesticides incluses dans la matrice. Nous avons pu, également pour la première fois, appliquer les algorithmes développés dans le cadre de PESTEXPO à une étude épidémiologique. L'utilisation de ces deux outils représente une démarche innovante dans la mesure des expositions aux pesticides car elle permet de quantifier l'exposition des individus à une matière active donnée, sur l'ensemble de leur vie professionnelle. Elle a de plus pour spécificité de prendre en compte des tâches qui jusqu'à présent n'étaient pas considérées dans la mesure des expositions : le nettoyage du matériel, et les expositions par contact avec des végétaux traités lors des opérations de réentrée.

Les analyses menées précédemment dans PHYTONER avaient mis en évidence un lien entre l'exposition aux pesticides d'ouvriers viticoles lors des traitements et des baisses des performances cognitives, sans distinguer les effets de familles ou de matières actives spécifiques. Notre travail a montré la faisabilité d'une approche plus ciblée, s'attachant à établir des scores d'exposition à des molécules spécifiques et à en analyser les effets de santé. Au sein même de la famille des organophosphorés, la mise en œuvre d'une matrice culture-exposition a permis de discerner les matières actives, de sélectionner celles pour lesquelles les expositions cumulées au cours de la vie étaient les plus élevées, et de ne rechercher des relations avec des effets de santé que pour les molécules les plus pertinentes du point de vue de l'exposition. Les scores d'exposition cumulée présentaient en effet des différences importantes d'un organophosphoré à un autre, s'expliquant par des variations dans les paramètres qu'ils intégraient : la probabilité, la fréquence de leur utilisation, la concentration des formulations et des bouillies, et la durée d'utilisation en vigne. Par ailleurs, les scores

individuels variaient avec l'intensité d'exposition (découlant des algorithmes de PESTEXPO), elle-même déterminée par les caractéristiques des tâches exposantes, telles que le matériel utilisé, les caractéristiques de l'exploitation, de la culture et les équipements de protection individuels.

Performances cognitives et exposition aux pesticides

L'application de cette méthode aux données de PHYTONER a confirmé un risque d'abaissement des performances cognitives chez les personnes ayant appliqué des organophosphorés. De plus, des associations positives apparaissaient entre exposition cumulée et performances cognitives, particulièrement marquées pour des tests explorant la mémoire de travail visuelle (BVRT) et la vitesse de traitement de l'information (TMT A), notamment pour le mévinphos. En revanche, la mise en classes du score d'exposition cumulée ne mettait pas en évidence de relation dose-effet claire, sauf pour le TMT A avec l'azinphos, le malathion et le parathion.

Une détérioration significative des performances au MMSE était observée entre l'inclusion et le suivi chez les sujets exposés. L'évolution temporelle des performances n'apparaissait influencée par l'exposition cumulée aux organophosphorés que pour le test de Stroop évaluant l'attention sélective, et de manière plus nette avec l'azinphos, le malathion, le parathion et le mévinphos.

Nos résultats semblaient donc en faveur du rôle de certains organophosphorés tels que le mévinphos dans la détérioration cognitive à long terme des sujets de la cohorte PHYTONER exposés aux pesticides.

Forces et Limites

Population

Notre étude bénéficie d'un schéma prospectif, et d'un effectif particulièrement important pour une étude faisant intervenir une batterie de tests cognitifs et nécessitant donc un entretien en face à face avec les participants, d'une durée relativement longue (plusieurs heures). Bien que courte pour observer des variations importantes des performances cognitives dans une population relativement jeune (363), la durée de suivi, proche de cinq années depuis l'inclusion, nous a permis d'observer certaines détériorations des performances légèrement plus marquées chez les exposés, éventuellement prédictive d'une évolution vers une démence. Notre population était constituée d'ouvriers agricoles, et non d'exploitants. Les ouvriers sont en effet fréquemment en charge de la réalisation de tâches de traitement dans le vignoble bordelais. La littérature sur la santé des populations agricoles montre que les ouvriers agricoles ont été les moins étudiés : ils sont généralement difficiles d'accès, car employés de manière saisonnière ou appartenant dans certains contextes à des populations migrantes (364). Ils représentent pourtant une population importante à considérer en termes de santé publique, en raison d'un statut professionnel généralement moins pérenne, d'un moindre niveau d'études et d'un accès plus limité aux soins.

Une difficulté rencontrée dans les études sur les expositions professionnelles agricoles réside dans le choix d'un groupe de comparaison aux caractéristiques sociodémographiques similaires. Bien que les sujets exposés et non exposés étaient tous issus du milieu agricole dans l'étude PHYTONER, les ouvriers viticoles présentaient globalement un niveau d'études moins élevé que les sujets non exposés. Nous avons considéré ce point au moment des analyses. Par ailleurs, notre étude a permis d'analyser également les effets des expositions chez les femmes, peu exposées par la réalisation des traitements (principalement dévolus aux hommes), mais fréquemment en charge des opérations de réentrée en vignes. L'étude PESTEXPO avait montré que les expositions lors de ces tâches pouvaient être de même niveau voire supérieures à celles observées lors des traitements. Compte-tenu d'un nombre de jour de réentrée annuel supérieur à celui des journées de traitement, les expositions des femmes s'avéraient non négligeables. Notre analyse stratifiée sur le sexe a mis en évidence l'existence d'un risque de détérioration cognitive en lien avec les expositions également dans la sous-population féminine. Ce résultat souligne l'importance de prendre en compte également l'exposition aux pesticides des femmes dans les études de santé en milieu agricole.

Plus des 2/3 de la population à l'inclusion ont accepté de participer au suivi. Les non participants au suivi de la cohorte présentaient certaines particularités : ils étaient plus âgés, consommaient davantage d'alcool et avaient un niveau d'études plus bas que les participants. De plus, leurs performances aux tests à l'inclusion étaient globalement plus faibles. Leur non-participation, qui correspondait dans plus de la moitié des cas à un refus, pouvait être pour partie imputable aux difficultés rencontrées lors de la passation des tests. Il faut noter cependant que les autres causes de non-participation étaient *a priori* indépendantes du résultat initial aux tests. Néanmoins le biais de non-participation est susceptible d'avoir entraîné une sous-estimation des associations mesurées.

Tests cognitifs

Notre évaluation cognitive reposait sur une batterie de tests validés, explorant des fonctions cognitives spécifiques, incluant celles qui avaient été associées à l'exposition aux pesticides dans les analyses précédentes de la cohorte. Les tests ont été administrés lors d'entretiens en face à face au domicile du sujet par des enquêteurs entraînés. Nous n'avons pas retenu la possibilité de faire passer les tests à l'aide de batteries informatisées, compte-tenu du manque de familiarité des populations étudiées avec l'outil informatique. L'administration et le codage des tests ont été réalisés de manière standardisée, les résultats aux tests cognitifs n'étaient donc pas supposés dépendre de l'enquêteur. Le questionnaire général (incluant les items sur l'exposition) et les tests cognitifs ont été administrés lors du même entretien, par le même enquêteur psychologue. Le recueil des données de santé ne s'est donc pas fait en aveugle du statut des participants vis à vis de l'exposition aux pesticides. Cependant, l'enquêteur n'était pas en mesure d'identifier spécifiquement les expositions aux organophosphorés des participants, celles-ci ayant été déterminées *a posteriori* à partir d'outils élaborés indépendamment (PESTEXPO et PESTIMAT).

Facteurs de confusion

Les facteurs socio-démographiques classiquement associés aux performances cognitives, tels que l'âge, le sexe, le niveau d'études et la nationalité, ont été recueillis et pris en compte dans les analyses. Les questionnaires à l'inclusion et au suivi comportaient également des informations détaillées sur des habitudes de vie (tabac et alcool) et sur d'autres facteurs susceptibles d'affecter le statut cognitif du sujet (dépression et consommation de psychotropes). Les analyses stratifiées ont montré que même dans les catégories où les

variables d'ajustement considérées ne pouvaient jouer un rôle délétère (absence de consommation d'alcool) ou étaient *a priori* susceptibles d'atténuer les baisses de performances en raison de leur rôle classiquement décrit comme favorable sur la cognition (sujets les plus jeunes, femmes et hauts niveaux d'études), le risque de détérioration cognitive en lien avec les expositions aux pesticides persistait. Nous avons de plus vérifié à travers des analyses de sensibilité s'appuyant sur des définitions plus fines des variables d'ajustement le rôle limité d'une éventuelle confusion résiduelle liée à l'âge ou au niveau d'études dans les associations mises en évidence. D'autre part, l'âge n'avait pas un impact considérable sur la réussite aux tests cognitifs, probablement en raison de la tranche d'âge des participants (45-65 ans) et de son étendue limitée. La mémoire de rétention visuelle, pour laquelle nous avons obtenu les plus fortes associations, était moins influencée par l'âge que d'autres tests chronométrés pour lesquels les associations observées étaient moins prononcées.

D'autre part, les effets ne semblaient pas être expliqués par un antécédent d'intoxication aux pesticides. L'exposition récente aux pesticides n'influaient pas non plus sur les résultats, ou uniquement de manière limitée pour le TMT A.

Estimation de l'exposition aux organophosphorés

PESTIMAT

L'utilisation de la matrice PESTIMAT a permis de minimiser le biais de mémorisation susceptible d'entraîner une sous-estimation de l'association, un point particulièrement crucial dans notre étude qui s'intéresse à des effets cognitifs. De plus, ce biais lié à l'auto-déclaration peut varier d'une molécule à l'autre. En effet, les ouvriers agricoles ont tendance à rapporter davantage certaines matières actives que d'autres (280,284), ce qui réduit la possibilité de mettre en évidence des associations avec ces dernières. La matrice culture-exposition permet donc de pallier également cette difficulté, en recueillant les expositions de manière la plus exhaustive possible. Dans PESTIMAT, les pesticides n'ont pas été sélectionnés selon la fréquence de citations par les sujets ou les tonnages vendus.

L'existence d'un biais de classification ne peut cependant pas être totalement exclue dans notre étude. En effet, les scénarii d'exposition varient au sein d'une même culture et d'une même période en fonction des caractéristiques de l'exploitation et de l'individu. Ce biais a été en partie limité en affinant le niveau d'exposition par des informations recueillies auprès du sujet (et intégrées grâce à l'outil PESTEXPO).

Les paramètres d'exposition ont été estimés pour chaque année depuis 1950. Il est ainsi possible de prendre en considération les évolutions des usages de pesticides avec le temps à une échelle plus fine que de larges périodes calendaires. Par ailleurs, les probabilités et les fréquences ont été estimées à un échelon régional, ce qui permet de prendre en compte les spécificités d'usage liées aux facteurs géographiques. Cependant, deux à trois régions ont été étudiées par culture en fonction de leur représentativité dans le grand Sud-Ouest, ce qui ne reflète probablement pas intégralement les variations potentielles dans d'autres régions de France.

Les multiples sources de données consultées ont permis de limiter les données manquantes sur les paramètres d'expositions et de corriger des sources erronées ou tronquées, et d'en augmenter la fiabilité. L'intégration de ces différentes sources permet donc une estimation de l'exposition *a priori* plus robuste que les matrices uniquement basées sur des avis d'experts. Même si chacun des paramètres d'exposition ont été estimés avec un maximum de détails, certaines imprécisions peuvent demeurer. Ainsi les probabilités d'utilisation entre 1980 et 1992 manquent de précision, en raison d'un nombre limité de calendriers sur cette période.

Dans notre matrice, les probabilités et les fréquences ont été évaluées pour une culture donnée et en fonction de la cible. Il est donc possible que ces paramètres d'exposition aient été sur- ou sous-estimés pour les matières actives dont l'utilisation n'était pas spécifique d'une culture ou d'une cible. Ce biais de classement peut être intervenu au niveau du recueil de l'information (ex : utilisation systématique d'herbicides sur grandes cultures non évoquée dans les sources de recommandation) ou de sa synthèse. De plus dans une exploitation de polyculture, l'agriculteur aura pu utiliser un même pesticide sur plusieurs de ses cultures, même si son usage est restreint à l'une d'entre elles. Nous n'avons pas, à cette étape, intégré dans la matrice d'indices de fiabilité et de variabilité des paramètres estimés. Un niveau de confiance pourra par la suite être affecté aux paramètres de probabilité et de fréquence pour indiquer le degré d'extrapolation à partir de la région concernée par les informations utilisées. Certaines informations se sont révélées difficiles à synthétiser au niveau de la matière active. Afin de convertir les expositions en milligrammes de matières actives (à partir des données obtenues en mg de formulation ou en ml de bouillie), les concentrations des produits commerciaux ont été recherchées pour les différentes matières actives organophosphorées à partir de diverses sources. Compte-tenu du grand nombre et de la diversité des formulations, une valeur moyenne a été prise en compte pour chaque matière active, en privilégiant les produits utilisés sur les cibles les plus fréquentes. Une démarche similaire nécessite d'être

réalisée concernant la formulation des produits commerciaux (solide, liquide..) dont le rôle dans l'exposition a été montré (326).

Nous avons pu, à travers PESTIMAT, identifier tous les organophosphorés utilisés en vigne en Aquitaine. Les utilisations d'OPs ont été retracées dans PESTIMAT à partir des années 1950, période à laquelle remontent les premiers usages agricoles d'organophosphorés, ainsi que les premières expositions aux pesticides dans PHYTONER. Nous bénéficions ainsi d'un recul de plusieurs décennies concernant l'exposition aux OPs en viticulture, compatible avec la recherche d'effets retardés.

Groupes de comparaison

L'attribution systématique d'une exposition à partir de la matrice à toutes les personnes ayant traité ou ayant effectué des tâches de réentrée en viticulture à une date donnée a pu classer par excès des personnes dans le groupe exposé.

Le groupe des sujets non exposés à une matière active donnée comprenait aussi bien les sujets exposés à aucun pesticide que des sujets exposés à d'autres pesticides que la matière active considérée. Nous aurions pu restreindre le groupe de comparaison aux sujets exposés à aucun pesticide et exclure les sujets non exposés à la matière active considérée mais exposés à d'autres pesticides. Cependant, ce dernier cas de figure était peu fréquent (de 0 à 9 sujets concernés) à part pour le quinalphos (N=43) et le chlorpyrifos (N=35).

Afin de constituer des groupes plus homogènes selon les tiers facteurs liés à l'exposition (sexe, niveau d'études), une autre démarche aurait consisté à comparer les risques des fortement exposés par rapport aux faiblement exposés parmi l'ensemble des sujets exposés à la matière active, avec cependant un inconvénient majeur qui est celui d'un contraste d'exposition diminué.

Quantification de l'exposition aux OPs

Pour estimer les fréquences de traitement (en nombre de jours), nous avons considéré qu'un traitement se faisait sur une journée, mais dans certaines exploitations agricoles le traitement de toute la surface peut nécessiter plusieurs jours. Nous avons pu de ce fait sous-estimer pour partie les expositions au cours des traitements. D'autre part, nous avons considéré qu'un sujet est exposé lors des réentrées en moyenne pendant deux jours dans les suites d'un traitement, mais une telle estimation nécessiterait de tenir compte à la fois du délai moyen de réentrée dans les vignes, de la quantité de résidus délogeables présents sur la végétation après application et de leur cinétique de dégradation au cours du temps. Les données de

PESTEXPO sur le folpel ont montré que la contamination lors de la rentrée n'était pas négligeable même plus de dix jours après le traitement. Il est donc probable que notre estimation de deux jours soit minimale par rapport à la réalité.

Concernant l'intensité, notre estimation, basée sur les observations de terrain PESTEXPO, présentait l'avantage d'attribuer des poids à partir de mesures effectuées chez des viticulteurs de Gironde dans les conditions réelles de travail, sur des populations très voisines de celle de PHYTONER. Ceci semble mieux refléter l'exposition que des données issues de la littérature ou de bases de données externes.

Nos estimations reposent sur des mesures de niveaux de contamination cutanée de dithiocarbamates et de folpel. La question de la pertinence de telles mesures pour refléter l'exposition aux organophosphorés peut se poser. La contamination externe lors de l'application n'est pas supposée dépendre de la structure chimique de la matière active, mais des facteurs physiques liés aux conditions d'utilisation (318). Cependant cette présomption peut être débattue pour les tâches de réentrée où les propriétés chimiques de la molécule peuvent influencer sa persistance sur les feuilles et les fruits après application (289).

Les déterminants d'exposition pris en compte dans les algorithmes ne pouvaient expliquer la totalité des variations de niveaux de contamination. Certains paramètres individuels non relevés initialement dans PHYTONER (1996-1997) auraient permis d'améliorer les algorithmes et l'estimation de l'intensité : ainsi l'étude PESTEXPO a montré que le nombre de phases de préparation et d'application au cours d'une journée de traitement était un paramètre important, de même que certaines caractéristiques du matériel de traitement (pulvérisateurs traînés ou portés, pneumatiques ou non, présence d'une cabine), des exploitations (espace entre les rangs, nombre de salariés agricoles) ou de l'opérateur (exploitant ou salarié). D'autre part, la variable « hauteur des vignes » n'était pas renseignée précisément dans PHYTONER : il s'agissait d'indiquer pour chaque période si les vignes étaient « hautes », « basses » ou « mixtes » (Annexe 9). L'élaboration d'un algorithme concernant les phases de réentrée est en cours et permettra de prendre en compte des caractéristiques plus précises telles que la nature des tâches de réentrée (épamprage, levage, relevage, etc.).

L'application à l'aide d'un pulvérisateur à dos, plus répandue dans les périodes les plus anciennes, est peu documentée dans PESTEXPO, et donc l'estimation de l'exposition est dans ce cas moins fiable. Cependant nous n'avons pas trouvé d'information plus solide sur ce mode d'application dans les modèles d'exposition utilisés au cours des procédures

d'homologation (EURO Predictive Operator Exposure Model et Pesticide Handlers Exposure Database). Dans notre étude, 54 personnes avaient appliqué des pesticides uniquement par pulvérisateur à dos pendant plusieurs années (en moyenne 11 ans, 75 % avant 1984). Or les sujets correspondant au dernier quartile des scores d'exposition étaient les plus longuement exposés mais aussi les plus concernés par les pratiques anciennes de traitement telles que la pulvérisation manuelle (48% des pulvérisateurs à dos étaient dans le dernier quartile de l'exposition cumulée au mévinphos). Il est possible qu'une sous ou sur-estimation du niveau d'exposition de ces sujets-là ait conduit à des erreurs de classement.

Bien qu'*a priori* moins importantes que l'exposition professionnelle, les expositions non professionnelles (environnementale ou domestique) aux organophosphorés n'ont pas été prises en compte dans cette étude. Les organophosphorés se dégradent assez rapidement dans l'environnement. Cependant une contamination ambiante peut être retrouvée autour du lieu d'épandage, plus ou moins importante selon le type de pulvérisation. D'autre part, les usages domestiques des organophosphorés ont été nombreux (poux, mites, moustiques...). Ces derniers ont également pu être utilisés pour le jardinage, pour lequel un viticulteur aura éventuellement utilisé des produits destinés à l'usage professionnel. De manière globale l'exposition non professionnelle aux pesticides n'est pas susceptible de varier de manière conséquente chez les ouvriers viticoles par rapport aux sujets du secteur sylvicole ou des coopératives agricoles dans PHYTONER.

Spécificité de la mesure de l'exposition

A partir des matières actives identifiées, un premier regroupement de matières actives sous une même « entité chimique » a été effectué pour mettre en concordance les données issues des différentes sources. A titre d'exemple, l'entité « parathion » regroupait le parathion-méthyl, le parathion-éthyl et les oléoparathions. Ces molécules, bien que de structure chimique proche, peuvent avoir des propriétés toxicologiques différentes.

Nous avons également fait le choix de retenir les molécules en fonction de l'importance de leur utilisation et de la dose d'exposition cumulée. Il n'est pas exclu que certaines molécules peu utilisées aient pu avoir une réelle neurotoxicité. Cependant nous n'avons pas trouvé de critères toxicologiques permettant d'orienter nos sélections, car les mécanismes de neurotoxicité à long terme liée à une exposition répétée aux organophosphorés n'apparaissaient pas clairement identifiés, et probablement pas expliqués par le seul mécanisme d'inhibition de l'acétylcholinestérase (70,83).

Des corrélations étaient mises en évidence entre les scores cumulés de certaines matières actives utilisées aux mêmes périodes et contre des cibles identiques, dont dépendent notamment certaines caractéristiques d'utilisation (fréquence et dose à l'hectare pour la cible, matériel d'application pour la période). Ces corrélations pourraient conduire à attribuer à une matière active les effets d'une autre. Pourtant, des différences d'effets cognitifs ont été observées d'un organophosphoré à l'autre, même entre molécules corrélées. La spécificité de ces effets pourrait s'expliquer par les toxicités propres aux différentes matières actives, liées à leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

D'autre part, l'utilisation concomitante d'autres substances neurotoxiques (autres pesticides, solvants, adjuvants..), présentes au sein d'un même produit ou au cours d'un même traitement, est susceptible de jouer un rôle de confusion (Annexe 17). On pense en particulier aux insecticides carbamates, qui sont utilisés contre les mêmes cibles et sont également des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Cependant peu de carbamates ont été utilisés sur vigne en France, et seuls le carbaryl et le méthomyl étaient autorisés plus de 10 ans avant que la cohorte PHYTONER ne soit initiée. Le fénoxycarbe et le thiodicarbe ont également été utilisés mais ont été introduits plus tard que les premiers organophosphorés (dans les années 80). De plus les solvants, principalement des hydrocarbures pétroliers dans les produits avec des organophosphorés, présentent des propriétés neurotoxiques. Enfin les adjuvants et les additifs, utilisés pour augmenter l'efficacité du produit, peuvent favoriser le contact et le passage transcutané des molécules.

Relation dose-effet

Nous n'avons pas mis en évidence de relation dose-effet nette entre l'exposition cumulée aux organophosphorés et les performances cognitives. Ceci peut s'expliquer par un "effet du travailleur sain", selon lequel les sujets les plus exposés, et donc les plus impactés, auraient cessé des tâches exposantes en raison d'éventuels troubles cognitifs. Il est possible également que les tâches de traitement n'aient pas été confiées à une personne présentant des troubles cognitifs : les traitements sont des tâches à responsabilité, compte tenu des impacts économiques d'une attaque de nuisibles mal contrôlée. Pour finir, nous n'avons pu distinguer complètement les effets d'une exposition forte de courte durée des effets d'une exposition faible prolongée. Or les effets observés peuvent ne pas être dose-dépendants, mais varier selon la durée d'exposition, la fréquence des pics d'exposition ou l'intensité moyenne annuelle (293).

Plausibilité biologique

Notre estimation de l'exposition est basée uniquement sur la contamination externe telle que mesurée dans les études de terrain (PESTEXPO). Cependant pour expliquer les effets de santé, d'autres étapes peuvent jouer un rôle : l'absorption cutanée, le métabolisme, le passage de la barrière hémato-encéphalique, les mécanismes toxicologiques des molécules. Ainsi la fraction absorbée par voie cutanée varierait de 1% pour le chlorpyrifos (350) à 50 % pour le méthyl parathion (365). Concernant l'application, une étude de terrain sur l'utilisation des organophosphorés en vigne a montré que l'exposition cutanée était corrélée aux niveaux plasmatiques de méthyl parathion et représentait donc un bon indicateur de la dose interne de méthyl parathion absorbé (353). Enfin, nous n'avons pas mesuré dans cette étude d'éventuels facteurs de susceptibilité génétique aux effets neurologiques des organophosphorés, comme le gène de la paraoxonase 1, une enzyme qui métabolise les organophosphorés (366,367).

Analyse des données

Lors de l'analyse des données, plusieurs limites ont été rencontrées, qui pourraient nécessiter ultérieurement d'identifier des solutions biostatistiques mieux adaptées. Ainsi, nous avons réalisé des modèles avec les variables d'exposition en continu afin de rechercher une relation dose-effet. Cependant il s'est avéré que l'hypothèse de linéarité du Logit n'était pas pleinement vérifiée. L'OR calculé pour une augmentation de 50 mg de l'exposition cumulée ne reflète donc pas une augmentation constante du risque quel que soit l'intervalle du score considéré. L'utilisation de fonctions souples pour représenter les risques en fonction de la dose d'exposition cumulée ne s'est pas avérée plus concluante quant à la forme de la relation dose-effet (368). Nous avons fait l'hypothèse que les mesures réalisées dans PESTEXPO étaient représentatives des contextes d'exposition rencontrés par les ouvriers viticoles de PHYTONER. Or les exploitants étaient plus représentés parmi les sujets de PESTEXPO observés lors des phases de traitement (près de la moitié d'exploitants) que dans PHYTONER qui concernait principalement des salariés agricoles. Le statut d'exploitant étant associé à une plus forte contamination à l'application par rapport à celui de salarié agricole, il est possible que nous ayons surestimé la contamination lors de l'application chez les ouvriers viticoles de PHYTONER. Enfin une certaine prudence reste de mise dans l'interprétation des résultats, car bien qu'une sélection des organophosphorés et des tests ait été réalisée avant l'analyse, de nombreux tests ont été réalisés (au risque de première espèce $\alpha=5\%$, et sur les 44 tests des analyses principales, un test a pu être significatif simplement sous l'effet du hasard).

Validité externe

Exposition aux organophosphorés

Reconstitution de l'exposition aux organophosphorés

La matrice PESTIMAT contient 72 matières actives organophosphorées ayant été potentiellement utilisées sur culture en France. Sur les 35 entités correspondant aux 44 matières actives potentiellement utilisées sur vigne en Aquitaine, 22 ont été sélectionnées pour les analyses car elles représentaient une exposition cumulée vie entière de plus de 50 mg pour au moins un des sujets de PHYTONER. En Afrique du Sud, plus de 25 matières actives organophosphorées ont été utilisées dans les vergers, dont principalement le parathion puis l'azinphos-méthyl (293). Dans l'AHS, le nombre de jours cumulés d'exposition à 27 organophosphorés a pu être estimé à partir d'un échantillon aléatoire de 701 participants aux trois phases de la cohorte (1993-2007), stratifié sur l'état et selon l'exposition cumulée déclarée aux dix OPs proposés dans le questionnaire à l'inclusion (1993-1997) (279). Ces 10 OPs ont été sélectionnés selon l'importance de leur utilisation dans les contextes agricoles de l'Iowa et de Caroline du Nord à partir de données agrégées, et selon les données toxicologiques suggérant des effets néfastes chez l'homme ou l'animal (323). Les autres OPs concernés ont été cités en réponse à des questions ouvertes dans le questionnaire complété à domicile ou dans les questionnaires des phases suivantes. La méthode de sélection des organophosphorés selon des critères d'importance d'utilisation, à laquelle s'ajoute une méthode d'échantillonnage basée sur l'importance d'utilisation de ces mêmes OPs, ont pu conduire sélectionner ces OPs au détriment d'autres utilisations plus mineures ou plus anciennes. Parmi les 27 OPs concernés dans l'AHS, 20 ont été potentiellement utilisés sur culture en France. Aucun usage agricole sur culture n'a été retrouvé dans PESTIMAT pour le chlorethoxyfos, le coumaphos, le dicrotophos, le disulfoton, le fenamiphos, le ronnel et le tébupirimphos (Annexe 14). Les usages du coumaphos et du ronnel (fenchlorfos) sont réservés au traitement du bétail, le dicrotophos et le disulfoton sont utilisés sur des cultures variées ne faisant pas partie des grands contextes agricoles français (coton, légumes, plantes ornementales). D'autres matières actives ont été homologuées aux Etats-Unis mais pas en France, bien que portant sur certaines cultures rencontrées dans l'hexagone : le chlorethoxyfos et le tébupirimphos (ou phostebupirim) sur maïs, et le fenamiphos, nématicide utilisé comme traitement de sol sur diverses cultures (citron, vignes, cacahuètes, tabac..).

Dans PHYTONER, tous les sujets ayant effectué des tâches de traitement ou de réentrée avaient été potentiellement exposés à au moins un organophosphoré lors de leur vie professionnelle, et pour un organophosphoré donné, plus de 85 % de ces sujets avaient été potentiellement exposés. En revanche, nous n'avons pas calculé de probabilité d'utilisation de la matière active sur la vie professionnelle du sujet à partir des probabilités annuelles. Dans l'Agricultural Health Study (AHS), on retrouve bien une quasi-totalité (> 95 %) des sujets ayant appliqué un organophosphoré dans le passé, mais les sujets ont appliqué en médiane quatre organophosphorés différents au cours de leur vie. Les utilisations mineures n'ont cependant pas été prises en considération. Les corrélations entre les expositions (en oui/non) de deux organophosphorés étaient faibles. Les prévalences des sujets ayant déclaré avoir traité avec un organophosphoré donné allaient de moins de 2 % pour huit matières actives à 74 % pour le malathion, qui est de loin l'organophosphoré le plus utilisé dans l'AHS, suivi par le chlorpyrifos (54 %) et le terbufos (46 %). Le classement des matières actives selon la prévalence de leur utilisation était différent selon l'état considéré (Iowa ou Caroline du Nord). Les informations recueillies dans les questionnaires de l'AHS ne permettaient pas de dater précisément les expositions. Nous retrouvons également dans PESTIMAT le malathion parmi les molécules les plus utilisées, mais uniquement pour les années avant 1980 (après le parathion), et le chlorpyrifos pour les années après 1980 (avec le quinalphos) (Annexe 14). Dans l'AHS, les prévalences déclarées d'utilisation d'un des 27 OPs dans l'année précédant les entretiens sont passées de 68 % en 1992-1997 à 42 % en 2004-2007, avec une prévalence constante de l'ordre 20 % pour le malathion, des prévalences passant de 21 % à 11 % pour le chlorpyrifos, et de 15 % à 10 % pour l'acéphate. Pour les autres matières actives (dont l'azinphos méthyl, le diazinon, le dichlorvos, le diméthoate, le parathion et le tétrachlorvinphos), ces prévalences étaient constamment inférieures à 10 %. A titre comparatif, la probabilité moyenne annuelle d'utilisation en vigne dans les années 1990-2000 était de 1 % pour le malathion, de 16 % pour le chlorpyrifos et de 19 % pour le parathion (Annexe 16). Ces résultats confirment que les matières actives organophosphorées les plus utilisées sur une période donnée ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre.

Dans l'AHS, la fréquence annuelle médiane d'application allait de un à dix jours par an selon la période et l'organophosphoré considéré, avec des maximales atteignant 100 à 200 jours par an. En viticulture en France, le nombre de passages par an avec un organophosphoré allait de un à trois, chaque passage nécessitant au minimum un jour de travail. Si l'on ajoute à cela le nombre de jours où les ouvriers viticoles étaient exposés lors de la réalisation de travaux de

réentrée, estimé à deux jours suite à un traitement dans notre étude, le nombre de jours d'exposition par an ne dépasserait pas 10. Les fréquences annuelles d'exposition varient donc sensiblement moins dans PHYTONER que dans l'AHS.

Ces différences retrouvées dans la nature et l'importance d'utilisation des organophosphorés entre l'AHS et PESTIMAT/PHYTONER peuvent s'expliquer par des variations au niveau :

- Des contextes agricoles
- Des statuts professionnels des utilisateurs : il s'agissait dans l'AHS d'exploitants ou d'applicateurs professionnels, alors que PHYTONER concernait des salariés agricoles
- Des méthodes de recueil de l'information concernant les pesticides dans les deux études : auto-déclaration versus matrice culture-exposition
- Des stratégies commerciales des firmes productrices de pesticides

Quantification de l'exposition aux organophosphorés

Certaines études ont utilisé une mesure quantitative de l'exposition chronique pour classer les individus, basée sur la durée (années de travail agricole (133,137,139,141,143) ou nombre de jours d'application de pesticides (151,158)), parfois combinée avec des scores d'intensité obtenus à partir d'indicateurs indirects (128,130) ou de dosages urinaires (115,156).

A l'aide d'une matrice culture-exposition, London et al. se sont basés sur la quantité d'organophosphorés (en kg/ha) utilisée par an sur une culture donnée, à laquelle ils ont affecté des poids en fonction du matériel d'application et des tâches de traitement ou de réentrée effectuées pour évaluer l'intensité annuelle d'exposition (293). Cependant les équipements de protection n'étaient pas pris en compte, un rôle prépondérant était attribué à la préparation et les poids affectés aux modes d'application étaient équivalents (Tableau 21). Ils ont ainsi obtenu chez 247 ouvriers arboricoles des scores d'exposition cumulée de 2,0 kg en médiane (écart-type : 8,2 kg), correspondant à une durée cumulée pondérée de 176 jours en médiane (écart-type : 642 jours). Fiedler et al. ont également utilisé un indicateur indirect d'exposition, cette fois-ci la surface traitée par culture et par année, pondéré en fonction de caractéristiques d'exposition (la tâche, le mode d'application et l'équipement de protection) (130).

Pour estimer l'intensité, nous avons tenu compte du niveau d'études des participants, de la taille des vignes, du port de gants et du type de matériel de pulvérisation. Les algorithmes développés dans le cadre de l'AHS n'étaient pas strictement comparables aux nôtres car ils concernaient un éventail plus large de cultures et de techniques d'application, mais ils étaient

moins détaillés concernant les déterminants d'exposition pour une tâche et une culture donnée (Tableau 21).

Tableau 21- Poids affectés en fonction des tâches et des caractéristiques d'exposition aux pesticides dans l'Agricultural Health Study, la matrice de London et al. et l'étude de Monge et al.

Tâche / caractéristique d'exposition	Poids		
	AHS (Coble 2011)	Monge 2005	London 1998
Préparation	20 à 50 selon % du temps	3	80 (à l'extérieur) à 100 (à l'intérieur)
Réparation du matériel	20		20
Application			
Tracteur sans précision		2	
Jet d'air	150		
Pulvérisation manuelle	90		70 (+ 10/30 si préparation)
Brumisateur / nébulisateur	90		70 (+ 10/30 si préparation)
Tracteur avec pulvérisateur à rampe	40		
Application de semis ou en bande (granulés)	20		
Aérienne	10		
Applicateur en serre	90		
Pulvérisateur à dos	80	3	70 (+ 10/30 si préparation)
Traitement de sol	20		
Equipement de protection			
Port de gants en cuir	- 0 %		
Port de gants en caoutchouc ou résistants chimiquement	- 60 %	Si pas de gants : 2	
Port de masque à cartouche filtrante	- 10 %	Si pas de masque : 1,2	
Combinaison en Tyvek	- 10 %		
Réentrée		1 à 4 selon délai	5 à 10

Les niveaux de contamination journaliers calculés en tenant compte des caractéristiques d'exposition des sujets de PHYTONER étaient en moyenne de 31,7 mg de produit à la préparation, et de 1,64 ml, 0,83 ml et 2,70 ml de bouillie à l'application, au nettoyage et à la réentrée. En considérant une dose d'application de 0,5 kg/ha et une concentration de 25 %, ces niveaux équivalaient à une contamination journalière de 15,8 mg à la préparation, de 5,5 mg à l'application, de 2,8 mg au nettoyage, soit sur la journée de traitement un total de 24,1 mg, et de 9,0 mg à la réentrée. Une autre étude a fourni des mesures de contamination externe en viticulture chez 23 sujets (353). Après application de méthyl-parathion au moyen d'un pulvérisateur tracté ou porté, le niveau moyen de contamination cutanée, calculé à partir des mesures obtenues avec des patches déposés sur les vêtements, était de 1 mg (maximum: 12 mg). Cependant la plupart des sujets portaient des vêtements de protection et la durée d'application était de 50 minutes seulement. En Egypte, des niveaux élevés d'exposition au chlorpyrifos ont été mis en évidence après une journée de travail chez les applicateurs et les techniciens intervenant dans les opérations de traitement avec un pulvérisateur à dos dans les champs de coton, correspondant à une dose absorbée (calculée à partir de prélèvements urinaires) respectivement de 10 et 2 mg (369), soit une contamination externe de 1 000 et 200 mg en appliquant un facteur d'absorption cutanée de 1 %.

Bien qu'aucune équipe n'ait utilisé à ce jour un score d'exposition cumulée comparable au nôtre, il est possible d'évaluer l'ordre de grandeur des doses d'exposition cumulée de certaines populations agricoles dans les études portant sur les fonctions cognitives, à partir des niveaux journaliers de contamination et des nombres de jours cumulés d'exposition mesurés dans ces études.

Dans les serres d'entreprises de jardinage en Pologne, les travailleuses agricoles étaient en contact avec des organophosphorés (dichlorvos, méthamidophos, méthidathion et pirimiphos-méthyl) de 7 à 46 jours par an, pendant 12 ans en moyenne (125). D'autre part, la contamination cutanée chez ces 25 ouvrières horticoles, mesurée avec des patches déposés sur les vêtements et l'eau de lavage des mains, était en moyenne de 0,18 mg d'organophosphoré lors d'une journée de travaux de réentrée Tableau 22 (125). Cette quantité est en réalité même inférieure si on considère de plus un transfert de 5 à 7 % des OPs à travers les vêtements (370). Nous pouvons donc estimer une exposition cumulée moyenne lors des réentrées chez ces travailleuses globalement inférieure aux expositions cumulées aux organophosphorés des ouvriers viticoles de PHYTONER lors des réentrées et des traitements.

Dans une méta-analyse de l'US Environmental Protection Agency, basée sur 5 études en champs, le niveau moyen de contamination cutanée était de 2,5 mg et 1,0 mg lors d'une application de chlorpyrifos avec un pulvérisateur manuel (N=21) ou à rampe (N=18) par des opérateurs portant des combinaisons (371). En considérant de plus la médiane des durées cumulées d'utilisation du chlorpyrifos, évaluée à 39 jours chez les 701 participants de l'étude de l'AHS impliquant des tests cognitifs (158) et extrapolée à 29 jours pour l'ensemble de la population source (279), l'exposition cumulée au chlorpyrifos chez les applicateurs de l'AHS serait de l'ordre de 40 à 100 mg selon le mode d'application utilisé. A titre comparatif, nous trouvons une médiane des scores d'exposition cumulée au chlorpyrifos de 48 mg chez nos ouvriers viticoles, donc du même ordre de grandeur.

Tableau 22- Estimation des niveaux de contamination journalière aux organophosphorés lors des tâches de traitements et de réentrée en milieu agricole

	Nombre de participants	Contexte agricole	Contamination mesurée	Matière active	Type de prélèvement	Durée des opérations	Equipement de pulvérisation	Equipement de protection individuel	Contamination cutanée moyenne
Muttray 2006	23	Vigne	externe potentielle	méthyl-parathion	patches sur les vêtements	50 min	tracteur, pulvérisateur porté ou traîné	Vêtements de protection pour la plupart, pas de gants	1 mg
Faharat 2010	3 applicateurs et 3 techniciens	Champs de coton	interne	chlorpyrifos		1 journée de travail (40-60 min d'application)		Aucun	applicateurs : 10 mg, techniciens : 2 mg
Thomas 2010	17	Mais, tabac, gazon, pomme de terre, cacahuètes	externe potentielle	chlorpyrifos	patches (sur vêtements ou sur la peau) et lavage de mains	1 journée de travail (1h à 8h30)	Application en spray (liquide) / en sillon (granulés)		0,28 mg
Geer 2004	15 applications aérienne, 18 pulvérisations à rampe, 21 applications manuelles	?	externe, potentielle et réelle	chlorpyrifos	Combinaisons et sous-vêtements, lavage des mains	30 min à 9h	Pulvérisation aérienne, avec un pistolet à main ou à l'aide de rampes (liquide concentré ou poudre mouillable)	Combinaisons + gants pour la majorité	Application aérienne : 1,2 mg, à rampe : 2,5 mg, manuelle : 1,0 mg
Bazylewicz 1999	26	Horticulture	externe potentielle	OPs	patches sur les vêtements et lavage de main	7h-7h30		Aucun	0,18 mg

Troubles cognitifs et exposition aux organophosphorés

Schéma d'étude

A notre connaissance, 29 études ont été publiées à ce jour sur les effets cognitifs d'une exposition chronique professionnelle aux pesticides, dont 26 transversales (Annexe 21). Bien qu'une grande majorité n'ait porté que sur une centaine de sujets, et avaient donc une puissance limitée, plus de la moitié ont mis en évidence des effets à long terme. Parmi les trois cohortes ayant recherché de tels effets, deux concernaient près de 700 sujets et avaient réalisé un suivi de plusieurs années : la Maastricht Aging Study au Pays Bas (145) et l'AHS (372). La première a trouvé un doublement de risque chez les sujets professionnellement exposés aux pesticides après 3 ans de suivi, et une augmentation du risque avec la probabilité d'exposition. Cependant il s'agissait d'une étude en population générale dans laquelle seulement 17 personnes étaient exposées aux pesticides, ce qui limitait toute étude plus approfondie du lien. Dans la cohorte agricole américaine, des associations ont été retrouvées entre l'exposition cumulée (en jours) à quelques organophosphorés (ethoprop, malathion) et des tests mesurant la vitesse motrice. Cependant des associations négatives retrouvées avec d'autres organophosphorés faisaient perdre de la cohérence aux résultats.

Population

Les populations étudiées concernant les effets cognitifs des pesticides étaient généralement plus jeunes (moyennes d'âge entre 30 et 40 ans), et avaient été exposées moins longtemps (entre 2 et 20 ans pour la plupart) (Annexe 22). Dans sa méta-analyse réalisée à partir de 17 études sur les effets cognitifs d'une exposition chronique aux OPs, Ismail et al. a retrouvé des effets plus importants chez les travailleurs jeunes et chez les femmes, bien que ce dernier résultat soit fragile car peu d'études ont inclus des femmes (166). Deux études portaient sur des populations comparables à la nôtre en termes d'âge (moyenne d'âge avoisinant 50 ans) et de durée d'exposition (plus de 20 ans en moyenne), l'équipe de Mackenzie et al. présentant en plus la particularité d'inclure des retraités comme dans PHYTONER. Ces équipes ont retrouvé des performances cognitives abaissées avec une exposition aux organophosphorés, et en particulier au niveau de la mémoire de travail, la mémoire visuelle, et la vitesse de traitement de l'information pour l'une d'entre elle (130,133).

Facteurs de confusion

La plupart des études (N=21) ont ajusté sur le sexe, l'âge et le niveau d'études, certaines ont pris en compte également l'origine ethnique/nationalité, le langage, la consommation d'alcool, de tabac ou d'antidépresseur, le lieu de résidence, l'exposition à d'autres neurotoxiques ou un antécédent de traumatisme crânien (Annexe 21). Malgré un ajustement fréquent sur le niveau d'études et l'âge, une confusion résiduelle, liée à un niveau d'études plus élevé et/ou un âge moins avancé chez les non exposés, peut persister. Dans notre étude, malgré une différence d'âge significative entre les exposés et les non exposés, celle-ci n'était en moyenne que d'un an environ, donc bien inférieure aux différences observées ailleurs, et l'étendue des âges était limitée à 20 ans. La différence de niveau d'études entre les exposés et les non exposés représente cependant une caractéristique de notre étude importante à considérer, dont l'impact sur les résultats a été exploré et discuté dans le cadre de ce travail. Malgré une proportion légèrement plus élevée de sujets de nationalité étrangère chez les exposés, les différences de contexte culturel n'étaient pas aussi marquées que dans d'autres études où ce facteur de confusion a été rapporté problématique.

Exposition

Contextes d'exposition

Les études s'intéressant aux effets cognitifs d'une exposition professionnelle aux pesticides ont été menées dans des contextes agricoles où l'utilisation d'insecticides était plutôt importante (horticulture, arboriculture, élevage de moutons, champs de coton..) ainsi que dans le secteur industriel (production d'organophosphorés) (Annexe 22). La plupart des études en milieu agricole ont mis en évidence des effets, alors qu'aucun effet n'a été observé dans les 3 études en milieu industriel (159,373,374). Cette différence peut être expliquée par des caractéristiques socio-démographiques (faible niveau d'études en milieu agricole), à la présence de co-expositions dans l'environnement professionnel (solvants, expositions simultanées ou successives à plusieurs pesticides) ou aux caractéristiques du milieu de travail (règles d'hygiène et de sécurité plus contrôlées et voie de contamination majoritairement respiratoire en milieu industriel). Concernant le milieu agricole, PHYTONER est la première étude à s'intéresser spécifiquement à la viticulture. L'AHS concerne principalement les grandes cultures, avec une utilisation importante d'herbicides, une fréquence annuelle d'application élevée et des techniques d'applications variées allant de l'application manuelle ou avec tracteur pour la majorité à l'application aérienne (375). L'utilisation de chlorpyrifos

y est principalement rapportée en arboriculture et dans les pépinières d'arbres de Noël. Parmi les contextes agricoles étudiés à travers les différentes études, l'arboriculture apparaît particulièrement associée à des troubles cognitifs. Bien que la viticulture soit plus consommatrice de fongicides que d'insecticides, nous avons observé des expositions cumulées aux OPs relativement importantes chez les ouvriers agricoles de PHYTONER par rapport à d'autres populations agricoles (AHS, horticulture), en raison d'un nombre d'années de travail agricole et d'une intensité journalière d'exposition supérieurs. Chez les éleveurs de moutons anglo-saxons (376) et les travailleurs agricoles égyptiens (369), une exposition répétée à des niveaux élevés d'OPs pourrait expliquer les troubles mis en évidence.

Groupes de comparaison

Parmi les études sur les effets cognitifs d'une exposition chronique aux OPs, le classement selon l'exposition reposait la plupart du temps sur les intitulés d'emploi (secteur et/ou activité professionnelle) (Annexe 21). Des associations ont été observées par 80 % (N=8) des études ayant comparé les performances de travailleurs agricoles, exposés directement et/ou indirectement aux pesticides, avec celles de travailleurs non agricoles, 75 % (N=9) des études ayant comparé des applicateurs avec des non applicateurs (non exposés ou indirectement exposés), et 40 % (N=2) des études ayant comparé les travailleurs d'une même catégorie professionnelle en fonction de leur niveau d'exposition (Tableau 23). Il semble donc que les associations soient plus facilement retrouvées lorsque la population de référence est moins exposée. Dans sa méta-analyse, Ismail a retrouvé un effet plus important sur les performances au TMT A avec les travailleurs agricoles (effectuant des travaux agricoles divers en plus des tâches de traitement : ouvriers agricoles ou horticoles, exploitants, etc..) qu'avec les applicateurs professionnels (spécialisés dans les opérations de traitement) et les fabricants de pesticides (166). Cependant la recherche d'un contraste d'exposition dans le choix des groupes de comparaison peut aussi s'accompagner d'une perte de comparabilité des groupes selon les caractéristiques sociodémographiques tels que l'âge, le sexe et le niveau d'études. Afin d'assurer le contraste d'exposition parmi les applicateurs de l'Agricultural Health Study, l'étude des effets cognitifs a porté sur un échantillon enrichi en sujets avec de faibles ou de fortes expositions cumulées à 10 organophosphorés dans cette population d'applicateurs de pesticides (158). Dans PHYTONER, les listes des affiliés à la MSA ont permis d'accéder à des travailleurs agricoles relativement comparables sur le plan socio-professionnel, dont l'exposition directe et indirecte a été vérifiée par une expertise des calendriers professionnels, quelle que soit leur exposition a priori, afin de limiter le biais de classement.

Intoxication aux pesticides

Il a été montré qu'une exposition aiguë aux organophosphorés, caractérisée par l'apparition rapide de symptômes cliniques, peut provoquer des troubles du système nerveux à court terme incluant des déficits cognitifs (perte de mémoire, trouble de la concentration, confusion), mais aussi des séquelles neurologiques à long terme (121–123,135). Près de la moitié (N=14) des 26 études concernant les effets à long terme d'une exposition chronique en milieu agricole ont donc pris en compte la présence d'un antécédent d'intoxication aux pesticides dans leurs analyses, en ajustant sur cette variable ou en excluant les sujets concernés (Tableau 23). Cependant la question se pose de la définition d'une intoxication aiguë : avec ou sans prise en charge médicale ? Avec ou sans symptôme clinique ? Les symptômes cliniques d'une intoxication modérée, tels que des céphalées, des irritations cutanées, des nausées/vomissements, des étourdissements ou une fatigue n'appellent pas obligatoirement à la consultation d'un médecin. Les éleveurs de moutons, par exemple, seraient exposés lors du trempage des moutons dans des bains d'insecticides à un niveau relativement élevé d'organophosphorés. Ainsi, d'après une enquête postale au Royaume-Uni, 29 % des travailleurs ayant effectué des bains de moutons auraient présenté des symptômes à au moins une occasion contre seulement 12 % lors d'un usage d'insecticides dans un contexte différent (377). Dans l'Agricultural Health Study, où il était demandé aux sujets de rapporter « tout incident ou expérience lors de l'utilisation de pesticides ayant exceptionnellement causé une exposition aiguë », 14 % ont rapporté à l'inclusion un tel antécédent durant leur carrière (378). Il a été montré cependant au suivi à 5 ans que seuls 13 % des applicateurs et 22 % des épouses avaient consulté ou été hospitalisés suite à un événement symptomatique (379). La probabilité d'avoir eu incident fortement exposant augmenterait de manière asymptotique, donc non proportionnelle, avec la durée cumulée d'exposition (en nombre de jours) en raison de l'expérience acquise par la pratique (ex : verser sans éclaboussures) (378). Chez les applicateurs privés de l'AHS, la survenue d'événements fortement exposant durant la période de suivi (1993-2003) a été montrée associée à la fréquence et à la durée d'utilisation des pesticides, au type de cabine de tracteur et à la réparation du matériel d'application (380). La situation financière de l'exploitation serait également liée à la survenue de l'événement (381). Dans l'Agricultural Health Study, les sujets avec un antécédent d'« événement hautement exposant » étaient moins performants à des tests mesurant le traitement de l'information, la vitesse motrice et la reconnaissance visuelle (Digit Symbol et Sequences A) (382). Dans cette étude, les intoxications aux pesticides diagnostiquées par un médecin, pouvant avoir causé des

séquelles neuropsychologiques, avaient été exclues, et l'ajustement sur la durée cumulée d'exposition ne changeait pas les résultats. Il s'agissait cependant d'une étude transversale qui ne permettait pas de vérifier la temporalité de la relation, et il se pourrait aussi que les troubles de l'attention soient à l'origine des accidents d'exposition. Dans PHYTONER, nous retrouvons une fréquence d'intoxications (13 %) similaire à la fréquence des expositions aiguës dans l'Agricultural Health Study. Les associations étaient inchangées, voire légèrement augmentées lorsque nos analyses étaient restreintes aux sujets n'ayant pas eu d'intoxication aux pesticides (qu'il y ait eu ou non recours à un soin médical). Les expositions aiguës semblent donc avoir eu un impact limité sur nos résultats.

Exposition récente

Il a été également suggéré que les effets cognitifs observés pouvaient être expliqués par l'exposition récente, même modérée. C'est pourquoi de nombreuses études ont documenté l'exposition récente à travers le dosage de métabolites urinaires (DAP, TCP) ou de marqueurs sanguins de l'inhibition cholinestérasique (BuChE plasmatique ou AChE érythrocytaire) induite par les OPs (167). A défaut de tels dosages, le délai depuis la dernière exposition au moment de l'évaluation cognitive était parfois renseigné. Ces informations nous ont permis de classer les études selon la présence d'une exposition dans les derniers mois avant l'administration des tests. La proportion des études ayant mis en évidence un lien avec une exposition aux pesticides n'était cependant pas plus importante lorsque celle-ci avait eu lieu de manière rapprochée par rapport à l'évaluation cognitive (délai depuis la dernière exposition inférieur à 3 mois, inhibition de l'activité cholinestérasique ou métabolites urinaires élevés par rapport aux non exposés) (Tableau 23). De plus, les quatre études ayant examiné les effets à court terme en comparant les performances des travailleurs avant et après une saison de traitement (125,126,129) (ou un programme d'éradication d'un scarabée (124)) n'ont pas retrouvé d'association. Enfin, d'après la revue de Rohlman et al., la plupart des études ayant mesuré des marqueurs d'exposition ne les ont pas trouvés corrélés avec les performances cognitives des sujets (167). Dans notre étude, les résultats ne changeaient pas lorsque les sujets récemment exposés aux pesticides étaient exclus, rendant peu probable un impact des expositions récentes sur nos résultats.

Tableau 23- Résultats des études sur les effets cognitifs d'une exposition professionnelle à des doses modérées de pesticides chez des adultes en fonction des types d'exposition.

	Association	Pas d'association
Contextes		
Horticulture	Roldan-Tapia 2005, Bazylewicz 1999	Bayrami 2011
Arboriculture	Fiedler 1997, London 1997, Rothlein 2006, Stephens 2004	Daniell 1992, Richter 1992
Champs de coton	Faharat 2003	Richter 1992
Elevage de moutons	Stephens 1995, Mackenzie 2010	
Industrie de production d'OPs	Srivastava 2000	Albers 2004, Metcalf 1969, Otto 1990
Groupes comparés		
Travailleurs agricoles vs non agricoles	Bazylewicz 1999, Bosma 2000, Cole 1997, Gomes 1998, Kamel 2003, Mackenzie 2010, Rohlman 2007, Rothlein 2006	Bayrami 2011, Richter 1992
Applicateurs vs travailleurs du même secteur (agricole ou industriel)	Faharat 2003, Fiedler 1997, London 1997, Maizlich 1987, Stephens 1995, Stephens 2004	Daniell 1992, Rodnitsky 1975
Applicateurs vs travailleurs d'un autre secteur	Roldan-Tapia 2005, Stephens 2004, Misra 1994	Steenland 2000
Fortement exposés vs faiblement exposés	Fiedler 1997, Korsak 1977	Metcalf 1969, Ames 1995, Starks 2011
Exposition récente*		
Oui	Cole 1997, Faharat 2003, Gomes 1998, London 1997, Misra 1994, Rohlman 2007, Roldan-Tapia 2005, Rothlein 2006, Srivastava 2000 (mais AChE similaires aux NE), Stephens 1995 (mais DAP urinaires similaires aux NE).)	Bayrami 2011, Otto 1990, Rodnitsky 1975, Steenland 2000 (55 % : Dick 2001)
Non	Fiedler 1997, Korsak 1977, Mackenzie 2010, Rohlman 2007, Stephens 2004	Ames 1995, Richter 1992
Effet court-terme (saisonnier)	Richter 1992	Bazylewicz 1999, Daniell 1992, Maizlich 1987, Salvi 2003
Antécédents d'intoxication		
Pris en compte**	Cole 1997, Faharat 2003, Fiedler 1997, Kamel 2003, London 1997, Mackenzie 2010, Roldan-Tapia 2005, Srivastava 2000, Stephens 2004	Ames 1995, Bazylewicz 1999, Daniell 1992, Richter 1992 (N=20), Starks 2011
Non pris en compte	Bosma 2000, Gomes 1998, Korsak 1977, Misra 1994 (symptômes rapportés), Rohlman 2007, Rothlein 2006, Stephens 1995	Albers 2004, Bayrami 2011, Rodnitsky 1975, Salvi 2003 (52 %, 1 hospitalisation), Steenland 2000 (4 %)

*Selon les résultats de dosages biologiques (activité cholinestérasique ou métabolites urinaires) ou le délai depuis la dernière exposition si indiqué (< 3 mois).

**absence d'intoxications, ajustement ou analyses de sensibilité

Indicateurs d'exposition

Dans une méta-analyse récente sur les effets cognitifs à long terme des organophosphorés, l'effet n'était pas significativement associé à une augmentation de la durée d'exposition pour la plupart des tests (166). Cependant le nombre réduit d'études ayant utilisé un indicateur de durée d'exposition ne permettait pas de disposer d'une puissance suffisante pour pouvoir prendre en compte cette variable de manière quantitative dans le modèle de méta-régression. De plus, des risques ont été mis en évidence plus particulièrement dans des contextes aux niveaux d'exposition élevés (champs de coton (369), élevage de moutons (322)), soulignant l'intérêt d'intégrer l'intensité dans les scores d'exposition cumulée. Toutefois, l'analyse des performances cognitives en fonction de scores quantitatifs, quels qu'ils soient, a permis bien souvent d'observer une augmentation de l'effet avec l'exposition, comme dans notre étude, et/ou des associations plus marquées chez les sujets les plus exposés (130,151). Ces résultats confirment la nécessité de développer des efforts spécifiques pour affiner la mesure de l'exposition chronique afin d'étudier ses effets au sein d'un groupe d'individus homogène.

Expositions spécifiques

Peu d'études ont étudié les effets d'expositions spécifiques à des matières actives OPs. Quatre études ont porté spécifiquement sur une exposition au chlorpyrifos mais n'ont pas mis en évidence d'effets pour la plupart (129,155,156,159). Nous avons au contraire retrouvé une augmentation du risque de basse performance au TMT A et au BVRT avec une exposition cumulée au chlorpyrifos, et bien que cette dernière soit peu corrélée à l'exposition au mévinphos pour laquelle nous avons observé de fortes associations (Annexe 19). En dehors de notre étude, seule l'AHS a examiné de manière distincte l'effet de plusieurs matières actives OPs. Parmi les 16 OPs étudiés, seul l'ethotop était associé de manière cohérente à des performances cognitives diminuées (158). La sélection *a priori* des 50 pesticides proposés dans les questionnaires de l'AHS et les différences de contextes agricoles (principalement les grandes cultures aux États-Unis et les vignes en France) peuvent expliquer les divergences de résultats entre les deux études.

Tableau 24- Organophosphorés concernés dans les études sur leurs effets cognitifs.

OP	Etudes																
	PHYTONER	AHS	Baigneurs de moutons	Albers 2004	Bazylewicz 1999	Cole 1997	Daniell 1992	Faharat 2003	London 1997	Maizlich 1987	Misra 1994	Richter 1992	Rothlein 2006	Salvi 2003	Srivastava 2000	Steenland 2000	Stephens 2004
Acephate		X															
Azinphos	X						X		X			X	X				
Chlorfenvinphos			X														
Chlorpyriphos	X	X		X				X				X	X	X		X	X
Coumaphos		X															
Déméton	X																
Diazinon		X	X							X			X				
Dichlorvos		X			X												
Diéthion	X																
Diméthoate		X															
Disulfoton		X															
Ethotrop		X															
Fénitrothion	X																
Fenthion											X						
Fonofos		X															
Malathion	X	X											X				
Méthamidophos					X	X											
Méthidathion	X				X						X						
Mévinphos	X																
Monocrotophos												X					
Oxydéméton-méthyl												X					
Parathion	X	X							X			X	X				
Phorate		X						X									
Phosalone	X																
Phosmet		X											X				
Phospholan												X					
Pirimiphos-méthyl					X							X					
Profenofos								X				X					
Propetamphos			X														
Quinalphos	X											X			X		
Thiaziphos								X									
Tebupirimphos		X															
Terbufos		X															
Tétrachlorvinphos		X															

Performances cognitives affectées

Les risques les plus importants de basse performance cognitive ont été retrouvés dans notre étude avec le BVRT et le TMT A, deux tests présentant une composante attentionnelle. La diversité des batteries de tests cognitifs utilisés dans les études existantes rend complexe la comparaison des résultats d'une étude à l'autre. Sur la base du pourcentage d'associations positives par domaine fonctionnel affecté (cognitif, sensori-moteur, psychologique ou psychomoteur), Colosio et al ont conclu en 2009 à une faible concordance des données épidémiologiques concernant les effets d'une exposition chronique aux OPs (149). A travers une analyse plus fine des fonctions cognitives impactées dans une revue plus récente, Rohlman et al. ont cependant observé des convergences, avec des fonctions telles que la vitesse de traitement de l'information/fonctions exécutives et l'attention/mémoire à court terme plus fréquemment mises en cause (167).

Concernant le BVRT et le TMT A, des associations positives ont été retrouvées en lien avec une exposition chronique aux pesticides dans respectivement 56 % (N=5) et 71 % (N=5) des études ayant administré ces tests (Tableau 25). Dans la méta-analyse réalisée par Ismail et al., un effet standardisé significatif était observé uniquement pour le BVRT parmi les tests de mémoire, et pour tous les tests visuo-moteurs, incluant le TMT A (166). D'autre part, ils ont constaté que les études de moins bonne qualité (définie en fonction de la sélection des groupes d'études, de leur comparabilité, et des méthodes de détermination de l'exposition et de l'évènement) retrouvaient globalement un effet plus faible de l'exposition sur les performances cognitives au BVRT. Ce résultat pourrait expliquer le plus faible pourcentage d'associations mises en évidence pour ce test. Dans l'AHS, les performances à une version informatisée du TMT A et du Wechsler Digit Symbol Test, un autre test mesurant les fonctions attentionnelles et exécutives, ont été également retrouvées affectées par l'exposition aux OPs (158). Dans l'étude longitudinale de Maastrich, l'exposition aux pesticides était associée à un risque augmenté de perturbation cognitive modérée, définie par la présence d'au moins deux scores dans le dernier décile parmi les mesures de cinq tests cognitifs, deux d'entre eux mesurant à la fois l'attention et la rapidité de traitement de l'information (145). Bien que la neurotoxicité à long terme des OPs ne soit pas à ce jour bien définie, les auteurs des revues sur la question s'accordent tous sur le fait que la divergence des résultats pouvait être attribuée en partie aux différences méthodologiques vis-à-vis de la mesure d'exposition (5,69,149,166,167).

Tableau 25- Nombre d'études sur les effets d'une exposition chronique pesticides ayant administré le TMT A ou le BVRT, et ayant observé des déficits.

	BVRT	TMT A
Test administré	Faharat 2003, Roldan-Tapia 2005, Bazylewicz 1999, London 1997, Cole 1997, Misra 1994, Richter 1992, Reidy 1992, Metcalf 1969	Faharat 2003, Mackenzie Ross 2010, Roldan-Tapia 2005, Fiedler 1997, Cole 1997, Richter 1992, Reidy 1992
Déficit observé	Faharat 2003, Roldan-Tapia 2005, Misra 1994, Richter 1992, Reidy 1992	Faharat 2003, Mackenzie Ross 2010, Roldan-Tapia 2005, Cole 1997, Richter 1992

Données de toxicité

Le mévinphos avait dans notre étude le plus fort impact sur le risque de basse performance cognitive. Cet organophosphoré est un insecticide de contact et systémique à spectre large, principalement utilisé sur les légumes et les fruits comme les raisins. Quelques études sur les effets retardés d'une exposition aiguë aux OPs ont inclus des sujets exposés au mévinphos (121,122,136), mais à notre connaissance, aucune étude n'a exploré à ce jour les effets neurologiques à long terme d'une exposition chronique à cette matière active.

Autorisé sur blé, maïs, légumes (tomates, betterave), en viticulture et en arboriculture en France entre 1954 et 2003, le mévinphos présente de faibles scores d'exposition cumulée dans notre population d'étude, en raison notamment de sa faible probabilité d'utilisation (toujours inférieure à 7%) et de sa faible concentration dans les produits commerciaux (10 %) par rapport aux autres organophosphorés analysés (Tableau 7).

Une toxicité aiguë importante peut expliquer le fait qu'il soit présent à une faible concentration dans les formulations autorisées en France. En effet, le mévinphos a la plus faible Dose Journalière Admissible (DJA : 0,0008 mg/kg/j) après le déméton (DJA : 0,0003 mg/kg/j) parmi les 11 OPs analysés, et seuls cinq OPs avaient une DJA plus basse parmi les 34 OPs utilisés sur vigne en Aquitaine (Tableau 7). Cette DJA a été définie à partir de la dose sans effet observable chez l'homme de 0,016 mg/kg/j (équivalente à 1 mg/j pour un poids de 70 kg) concernant l'inhibition des cholinestérases érythrocytaires et des symptômes cholinergiques (étude sur quatre groupes de cinq volontaires ayant reçu des doses quotidiennes de 1,0 à 2,5 mg pendant 30 jours) (383). Dans une autre étude chez l'homme, une diminution des activités cholinestérasiques plasmatiques et érythrocytaires et des effets sur le système nerveux périphérique ont été observés chez huit volontaires à qui une dose de

0,025 mg/kg/j a été administrée pendant 28 jours (384,385). Cette dose a été considérée par la suite comme la dose sans effet chez l'homme par l'Environmental Protection Agency (EPA) aux Etats-Unis pour calculer les valeurs limites d'exposition (386). Toujours chez l'homme, l'exposition à des doses relativement faibles sur la peau (0,5-1,1 mg) a été à l'origine d'intoxications sévères caractérisées par une inhibition cholinestérasique importante (387). D'autre part, d'après une étude menée auprès d'ouvriers agricoles travaillant dans des serres en Finlande, le risque d'exposition au mévinphos, principalement par voie cutanée, resterait notable plus de dix heures après l'application (309). Dans notre étude, l'exposition cutanée au mévinphos a été estimée entre 1 et 10 mg par jour selon la tâche effectuée. Pour un coefficient d'absorption cutanée de l'ordre de 20 %, tel qu'évalué chez les rats (387), la dose absorbée correspondante, de 0,2 à 2 mg par jour, dépasserait la DJA (0,06 mg/j).

En Californie, des intoxications impliquant le mévinphos ont été signalées chez 563 travailleurs de 1982 à 1991. Rapporté à la quantité de pesticides utilisée en Californie, le risque d'intoxication symptomatique liée à l'utilisation du mévinphos était très élevé par rapport au risque associé à l'un des 26 autres OPs réglementés (388). Alertée par ces empoisonnements répétés, l'EPA a décidé de procéder à une évaluation des risques liés à l'exposition au mévinphos, et a conclu à des niveaux de risque inacceptables pour les travailleurs agricoles (386), ce qui a conduit au retrait de la matière active en 1994 aux Etats-Unis. Le mévinphos est maintenant classé dans la catégorie Ia (extrêmement dangereux) par l'OMS et dans la catégorie 1 par l'EPA, attribuée aux pesticides avec la plus forte toxicité aiguë. Le mévinphos a été retiré de la liste des matières actives autorisées dans l'Union Européenne à travers le règlement (CE) n°2076/2002 de la commission du 20 novembre 2002 (389).

Le mévinphos étant connu pour son action anticholinestérasique importante, nos résultats pourraient être interprétés en faveur d'un tel mécanisme pour expliquer la neurotoxicité à long terme. Peu d'études se sont penchées sur les processus biologiques intermédiaires permettant de relier l'action toxique à l'effet cognitif observable cliniquement. Dans une étude cependant, la mémoire de rétention visuelle, et parallèlement l'activité des aires cérébrales à forte contribution fonctionnelle cholinergique, ont été retrouvées significativement affectées chez des sujets exposés de manière chronique aux organophosphorés (366). Cependant il a été suggéré que les effets cognitifs à long terme des organophosphorés pouvaient être médiés par des processus inflammatoires, et que ces derniers pouvaient être à l'origine d'un déficit fonctionnel des aires associées à la mémoire spatiale (167,390). Il est donc possible que la

toxicité chronique du mévinphos soit due à des propriétés physico-chimiques ou toxicologiques autres que l'inhibition cholinestérasique. La diversité des mécanismes en jeu dans la neurotoxicité à long terme pourraient expliquer également les différences observées d'une matière active organophosphorée à l'autre (65).

Perspectives

Une nouvelle phase de PHYTONER (suivi 10-12 ans) est en cours. Elle permettra d'une part de compléter les données d'exposition, notamment en prenant mieux en compte les tâches de réentrée et de vendanges, et d'autre part de bénéficier d'un suivi plus long susceptible de mettre en évidence des détériorations cognitives plus nombreuses et plus précises (en particulier concernant l'attention sélective), voire des maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson et d'Alzheimer). La méthode d'estimation de l'exposition développée dans nos analyses pourra être appliquée à l'étude du lien avec d'autres molécules qu'elles soient insecticides, herbicides ou fongicides. Ces derniers, largement utilisés en vigne, ont été très peu étudiés concernant leurs effets de santé en général et les effets neurologiques en particulier.

La validation de la matrice PESTIMAT par la méthode Delphi reste à réaliser. Un certain nombre de tables sont encore en cours de construction et il est également prévu d'étendre ce projet aux utilisations d'insecticides dans les élevages. Il est également prévu d'appliquer la matrice à l'étude des maladies neurodégénératives et d'autres pathologies (cancers, maladies respiratoires) en lien avec des expositions spécifiques aux pesticides au sein de la cohorte agricole française AGRICAN. De manière générale, la matrice, qui n'est restreinte ni à une culture ni à une période ni à une famille de pesticides donnés, a été conçue pour être appliquée dans les études épidémiologiques françaises sur les effets à long terme des pesticides. Ainsi les chercheurs pourront sélectionner les molécules d'intérêt en fonction de l'effet de santé étudié (sur la base d'hypothèses existantes, notamment concernant leurs mécanismes toxiques) et prendre en compte les paramètres d'exposition selon des latences ou des fenêtres d'exposition pertinentes par rapport à l'effet étudié. La matrice peut par ailleurs constituer un outil utile aux médecins du travail lors de l'exploration de troubles cliniques potentiellement en lien avec les expositions aux pesticides, notamment dans le cadre des consultations de pathologies professionnelles des CHU. En permettant une reconstitution des expositions en lien avec le travail agricole (traitement ou réentrée) sur des cultures spécifiques, la matrice facilitera la constitution des dossiers pour leur éventuelle

reconnaissance en tant que maladie professionnelle. Elle permettra par ailleurs d'explorer le lien avec l'exposition pour des pathologies ne bénéficiant pas à ce jour de tableau de reconnaissance en maladie professionnelle.

Implications

L'étude des effets des pesticides sur le système nerveux central en milieu agricole est confrontée à plusieurs difficultés liées aux particularités :

- du système nerveux central, complexe de par sa structure, sa capacité de réserve et de compensation et ses fonctions étroitement liées aux caractéristiques individuelles
- de la population agricole aux pratiques de travail variées
- des pesticides aux propriétés toxiques diverses et à la traçabilité limitée.

Les résultats de ce travail présentent des implications vis-à-vis de la recherche épidémiologique, de la prévention (primaire et secondaire) et de la réglementation.

Epidémiologie

Nos résultats soulignent l'intérêt d'une mesure de l'exposition détaillée dans les études sur les effets à long terme des pesticides. Nous avons montré que des effets différents pouvaient être observés pour des molécules appartenant à la même famille chimique, et que la construction de scores d'exposition cumulée permettait d'explorer des relations dose-effet et de comparer les forces d'association obtenues pour les différentes matières actives. D'autre part, une revue de la littérature sur les effets cognitifs à long terme des organophosphorés a montré l'impact de l'intensité et de la durée d'exposition, venant à l'appui de notre démarche.

De plus, face à la diversité des pesticides et des pratiques agricoles, une quantification des niveaux et des durées d'exposition, ainsi que des informations concernant la nature des expositions dans les populations concernées dans les études permettraient une meilleure exploitation des données épidémiologiques sur les effets cognitifs à long terme. A défaut d'un recueil prospectif des expositions professionnelles, l'utilisation d'une matrice culture-exposition représente un outil intéressant pour reconstituer les expositions passées dans les études cas-témoins, plus adaptées à l'étude des maladies neurodégénératives rares et d'apparition tardive comme la maladie de Parkinson ou la Sclérose Latérale Amyotrophique. Une standardisation des tests cognitifs administrés en vue de mesurer les effets neurotoxiques des pesticides permettrait de réduire l'hétérogénéité des résultats et d'en faciliter l'interprétation. L'application de la neuroimagerie parallèlement au dosage de marqueurs

d'effet des pesticides et à l'administration de tests cognitifs permettrait de combler les lacunes concernant les dysfonctionnements cérébraux sous-jacents et de comprendre les processus physio-pathologiques intermédiaires intervenant entre l'action toxique et l'observation sub-clinique. Le suivi des populations agricoles doit être encouragé pour étudier les risques liés à l'activité agricole, et prendre la mesure de leur impact dans cette population qui de par ses caractéristiques peut se montrer plus vulnérable aux effets sur le système nerveux central.

Les expositions lors des tâches de réentrée méritent d'être mesurées dans les études épidémiologiques en milieu agricole afin d'en explorer les effets chez les femmes (troubles de la reproduction et du développement, cancer du sein...) généralement non prises en compte lorsque l'exposition étudiée est restreinte aux traitements, et aussi chez les enfants (troubles cognitifs, leucémies, cancer du cerveau...) qui travaillent dans ces tâches sur l'exploitation des parents.

Réglementation concernant la mise sur le marché et l'utilisation des pesticides

Evaluation de risque

Etudes de neurotoxicité

La neurotoxicité des pesticides est évaluée dans les dossiers d'homologation sur la base d'une dose sans effet qui traduit la toxicité aiguë de la matière active. D'autre part, les essais de neurotoxicité ne sont pas effectués systématiquement mais uniquement lorsqu'elle est suspectée, et seul l'effet attendu est testé (ex : inhibition de l'acétylcholinestérase pour les organophorés). Or des matières actives pesticides peuvent présenter des effets chroniques sur le SNC sans que des effets aigus aient été démontrés, et les mécanismes impliqués dans la neurotoxicité à long terme sont aujourd'hui pour la plupart inconnus. Il semblerait donc pertinent, d'introduire dans la procédure d'homologation des études de toxicité sur le système nerveux qui ne se limitent pas aux effets neurologiques aigus mais explorent également les effets chroniques, et de tester plusieurs cibles potentielles du système nerveux.

D'autre part, il a été montré que, pour certaines molécules, les expositions multiples, concomitantes ou successives, pouvaient présenter des effets additifs (actions indépendantes ou même mode d'action), synergiques ou potentialisés (modes d'action différents) par une augmentation de l'activation ou une diminution de la détoxification (391). Par exemple l'effet anticholinestérasique d'une exposition combinée à plusieurs inhibiteurs de l'AChE (OPs ou carbamates) correspond à l'effet de la dose totale d'anti-cholinestérasiques. Cependant les organophosphorés peuvent potentialiser la toxicité des pyréthrinoïdes et du

carbaryl, et peuvent avoir un effet lui-même potentialisé par d'autres organophosphorés, des triazines ou par l'exposition préalable à des organochlorés. De plus, les tests sont effectués au niveau de la matière active, et ne prennent pas en compte les solvants et adjuvants contenus dans les formulations qui sont également susceptibles d'influer sur la toxicité de la matière active. Des expositions précoces à des neurotoxiques sont suspectées conditionner l'apparition plus tardive de maladies neurodégénératives, en modulant l'expression génique par une méthylation de l'ADN ou une modification des histones (393). De nombreuses interactions gène-environnement ont été de plus évoquées dans la relation entre pesticides et effets sur le système nerveux. Il serait donc nécessaire de tester l'effet d'expositions combinées et de la formulation, et d'appliquer un facteur de sécurité tenant compte de la multiplicité et de l'accumulation des expositions neurotoxiques sur la vie entière et des susceptibilités génétiques.

Une recherche multidisciplinaire doit être promue afin de tirer avantage de l'épidémiologie et de la toxicologie, à savoir les conditions d'exposition et les effets neurologiques réellement observés chez l'homme pour l'une et le contrôle expérimental de l'exposition pour l'autre, et de contribuer ensemble à l'évaluation des risques à long terme des pesticides. Par exemple, la mesure de biomarqueurs d'effets ou d'exposition chez l'homme, et l'évaluation chez l'animal des effets mis en évidence à long terme dans les études épidémiologiques doivent permettre de mieux comprendre les mécanismes en cause (394).

Evaluation de l'exposition chez les agriculteurs

Les modèles d'évaluation de l'exposition dans le cadre de l'homologation devraient tenir compte de l'ensemble des scénarios d'exposition observés selon les caractéristiques des exploitations, des contextes agricoles, des tâches effectuées et du matériel d'application, en s'appuyant notamment sur les enquêtes « pratiques culturales » du Ministère de l'Agriculture. Celles-ci concernaient jusqu'à présent uniquement les grandes cultures depuis 1994 et la viticulture depuis 2006 mais devraient être étendues aux autres cultures. En particulier, la contamination externe des opérateurs lors des différentes tâches de réentrée serait à prendre en considération. La nouvelle réglementation européenne sur l'utilisation des pesticides prévoit depuis 2009 l'adoption par les états de mesures de contrôle des machines destinées à l'application des pesticides en matière de sécurité et de santé pour les utilisateurs. Ce cadre réglementaire, ainsi que les études d'observation telles que PESTEXPO, doivent stimuler le

progrès technique vers le développement de matériels d'épandage moins contaminants pour les utilisateurs et l'environnement.

Traçabilité des produits

Des dispositions réglementaires ont été prises concernant la tenue de registres par les producteurs, fournisseurs et utilisateurs de pesticides, et une base nationale a été constituée en 2009 à partir des données de ventes transmises par les distributeurs. Cependant il n'existe pas de système de recueil et de traitement de l'information des utilisations professionnelles de pesticides déclarées comme en Californie. Cela aurait pourtant permis de suivre les utilisations de pesticides de manière plus efficace que les indicateurs obtenus à partir de données agrégées au niveau national. Les enquêtes quinquennales « pratiques culturelles » du Ministère de l'Agriculture devraient être complétées par des enquêtes ciblées sur l'utilisation des pesticides et réalisées de manière plus rapprochée, avec une méthode d'échantillonnage basée sur les exploitations et non sur les parcelles. Ces dernières devraient fournir des indicateurs de consommation des matières actives pesticides à une échelle spatio-temporelle plus fine. Le nombre de traitement par année avec une matière active donnée doit ainsi pouvoir être recueilli, et permettra de disposer d'un indicateur de fréquence plus fiable qu'un indicateur calculé à partir des quantités utilisées et doses homologuées qui ne reflètent pas la toxicité des substances actives à plus faible dose.

Santé Publique

Les organophosphorés encore utilisés sur culture en France en 2012 sont le chlorpyrifos (céréales, maïs, vigne, arboriculture, pomme de terre, etc.), le diméthoate (vigne, arboriculture, etc.), le phosmet (arboriculture, pomme de terre) et le tolclofos-méthyl (pomme de terre). Le pyrimiphos-méthyl et le malathion ne sont plus utilisés que pour le traitement des locaux de stockage des denrées agricoles après récolte. Les organophosphorés sont progressivement remplacés dans leurs usages agricoles et domestiques par les pyréthrinoïdes, dont la toxicité chronique reste à évaluer.

Une mise en garde concernant ses effets neurologiques doit être effectuée dans les pays où le mévinphos est encore utilisé, comme en Afrique centrale (Tchad, Cameroun) (395).

L'imprégnation de la population générale par les organophosphorés, et plus généralement par les pesticides, pourra être évaluée à l'aide de marqueurs biologiques permettant de prendre en compte l'ensemble des sources de contamination (alimentaire, domestique et

environnementale) par exemple dans le cadre de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) ou de la cohorte Elfe (Etude longitudinale depuis l'enfance). La question se pose cependant du choix des pesticides à doser. Une attention particulière pourra être portée aux personnes vulnérables, en particulier les femmes enceintes et les enfants en raison d'une possible action des organophosphorés sur le développement du système nerveux, et aux riverains des zones traitées en raison de niveaux d'exposition potentiellement plus élevés.

Une utilisation raisonnée des pesticides doit être encouragée, ainsi que le développement de méthodes alternatives non chimiques (rotation et diversité des cultures, recours à des prédateurs naturels, disposition de haies entre les parcelles..), efficaces du point de vue agronomique et moins nocives pour l'environnement et la santé humaine.

L'utilisation de PESTIMAT pourrait permettre d'identifier les travailleurs agricoles très exposés par le passé à des matières actives présentant une toxicité à long terme pour mettre en place des mesures préventives ciblées. Les médecins du travail doivent être informés des risques auxquels sont exposés les travailleurs agricoles, afin d'assurer un dépistage précoce des troubles cognitifs ou neurologiques, une prise en charge médicale et sociale, et la reconnaissance du caractère professionnel de la pathologie dans le cas de la maladie de Parkinson (tableau 58). D'autre part, les déficits cognitifs peuvent avoir un retentissement sur la qualité de vie des travailleurs agricoles, comme par exemple les accidents survenant lors de la conduite d'engins agricoles, qui doivent être considérés. L'étude des facteurs de risque en population agricole vise ainsi à améliorer la santé et le confort de vie d'une population dont le suivi médical est globalement plus limité.

Conclusion

Nous avons montré la faisabilité d'une approche basée sur l'estimation d'index d'exposition cumulée constitués à partir d'une matrice culture-exposition et de mesures effectuées sur le terrain. La prise en compte des expositions cumulées apparaît importante à considérer dans la mesure des effets neurologiques à long terme, qui dépendent à la fois de l'intensité et de la durée d'exposition.

A travers ce travail, nous avons mis en évidence un lien entre des expositions aux organophosphorés et des détériorations cognitives à long terme. Si la question d'un tel lien a été maintes fois abordée dans la littérature scientifique, notre étude apporte cependant un éclairage intéressant sur la nature à la fois des expositions et des troubles cognitifs impliqués. En effet, bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de relation dose-effet, une association plus marquée a été observée avec l'exposition cumulée au mévinphos. D'autre part, les associations les plus fortes ont concerné des tests mesurant la mémoire visuelle et l'attention contrôlée. Ces résultats méritent des investigations plus poussées quant à la neurotoxicité à long terme de certains organophosphorés tels que le mévinphos.

Listes des publications et communications en rapport avec la thématique du travail de thèse

Publications

(Annexe 23)

Cognitive Disorders and Occupational Exposure to Organophosphates: Results from the PHYTONER Study.

A. Blanc-Lapierre, G. Bouvier, A. Grüber, P. Lebailly, C. Fabrigoule, I. Baldi.
American Journal of Epidemiology (sous presse).

Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques.

A. Blanc-Lapierre; G. Bouvier, A. Garrigou, M. Canal-Raffin, C. Raheison, P. Brochard, I. Baldi.

Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, Septembre 2012

Levels and determinants of pesticide exposure of workers involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO study.

I. Baldi, P. Lebailly, V. Rondeau, V. Bouchard, Blanc-Lapierre A, G. Bouvier, M. Canal-Raffin, A. Garrigou.

Journal Of Exposure Science And Environmental Epidemiology, Août 2012

Communications orales

V^{ème} congrès international d'Epidémiologie ADEL/EPITER, Bruxelles, 12-14 septembre 2012

TITRE : Exposition chronique aux organophosphorés et troubles cognitifs au sein de la cohorte PHYTONER

AUTEURS : A. Blanc-Lapierre, G. Bouvier, A. Gruber, P. Lebailly, C. Fabrigoule, I. Baldi

RESUME :

Des troubles neuro-comportementaux ont été décrits lors d'expositions aiguës aux pesticides, mais ces effets restent débattus lors d'expositions modérées mais prolongées. Nous avons analysé le rôle d'expositions chroniques aux organophosphorés dans l'apparition de troubles cognitifs au sein de la cohorte agricole PHYTONER.

De 1996 à 1998, la cohorte PHYTONER a permis d'inclure 917 personnes affiliées à la Mutualité Sociale Agricole de Gironde depuis au moins vingt années. Nos analyses ont porté sur les 614 sujets interrogés lors du suivi réalisé en 2001-2003. Les expositions aux pesticides étaient définies par les tâches de traitement des vignes (préparation, application, nettoyage du matériel), et les tâches de réentrée dans les vignes. Les expositions cumulées au cours de la vie professionnelle ont été estimées pour 34 organophosphorés distincts à partir du calendrier professionnel, de l'historique des tâches, d'une matrice retraçant l'historique d'utilisation des organophosphorés en vigne depuis 1950 (PESTIMAT) et des niveaux de contamination mesurés lors de journées de travail pour les différentes tâches (PESTEXPO).

L'exposition aux organophosphorés était associée à une baisse des performances aux différents tests. Un abaissement des performances cognitives était observé avec l'augmentation des scores cumulés, particulièrement pour le mévinphos, et de manière plus marquée pour le Test de Benton (OR=3,26 [1,54-6,88]) et le Trail Making Test (OR=3,03 [1,39-6,62]).

Nos résultats sont en faveur de troubles cognitifs en lien avec l'exposition chronique à certains organophosphorés. Une attention particulière doit être portée à ce résultat si l'on considère que ces troubles sont susceptibles de prédire une évolution vers une démence.

MOTS-CLES : exposition professionnelle, troubles cognitifs, pesticides, organophosphorés

TITRE : Development of a crop-exposure matrix (PESTIMAT) for use in epidemiological studies on pesticides and chronic health effects

AUTEURS : A. Blanc-Lapierre, I. Baldi

RESUME :

Exposure assessment is a crucial step in epidemiological studies on long-term effects of pesticides. Because of the very large number of pesticides registered (more than 1000 since 1950) and the complexity of use patterns self-report by study participants does not appear reliable in this context. Thus we intended to reconstitute pesticide use in France since 1950 in the main agricultural settings with a crop-exposure matrix. We will present more specifically the table concerning organophosphate use in vine-growing.

The tables of the matrix were built to assign to a given chemical in a given year a probability (proportion of farmers having used the pesticides), a frequency (number of treatments) and an intensity (application rate in kg/ha) of use in a given crop. These parameters were assessed by combination of the information from six sources about pesticide registration, recommendation and use.

We identified 658 distinct recommended active ingredients, and 495 reported to be used on wheat/barley, corn, vineyards or fruit growing since 1950. Annual number of pesticides increased from 10 to 30 in the 1950's to more than 150 in the 1990's. Concerning organophosphates in vineyards, 45 distinct molecules had been potentially used from 1950 to 2003. Probabilities of use ranged from less than 1% to more than 50%, frequencies from one to three treatments per year, and application rates from 0.20 to 1.25 kg/ha.

The large number of chemicals and the variations in exposure parameters between pesticides point out the utility of a crop-exposure matrix for exposure assessment in epidemiological studies.

TITLE: Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates in French vine workers

AUTHORS: A. Blanc-Lapierre, G. Bouvier, C. Fabrigoule, I. Baldi.

ABSTRACT:

Biological and epidemiological data are in favour of an impact of exposures to the organophosphate insecticides on cognitive performances in humans. However, long-term effects of these pesticides remain debated, mainly because of limitations in exposure assessment in available studies. Our objective was to analyse the impact of organophosphates exposures in cognitive performances of vine workers enrolled in the PHYTONER cohort, using both qualitative and quantitative exposure parameters.

The Phytoner cohort, initiated in 1997, was based on the population of workers affiliated to the farmer health insurance agency in Bordeaux area. They had to work for at least 20 years at baseline in the vineyard setting (*a priori* exposed subjects) or in other agricultural settings not concerned by pesticides use (agricultural cooperatives or silviculture: *a priori* non-exposed subjects).

The analysis involved the subjects interviewed at the 4-yr follow-up between 2001 and 2003. Exposure to organophosphates from 1950 to the date of interview was assessed with cumulative exposure scores combining a historical crop-exposure matrix (PESTIMAT) and field exposure studies taking into account the characteristics of the farm, equipment and operator during treatment (mixing, spraying, equipment cleaning) and re-entry tasks. Five cognitive tests, administered at home by trained psychologists, were analysed in relation with exposure: the MMSE, the Benton Visual Retention Test (BVRT), the Trail Making Test Part A (TMT A), the Wechsler Paired-Associates Test and the Stroop Test (ST). Age, sex, nationality, educational level, alcohol drinking, psychotropic drugs use and depressive symptoms were taken into account in the analysis.

Among the 614 subjects analyzed, 443 (72.1%) were classified by the matrix as possibly exposed to at least one organophosphate (among 34 identified in the matrix) during treatment (N=336) and/or re-entry tasks (N=414). Pesticides exposure duration averaged 31.3 yrs (SD:

10.9 yrs). Eleven OPs were retained in the analysis according to the life-cumulated scores: azinphos, chlorpyrifos, demeton, diethion, fenitrothion, malathion, methidathion, mevinphos, parathion, phosalone and quinalphos. Median life-cumulated scores ranged from 27 to 271 mg, and maximal values from 75 to 865 mg. Exposure to these pesticides (ever vs never) was associated with low cognitive performances (OR from 1.90 to 2.48 for MMSE). Even though no dose-effect relationship was observed, a global trend to increased risk was observed with a 50 mg increase in the cumulative score, more pronounced with mevinphos (BVRT: OR=3.26, 1.54-6.88; TMT A: OR=3.03, 1.39-6.62). Excluding pesticides poisoned or recently exposed subjects did not change the results. The risk of worsening performances between baseline and follow-up was significantly associated with ever/never exposure for the MMSE and with cumulative exposure for the ST.

Our results support the hypothesis that cognitive disorders observed in vine workers may be associated to specific exposures to OPs. Risk of cognitive disorders in subjects occupationally exposed to OP must be considered in order to detect a possible evolution towards dementia.

TITRE : Troubles neuro-comportementaux et pesticides : suivi à 12 ans de la cohorte PHYTONER

AUTEURS : I. Baldi, A. Gruber, A. Blanc-Lapierre

RESUME :

Introduction

Les études épidémiologiques existantes suggèrent l'existence d'effets neurologiques retardés dans les populations exposées aux pesticides : troubles neuro-comportementaux, atteintes neuro-psychiatriques et pathologies neuro-dégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson). Cependant, les études restent peu nombreuses et ont été menées principalement pour des expositions à des insecticides ayant des propriétés anti-cholinestérasiques (organophosphorés, carbamates). L'étude PHYTONER a pour objectif d'analyser l'association entre les performances neurocomportementales et l'exposition prolongée aux pesticides dans une population de salariés viticoles de Gironde, majoritairement exposés aux fongicides.

Méthode

La phase actuelle de l'étude, soutenue par l'Anses, correspond à un nouveau suivi de l'ensemble des sujets après un délai variant entre 12 et 16 années. L'estimation de l'exposition aux pesticides des personnes de la cohorte est poursuivie, de même que l'évaluation de leurs performances à un ensemble des tests, déjà administrés à l'inclusion et au premier suivi, explorant en détail la fonction cognitive ainsi que certains troubles psychiatriques (dépression, anxiété). Les analyses s'appuient : 1) sur des outils de mesure de l'exposition aux pesticides spécifiquement développés par l'équipe (matrice PESTIMAT, étude PESTEXPO), 2) sur les compétences en neuropsychologie d'une des équipes participantes, 3) sur les compétences en biostatistiques d'une équipe du centre Inserm U 897.

Résultats

La première phase a permis de mettre en évidence des altérations des performances aux tests neurocomportementaux chez les sujets professionnellement exposés aux pesticides par rapport aux sujets non exposés, même après prise en compte des principaux facteurs de confusion (âge, sexe, niveau d'étude, alcool, dépression). Les atteintes touchaient les fonctions les plus

finances de la cognition qui permettent l'intégration de l'information : attention, conceptualisation et attention contrôlée. Le suivi à quatre ans a permis de revoir 630 sujets de la cohorte, auxquels la même batterie de tests a été administrée. Ce suivi avait confirmé les résultats obtenus lors de l'inclusion avec des performances abaissées à l'ensemble des tests pour les personnes exposées aux pesticides par rapport aux personnes non exposées. Le risque d'une dégradation importante (être dans les 25 % de sujets ayant montré la plus forte baisse des performances) était plus marqué chez les personnes exposées aux pesticides, de manière statistiquement significative au MMSE et au test de Stroop. Par ailleurs, ce risque de baisse importante des performances en présence d'une exposition était plus marqué chez les femmes, les personnes ayant un niveau d'études secondaires et chez les personnes ne présentant pas une consommation excessive d'alcool, c'est-à-dire des sujets qui a priori avaient des scores moins bas à l'inclusion, suggérant qu'une exposition prolongée aux pesticides pourraient réduire les capacités de réserve cognitives. Ce nouveau suivi, en cours de réalisation, a permis de revoir les sujets vivants et non perdus de vue après 12 à 16 années de suivi. En date de mars 2012, 328 enquêtes ont pu être réalisées. Une détérioration notable aux tests a été enregistrée pour 50 % des personnes interrogées.

Conclusion

L'analyse des données de ce troisième suivi de la cohorte permettra de documenter l'histoire naturelle des troubles observés lors des précédents suivis et notamment leur possible évolution vers de nouvelles dégradations cognitives, voire vers l'apparition de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

Colloque Neurotoxicologie comportementale et Toxicologie sensorielle de l'Association pour la REcherche en Toxicologie (ARET 2012), Paris, 7 juin 2012

TITRE : Effets neurologiques en lien avec les pesticides à usage agricole

AUTEURS : I. Baldi, A. Blanc-Lapierre, A. Gruber

RESUME :

L'utilisation des pesticides a progressé très fortement au cours des dernières décennies, tant en agriculture que dans l'environnement domestique, aussi bien en tonnages qu'en diversité des molécules utilisées. La France se situe aujourd'hui au premier rang des utilisateurs en Europe et au 4^e rang mondial. L'hypothèse du rôle des pesticides dans la survenue de troubles neurologiques découle principalement d'études menées sur la santé des populations agricoles. Ces études visent principalement à comprendre le rôle de l'exposition aux pesticides dans la survenue de troubles neuro-comportementaux, de maladies neuro-dégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique), et de troubles psychiatriques.

Nous présenterons une synthèse des connaissances épidémiologiques actuelles sur le lien entre les maladies chroniques du système nerveux central et l'exposition aux pesticides, ainsi que quelques résultats de la cohorte PHYTONER.

En résumé, les recherches épidémiologiques menées au cours des dernières décennies sur le rôle des expositions chroniques aux pesticides dans la survenue de troubles neurologiques tels que les troubles neuro-comportementaux (altérations de la mémoire, de l'attention,...) les maladies neuro-dégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique) et troubles anxio-dépressifs convergent vers une élévation du risque pour les populations exposées.

Nous illustrerons notre propos avec certains résultats de l'étude PHYTONER, une cohorte agricole développée en Gironde pour l'étude de trouble neuro-comportementaux en relation avec l'utilisation agricoles de pesticides. La première phase de l'étude qui portait sur près d'un millier de personnes avait permis de mettre en évidence des altérations des performances aux tests neurocomportementaux chez les sujets professionnellement exposés aux pesticides par rapport aux sujets non exposés, même après prise en compte des principaux facteurs de confusion (âge, sexe, niveau d'étude, alcool, dépression). Les atteintes touchaient les

fonctions les plus fines de la cognition qui permettent l'intégration de l'information : attention, conceptualisation et attention contrôlée. Le suivi à quatre ans avait permis de revoir 630 sujets de la cohorte, auxquels la même batterie de tests a été administrée. Ce suivi avait confirmé les résultats obtenus lors de l'inclusion avec des performances abaissées à l'ensemble des tests pour les personnes exposées aux pesticides par rapport aux personnes non exposées. Le risque d'une dégradation importante (être dans les 25% de sujets ayant montré la plus forte baisse des performances) était plus marqué chez les personnes exposées aux pesticides pour certains tests. Par ailleurs, ce risque de baisse importante des performances en présence d'une exposition était plus marqué chez les femmes, les personnes ayant un niveau d'études secondaire et chez les personnes ne présentant pas une consommation excessive d'alcool, c'est-à-dire des sujets qui a priori avaient des scores moins bas à l'inclusion, suggérant qu'une exposition prolongée aux pesticides pourraient réduire les capacités de réserve cognitives. Un nouveau suivi des personnes est en cours de réalisation afin d'estimer le risque de détérioration et d'évolution vers une pathologie neuro-dégénérative après un délai de 12 à 16 années.

Les études épidémiologiques existantes sur les effets neurologiques des expositions aux pesticides, en majorité nord-américaines, se sont principalement intéressées aux insecticides et notamment aux organophosphorés. Les connaissances ont besoin d'être renforcées pour les autres pesticides, et notamment les fongicides, la classe la plus utilisée dans le contexte agricole français. De même très peu d'études ont été développées en dehors du contexte agricole alors que de nombreuses autres professions sont également exposées aux pesticides (jardiniers, employés communaux, professionnels de l'hygiène et de la désinsectisation, du traitement du bois, vétérinaires, pompiers,...). Les femmes ont été très peu étudiées, les expositions prises en considération étant le plus souvent les traitements des cultures, généralement dédiés aux hommes. Néanmoins celles-ci ont également pu être fortement exposées par le cumul d'expositions indirectes (tâches de réentrée...). Par ailleurs les études, notamment les plus anciennes, ont fréquemment pris en compte l'exposition de manière sommaire (agriculteurs *versus* non agriculteur), ne permettant pas i) d'établir de manière claire les niveaux de risque en fonction des niveaux d'exposition, et d'autre part ii) de distinguer le rôle de molécules spécifiques. Les études existantes démontrent aussi la nécessité de mieux explorer l'aspect temporel afin de comprendre le rôle des expositions in utero et au cours de la petite enfance, des expositions massives accidentelles, des expositions récentes, et des expositions modérées mais répétées, autant de schémas qui pourraient

impacter spécifiquement les risques. Ces divers résultats, conjugués avec ceux acquis pour d'autres maladies possiblement en lien avec les expositions prolongées aux pesticides, et notamment les cancers, doivent inciter à des mesures de prévention innovantes et renforcées, intégrant une parfaite connaissance des conditions de travail et d'exposition, et ciblant les différents maillons de la chaîne depuis la mise sur le marché, jusqu'à l'utilisation des substances.

1^{er} colloque Santé-Environnement Santé-Travail de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR), Paris, 9-11 décembre 2009

TITRE : PESTIMAT : matrice activité-exposition permettant de reconstituer l'historique d'utilisation des pesticides à des fins épidémiologiques

AUTEURS : I. Baldi, A. Blanc-Lapierre, P. Fabbro-Peray, C. Lavin-Cardo, M. Barrau, E. Niez, E. Boutet, M. Druet-Cabanac, J.M. Soulat, A. Garrigou

RESUME :

Un nombre important d'études épidémiologiques, principalement menées en Amérique du Nord ou en Europe du Nord, ont retrouvé un lien entre l'activité professionnelle agricole et le développement de pathologies chroniques, notamment dans le domaine des cancers, des pathologies neurologiques et des troubles de la reproduction. L'exposition professionnelle, présente ou passée aux pesticides concerne en France une population très nombreuse, dépassant deux millions de personnes d'après le recensement agricole de 2000, sans compter le nombre de personnes concernées par des expositions environnementales (loisirs, jardinage, usage domestique). Cependant l'étude du rôle des pesticides dans la survenue des pathologies chroniques se heurte à un certain nombre de difficultés méthodologiques, expliquant certainement les contradictions entre les résultats des études existantes, et le faible nombre de conclusions statistiquement significatives. Parmi ces difficultés, la reconstitution rétrospective des expositions des individus aux pesticides occupe un rôle de premier plan, qui s'explique notamment par un ensemble de caractéristiques des produits pesticides : leur grande diversité - près de 1000 matières actives mises sur le marché en France, commercialisées dans plus de 9000 produits différents ; la variabilité de leur toxicité potentielle ; l'hétérogénéité des activités et pratiques agricoles ; la multiplicité des associations de matières actives, d'adjuvants, d'impuretés de fabrication.

Objectif de la matrice

L'objectif du projet PESTIMAT est d'établir une matrice activité agricole exposition reconstituant la fréquence, la probabilité et l'intensité des expositions aux pesticides dans divers contextes agricoles français depuis les années 50. Ceci est réalisé en établissant des tables de correspondance par culture et par année (depuis 1950) entre les matières actives pesticides et la probabilité, la fréquence et l'intensité des expositions professionnelles.

Ces paramètres seront utilisés dans des études épidémiologiques en milieu agricole sur les pathologies chroniques telles que les troubles neurologiques ou les cancers.

La première version de la matrice porte sur les cultures les plus fréquentes en France, à partir d'un nombre limité de régions, c'est-à-dire les grandes cultures, la viticulture et l'arboriculture, qui correspondent à plus de 90% des exploitations françaises (recensement agricole de 2000).

Etat d'avancement

A la fin de l'année 2009, la plupart des informations ont été extraites pour les cultures suivantes : vigne, blé, orge, maïs, colza, pommes, tournesol. Les données recueillies sont en voie d'homogénéisation et de confrontation entre les régions. Les premiers paramètres de la matrice sont en cours d'élaboration pour la viticulture. L'étape actuelle consiste à élaborer des probabilités, fréquences et intensités de l'exposition des individus à des matières actives ou des familles de pesticides données. Au cours de l'année 2008-2009, la démarche de consolidation des données a été menée à son terme pour l'ensemble des 50 matières actives qui constituent les organophosphorés. L'aboutissement de la démarche pour cette famille a permis de rédiger un protocole finalisé applicable aux autres familles de molécules. Une deuxième famille de pesticides, les organochlorés est également actuellement en cours de consolidation en vigne. Les paramètres obtenus pour les organophosphorés ont connu une première utilisation pour élaborer des index d'exposition dans une étude épidémiologique existante : la cohorte PHYTONER.

Afin de valider ces données, une démarche de consensus impliquant un panel d'experts du domaine est en cours de réalisation.

Retombées attendues

Ce projet doit permettre de mieux connaître les expositions aux pesticides dans le contexte de l'agriculture française, avec une description fine par culture et par zone géographique. Il permettra d'évaluer de façon fiable les expositions aux pesticides dans les études épidémiologiques étiologiques, telles que CERENAT et AGRICAN et donc d'apprécier la relation entre ces produits (globalement ou pour des familles spécifiques) et la survenue de certaines pathologies chroniques pour lesquelles des hypothèses vis-à-vis de ces expositions existent (certains cancers, pathologies neurodégénératives,...). Enfin, cette matrice permettra de mieux définir les expositions aux pesticides des individus présentant des pathologies professionnelles et facilitera leur éventuelle prise en charge et reconnaissance.

Bibliographie

1. Desriers M. L'agriculture française depuis cinquante ans : des petites exploitations familiales aux droits à paiement unique [Internet]. Paris, AGRESTE. 2007. cahiers n°2. <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/articles07072A1.pdf>
2. Rachel Carson. Silent Spring. Houghton Mifflin. 1962.
3. Alavanja MCR, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health*. 2004;25:155–97.
4. Weselak M, Arbuckle TE, Foster W. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007;10(1-2):41–80.
5. Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect*. 2004;112(9):950–8.
6. Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral effects of pesticides: state of the art. *Neurotoxicology*. 2003;24(4-5):577–91.
7. Moser VC. Animal models of chronic pesticide neurotoxicity. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(4):321–31.
8. O'Malley M. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet*. 1997;349(9059):1161–6.
9. Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques [Internet]. Journal officiel n° L 230; 1991. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31991L0414:fr:HTML>
10. Directive 98/8/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides [Internet]. Journal officiel des Communautés européennes; 1998. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:123:0001:0063:fr:PDF>
11. Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. [Internet]. 2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:FR:PDF>
12. Bernard J. Du produit phytopharmaceutique au “pesticide”, conception de la pharmacopée et évolution de son emploi en agriculture [Internet]. Académie d'Agriculture de France. 2009. <http://www.academie-agriculture.fr/mediatheque/seances/2009/20090506resume1.pdf>
13. INRA, Cemagref. Pesticides, agriculture et environnement : réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux. Rapport d'expertise scientifique collective. Chapitre 2. Connaissance de l'utilisation des pesticides [Internet]. France: INRA et Cemagref. 2006. http://www.inra.fr/_institut/expertise/expertises_realisees/pesticides_rapport_d_expertise
14. Gatignol C, Etienne JC. Pesticides et santé. Rapport parlementaire. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Rapport n° 2463 de l'Assemblée nationale et n° 421 du Sénat, [Internet]. 2010. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-off/i2463.pdf>
15. Leon ME, Beane Freeman LE, Douwes J, Hoppin JA, Kromhout H, Lebaillly P, et al. AGRICOH: a consortium of agricultural cohorts. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(5):1341–57.
16. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Alavanja MCR, Sandler DP. Diesel exhaust, solvents, and other occupational exposures as risk factors for wheeze among farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(12):1308–13.

17. Schenker MB, Farrar JA, Mitchell DC, Green RS, Samuels SJ, Lawson RJ, et al. Agricultural dust exposure and respiratory symptoms among California farm operators. *J Occup Environ Med.* 2005;47(11):1157–66.
18. Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MCR, Sandler DP. Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26(3):243–50.
19. Blair A, Freeman LB. Epidemiologic studies in agricultural populations: observations and future directions. *J Agromedicine.* 2009;14(2):125–31.
20. Tableaux des maladies professionnelles, Guide d'accès et commentaires [Internet]. INRS-Maladies professionnelles. <http://www.inrs-mp.fr/mp/cgi-bin/mppage.pl?>
21. Dupupet J, Berson-Vigouroux N, Jacquet-Libaude F, Cathala M. Phyt'attitude : le réseau de toxicovigilance en agriculture [Internet]. La revue du praticien. 2007. http://references-sante-securite.msa.fr/files/SST/SST_1199892876705_JEAN_LUC_DUPUPET.pdf
22. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain.* 1998;121 (Pt 1):135–41.
23. Amieva H, Rouch-Leroyer I, Fabrigoule C, Dartigues JF. Deterioration of controlled processes in the preclinical phase of dementia: a confirmatory analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11(1):46–52.
24. Anger WK. Neurobehavioural tests and systems to assess neurotoxic exposures in the workplace and community. *Occup Environ Med.* 2003;60(7):531–8, 474.
25. White RF, Proctor SP. Research and clinical criteria for development of neurobehavioral test batteries. *J Occup Med.* 1992;34(2):140–8.
26. Mager Stellman J. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail [Internet]. Genève, Bureau international du travail. http://books.google.fr/books?id=6piwLdUbAT0C&pg=PT198&lpg=PT198&dq=NCTB+effets+neurotoxiques&source=bl&ots=rSWtyd5M4Q&sig=s87KAxXLECYHWisIsxO8J9HD3_E&hl=fr&sa=X&ei=vWBgUKXNGI6JhQfZ4YDdDg&ved=0CCUQ6AEwAQ#v=onepage&q=NCTB%20effets%20neurotoxiques&f=false
27. van der Hoek JA, Verberk MM, Hageman G. Criteria for solvent-induced chronic toxic encephalopathy: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000;73(6):362–8.
28. White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet.* 1997;349(9060):1239–43.
29. Grasso P. Neurotoxic and neurobehavioral effects of organic solvents on the nervous system. *Occup Med.* 1988;3(3):525–39.
30. Lees-Haley PR, Williams CW. Neurotoxicity of chronic low-dose exposure to organic solvents: a skeptical review. *J Clin Psychol.* 1997;53(7):699–712.
31. Gamble JF. Low-level hydrocarbon solvent exposure and neurobehavioural effects. *Occup Med (Lond).* 2000;50(2):81–102.
32. Carpenter DO. Effects of metals on the nervous system of humans and animals. *Int J Occup Med Environ Health.* 2001;14(3):209–18.
33. Paneth N. Neurobehavioral effects of power-frequency electromagnetic fields. *Environ Health Perspect.* 1993;101 Suppl 4:101–6.
34. Keller-Byrne JE, Akbar-Khanzadeh F. Potential emotional and cognitive disorders associated with exposure to EMFs. A review. *AAOHN J.* 1997;45(2):69–75.
35. Harry J, Kulig B, Lotti M, Ray D, Tilson H, Winneke G. Neurotoxicity risk assessment for human health: principles and approaches [Internet]. Genève, Organisation mondiale de la santé. 2001. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc223.htm>

36. Lopez OL. The growing burden of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care*. 2011;17 Suppl 13:S339–345.
37. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287(18):2335–8.
38. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2003;159(4):405–11.
39. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1993;90(5):1977–81.
40. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9770):1019–31.
41. Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2007;64(11):723–32.
42. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26 Suppl 1:S1–58.
43. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(1):19–31.
44. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S21–23.
45. Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch. Neurol*. 2006;63(3):328–34.
46. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2010;81(4):385–90.
47. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377(9769):942–55.
48. Gordon PH, Artaud F, Aouba A, Laurent F, Meininger V, Elbaz A. Changing mortality for motor neuron disease in France (1968-2007): an age-period-cohort analysis. *Eur. J. Epidemiol*. 2011;26(9):729–37.
49. Johnson FO, Atchison WD. The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*. 2009;30(5):761–5.
50. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MHB, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(5-6):302–9.
51. Vinceti M, Bottecchi I, Fan A, Finkelstein Y, Mandrioli J. Are environmental exposures to selenium, heavy metals, and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis? *Rev Environ Health*. 2012;27(1):19–41.
52. Keifer MC, Firestone J. Neurotoxicity of pesticides. *J Agromedicine*. 2007;12(1):17–25.
53. Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci*. 2008;13:1240–9.
54. Bharavi K, Reddy KS. Effect of anticholinesterase compound phosalone on blood-brain barrier (BBB) permeability. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2005;49(3):337–40.

55. Sinha C, Agrawal AK, Islam F, Seth K, Chaturvedi RK, Shukla S, et al. Mosquito repellent (pyrethroid-based) induced dysfunction of blood-brain barrier permeability in developing brain. *Int J Dev Neurosci*. 2004;22(1):31–7.
56. Hall RC, Hall RC. Long-term psychological and neurological complications of lindane poisoning. *Psychosomatics*. 1999;40(6):513–7.
57. Wadia RS, Sadagopan C, Amin RB, Sardesai HV. Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1974;37(7):841–7.
58. Cole LM, Casida JE. Polychlorocycloalkane insecticide-induced convulsions in mice in relation to disruption of the GABA-regulated chloride ionophore. *Life Sci*. 1986;39(20):1855–62.
59. Vijverberg HP, van der Zalm JM, van der Bercken J. Similar mode of action of pyrethroids and DDT on sodium channel gating in myelinated nerves. *Nature*. 1982;295(5850):601–3.
60. Desai D. Biochemical mechanisms of chlordecone neurotoxicity: a review. *Neurotoxicology*. 1982;3(2):103–10.
61. Machemer LH, Pickel M. Carbamate insecticides. *Toxicology*. 1994;91(1):29–36.
62. Jokanović M, Kosanović M. Neurotoxic effects in patients poisoned with organophosphorus pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2010;29(3):195–201.
63. Jeyaratnam J, Maroni M. Organophosphorous compounds. *Toxicology*. 1994;91(1):15–27.
64. Pope CN. Organophosphorus pesticides: do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 1999;2(2):161–81.
65. Pope C, Karanth S, Liu J. Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;19(3):433–46.
66. Abou-Donia MB. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch. Environ. Health*. 2003;58(8):484–97.
67. Jokanović M, Kosanović M, Brkić D, Vukomanović P. Organophosphate induced delayed polyneuropathy in man: an overview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(1):7–10.
68. Lotti M, Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev*. 2005;24(1):37–49.
69. Jamal GA, Hansen S, Julu POO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology*. 2002;181-182:23–33.
70. De Silva HJ, Samarawickrema NA, Wickremasinghe AR. Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(9):803–6.
71. Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. *Arch Iran Med*. 2008;11(1):65–89.
72. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, Mullin LS, Piccirillo VJ, Sargent D, et al. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*. 2002;171(1):3–59.
73. Wolansky MJ, Harrill JA. Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol Teratol*. 2008;30(2):55–78.
74. Costa LG, Olibet G, Murphy SD. Alpha 2-adrenoceptors as a target for formamidine pesticides: in vitro and in vivo studies in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1988;93(2):319–28.
75. Matsuda K, Buckingham SD, Kleier D, Rauh JJ, Grauso M, Sattelle DB. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(11):573–80.

76. Garabrant DH, Philbert MA. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Crit Rev Toxicol*. 2002;32(4):233–57.
77. Hazardous Substances Databank. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 1995.
78. Fukushima T, Yamada K, Isobe A, Shiwaku K, Yamane Y. Mechanism of cytotoxicity of paraquat. I. NADH oxidation and paraquat radical formation via complex I. *Exp Toxicol Pathol*. 1993;45(5-6):345–9.
79. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(8):609–62.
80. Barbieri F, Ferioli A. Morpholine derivatives. *Toxicology*. 1994;91(1):83–6.
81. De Haro L, Gastaut JL, Jouglard J, Renacco E. Central and peripheral neurotoxic effects of chronic methyl bromide intoxication. *J. Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(1):29–34.
82. Yang RS, Witt KL, Alden CJ, Cockerham LG. Toxicology of methyl bromide. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1995;142:65–85.
83. Pancetti F, Olmos C, Dagnino-Subiabre A, Rozas C, Morales B. Noncholinesterase effects induced by organophosphate pesticides and their relationship to cognitive processes: implication for the action of acylpeptide hydrolase. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007;10(8):623–30.
84. Moreno M, Cañadas F, Cardona D, Suñol C, Campa L, Sánchez-Amate MC, et al. Long-term monoamine changes in the striatum and nucleus accumbens after acute chlorpyrifos exposure. *Toxicol. Lett*. 2008;176(2):162–7.
85. Slotkin TA, Levin ED, Seidler FJ. Developmental neurotoxicity of parathion: progressive effects on serotonergic systems in adolescence and adulthood. *Neurotoxicol Teratol*. 2009;31(1):11–7.
86. Lima CS, Nunes-Freitas AL, Ribeiro-Carvalho A, Filgueiras CC, Manhães AC, Meyer A, et al. Exposure to methamidophos at adulthood adversely affects serotonergic biomarkers in the mouse brain. *Neurotoxicology*. 2011;32(6):718–24.
87. Ren Y, Feng J. Rotenone selectively kills serotonergic neurons through a microtubule-dependent mechanism. *J. Neurochem*. 2007;103(1):303–11.
88. Martinez-Larrañaga MR, Anadón A, Martínez MA, Martínez M, Castellano VJ, Díaz MJ. 5-HT loss in rat brain by type II pyrethroid insecticides. *Toxicol Ind Health*. 2003;19(7-10):147–55.
89. Lafuente A, Cabaleiro T, Caride A, Esquifino AI. Toxic effects of methoxychlor administered subcutaneously on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in adult rats. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(5):1570–5.
90. Cabaleiro T, Caride A, Romero A, Lafuente A. Effects of in utero and lactational exposure to endosulfan in prefrontal cortex of male rats. *Toxicol Lett* 2008;176(1):58–67.
91. Kuter K, Smiałowska M, Wierońska J, Zieba B, Wardas J, Pietraszek M, et al. Toxic influence of subchronic paraquat administration on dopaminergic neurons in rats. *Brain Res*. 2007;1155:196–207.
92. Gagnaire F, Micillino J-C. Effects of triadimefon on extracellular dopamine, DOPAC, HVA and 5-HIAA in adult rat striatum. *Toxicology*. 2006;217(2-3):91–104.
93. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease-is there a link? *Environ Health Perspect*. 2006;114(2):156–64.
94. Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(6):322–9.

95. Moretto A, Colosio C. Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: the example of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2011;32(4):383–91.
96. Franco R, Li S, Rodriguez-Rocha H, Burns M, Panayiotidis MI. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chem Biol Interact*. 2010;188(2):289–300.
97. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis*. 2002;10(2):119–27.
98. Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2002;277(3):1641–4.
99. Naylor JL, Widdowson PS, Simpson MG, Farnworth M, Ellis MK, Lock EA. Further evidence that the blood/brain barrier impedes paraquat entry into the brain. *Hum Exp Toxicol*. 1995;14(7):587–94.
100. Shimizu K, Ohtaki K, Matsubara K, Aoyama K, Uezono T, Saito O, et al. Carrier-mediated processes in blood--brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. *Brain Res*. 2001;906(1-2):135–42.
101. Prasad K, Winnik B, Thiruchelvam MJ, Buckley B, Mirochnitchenko O, Richfield EK. Prolonged toxicokinetics and toxicodynamics of paraquat in mouse brain. *Environ Health Perspect*. 2007;115(10):1448–53.
102. McCormack AL, Atienza JG, Johnston LC, Andersen JK, Vu S, Di Monte DA. Role of oxidative stress in paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. *J Neurochem*. 2005;93(4):1030–7.
103. Zhang J, Fitsanakis VA, Gu G, Jing D, Ao M, Amarnath V, et al. Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem*. 2003;84(2):336–46.
104. Barlow BK, Thiruchelvam MJ, Bennice L, Cory-Slechta DA, Ballatori N, Richfield EK. Increased synaptosomal dopamine content and brain concentration of paraquat produced by selective dithiocarbamates. *J Neurochem*. 2003;85(4):1075–86.
105. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2000;3(12):1301–6.
106. Gillette JS, Bloomquist JR. Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and alpha-synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2003;192(3):287–93.
107. Elwan MA, Richardson JR, Guillot TS, Caudle WM, Miller GW. Pyrethroid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;211(3):188–97.
108. Thiruchelvam M, McCormack A, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Di Monte DA, et al. Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype. *Eur J Neurosci*. 2003;18(3):589–600.
109. Thiruchelvam M, Richfield EK, Goodman BM, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology*. 2002;23(4-5):621–33.
110. Corrigan FM, Wienburg CL, Shore RF, Daniel SE, Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2000;59(4):229–34.
111. Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*. 1994;36(1):100–3.

112. Drechsel DA, Patel M. Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(11):1873–86.
113. Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MCR, Sandler DP. Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2005;113(7):877–82.
114. Lu JL. Risk factors to pesticide exposure and associated health symptoms among cut-flower farmers. *Int J Environ Health Res*. 2005;15(3):161–9.
115. Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, et al. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med*. 2001;58(11):702–10.
116. Smit LAM, van-Wendel-de-Joode BN, Heederik D, Peiris-John RJ, van der Hoek W. Neurological symptoms among Sri Lankan farmers occupationally exposed to acetylcholinesterase-inhibiting insecticides. *Am J Ind Med*. 2003;44(3):254–64.
117. Rosenstock L, Daniell W, Barnhart S, Schwartz D, Demers PA. Chronic neuropsychological sequelae of occupational exposure to organophosphate insecticides. *Am J Ind Med*. 1990;18(3):321–5.
118. Dille JR, Smith PW. Central nervous system effects of chronic exposure to organophosphate insecticides. *Aerosp Med*. 1964;35:474–8.
119. Durham WF, Wolfe HR, Quinby GE. Organophosphorus insecticides and mental alertness. *Arch. Environ Health*. 1965;10:55–66.
120. Tan DH, Peng SQ, Wu YL, Wang YM, Lu CF, Yan CH. Chronic organophosphate (OP)-induced neuropsychiatric disorder is a withdrawal syndrome. *Medical Hypotheses*. 2009;72(4):405–6.
121. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health*. 1988;43(1):38–45.
122. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health*. 1994;84(5):731–6.
123. Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet*. 1991;338(8761):223–7.
124. Maizlish N, Schenker M, Weisskopf C, Seiber J, Samuels S. A behavioral evaluation of pest control workers with short-term, low-level exposure to the organophosphate diazinon. *Am J Ind Med*. 1987;12(2):153–72.
125. Bazylewicz-Walczak B, Majczakowa W, Szymczak M. Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology*. 1999;20(5):819–26.
126. Daniell W, Barnhart S, Demers P, Costa LG, Eaton DL, Miller M, et al. Neuropsychological performance among agricultural pesticide applicators. *Environ Res*. 1992;59(1):217–28.
127. Ames RG, Steenland K, Jenkins B, Chrislip D, Russo J. Chronic neurologic sequelae to cholinesterase inhibition among agricultural pesticide applicators. *Arch Environ Health*. 1995;50(6):440–4.
128. London L, Myers JE, Nell V, Taylor T, Thompson ML. An investigation into neurologic and neurobehavioral effects of long-term agrichemical use among deciduous fruit farm workers in the Western Cape, South Africa. *Environ Res* 1997;73(1-2):132–45.

129. Salvi RM, Lara DR, Ghisolfi ES, Portela LV, Dias RD, Souza DO. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci.* 2003;72(2):267–71.
130. Fiedler N, Kipen H, Kelly-McNeil K, Fenske R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med.* 1997;32(5):487–96.
131. Cole DC, Carpio F, Julian J, Leon N, Carbotte R, De Almeida H. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural Ecuadorians. *Neurotoxicol Teratol.* 1997;19(4):277–86.
132. Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, Beach J, Levy LS, Berry H, et al. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet.* 1995;345(8958):1135–9.
133. Mackenzie Ross SJ, Brewin CR, Curran HV, Furlong CE, Abraham-Smith KM, Harrison V. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol.* 2010;32(4):452–9.
134. Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon J-D, Rosenstock L, et al. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health.* 2002;8(1):27–34.
135. Delgado E, McConnell R, Miranda J, Keifer M, Lundberg I, Partanen T, et al. Central nervous system effects of acute organophosphate poisoning in a two-year follow-up. *Scand J Work Environ Health.* 2004;30(5):362–70.
136. Reidy TJ, Bowler RM, Rauch SS, Pedroza GI. Pesticide exposure and neuropsychological impairment in migrant farm workers. *Arch Clin Neuropsychol.* 1992;7(1):85–95.
137. Kamel F, Rowland AS, Park LP, Anger WK, Baird DD, Gladen BC, et al. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environ Health Perspect.* 2003;111(14):1765–72.
138. Rohlman DS, Bailey SR, Anger WK, McCauley L. Assessment of neurobehavioral function with computerized tests in a population of hispanic adolescents working in agriculture. *Environ Res.* 2001;85(1):14–24.
139. Rohlman DS, Lasarev M, Anger WK, Scherer J, Stupfel J, McCauley L. Neurobehavioral performance of adult and adolescent agricultural workers. *Neurotoxicology.* 2007;28(2):374–80.
140. Rothlein J, Rohlman D, Lasarev M, Phillips J, Muniz J, McCauley L. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and non-agricultural Hispanic workers. *Environ Health Perspect.* 2006;114(5):691–6.
141. Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med.* 2003;60(4):279–86.
142. Abdel Rasoul GM, Abou Salem ME, Mechaal AA, Hendy OM, Rohlman DS, Ismail AA. Effects of occupational pesticide exposure on children applying pesticides. *Neurotoxicology.* 2008;29(5):833–8.
143. Roldan-Tapia L, Nieto-Escamez FA, del Aguila EM, Laynez F, Parron T, Sanchez-Santed F. Neuropsychological sequelae from acute poisoning and long-term exposure to carbamate and organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol.* 2006;28(6):694–703.
144. Roldán-Tapia L, Parrón T, Sánchez-Santed F. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(2):259–66.
145. Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW, Houx PJ, Jolles J. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet.* 2000;356(9233):912–3.

146. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*. 2003;157(5):409–14.
147. Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim B, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, et al. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French Phytoner study. *Environ Health Perspect*. 2001;109(8):839–44.
148. 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(2):108–15.
149. Colosio C, Tiramani M, Brambilla G, Colombi A, Moretto A. Neurobehavioural effects of pesticides with special focus on organophosphorus compounds: which is the real size of the problem? *Neurotoxicology*. 2009;30(6):1155–61.
150. Bayrami M, Hashemi T, Malekirad AA, Ashayeri H, Faraji F, Abdollahi M. Electroencephalogram, cognitive state, psychological disorders, clinical symptom, and oxidative stress in horticulture farmers exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Ind Health*. 2012;28(1):90–6.
151. Korsak RJ, Sato MM. Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the central nervous system. *Clin Toxicol*. 1977;11(1):83–95.
152. Misra UK, Prasad M, Pandey CM. A study of cognitive functions and event related potentials following organophosphate exposure. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1994;34(4):197–203.
153. Otto D, Soliman S, Svensgaard D, Soffar A, Ahmed N. Neurobehavioral assessment of workers exposed to organophosphorus pesticides. *Advances in Neurobehavioral Toxicology: Applications in Environmental and Occupational Health*. Lewis Publishers. 1990;305–22.
154. Rodnitzky RL. Occupational exposure to organophosphate pesticides: a neurobehavioral study. *Arch Environ Health*. 1975;30(2):98–103.
155. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, et al. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect*. 2000;108(4):293–300.
156. Stephens R, Sreenivasan B. Neuropsychological effects of long-term low-level organophosphate exposure in orchard sprayers in England. *Arch Environ Health*. 2004;59(11):566–74.
157. Richter ED, Chuwers P, Levy Y, Gordon M, Grauer F, Marzouk J, et al. Health effects from exposure to organophosphate pesticides in workers and residents in Israel. *Isr J Med Sci*. 1992;28(8-9):584–98.
158. Starks SE, Gerr F, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, et al. Neurobehavioral function and organophosphate insecticide use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Neurotoxicol Teratol*. 2012;34(1):168–76.
159. Albers JW, Berent S, Garabrant DH, Giordani B, Schweitzer SJ, Garrison RP, et al. The effects of occupational exposure to chlorpyrifos on the neurologic examination of central nervous system function: a prospective cohort study. *J Occup Environ Med*. 2004;46(4):367–78.
160. Calvert GM, Mueller CA, Fajen JM, Chrislip DW, Russo J, Briggie T, et al. Health effects associated with sulfuryl fluoride and methyl bromide exposure among structural fumigation workers. *Am J Public Health*. 1998;88(12):1774–80.
161. Eckerman DA, Gimenes LS, de Souza RC, Galvão PRL, Sarcinelli PN, Chrisman JR. Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(1):164–75.
162. Gomes J, Lloyd O, Revitt MD, Basha M. Morbidity among farm workers in a desert country in relation to long-term exposure to pesticides. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(3):213–9.

163. van Wendel de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, Monge P, García M, Mergler D. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet*. 2001;357(9261):1014–6.
164. Bowler RM, Mergler D, Huel G, Cone JE. Psychological, psychosocial, and psychophysiological sequelae in a community affected by a railroad chemical disaster. *J Trauma Stress*. 1994;7(4):601–24.
165. Kilburn KH. Effects of onboard insecticide use on airline flight attendants. *Arch Environ Health*. 2004;59(6):284–91.
166. Ismail AA, Bodner TE, Rohlman DS. Neurobehavioral performance among agricultural workers and pesticide applicators: a meta-analytic study. *Occup Environ Med*. 2012;69(7):457–64.
167. Rohlman DS, Anger WK, Lein PJ. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorous pesticide exposure. *Neurotoxicology*. 2011;32(2):268–76.
168. Reed DM, Torres JM, Brody JA. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam, 1945-1972. II. Familial and genetic studies. *Am. J. Epidemiol*. 1975;101(4):302–10.
169. Steele JC, McGeer PL. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology*. 2008;70(21):1984–90.
170. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219(4587):979–80.
171. Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella G, Paris S. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(1):36–41.
172. Goldsmith JR, Herishanu Y, Abarbanel JM, Weinbaum Z. Clustering of Parkinson's disease points to environmental etiology. *Arch. Environ. Health*. 1990;45(2):88–94.
173. Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol*. 2000;29(2):323–9.
174. Parrón T, Requena M, Hernández AF, Alarcón R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2011;256(3):379–85.
175. Moisan F, Spinosi J, Dupupet J-L, Delabre L, Mazurie J-L, Goldberg M, et al. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Mov. Disord*. 2011;26(2):271–9.
176. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res*. 2001;86(2):122–7.
177. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol*. 2009 Apr;169(8):919–26.
178. Manthripragada AD, Costello S, Cockburn MG, Bronstein JM, Ritz B. Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. *Epidemiology*. 2010;21(1):87–94.
179. Sanyal J, Chakraborty DP, Sarkar B, Banerjee TK, Mukherjee SC, Ray BC, et al. Environmental and familial risk factors of Parkinsons disease: case-control study. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(5):637–42.
180. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(7):547–55.
181. Stephenson J. Exposure to home pesticides linked to Parkinson disease. *JAMA*. 2000;283(23):3055–6.

182. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*. 2000;21(4):435–40.
183. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull*. 2006;79-80:219–31.
184. Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2007;262(1-2):37–44.
185. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(4):454–60.
186. Li AA, Mink PJ, McIntosh LJ, Teta MJ, Finley B. Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *J Occup Environ Med*. 2005;47(10):1059–87.
187. Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Pesticides and Parkinson's disease. *Scientific World Journal*. 2001 May 1;1:207–8.
188. Lockwood AH. Pesticides and parkinsonism: is there an etiological link? *Curr Opin Neurol*. 2000;13(6):687–90.
189. Le Couteur DG, Muller M, Yang MC, Mellick GD, McLean AJ. Age-environment and gene-environment interactions in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Rev Environ Health*. 2002;17(1):51–64.
190. Richardson JR, Shalat SL, Buckley B, Winnik B, O'Suilleabhain P, Diaz-Arrastia R, et al. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009;66(7):870–5.
191. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4):494–504.
192. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, et al. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74(13):1055–61.
193. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbone JT, et al. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine*. 2008;13(1):37–48.
194. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):866–72.
195. Firestone JA, Lundin JI, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, et al. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med*. 2010;53(3):217–23.
196. Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, Lorient M-A, Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(6):739–45.
197. Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, et al. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(4):239–44.
198. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol*. 2008;8:6.
199. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1106–13.
200. Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG, et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med*. 2005;48(1):63–77.

201. Vlainjac HD, Hristina VD, Sipetic SB, Maksimovic JM, Marinkovic JM, Dzoljic ED, et al. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia. *Int J Neurosci*. 2010;120(5):361–7.
202. Rugbjerg K, Harris MA, Shen H, Marion SA, Tsui JKC, Teschke K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease--a population-based case-control study evaluating the potential for recall bias. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37(5):427–36.
203. Brighina L, Frigerio R, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, et al. Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1461–9.
204. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med*. 2007;64(10):666–72.
205. Elbaz A, Moisan F. [Parkinson's disease: Is there a strong environmental contribution?]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2010;166(10):757–63.
206. Tüchsen F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(4):359–62.
207. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1787–92.
208. Engel LS, Seixas NS, Keifer MC, Longstreth WT Jr, Checkoway H. Validity study of self-reported pesticide exposure among orchardists. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2001;11(5):359–68.
209. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;60(2):197–203.
210. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(4):364–74.
211. Feldman AL, Johansson ALV, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(9):677–82.
212. Kenborg L, Lassen CF, Lander F, Olsen JH. Parkinson's disease among gardeners exposed to pesticides - a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(1):65-9.
213. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect*. 2012;120(3):340–7.
214. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int*. 2012;46:30–43.
215. Bronstein J, Carvey P, Chen H, Cory-Slechta D, DiMonte D, Duda J, et al. Meeting report: consensus statement-Parkinson's disease and the environment: collaborative on health and the environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) conference 26-28 June 2007. *Environ Health Perspect*. 2009;117(1):117–21.
216. Madureira S, Verdelho A, Moleiro C, Ferro JM, Erkinjuntti T, Jokinen H, et al. Neuropsychological predictors of dementia in a three-year follow-up period: data from the LADIS study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(4):325–34.

217. Gavett BE, Ozonoff A, Doktor V, Palmisano J, Nair AK, Green RC, et al. Predicting cognitive decline and conversion to Alzheimer's disease in older adults using the NAB List Learning test. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16(4):651–60.
218. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology.* 1994;44(11):2073–80.
219. Gun RT, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H, et al. Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11(1):21–7.
220. Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res.* 2001;86(1):37–45.
221. French LR, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA, Christians B. A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol.* 1985;121(3):414–21.
222. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol.* 2001;30(3):590–7.
223. Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JCS, et al. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology.* 2010;74(19):1524–30.
224. McGuire V, Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(12):1076–88.
225. Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol.* 1986;123(5):790–9.
226. Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology.* 2006;27(3):130–5.
227. Fang F, Quinlan P, Ye W, Barber MK, Umbach DM, Sandler DP, et al. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect.* 2009;117(9):1387–92.
228. Savettieri G, Salemi G, Arcara A, Cassata M, Castiglione MG, Fierro B. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology.* 1991;10(5-6):242–5.
229. Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, Pietrini V, Vinceti M. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita.* 2010;46(3):284–7.
230. Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain J-G, Sébille V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol.* 2010;257(5):792–8.
231. Govoni V, Granieri E, Fallica E, Casetta I. Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J Neurol.* 2005;252(11):1322–7.
232. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1993;56(11):1200–6.
233. Gunnarsson LG, Bodin L, Söderfeldt B, Axelsson O. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med.* 1992;49(11):791–8.
234. Granieri E, Carreras M, Tola R, Paolino E, Tralli G, Eleopra R, et al. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology.* 1988;38(10):1604–8.

235. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med.* 2001;58(1):24–30.
236. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2009;80(5):558–61.
237. Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MCR, et al. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology.* 2012;33(3):457–62.
238. Golomb BA. Acetylcholinesterase inhibitors and Gulf War illnesses. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 200;105(11):4295–300.
239. Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, et al. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology.* 2005;64(1):32–7.
240. Coffman CJ, Horner RD, Grambow SC, Lindquist J. Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War (1990-1991) veterans using capture-recapture methods. *Neuroepidemiology.* 2005;24(3):141–50.
241. Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med.* 2007;9(1):83–100.
242. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005;69(4):541–50.
243. Wills A-M, Cronin S, Slowik A, Kasperaviciute D, Van Es MA, Morahan JM, et al. A large-scale international meta-analysis of paraoxonase gene polymorphisms in sporadic ALS. *Neurology.* 2009;73(1):16–24.
244. Morahan JM, Yu B, Trent RJ, Pamphlett R. A gene-environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology.* 2007;28(3):532–40.
245. Parrón T, Hernández AF, Villanueva E. Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. *Forensic Sci. Int.* 1996;79(1):53–63.
246. Gregoire A. The mental health of farmers. *Occup Med (Lond).* 2002;52(8):471–6.
247. London L, Flisher AJ, Wesseling C, Mergler D, Kromhout H. Suicide and exposure to organophosphate insecticides: cause or effect? *Am J Ind Med.* 2005;47(4):308–21.
248. Gallagher LM, Kliem C, Beautrais AL, Stallones L. Suicide and occupation in New Zealand, 2001-2005. *Int J Occup Environ Health.* 2008;14(1):45–50.
249. Meyer A, Koifman S, Koifman RJ, Moreira JC, de Rezende Chrisman J, Abreu-Villaca Y. Mood disorders hospitalizations, suicide attempts, and suicide mortality among agricultural workers and residents in an area with intensive use of pesticides in Brazil. *J Toxicol Environ Health Part A.* 2010;73(13-14):866–77.
250. van Wijngaarden E. Mortality of mental disorders in relation to potential pesticide exposure. *J Occup Environ Med.* 2003;45(5):564–8.
251. Colt JS, Stallones L, Cameron LL, Dosemeci M, Zahm SH. Proportionate mortality among US migrant and seasonal farmworkers in twenty-four states. *Am J Ind Med.* 2001;40(5):604–11.
252. Sanne B, Mykletun A, Moen BE, Dahl AA, Tell GS. Farmers are at risk for anxiety and depression: the Hordaland Health Study. *Occup Med (Lond).* 2004;54(2):92–100.
253. Manoranjitham SD, Rajkumar AP, Thangadurai P, Prasad J, Jayakaran R, Jacob KS. Risk factors for suicide in rural south India. *Br J Psychiatry.* 2010;196(1):26–30.

254. Judd F, Jackson H, Fraser C, Murray G, Robins G, Komiti A. Understanding suicide in Australian farmers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006;41(1):1–10.
255. Kong Y, Zhang J. Access to farming pesticides and risk for suicide in Chinese rural young people. *Psychiatry Res.* 2010;179(2):217–21.
256. Keifer M, Rivas F, Moon JD, Checkoway H. Symptoms and cholinesterase activity among rural residents living near cotton fields in Nicaragua. *Occup Environ Med.* 1996;53(11):726–9.
257. Stallones L, Beseler C. Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. *Ann Epidemiol.* 2002;12(6):389–94.
258. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Keifer M, London L, Mergler D, Stallones L. Symptoms of psychological distress and suicidal ideation among banana workers with a history of poisoning by organophosphate or n-methyl carbamate pesticides. *Occup Environ Med.* 2010;67(11):778–84.
259. Beseler C, Stallones L, Hoppin JA, Alavanja MCR, Blair A, Keefe T, et al. Depression and pesticide exposures in female spouses of licensed pesticide applicators in the agricultural health study cohort. *J Occup Environ Med.* 2006;48(10):1005–13.
260. Beseler CL, Stallones L, Hoppin JA, Alavanja MCR, Blair A, Keefe T, et al. Depression and pesticide exposures among private pesticide applicators enrolled in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2008;116(12):1713–9.
261. Beseler CL, Stallones L. A cohort study of pesticide poisoning and depression in Colorado farm residents. *Ann Epidemiol.* 2008;18(10):768–74.
262. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med.* 1992;22(2):465–86.
263. Thomas HV, Lewis G, Thomas DR, Salmon RL, Chalmers RM, Coleman TJ, et al. Mental health of British farmers. *Occup Environ Med.* 2003;60(3):181–185; discussion 185–186.
264. Stallones L. Suicide and potential occupational exposure to pesticides, Colorado 1990-1999. *J Agromedicine.* 2006;11(3-4):107–12.
265. Pickett W, King WD, Lees RE, Bienefeld M, Morrison HI, Brison RJ. Suicide mortality and pesticide use among Canadian farmers. *Am J Ind Med.* 1998;34(4):364–72.
266. MacFarlane E, Simpson P, Benke G, Sim MR. Suicide in Australian pesticide-exposed workers. *Occup Med (Lond).* 2011;61(4):259–64.
267. Beard JD, Umbach DM, Hoppin JA, Richards M, Alavanja MCR, Blair A, et al. Suicide and pesticide use among pesticide applicators and their spouses in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 2011;119(11):1610–5.
268. Stokes L, Stark A, Marshall E, Narang A. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. *Occup Environ Med.* 1995;52(10):648–53.
269. Levin HS, Rodnitzky RL, Mick DL. Anxiety associated with exposure to organophosphate compounds. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(2):225–8.
270. Solomon C, Poole J, Palmer KT, Peveler R, Coggon D. Neuropsychiatric symptoms in past users of sheep dip and other pesticides. *Occup Environ Med.* 2007;64(4):259–66.
271. Miller DB, O’Callaghan JP. Do early-life insults contribute to the late-life development of Parkinson and Alzheimer diseases? *Metab Clin Exp.* 2008;57 Suppl 2:S44–49.
272. Elbaz A, Dufouil C, Alépovitch A. Interaction between genes and environment in neurodegenerative diseases. *C R Biol.* 2007;330(4):318–28.
273. Migliore L, Coppedè F. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutat Res.* 2009;667(1-2):82–97.

274. MacFarlane E, Glass D, Fritschi L. Is farm-related job title an adequate surrogate for pesticide exposure in occupational cancer epidemiology? *Occup Environ Med.* 2009;66(8):497–501.
275. de Cock J, Heederik D, Kromhout H, Boleij JS, Hoek F, Wegh H, et al. Exposure to captan in fruit growing. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1998;59(3):158–65.
276. Blair A, Thomas K, Coble J, Sandler DP, Hines CJ, Lynch CF, et al. Impact of pesticide exposure misclassification on estimates of relative risks in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2011;68(7):537–41.
277. Friesen MC, Davies HW, Teschke K, Ostry AS, Hertzman C, Demers PA. Impact of the specificity of the exposure metric on exposure-response relationships. *Epidemiology.* 2007;18(1):88–94.
278. Sathiakumar N, MacLennan PA, Mandel J, Delzell E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41 Suppl 1:1–34.
279. Hoppin JA, Long S, Umbach DM, Lubin JH, Starks SE, Gerr F, et al. Lifetime organophosphorous insecticide use among private pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22854518>
280. Blair A, Zahm SH. Patterns of pesticide use among farmers: implications for epidemiologic research. *Epidemiology.* 1993;4(1):55–62.
281. Blair A, Tarone R, Sandler D, Lynch CF, Rowland A, Wintersteen W, et al. Reliability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. *Epidemiology.* 2002;13(1):94–9.
282. Hoppin JA, Yucel F, Dosemeci M, Sandler DP. Accuracy of self-reported pesticide use duration information from licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002;12(5):313–8.
283. Zahm SH, Blair A. Assessing the feasibility of epidemiologic research on migrant and seasonal farmworkers: an overview. *Am J Ind Med.* 2001;40(5):487–9.
284. Nanni O, Ricci M, Lugaresi C, Amadori D, Falcini F, Buiatti E. Iterative use of a priori exposure matrices to improve the characterization of chemical exposures in agricultural work studies. *Scand J Work Environ Health.* 1993;19(3):191–9.
285. García AM, Orts E, Esteban V, Porcuna JL. Experts' assessment of probability and level of pesticide exposure in agricultural workers. *J Occup Environ Med.* 2000;42(9):911–6.
286. Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, Schell MJ, Newman B, Tse CJ, et al. Reproducibility of reported farming activities and pesticide use among breast cancer cases and controls. A comparison of two modes of data collection. *Ann Epidemiol.* 2001;11(3):178–85.
287. Engel LS, Keifer MC, Zahm SH. Comparison of a traditional questionnaire with an icon/calendar-based questionnaire to assess occupational history. *Am J Ind Med.* 2001;40(5):502–11.
288. Zahm SH, Colt JS, Engel LS, Keifer MC, Alvarado AJ, Burau K, et al. Development of a life events/icon calendar questionnaire to ascertain occupational histories and other characteristics of migrant farmworkers. *Am J Ind Med.* 2001;40(5):490–501.
289. Stewart PA, Prince JK, Colt JS, Ward MH. A method for assessing occupational pesticide exposures of farmworkers. *Am J Ind Med.* 2001;40(5):561–70.
290. Ambroise D, Moulin J-J, Squinazi F, Protois J-C, Fontana J-M, Wild P. Cancer mortality among municipal pest-control workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005;78(5):387–93.
291. Hepworth SJ, Bolton A, Parslow RC, van Tongeren M, Muir KR, McKinney PA. Assigning exposure to pesticides and solvents from self-reports collected by a computer assisted personal

- interview and expert assessment of job codes: the UK Adult Brain Tumour Study. *Occup Environ Med.* 2006;63(4):267–72.
292. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol.* 2008;167(8):976–85.
 293. London L, Myers JE. Use of a crop and job specific exposure matrix for retrospective assessment of long-term exposure in studies of chronic neurotoxic effects of agrichemicals. *Occup Environ Med.* 1998;55(3):194–201.
 294. Dick FD, Semple SE, van Tongeren M, Miller BG, Ritchie P, Sherriff D, et al. Development of a Task-Exposure Matrix (TEM) for Pesticide Use (TEMPEST). *Ann Occup Hyg.* 2010;54(4):443–52.
 295. Miligi L, Settimi L, Masala G, Maiozzi P, Alberghini Maltoni S, Seniori Costantini A, et al. Pesticide exposure assessment: a crop exposure matrix. The Working Group on Pesticide Exposure Assessment. *Int J Epidemiol.* 1993;22 Suppl 2:S42–45.
 296. Daures JP, Momas I, Bernon J, Gremy F. A vine-growing exposure matrix in the Hérault area of France. *Int J Epidemiol.* 1993;22 Suppl 2:S36–41.
 297. Wood D, Astrakianakis G, Lang B, Le N, Bert J. Development of an agricultural job-exposure matrix for British Columbia, Canada. *J. Occup. Environ. Med.* 2002;44(9):865–73.
 298. Young HA, Mills PK, Riordan D, Cress R. Use of a crop and job specific exposure matrix for estimating cumulative exposure to triazine herbicides among females in a case-control study in the Central Valley of California. *Occup Environ Med.* 2004;61(11):945–51.
 299. Monge P, Partanen T, Wesseling C, Bravo V, Ruepert C, Burstyn I. Assessment of pesticide exposure in the agricultural population of Costa Rica. *Ann Occup Hyg.* 2005;49(5):375–84.
 300. van Drooge HL, Groeneveld CN, Schipper HJ. Data on application frequency of pesticide for risk assessment purposes. *Ann Occup Hyg.* 2001;45 Suppl 1:S95–S101.
 301. Ward MH, Prince JR, Stewart PA, Zahm SH. Determining the probability of pesticide exposures among migrant farmworkers: results from a feasibility study. *Am J Ind Med.* 2001;40(5):538–53.
 302. California Department of Pesticide Regulation. Pesticide use reporting: an overview of California's unique full reporting system. Sacramento, CA, California Department of Pesticide Regulation. 2000.
 303. Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med.* 1998;33(4):409–17.
 304. Kennedy SM, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). *Occup Environ Med.* 2000;57(9):635–41.
 305. Semple SE, Dick F, Cherrie JW. Exposure assessment for a population-based case-control study combining a job-exposure matrix with interview data. *Scand J Work Environ Health.* 2004;30(3):241–8.
 306. INRS. Organophosphorés. Nature du dosage: cholinestérases plasmatiques [Internet]. [http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/BIO_SD_237/\\$File/Visu.html](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/BIO_SD_237/$File/Visu.html)
 307. Rutz R, Krieger RI. Exposure to pesticide mixer/loaders and applicators in California. *Rev Environ Contam Toxicol.* 1992;129:121–39.
 308. Brouwer DH, Brouwer EJ, van Hemmen JJ. Assessment of dermal and inhalation exposure to zineb/maneb in the cultivation of flower bulbs. *Ann Occup Hyg.* 1992;36(4):373–84.

309. Kangas J, Laitinen S, Jauhiainen A, Savolainen K. Exposure of sprayers and plant handlers to mevinphos in Finnish greenhouses. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1993;54(4):150–7.
310. de Cock J, Kromhout H, Heederik D, Burema J. Experts' subjective assessment of pesticide exposure in fruit growing. *Scand J Work Environ Health*. 1996;22(6):425–32.
311. Fenske RA. Pesticide exposure assessment of workers and their families. *Occup Med*. 1997;12(2):221–37.
312. 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(2):115–24.
313. Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, et al. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg*. 2009;53(1):69–81.
314. Arbuckle TE, Burnett R, Cole D, Teschke K, Dosemeci M, Bancej C, et al. Predictors of herbicide exposure in farm applicators. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002;75(6):406–14.
315. Hofmann JN, Keifer MC, De Roos AJ, Fenske RA, Furlong CE, van Belle G, et al. Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State. *Occup Environ Med*. 2010;67(6):375–86.
316. Burns CJ, Garabrant D, Albers JW, Berent S, Giordani B, Haidar S, et al. Chlorpyrifos exposure and biological monitoring among manufacturing workers. *Occup Environ Med*. 2006;63(3):218–20.
317. Brouwer DH, Brouwer EJ, van Hemmen JJ. Estimation of long-term exposure to pesticides. *Am. J. Ind. Med*. 1994;25(4):573–88.
318. van Hemmen JJ. Agricultural pesticide exposure data bases for risk assessment. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1992;126:1–85.
319. van Hemmen JJ, Groeneveld CN, van Drooge H, Van Haelst AG, Schipper AH, van der Jagt KE. Risk assessment of worker and residential exposure to pesticides: conclusions and recommendations. *Ann Occup Hyg*. 2001;45 Suppl 1:S171–174.
320. van Hemmen JJ. EUROPOEM, a predictive occupational exposure database for registration purposes of pesticides. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001 Feb;16(2):246–50.
321. Office of Pesticide Programs. Occupational Pesticide Handler Exposure Data [Internet]. US EPA. <http://www.epa.gov/pesticides/science/handler-exposure-data.html#phed>
322. Buchanan D, Pilkington A, Sewell C, Tannahill SN, Kidd MW, Cherrie B, et al. Estimation of cumulative exposure to organophosphate sheep dips in a study of chronic neurological health effects among United Kingdom sheep dippers. *Occup Environ Med*. 2001;58(11):694–701.
323. Dosemeci M, Alavanja MCR, Rowland AS, Mage D, Zahm SH, Rothman N, et al. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg*. 2002;46(2):245–60.
324. Coble J, Arbuckle T, Lee W, Alavanja M, Dosemeci M. The validation of a pesticide exposure algorithm using biological monitoring results. *J Occup Environ Hyg*. 2005;2(3):194–201.
325. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Burns CJ, Gustin C. Exposure misclassification in studies of agricultural pesticides: insights from biomonitoring. *Epidemiology*. 2006;17(1):69–74.
326. Thomas KW, Dosemeci M, Coble JB, Hoppin JA, Sheldon LS, Chapa G, et al. Assessment of a pesticide exposure intensity algorithm in the agricultural health study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2010;20(6):559–69.
327. Hines CJ, Deddens JA, Jaycox LB, Andrews RN, Striley CAF, Alavanja MCR. Captan exposure and evaluation of a pesticide exposure algorithm among orchard pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg*. 2008;52(3):153–66.

328. Coble J, Thomas KW, Hines CJ, Hoppin JA, Dosemeci M, Curwin B, et al. An updated algorithm for estimation of pesticide exposure intensity in the agricultural health study. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(12):4608–22.
329. Band PR, Abanto Z, Bert J, Lang B, Fang R, Gallagher RP, et al. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *Prostate*. 2011;71(2):168–83.
330. Schmeisser N, Kaerlev L, Bourdon-Raverdy N, Ganry O, Llopis-González A, Guénel P, et al. Occupational exposure to pesticides and bile tract carcinoma in men: results from a European multicenter case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(9):1493–502.
331. Tarvainen L, Kyyrönen P, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]. *Int J Cancer*. 2008;123(3):653–9.
332. Weichenthal S, Moase C, Chan P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Environ Health Perspect*. 2010;118(8):1117–25.
333. Freeman LEB, Rusiecki JA, Hoppin JA, Lubin JH, Koutros S, Andreotti G, et al. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the agricultural health study (1994-2007). *Environ Health Perspect*. 2011;119(9):1253–9.
334. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
335. Wechsler D. WAIS-R manuel. Cleveland, Psychological Corporation. 1981.
336. Benton A. Manuel pour l’application du test de rétention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Paris, Centre de Psychologie Appliquée. 1965.
337. Dubois B, Touchon J, Portet F. Les 5 mots: une épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer. *Presse Med*. 2002;31:1696–9.
338. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1965;8:271–6.
339. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 1973;123(575):467–70.
340. Halstead W. Brain and intelligence. Chicago, University of Chicago Press. 1947.
341. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18:643–62.
342. Amieva H, Lafont S, Rouch-Leroyer I, Rainville C, Dartigues J-F, Orgogozo J-M, et al. Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer’s disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(6):791–803.
343. U.S. National Library of Medicine. Haz-Map [Internet]. http://hazmap.nlm.nih.gov/agent-category?level=1&agent_category_id=3
344. Kegley S, Hill B, Orme S, Choi A. PAN Pesticides Database - Chemicals [Internet]. PAN Pesticides Database, Pesticide Action Network, North America. 2012 http://www.pesticideinfo.org/Search_Chemicals.jsp
345. University of Hertfordshire. PPDB: Pesticide Properties Database [Internet]. University of Hertfordshire. 2012. <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/fr/index.htm>
346. Wood A. Compendium of Pesticide Common Names - Classified Lists of Pesticides [Internet]. Alanwood. 2010. http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html
347. British Crop Protection Council. The Pesticide Manual. 12th ed. CDS Tomlin. 2000.
348. International Program on Chemical Safety. Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations [Internet]. INCHEM. <http://www.inchem.org/>

349. Ministère de l'Agriculture et de l'agroalimentaire. Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France [Internet]. e-phy. <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>
350. Anses - Direction des Produits Réglementés. AGRITOX [Internet]. <http://www.dive.afssa.fr/agritox/index.php>
351. Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, Bouchart V, Blanc-Lapierre A, Bouvier G, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2012; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892809>
352. Brouwer DH, Boeniger MF, van Hemmen J. Hand wash and manual skin wipes. *Ann Occup Hyg*. 2000;44(7):501–10.
353. Muttray A, Bäcker G, Jung D, Hill G, Letzel S. External and internal exposure of wine growers spraying methyl parathion. *Toxicol Lett*. 2006;162(2-3):219–24.
354. Aktar MW, Sengupta D, Chowdhury A. Degradation dynamics and persistence of Quinolphos and Methomyl in/on Okra (*Ablemoschus esculentus*) fruits and cropped soil. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2008;80(1):74–7.
355. Antonious GF, Ray ZM, Rivers L Jr. Mobility of dimethoate residues from spring broccoli field. *J Environ Sci Health B*. 2007;42(1):9–14.
356. Battu RS, Sahoo SK, Jyot G. Persistence of acephate and cypermethrin on cotton leaves, cottonseed, lint and soil. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2009;82(1):124–8.
357. Fitzpatrick GE, Bogan MD. Residue dynamics of acephate and methamidophos in urban dooryard citrus foliage, Pompano Beach, Florida--August-September 1978. *Pestic Monit J*. 1980;14(1):3–6.
358. Pependorf W. Reentry field data and conclusions. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1992;128:71–117.
359. Putnam RA, Nelson JO, Clark JM. The persistence and degradation of chlorothalonil and chlorpyrifos in a cranberry bog. *J Agric Food Chem*. 2003;51(1):170–6.
360. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999;66(2):177–83.
361. Myers JK, Weissman MM. Use of a self-report symptom scale to detect depression in a community sample. *Am J Psychiatry*. 1980;137(9):1081–4.
362. Ciałkowska M, Adamowski T, Piotrowski P, Kiejna A. [What is the Delphi method? Strengths and shortcomings]. *Psychiatr. Pol* 2008;42(1):5–15.
363. Salthouse TA. Effects of age on time-dependent cognitive change. *Psychol Sci*. 2011;22(5):682–8.
364. McCauley LA, Anger WK, Keifer M, Langley R, Robson MG, Rohlman D. Studying Health Outcomes in Farmworker Populations Exposed to Pesticides. *Environ Health Perspect*. 2006;114(6):953–60.
365. Kramer RE, Ho IK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methyl parathion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65(5):187–99.
366. Browne RO, Moyal-Segal LB, Zumsteg D, David Y, Kofman O, Berger A, et al. Coding region paraoxonase polymorphisms dictate accentuated neuronal reactions in chronic, sub-threshold pesticide exposure. *FASEB J*. 2006;20(10):1733–5.
367. Povey AC. Gene-environmental interactions and organophosphate toxicity. *Toxicology*. 2010;278(3):294–304.

368. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*. 2010;29(9):1037–57.
369. Farahat FM, Fenske RA, Olson JR, Galvin K, Bonner MR, Rohlman DS, et al. Chlorpyrifos exposures in Egyptian cotton field workers. *Neurotoxicology*. 2010;31(3):297–304.
370. Fenske RA, Birnbaum SG, Methner MM, Lu C, Nigg HN. Fluorescent tracer evaluation of chemical protective clothing during pesticide applications in central Florida citrus groves. *J Agric Saf Health*. 2002;8(3):319–31.
371. Geer LA, Cardello N, Dellarco MJ, Leighton TJ, Zendzian RP, Roberts JD, et al. Comparative analysis of passive dosimetry and biomonitoring for assessing chlorpyrifos exposure in pesticide workers. *Ann Occup Hyg*. 2004;48(8):683–95.
372. Starks SE, Gerr F, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, et al. Neurobehavioral function and organophosphate insecticide use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Neurotoxicology and Teratology* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907279>
373. Metcalf DR, Holmes JH. VII. Toxicology and physiology. EEG, psychological, and neurological alterations in humans with organophosphorus exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 1969;160(1):357–65.
374. Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, Mathur N, Srivastava LP, Pangtey BS, et al. Clinical, biochemical and neurobehavioural studies of workers engaged in the manufacture of quinalphos. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(1):65–9.
375. Alavanja MC, Sandler DP, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Zahm SH, et al. Characteristics of pesticide use in a pesticide applicator cohort: the Agricultural Health Study. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 1):172–9.
376. Rees H. Exposure to sheep dip and the incidence of acute symptoms in a group of Welsh sheep farmers. *Occup Environ Med*. 1996;53(4):258–63.
377. Avory G, Coggon D. Determinants of safe behaviour in farmers when working with pesticides. *Occup Med (Lond)*. 1994;44(5):236–8.
378. Mage DT, Alavanja MC, Sandler DP, McDonnell CJ, Kross B, Rowland A, et al. A model for predicting the frequency of high pesticide exposure events in the Agricultural Health Study. *Environ Res*. 2000;83(1):67–71.
379. Bell EM, Sandler DP, Alavanja MC. High pesticide exposure events among farmers and spouses enrolled in the Agricultural Health Study. *J Agric Saf Health*. 2006;12(2):101–16.
380. Payne K, Andreotti G, Bell E, Blair A, Coble J, Alavanja M. Determinants of high pesticide exposure events in the agricultural health cohort study from enrollment (1993-1997) through phase II (1999-2003). *J Agric Saf Health*. 2012;18(3):167–79.
381. Alavanja MC, Sprince NL, Oliver E, Whitten P, Lynch CF, Gillette PP, et al. Nested case-control analysis of high pesticide exposure events from the Agricultural Health Study. *Am Ind Med*. 2001;39(6):557–63.
382. Starks SE, Gerr F, Kamel F, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP, et al. High pesticide exposure events and central nervous system function among pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012;85(5):505–15.
383. Rider JA, Puletti EJ, Swader JI. The minimal oral toxicity level for mevinphos in man. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1975;32(1):97–100.
384. Verberk MM, Sallé HJ. Neurological effects and cholinesterase inhibition in man by subacute administration of mevinphos. *Act Nerv Super (Praha)*. 1977;19 Suppl 2:333–4.

385. Verberk MM, Sallé HJ. Effects on nervous function in volunteers ingesting mevinphos for one month. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1977;42(2):351–8.
386. Cochran RC, Formoli TA, Silva MH, Kellner TP, Lewis CM, Pfeifer KF. Risks from occupational and dietary exposure to mevinphos. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1996;146:1–24.
387. NRA. Public Release Summary on the NRA review of Mevinphos [Internet]. Canberra, National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals. 1997. http://www.apvma.gov.au/registration/assessment/docs/prs_mevinphos.pdf
388. Weinbaum Z, Schenker MB, Gold EB, Samuels SJ, O'Malley MA. Risk factors for systemic illnesses following agricultural exposures to restricted organophosphates in California, 1984-1988. *Am J Ind Med*. 1997;31(5):572–9.
389. Journal officiel des Communautés européennes. Règlement (CE) n°2076/2002 de la Commission du 20 novembre 2002 prolongeant la période visée à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 91/414/CEE du Conseil et concernant la non-inclusion de certaines substances actives à l'annexe I de cette directive, ainsi que le retrait des autorisations relatives à des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances [Internet]. 2002. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:319:0003:0011:FR:PDF>
390. Wenk GL, McGann K, Hauss-Wegrzyniak B, Rosi S. The toxicity of tumor necrosis factor-alpha upon cholinergic neurons within the nucleus basalis and the role of norepinephrine in the regulation of inflammation: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2003;121(3):719–29.
391. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health. *Toxicology* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22728724>
392. Wason SC, Smith TJ, Perry MJ, Levy JI. Using physiologically-based pharmacokinetic models to incorporate chemical and non-chemical stressors into cumulative risk assessment: a case study of pesticide exposures. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(5):1971–83.
393. Kwok JBJ. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Epigenomics*. 2010 Oct;2(5):671–82.
394. Li AA, Levine TE, Burns CJ, Kent Anger W. Integration of epidemiology and animal neurotoxicity data for risk assessment. *Neurotoxicology*. 2012;33(4):823–32.
395. Sougnabe S, Yandia A, Acheleke J, Brevault T, Vaissayre M, Ngartoubam L. Pratiques phytosanitaires paysannes dans les savanes d'Afrique centrale. Actes du colloque "Savanes africaines en développement : innover pour durer. Garoua, Cameroun, L. Seiny-Boukar et P. Boumard. 2009.

Annexes

Annexe 1- Extrait de la directive du conseil 91/414/CEE concernant la mise sur le marché des produits phytosanitaires

II

(Actes dont la publication n'est pas une condition de leur applicabilité)

CONSEIL

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 15 juillet 1991

concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

(91/414/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 43,

vu la proposition de la Commission ⁽¹⁾,

vu l'avis du Parlement européen ⁽²⁾,

vu l'avis du Comité économique et social ⁽³⁾,

considérant que la production végétale tient une place très importante dans la Communauté;

considérant que le rendement de cette production est constamment affecté par des organismes nuisibles y compris par des mauvaises herbes, et qu'il est absolument nécessaire de protéger les végétaux contre ces risques pour éviter une diminution du rendement et pour contribuer à assurer la sécurité des approvisionnements;

considérant que l'utilisation de produits phytopharmaceutiques constitue l'un des moyens les plus importants pour protéger les végétaux et produits végétaux et pour améliorer la production de l'agriculture;

considérant que ces produits phytopharmaceutiques n'ont pas que des répercussions favorables sur la production végétale; que leur utilisation peut entraîner des risques et dangers pour l'homme, les animaux et l'environnement, notamment s'ils sont mis sur le marché sans avoir été examinés et autorisés officiellement et s'ils sont utilisés d'une manière incorrecte;

considérant que, en raison des dangers, il existe dans la plupart des États membres des réglementations régissant l'autorisation des produits phytosanitaires; que lesdites réglementations présentent des différences constituant des obstacles non seulement aux échanges de produits phytopharmaceutiques, mais aussi aux échanges de produits végétaux, et qu'elles affectent directement l'établissement et le fonctionnement du marché intérieur;

considérant qu'il importe, par conséquent, d'éliminer cet obstacle en rapprochant les dispositions fixées par les États membres;

considérant que des règles uniformes doivent être appliquées par les États membres en ce qui concerne les conditions et les procédures d'autorisation des produits phytopharmaceutiques;

considérant que ces règles devraient prévoir que les produits phytopharmaceutiques ne soient pas mis sur le marché ou utilisés sans avoir été officiellement autorisés et qu'ils doivent être convenablement utilisés, eu égard aux principes des bonnes pratiques phytosanitaires et de la lutte intégrée contre les ennemis des végétaux;

considérant que les dispositions régissant l'autorisation doivent assurer un niveau élevé de protection, qui doit notamment éviter l'autorisation de produits phytopharmaceutiques dont les risques pour la santé, les eaux souterraines et l'environnement n'ont pas fait l'objet de recherches appropriées; que l'objectif d'améliorer la production végétale ne doit pas porter préjudice à la protection de la santé humaine et animale et de l'environnement;

considérant que, au moment de l'autorisation des produits phytopharmaceutiques, il est nécessaire de s'assurer que, lors d'un usage approprié au but poursuivi, ils sont suffisamment efficaces et n'exercent aucun effet inacceptable sur les végétaux ou les produits végétaux, aucune influence inacceptable pour l'environnement en général et, en particulier, aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale ou sur les eaux souterraines;

⁽¹⁾ JO n° C 89 du 10. 4. 1989, p. 22.

⁽²⁾ JO n° C 72 du 18. 3. 1991, p. 33.

⁽³⁾ JO n° C 56 du 7. 3. 1990, p. 3.

considérant que l'autorisation doit être limitée aux produits phytopharmaceutiques contenant certaines substances actives fixées au niveau communautaire sur la base de leurs propriétés toxicologiques et écotoxicologiques;

considérant qu'il est donc nécessaire d'établir une liste communautaire des substances actives autorisées;

considérant qu'une procédure communautaire doit être prévue pour évaluer si une substance active peut être inscrite sur la liste communautaire et qu'il convient de préciser le contenu du dossier que l'intéressé doit soumettre afin d'obtenir cette inscription;

considérant que la procédure communautaire ne devrait pas empêcher un État membre d'autoriser, sur son territoire, pour une durée limitée, des produits phytopharmaceutiques contenant une substance active non encore inscrite sur la liste communautaire, dans la mesure où il est assuré que l'intéressé a soumis un dossier conforme aux exigences communautaires et que l'État membre en cause a évalué que l'on peut s'attendre à ce que la substance active et les produits phytopharmaceutiques satisfassent aux conditions communautaires fixées à leur égard;

considérant que, dans l'intérêt de la sécurité, les substances figurant sur la liste communautaire doivent être révisées périodiquement pour tenir compte de l'évolution de la science et de la technologie et des études d'impact relatives à l'utilisation effective des produits phytopharmaceutiques contenant lesdites substances;

considérant qu'il est dans l'intérêt de la libre circulation des produits végétaux ainsi que des produits phytopharmaceutiques que les autorisations octroyées par un État membre ainsi que les tests effectués en vue de ces autorisations soient reconnus par les autres États membres, à moins que certaines conditions agricoles, phytosanitaires ou environnementales, y compris les conditions climatiques dans les régions concernées, ne soient pas comparables en ce qui concerne l'emploi desdits produits; que, à cette fin, il est nécessaire d'harmoniser les méthodes d'expérimentation et de contrôle requises par les États membres pour l'octroi de l'autorisation;

considérant qu'il est donc souhaitable qu'un système d'informations réciproques soit établi et que les États membres se communiquent entre eux, sur demande, les indications et les dossiers scientifiques présentés en liaison avec les demandes d'autorisation de produits phytopharmaceutiques;

considérant que, toutefois, les États membres doivent pouvoir autoriser des produits phytopharmaceutiques ne respectant pas les conditions susmentionnées lorsque cela s'avère nécessaire en raison d'un danger imprévisible menaçant la production végétale et non susceptible d'être combattu par d'autres moyens; qu'une telle autorisation doit être examinée par la Commission, en étroite coopération avec les États membres, dans le cadre du comité phytosanitaire permanent;

considérant que la présente directive complète des dispositions communautaires relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des pesticides; que, avec lesdites disposi-

tions, elle améliore considérablement la protection des utilisateurs de produits phytopharmaceutiques et des consommateurs de végétaux et de produits végétaux; qu'elle contribue aussi à protéger l'environnement;

considérant qu'il est nécessaire de maintenir la cohérence entre la présente directive et les réglementations communautaires relatives aux résidus de produits phytopharmaceutiques dans les produits agricoles et à la libre circulation de ces derniers dans la Communauté; que la présente directive complète des dispositions communautaires relatives aux niveaux maxima acceptables pour les résidus de pesticides et qu'elle facilitera l'adoption de tels niveaux dans la Communauté; qu'avec lesdites dispositions elle améliore considérablement la protection des consommateurs de végétaux et de produits végétaux;

considérant que les divergences dans les législations des États membres ne doivent pas entraîner de gaspillage des crédits affectés à la réalisation de tests sur des animaux vertébrés et que des considérations d'intérêt public ainsi que la directive 86/609/CEE du Conseil, du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ⁽¹⁾, militent contre la répétition indue de tests sur les animaux;

considérant que, afin d'assurer que les prescriptions requises soient respectées, les États membres doivent prendre des mesures appropriées de contrôle et d'inspection en ce qui concerne la commercialisation et l'usage des produits phytopharmaceutiques;

considérant que les procédures prévues par la présente directive pour évaluer les risques pour l'environnement que présentent les produits phytopharmaceutiques constitués d'organismes génétiquement modifiés ou en contenant correspondent en principe à celles prévues par la directive 90/220/CEE du Conseil, du 23 avril 1990, relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement ⁽²⁾; que, toutefois, dans la mesure où, en ce qui concerne les données à fournir conformément à la partie B des annexes II et III, des exigences spécifiques s'avéreraient nécessaires à l'avenir, une modification de la présente directive est à prévoir;

considérant que la mise en œuvre de la présente directive et l'adaptation de ses annexes à l'évolution des connaissances techniques et scientifiques nécessitent une coopération étroite entre la Commission et les États membres; que la procédure du comité phytosanitaire permanent présente à cet égard une base appropriée,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Champ d'application

Article premier

1. La présente directive concerne l'autorisation, la mise sur le marché, l'utilisation et le contrôle à l'intérieur de la Communauté de produits phytopharmaceutiques présentés sous leur forme commerciale, et la mise sur le marché à

⁽¹⁾ JO n° L 358 du 18. 12. 1986, p. 1.

⁽²⁾ JO n° L 117 du 8. 5. 1990, p. 15.

l'intérieur de la Communauté et le contrôle des substances actives destinées à un usage défini à l'article 2 point 1.

2. La présente directive est applicable sans préjudice des dispositions de la directive 78/631/CEE du Conseil, du 26 juin 1978, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des préparations dangereuses (pesticides) ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 84/291/CEE ⁽²⁾, et, pour ce qui concerne les substances actives, sans préjudice des dispositions concernant le classement, l'emballage et l'étiquetage de la directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ⁽³⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 90/517/CEE ⁽⁴⁾.

3. La présente directive est applicable à l'autorisation de mettre sur le marché des produits phytopharmaceutiques consistant en organismes génétiquement modifiés ou en contenant, à condition que l'autorisation de les disséminer dans l'environnement ait été accordée après estimation du risque pour l'environnement, conformément aux dispositions des parties A, B et D ainsi que des dispositions pertinentes de la partie C de la directive 90/220/CEE.

La Commission présente au Conseil, dans un délai suffisant pour que celui-ci puisse statuer au plus tard deux ans après la date de notification de la présente directive ⁽⁵⁾, une proposition de modification visant à introduire dans la présente directive une procédure d'évaluation spécifique du risque pour l'environnement analogue à celle prévue par la directive 90/220/CEE, et ayant comme effet que la présente directive puisse être introduite dans la liste prévue à l'article 10 paragraphe 3 de la directive 90/220/CEE, conformément à la procédure prévue audit article 10.

Dans un délai de cinq ans à compter de la date de notification de la présente directive, la Commission établit, sur la base de l'expérience acquise, un rapport adressé au Parlement européen et au Conseil concernant le fonctionnement du régime établi aux premier et deuxième alinéas.

4. La présente directive est applicable sans préjudice du règlement (CEE) n° 1734/88 du Conseil, du 16 juin 1988, concernant les exportations et importations communautaires de certains produits chimiques dangereux ⁽⁶⁾.

Définitions

Article 2

Aux fins de la présente directive, on entend par:

1. «Produits phytopharmaceutiques»

Les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présen-

tées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et qui sont destinées à:

- 1.1. protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action, pour autant que ces substances ou préparations ne soient pas autrement définies ci-après;
- 1.2. exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives (par exemple, les régulateurs de croissance);
- 1.3. assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que ces substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions particulières du Conseil ou de la Commission concernant les agents conservateurs;
- 1.4. détruire les végétaux indésirables
ou
- 1.5. détruire les parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux.

2. «Résidus de produits phytopharmaceutiques»

Une ou plusieurs substances présentes dans ou sur des végétaux ou produits d'origine végétale, des produits comestibles d'origine animale, ou ailleurs dans l'environnement, et constituant le reliquat de l'emploi d'un produit phytopharmaceutique, y compris leurs métabolites et produits issus de la dégradation ou de la réaction.

3. «Substances»

Les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels que produits par l'industrie, incluant toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication.

4. «Substances actives»

Les substances ou micro-organismes, y compris les virus exerçant une action générale ou spécifique:

- 4.1. sur les organismes nuisibles ou
- 4.2. sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux.

5. «Préparations»

Les mélanges ou solutions composées de deux ou plusieurs substances, dont au moins une substance active, destinés à être utilisés comme produits phytopharmaceutiques.

6. «Végétaux»

Les plantes vivantes et les parties vivantes de plantes, y compris les fruits frais et les semences.

7. «Produits végétaux»

Les produits d'origine végétale non transformés ou ayant subi une préparation simple telle que mouture, séchage ou pression, pour autant qu'il ne s'agisse pas de végétaux tels que définis au point 6.

⁽¹⁾ JO n° L 206 du 29. 7. 1978, p. 13.

⁽²⁾ JO n° L 144 du 30. 5. 1984, p. 1.

⁽³⁾ JO n° 196 du 16. 8. 1967, p. 1.

⁽⁴⁾ JO n° L 287 du 19. 10. 1990, p. 37.

⁽⁵⁾ La présente directive a été notifiée aux États membres le 26 juillet 1991.

⁽⁶⁾ JO n° L 155 du 22. 6. 1988, p. 2.

8. «Organismes nuisibles»

Les ennemis des végétaux ou des produits végétaux appartenant au règne animal ou végétal, ainsi que les virus, bactéries et mycoplasmes ou autres agents pathogènes.

9. «Animaux»

Les animaux appartenant à des espèces normalement nourries et détenues ou consommées par l'homme.

10. «Mise sur le marché»

Toute remise à titre onéreux ou gratuit autre que remise pour le stockage et expédition consécutive en dehors du territoire de la Communauté. L'importation d'un produit phytopharmaceutique dans le territoire de la Communauté est censée constituer une mise sur le marché au sens de la présente directive.

11. «Autorisation d'un produit phytopharmaceutique»

Acte administratif par lequel l'autorité compétente d'un État membre autorise, à la suite d'une demande déposée par un demandeur, la mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique sur son territoire ou une partie de celui-ci.

12. «Environnement»

L'eau, l'air, la terre, la faune et la flore sauvages, ainsi que toute interrelation entre ces divers éléments et toute relation existant entre eux et tout organisme vivant.

13. «Lutte intégrée»

L'application rationnelle d'une combinaison de mesures biologiques, biotechnologiques, chimiques, physiques, culturelles ou intéressant la sélection des végétaux dans laquelle l'emploi de produits chimiques phytopharmaceutiques est limité au strict nécessaire pour maintenir la présence des organismes nuisibles en dessous de seuil à partir duquel apparaissent des dommages ou une perte économiquement inacceptables.

Dispositions générales

Article 3

1. Les États membres prescrivent que les produits phytopharmaceutiques ne peuvent être mis sur le marché et utilisés sur leur territoire que lorsqu'ils ont autorisé le produit en cause, conformément aux dispositions de la présente directive, à moins que l'usage auquel ils sont destinés ne soit couvert par les dispositions de l'article 22.

2. Les États membres n'entravent pas, pour la raison qu'un produit phytopharmaceutique n'est pas autorisé pour être utilisé sur leur territoire, la production, le stockage et la circulation de produits phytopharmaceutiques destinés à être utilisés dans un autre État membre, dans la mesure où:

— le produit est autorisé dans un autre État membre,

— les conditions de contrôle prévues par l'État membre pour assurer le respect de la disposition du paragraphe 1 sont satisfaites.

3. Les États membres prescrivent que les produits phytopharmaceutiques doivent faire l'objet d'un usage approprié. Un usage approprié comporte le respect des conditions fixées conformément à l'article 4 et mentionnées sur l'étiquetage, l'application des principes des bonnes pratiques phytosanitaires ainsi que chaque fois que cela sera possible de ceux de la lutte intégrée.

4. Les États membres prescrivent que les substances actives ne peuvent être mises sur le marché que lorsque:

— ces substances sont classées, emballées et étiquetées conformément aux dispositions de la directive 67/548/CEE, et

— lorsqu'il s'agit d'une substance active pas encore sur le marché deux ans après la notification de la présente directive, un dossier a été transmis aux États membres et à la Commission, conformément à l'article 6, avec une déclaration que la substance active est destinée à un usage défini à l'article 2 point 1. La condition prévue au présent tiret ne s'applique pas aux substances actives destinées à une utilisation couverte par les dispositions de l'article 22.

Octroi, révision et retrait d'autorisations de produits phytopharmaceutiques

Article 4

1. Les États membres veillent à ce qu'un produit phytopharmaceutique soit autorisé uniquement:

a) si ses substances actives sont énumérées à l'annexe I et si les conditions fixées à ladite annexe sont remplies, et, en ce qui concerne les points b), c), d) et e) suivants, en application des principes uniformes énoncés à l'annexe VI;

b) s'il est établi, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques, et s'il apparaît lors de l'examen du dossier prévu à l'annexe III, que lors d'un usage conforme aux dispositions de l'article 3 paragraphe 3 et eu égard à toutes les conditions normales dans lesquelles il peut être utilisé et aux conséquences de son utilisation:

i) il est suffisamment efficace;

ii) il n'a aucun effet inacceptable sur les végétaux ou les produits végétaux;

iii) il ne provoque pas des souffrances et des douleurs inacceptables chez les vertébrés à combattre;

iv) il n'a pas d'effet nocif direct ou indirect sur la santé humaine ou animale (par exemple par l'intermédiaire de l'eau potable ou des aliments destinés à la consommation humaine ou animale) ou sur les eaux souterraines;

v) il n'a pas d'influence inacceptable sur l'environnement, compte tenu particulièrement des aspects suivants:

- son sort et sa dissémination dans l'environnement, notamment en ce qui concerne la contamination des eaux, y compris les eaux potables et les eaux souterraines,
 - son effet sur les espèces qui ne sont pas visées;
- c) si la nature et la quantité de ses substances actives et, le cas échéant, les impuretés et les autres composants significatifs du point de vue toxicologique et écotoxicologique peuvent être déterminés à l'aide de méthodes appropriées, harmonisées selon la procédure prévue à l'article 21 ou si ce n'est pas le cas, agréées par les autorités chargées de délivrer l'autorisation;
- d) si les résidus résultant des utilisations autorisées et significatifs du point de vue toxicologique ou environnemental peuvent être déterminés à l'aide de méthodes appropriées d'usage courant;
- e) si ses propriétés physico-chimiques ont été déterminées et jugées acceptables pour assurer une utilisation et un stockage adéquats du produit;
- f) si, pour les produits agricoles visés par l'autorisation, des teneurs maximales en résidus ont été déterminées provisoirement par l'État membre et notifiées à la Commission conformément à l'article 12; dans un délai de trois mois après ladite notification, la Commission examine l'acceptabilité des teneurs maximales provisoires déterminées par l'État membre et, selon la procédure prévue à l'article 19, établir des teneurs maximales provisoires au niveau communautaire, qui restent en vigueur jusqu'à l'adoption des teneurs maximales correspondantes, conformément à la procédure prévue à l'article 1^{er} paragraphe 1 deuxième alinéa de la directive 90/642/CEE ⁽¹⁾ et à l'article 11 de la directive 86/362/CEE ⁽²⁾, modifiée par la directive 88/298/CEE ⁽³⁾.

En particulier:

- i) les États membres ne peuvent pas interdire ou entraver l'introduction sur leur territoire de produits contenant des résidus de pesticides si la teneur en résidus n'excède pas les teneurs maximales provisoires établies conformément au premier alinéa;
 - ii) les États membres doivent assurer que les conditions d'approbation soient appliquées d'une manière telle que les teneurs maximales provisoires ne soient pas dépassées.
2. L'autorisation doit préciser les exigences relatives à la mise sur le marché et à l'utilisation du produit et tout au moins celles visant à assurer le respect des dispositions du paragraphe 1 point b).
3. Les États membres veillent à ce que le respect des exigences énumérées au paragraphe 1 points b) à f) soit assuré par des essais et des analyses officiels ou officiellement

reconnus, dans des conditions agricoles, phytosanitaires et environnementales appropriées à l'emploi du produit phytopharmaceutique en question et représentatives des conditions prévalant sur les lieux où le produit est destiné à être utilisé, sur le territoire de l'État membre concerné.

4. Sans préjudice des dispositions des paragraphes 5 et 6, ces autorisations ne sont accordées que pour une durée déterminée ne dépassant pas dix ans et fixée par les États membres; elles peuvent être renouvelées après qu'on aura vérifié que les conditions énumérées au paragraphe 1 sont toujours remplies. Le renouvellement peut être accordé pour la période dont les autorités compétentes des États membres ont besoin pour procéder à ces vérifications en cas de demande de renouvellement.

5. Les autorisations peuvent être réexaminées à tout moment si l'on a des raisons de croire que l'une des exigences énumérées au paragraphe 1 n'est plus respectée. Dans ce cas, les États membres peuvent demander au demandeur de l'autorisation ou à la partie à laquelle une extension du champ d'application a été accordée conformément à l'article 9 de fournir les informations supplémentaires requises pour ce réexamen. L'autorisation peut, s'il y a lieu, être maintenue pour la durée nécessaire pour procéder à un réexamen et pour fournir ces informations supplémentaires.

6. Sans préjudice des décisions déjà prises en application de l'article 10, une autorisation est annulée s'il ressort:

- a) que les conditions requises pour son obtention ne sont pas ou ne sont plus remplies;
- b) que des indications fausses ou fallacieuses ont été fournies au sujet des données sur la base desquelles elle a été accordée;

ou une autorisation est modifiée s'il ressort:

- c) que compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques et techniques le mode d'utilisation et les quantités mises en œuvre peuvent être modifiés.

Elle peut également être annulée ou modifiée à la demande de son détenteur, qui doit en indiquer les raisons; les modifications ne pourront être accordées que s'il est constaté que les exigences de l'article 4 paragraphe 1 continuent d'être respectées.

Lorsqu'un État membre retire une autorisation, il en informe immédiatement le détenteur de l'autorisation; en outre il peut accorder un délai pour supprimer, écouler et utiliser les stocks existants, dont la durée est en rapport avec la cause du retrait, sans préjudice du délai éventuellement prévu par une décision prise en vertu de la directive 79/117/CEE du Conseil, du 21 décembre 1978, concernant l'interdiction de mise sur le marché et d'utilisation des produits phytopharmaceutiques contenant certaines substances actives ⁽⁴⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 90/533/CEE ⁽⁵⁾, ou de l'article 6 paragraphe 1 ou de l'article 8 paragraphe 1 ou 2 de la présente directive.

⁽¹⁾ JO n° L 350 du 14. 12. 1990, p. 71.

⁽²⁾ JO n° L 221 du 7. 8. 1986, p. 37.

⁽³⁾ JO n° L 126 du 20. 5. 1988, p. 53.

⁽⁴⁾ JO n° L 33 du 8. 2. 1979, p. 36.

⁽⁵⁾ JO n° L 296 du 27. 10. 1990, p. 63.

Inscription des substances actives à l'annexe I

Article 5

1. Compte tenu de l'état des connaissances scientifiques et techniques, une substance active est inscrite à l'annexe I pour une période initiale ne pouvant excéder dix ans, s'il est permis d'escompter que les produits phytopharmaceutiques contenant cette substance active rempliront les conditions suivantes:

- a) leurs résidus consécutifs à une application conforme aux bonnes pratiques phytosanitaires n'ont pas d'effets nocifs sur la santé humaine ou animale ou sur les eaux souterraines ou d'influence inacceptable sur l'environnement et, dans la mesure où ils sont significatifs du point de vue toxicologique ou environnemental, peuvent être mesurés par des méthodes d'usage courant;
- b) leur utilisation consécutive à une application conforme aux bonnes pratiques phytosanitaires n'a pas d'effet nocif sur la santé humaine ou animale ou d'influence inacceptable sur l'environnement, conformément à l'article 4 paragraphe 1 point b) iv) et v).

2. Pour inclure une substance active à l'annexe I, il faut tenir compte tout particulièrement des éléments suivants:

- a) le cas échéant, d'une dose journalière admissible (DJA) pour l'homme;
- b) d'un niveau acceptable d'exposition de l'utilisateur, si nécessaire;
- c) le cas échéant, d'une estimation de son sort et de sa dissémination dans l'environnement, ainsi que de son incidence sur les espèces non ciblées.

3. Pour la première inscription d'une substance active qui n'était pas encore sur le marché deux ans après la notification de la présente directive, les exigences visées sont considérées comme étant respectées si on a constaté qu'elles l'étaient pour au moins une préparation contenant cette substance active.

4. L'inscription d'une substance active à l'annexe I peut être subordonnée à des exigences telles que:

- le degré de pureté minimal de la substance active,
- la teneur maximale en certaines impuretés et la nature de celles-ci,
- des restrictions résultant de l'évaluation des informations visées à l'article 6, compte tenu des conditions agricoles, phytosanitaires et environnementales, y compris climatiques, considérées,
- le type de préparation,
- le mode d'utilisation.

5. Sur demande, l'inscription d'une substance à l'annexe I peut être renouvelée une ou plusieurs fois pour des périodes n'excédant pas dix ans, cette inscription pouvant être révisée à tout moment s'il y a des raisons de penser que les critères

visés aux paragraphes 1 et 2 ne sont plus respectés. En cas de demande, à introduire suffisamment à l'avance et en tout cas au moins deux ans avant l'expiration de la période d'inscription, le renouvellement est accordé pour la durée nécessaire pour procéder à un réexamen et est accordé pour la durée nécessaire pour fournir les informations requises conformément à l'article 6 paragraphe 4.

Article 6

1. L'inscription d'une substance active à l'annexe I est décidée selon la procédure prévue à l'article 19.

Cette procédure est également appliquée pour décider:

- des conditions auxquelles cette inscription est éventuellement liée,
- des modifications à apporter au besoin à l'annexe I,
- de la suppression d'une substance active de l'annexe I s'il apparaît qu'elle ne satisfait plus aux exigences visées à l'article 5 paragraphes 1 et 2.

2. Un État membre qui reçoit une demande afin d'obtenir l'inclusion d'une substance active à l'annexe I, veille à ce qu'un dossier dont il suppose qu'il satisfait aux exigences de l'annexe II soit transmis sans délai excessif par l'intéressé aux autres États membres et à la Commission accompagné d'un dossier conforme à l'annexe III concernant au moins une préparation contenant cette substance active. La Commission saisit le comité phytosanitaire permanent, visé à l'article 19, de l'examen du dossier.

3. Sans préjudice du paragraphe 4, sur demande d'un État membre, et dans un délai de trois à six mois après la saisine du comité, visé à l'article 19, il est constaté, selon la procédure visée à l'article 20, si le dossier est présenté conformément aux exigences des annexes II et III.

4. S'il ressort de l'évaluation du dossier visé au paragraphe 2 que des informations complémentaires sont nécessaires, la Commission peut demander ces informations au demandeur. L'intéressé, ou son représentant mandaté, peut être invité par la Commission à lui présenter ses observations, notamment lorsqu'une décision défavorable est envisagée.

Ces dispositions s'appliquent également lorsque, après l'inscription d'une substance active à l'annexe I, se dégagent des faits qui mettent en cause la conformité de la substance active avec les exigences visées à l'article 5 paragraphes 1 et 2 ou si l'on envisage d'accorder le renouvellement conformément à l'article 5 paragraphe 5.

5. Les modalités concernant la présentation et l'instruction des demandes d'inscription à l'annexe I et l'instauration d'éventuelles conditions d'inscription ou leur modification sont arrêtées selon la procédure prévue à l'article 21.

Annexe 2- Tableaux des maladies professionnelles du régime agricole concernant les pesticides et des troubles neurologiques (source : INRS).

des troubles neurologiques (source : INRS).			
Pesticide	Troubles neurologiques	Délai de prise en charge	Travaux (liste indicative)
RA – Tableau 8			
Sulfure de carbone	Syndrome aigu neuro-digestif se manifestant par vomissements, gastralgies violentes, diarrhée, avec délire et céphalée intense. Troubles psychiques aigus avec confusion mentale, délire onirique. Troubles psychiques chroniques avec états dépressifs et impulsions morbides. Polynévrites et névrites, quel qu'en soit le degré avec troubles des réactions électriques (notamment chronaximétriques). Névrite optique.	Accidents aigus : 30 jours Intoxications subaiguës ou chroniques : 1 an	Manipulation et emploi de sulfure de carbone et de tout produit en contenant, notamment : - dans les travaux de traitement des sols et des cultures et de dégraissage du matériel agricole ; - dans les organismes de stockage de produits agricoles.
RA – Tableau 10			
Arsenic et ses composés minéraux	Neuropathie périphérique : - sensitivomotrice, douloureuse, distale, ascendante, - confirmée par un examen électrophysiologique, - ne s'aggravant plus au-delà du 3e mois après l'arrêt de l'exposition.	Intoxication subaiguë : 90 jours	Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux. Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.
RA – Tableau 11			
Organophosphorés et carbamates	Troubles nerveux : - céphalées, vertiges, confusion mentale, accompagnée de myosis.	3 jours	Manipulation de ces produits, notamment lors des traitements insecticides et fongicides
RA – Tableau 23			
Bromure de méthyle	Troubles encéphalo-médullaires, tremblements intentionnels, myoclonies, crises épileptiformes, ataxies, aphasie et dysarthrie, accès confusionnels, anxiété pantophobique, dépression mélancolique	7 jours	Manipulation et emploi du bromure de méthyle ou des produits en renfermant notamment : - utilisation comme agent insecticide, rodenticide ou nématicide ; - emploi pour le traitement des sols, dans les conditions fixées par l'arrêté du 25 janvier 1971.
	Troubles oculaires, amaurose ou amblyopie, diplopie.	7 jours	
	Troubles auriculaires, hyperacousie, vertiges et troubles labyrinthiques	7 jours	
	Accidents aigus (en dehors des cas considérés comme accidents du travail), crises épileptiques, coma	7 jours	
RA – Tableau 58			
Pesticides*	Maladie de Parkinson confirmée par un examen neurologique	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

*produits à usages agricoles et produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Annexe 3- Principaux tests cognitifs utilisés pour évaluer les performances cognitives en lien avec une exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques en milieu professionnel.

Test cognitif	Fonction cognitive mesurée	AENTB	NCTB	NES	NES 2	BARS	WAIS-III	WMS
Simple Reaction Time	Vitesse de traitement de l'information / temps de réaction	x	x	x	x	x		
Digit Span	Attention, mémoire à court-terme		x	x		x	x	x
Santa Ana	Vitesse motrice / coordination	x	x	x				
Digit Symbol	Vitesse de traitement de l'information / fonctions exécutives / visuo-moteur		x	x				
BVRT	Mémoire visuelle / à court terme		x	x				
Pursuit aiming	Vitesse motrice / coordination		x					
Grooved Pegboard/Purdue	Vitesse motrice / coordination							
Symbol Digit	Vitesse de traitement de l'information / fonctions exécutives / visuo-moteur	x			x	x	x	
Finger Tapping	Vitesse motrice / coordination	x			x	x		
Serial Digit Learning	Mémoire / apprentissage	x			x	x		
NES2 Vocabulary	Compréhension verbale	x			x	x		
WAIS Vocabulary	Compréhension verbale						x	
Match-to-Sample	Mémoire					x		
Continuous Performance	Attention soutenue					x		
Selective Attention	Attention soutenue					x		
Progressive Ratio	Vitesse motrice / coordination					x		
Information	Compréhension verbale						x	
Similarities	Compréhension verbale						x	
Block Design	Perception						x	
Verbal Paired Associates	Mémoire verbale immédiate et différée							x
Visual Reproduction	Mémoire visuelle							x
Information and orientation	Mémoire							x
Letter Number	Mémoire à court terme							x
Spatial span	Mémoire à court terme							x

AENTB : Adult Environmental Neurobehavioral, NCTB : Neurobehavioral Core Test Battery, BARS : Behavioral Assessment And Research System, NES : Neurobehavioral Assessment System, WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale, WMS : Wechsler Memory Scale.

Annexe 4- Etudes sur exposition aux pesticides et troubles cognitifs / psychologiques en fonction du sens de l'association, de sa significativité et du schéma d'études.

		Association négative		Association positive	
		Significative	Non significative	Non significative	Significative
Troubles cognitifs					
Pesticides					
Exposés uniquement				OPs : Korsak 1977, Metcalf 1969, Richter 1992	
Transversale				Calvert 1998 (sulfuryl fluoride et méthyl bromide), Kamel 2003	Abdel Rasoul 2008, Baldi 2001, Cole 1997, Eckerman 2007, Farahat 2003, Gomes 1998, Rohlman 2001, Rohlman 2007, van Wendel de Joode 2001 (DDT)
			OPs : Bayrami 2011, Maizlich (diazinon), Rodnitsky 1975,	OPs : Ames 1995, Fiedler 1997, London 1997, Otto 1990, Stephens 1995, Stephens 2004	OPs : Mackenzie-ross 2010, Misra 1994 (fenthion), Roldan-Tapia 2005 (+ carbamates), Rothlein 2006, Srivastava 2000 (quinalphos), Steenland 2000 (chlorpyrifos)
Transversale répétée			OPs : Salvi 2003	OPs : Daniell 1992	OPs : Bazylewicz-Walczak 1999
Cohorte			OPs : Albers 2004 (chlorpyrifos), Starks 2012	Bosma 2000	Baldi 2011
Intoxication aux pesticides					
Transversale				Kilburn 2004 (pyréthrinoides)	Reidy 1992
				OPs : Steenland 1994, Wesseling 2002 (+ carbamates)	OPs : Mittal 2011, Roldan-Tapia 2006 (+carbamates), Rosenstock 1991, Savage 1988
Cohorte				OPs : Delgado 2004	
Troubles psychologiques					
Pesticides					
Ecologique					Colt JS et al, Meyer 2010, Parron 1996
Transversale		Thomas 2003	OPs : Ames 1995, Bayrami 2011	Calvert 1998, Solomon 2007	Bowler 1994 (métam sodium), Cieselski 1994, Sanne 2004, van Wendel de Joode 2001 (DDT)
				OPs : Fiedler 1997	OPs : Bazylewicz-Walczak 1999, Keifer 1996 (+ pyréthrinoides), Levin 1976, Mackenzie-Ross 2010, Steenland 2000 (chlorpyrifos), Stephens 1995, Roldan-Tapia 2005 (+ carbamates) et 2006
Cas-Témoin				Mac Farlane 2011, Stallones 2006	Pickett 1998, van Wijngaarden 2003
Cohorte			Beard 2011	OPs : Stokes 1995	Beseler 2006, Kamel 2005
Intoxication aux pesticides					
Transversale					Delgado 2004, Kilburn 2004, Stallones 2002
					OPs : Rosenstock 1991, Wesseling 2002 (+ carbamates), Wesseling 2010 (+ carbamates)
Cas-Témoin					Steenland 1994
					OPs : Savage 1988
Cohorte					Beseler 2008a, Beseler 2008b

Annexe 5- Etudes sur exposition aux pesticides et maladies neuro-dégénératives en fonction du sens de l'association, de sa significativité et du schéma d'études.

		Association négative		Association positive	
		Significative	Non significative	Non significative	Significative
Maladie de Parkinson					
Pesticides					
Cas-témoin		Behari 2001, Chan 1998, Nuti 2004, Rocca 1996, Stern 1991, Tanner 1989, Tsui 1999, Wong 1991, Wright 2005		Brighina 2008, Chaturvedi 1995, Costello 2009 (maneb ou paraquat), Fall 1999, Falope 1992, Firestone 2005, Firestone 2010, Herishanu 2001, Hertzman 1994, Ho 1989, Jimenez-Jimenez 1992, Kirkey 2001, Koller 1990, Kuopio 1999, Mc Cann 1998, Morano 1994, Petersen 2008, Preux 2000, Rugbjerg 2011, Taylor 1999, Wechsler 1991, Werneck 1999, Zayed 1990, Zorzon 2002, Manthripragada 2010	Baldereschi et al. 2003, Baldi 2003, De Palma 1998, Dick 2007, Duzcan 2003, Elbaz 2009, Fong 2007, Frigerio 2006, Galanaud 2005, Golbe 1990, Gorell 2006, Hancock 2008, Hertzman 1990, Hubble 1993, Liou 1997, Nelson 2000, Park 2005, Sanyal 2010, Seidler 1996, Semchuk 1992, Tanner 2009, Tanner 2011, Vidal 2002, Vlajinac 2010, Wang 2011 (zineb, maneb et paraquat)
Cohorte		Engel 2001, Feldman 2011		Kamel 2006, Kenborg 2011, Petrovitch 2002	Ascherio 2006, Baldi 2003, Cho 2008, Tüschen 2000
Insecticides					
Cas-témoin		Behari 2001, Brighina 2008, Engel 2001, Firestone 2005, Hertzman 1994, Stern 1991		Dhillon 2008, Kamel 2001, Kuopio 1999 (DDT), Rugbjerg 2012, Weisskopf 2010 (dieldrine), Frigerio 2006, Fall 1999	Butterfield 1993, Elbaz 2009, Gorell 1998, Nelson 2000, Richardson 2009 (beta-HCH), Seidler 1996, Semchuk 1992, Tanner 2011 (roténone), Vlajinac 2010, Hancock 2008
Herbicides					
Cas-témoin	Behari 2001	Engel 2001, Stern 1991		Brighina 2008, Dhillon 2008 (paraquat), Elbaz 2009, Firestone 2005, Hertzman 1994, Kamel 2001 (paraquat), Kuopio 1999, Rugbjerg 2011, Taylor 1999, Vlajinac 2010, Wang 2012 (paraquat), Frigerio 2006	Butterfield 1993, Gorell 1998, Liou 1997, Nelson 2000, Seidler 1996, Semchuk 1992, Tanner 2011 (paraquat), Hancock 2008
Fongicides					
Cas-témoin	Kamel 2001	Brighina 2008, Engel 2001, Firestone 2005, Hertzman 1994		Butterfield 1993, Elbaz 2009, Gorell 1998, Rugbjerg 2011, Semchuk 1992, Vlajinac 2010, Wang 2011 (ziram)	
Maladie d'Alzheimer					
Cas-témoin		Gauthier 2001, French 1985, Park 2005		Canadian study of Health and Aging 1994, Gun 1997 (OPs)	
Cohorte				Tyas 2001	Baldi 2003, Hayden 2010
Sclérose Latérale Amyotrophique					
Ecologique					Govoni 2005
Cas-témoin				Chancellor 1993, Deapen 1986, Fang 2009 (insecticides), Gunnarsson 1992, Savettieri 1991	Bonvicini 2010, Furby 2010, Mc Guire 1997, Morahan 2006, Park 2005
Cohorte				Burns 2001 (2,4-D), Kamel 2012, Weisskopf 2009	

Annexe 6- Matrices culture-exposition portant sur l'exposition aux pesticides

Articles	Contexte	Entrées de la matrice	Paramètres	Type de sources	Index d'exposition	Validation	Utilisation de la matrice
Daures 1993	- Région de l'Hérault en France - Viticulture	- Périodes (<1958, 1958-1965, 1966-1970, 1971-1978, >1978) - Matière active ou produit - Formulation (poudre ou liquide) - Classes fonctionnelles (insecticide-acaricide, fongicide, herbicide).	- Probabilité - Quantité utilisée par hectare	- Utilisation (données quasi-individuelles : livres de compte détaillés)		Evaluation par des experts	
Dick 2010	- Ecosse - Population générale (Élevage, agriculture (cultures fourragères, céréales), entretien des lieux et équipements collectifs, aquaculture, usage domestique, forêts, jardinage...	- 81 tâches (ex : 'Hiver/Printemps Avoine Désherbage') regroupées dans 8 types d'activité (ex : 'jardinage') - Décennies (de 1945 à 2005) - 13 classes de pesticides *Insecticides : OC, OP, carbamates et autres *Herbicides : atrazine, diquat/paraquat, 2,4-D/mecorop *Fongicides : carbamates et autres	- Concentrations en pesticides des préparations appliquées - Probabilité - 2 scores d'intensité d'exposition : cutanée et respiratoire (échelle à 5 niveaux)	- Utilisation : données nationales (historique des cultures et pratiques agricoles, pesticides utilisés), questionnaires (tâches) - Expertise (identification des pesticides utilisés, expositions cutanées et respiratoires)			
London 1998	- Afrique du Sud - Vergers - OPs	- Tâches - Cultures	- Poids (en % des expositions les plus fortes) - Kg d'OP ou kg/DL50	- Expertise - Données relatives aux pratiques agricoles			London 1997 / London 1998 : Troubles neurologiques et OPs
Miligi 1993	- Italie - Principales cultures : orge, maïs, blé, fleurs, oliveraies, vergers, betterave sucrière, légumes et raisins - Petites exploitations (5 ha)	- 14 régions - 10 cultures - Période d'utilisation (à partir de 1950) - 440 matières actives ou formulations - Type de traitement (ex : traitement de sol) et cible	- Oui / Non	- Expertise - Utilisation (données par année et par région administrative, ou recueillies au niveau des exploitations / consultants professionnels) - Homologation		- Evaluation par des experts (Sensibilité : 79%, Spécificité : 55%)	
Monge 2005	- Costa Rica - Café, bananes, riz, haricots, maïs, pomme de terre, sucre de cannes, pastèques, melon, orange, ananas, plantes ornementales, tomates	- 26 pesticides - 14 cultures - 21 années - 14 régions	- Intensité : taux d'application de la matière active en L/ha	- Homologation - Recommandation - Utilisation (registres de prêts des banques agricoles) - Expertise	- Jours de forte exposition - Intensité d'exposition moyenne		
Nanni 1993	- Italie - Principalement arbres fruitiers et céréales (+ betterave sucrière, raisins, fraises, légumes et semences)	- Matières actives - Cibles - 10 cultures	- Période d'utilisation - Nombre de traitements par an - Quantité utilisée par hectare - Concentration dans les produits commerciaux - Probabilité	- Homologation - Recommandation - Utilisation (données agrégées à l'échelon national) - Expertise - Données agronomiques			<i>a priori et a posteriori</i> - Nanni 1996 : Leucémie lymphocytaire et lymphome non-H et pesticides

Articles	Contexte	Entrées de la matrice	Paramètres	Type de sources	Index d'exposition	Validation	Utilisation de la matrice
Van Drooge 2001	- Pays-bas - Application de pesticides - blé d'hiver, pommes de terre, betterave, horticulture, fruits, légumes, arbres ornementaux	- 18 cultures - 5 pesticides les plus utilisés - 3 groupes de pesticides (insecticides, fongicides, herbicides)	- Quantité appliquée - Produits - Surface traitée - Nombre moyen et maximum de traitements par exploitation	- Utilisation (à partir de questionnaires)			
Ward 2002	- 7 états des Etats-Unis - Principales cultures (grandes cultures, fruits, légumes, coton, betterave sucrière, élevage, vigne, houblon, arbres ornementaux) - Migrants	- Culture/tâche majeure - Année - Etat - Matière active - Classe fonctionnelle (herbicides, insecticides, fongicides, autres)	- Probabilité : surface traitée rapportée à la surface cultivée (5 niveaux) et indice de fiabilité (échelle de 1 à 4) - Années : 1 ^{re} , dernière, médiane - Durée médiane de la tâche (jours)	- Recommandation - Utilisation (questionnaires de l'étude pilote, enquêtes fédérales, registres et enquêtes des différents états, données des producteurs et des coopératives)	- Probabilité pondérée par le temps de travail - % de jours de travail potentiellement exposés (si $P \geq 33\%$)		
Wood 2002	- Colombie Britannique, Canada - Principaux contextes agricoles (élevage, culture : vergers, bates, horticulture)	- 45 Contextes agricoles - 8 régions - 6 intitulés d'emploi et 36 tâches - 290 expositions (agents chimiques, biologiques et physiques), dont 180 pesticides - Périodes (de 1950 à 1998) - Classes chimiques	- Niveau d'exposition (application, réentrée): - Oui/Non - Dose absorbée* (en mg/kg/j) - Niveau de danger = dose absorbée rapportée à la dose orale de référence (ou DJA): 3 niveaux - Prévalence : 3 classes - Fréquence d'utilisation* (j/an) * calculées à partir des caractéristiques liées à la matière active ou aux pratiques agricoles	- Recommandations - Expertise - Mesures de contamination (PHED) - Utilisation (rapports historiques, questionnaires) - Enquêtes environnementales	- Evaluation par 6 experts - Comparaison avec des données d'exposition de la littérature	- Band 2011 : Exposition aux pesticides et cancer de la prostate	
Young 2004	- Californie - Forte proportion de femme d'origine hispanique - Triazines - Raisins, agrumes, coton, maïs, amandes/noix, alfalfa, olives	- Culture - Comté - Années - Tâche - 3 matières actives : atrazine, cyanazine et simazine	- 3 poids (maximum, original et conservateur) attribués aux tâches (incluant des tâches de réentrée) - Poids par année/comté/culture sont exprimés en kg/ha	- Utilisation : données annuelles spécifiques de la culture et du comté en Californie depuis 1974 - Mesures de contamination (données californiennes)			

Annexe 7- Matrices emploi-exposition concernant l'exposition aux pesticides

Articles	Contexte	Entrées de la matrice	Paramètres	Sources	Index d'exposition	Validation	Utilisation de la matrice
Ambroise 2005	Exterminateurs de nuisibles municipaux	- 4 types de nuisance chimique : formaldéhyde, oxyde d'éthylène, insecticides, rodenticides - 4 types d'activité : applicateurs, stérilisateurs, contremaîtres et superviseurs	- Intensité (score de 0 à 9) - Fréquence (en % de temps de travail)		Probabilité x Fréquence x Durée		Expositions professionnelles et mortalité par cancer
Brouwer 2009	- Pays Bas - Population générale - Mise à jour de la MEE de Van Tongeren 2002 - De 1996 à 2006	- 353 intitulés d'emploi (SOC2000) - 10 groupes chimiques et 33 sous-groupes	- Probabilité (peu probable, possible, probable)	- Liste de substances : données de la littérature et données en ligne, rapports scientifiques (Institute for Environment and Health en GB, OMS) - Données de la littérature (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, European Union Risk Assessment Reports, registre national des pesticides de GB) = matériel de référence - Probabilités estimées par 3 experts			
Hepworth 2005	Population générale (JEM), UK	- Pesticides et solvants - 7192 emplois	- EPP (a) - Durée (h) de la tâche / fréquence par semaine (a) - Probabilité (peu probable, possible, probable) (b)	- Questionnaires détaillés (a), N=1495 - Expertise des calendriers professionnels (b)		Confrontation avec les résultats obtenus par l'expertise (sensibilité pour une exposition probable aux pesticides = 54 %, Spécificité = 99 %)	UK Adult Brain Tumour Study

Articles	Contexte	Entrées de la matrice	Paramètres	Sources	Index d'exposition	Validation	Utilisation de la matrice
Kauppinen 1998 (FINJEM)	- Finlande - Population générale	- Périodes calendaires : 1945-1954, 1960-1984 (période de référence pour les produits chimiques) , 1985-1994, 1995-1997) - 311 catégories professionnelles (classification finlandaise utilisée lors des recensements en 1970-1985) - 74 expositions physiques, chimiques (incluant les fongicides, les herbicides et les insecticides), microbiologiques, ergonomiques et psychologiques	Paramètres quantitatifs continus: - Nombre de sujets professionnellement exposés - Proportion d'exposés (%) - Niveau annuel moyen (ppm ou mg/m ³ pour les agents chimiques)	- Experts du Finnish Institute Occupational Health - Données d'enquêtes nationales - Mesurages et statistiques descriptives publiés			* Evaluation et surveillance du risque * Utilisation dans les études épidémiologiques basées sur des registres de population : - Santibanez 2011 : Expositions professionnelles et cancer de l'estomac - Bosch de Basca 2011 : Histoire professionnelle/ concentrations sériques d'OC/cancer pancréatique - Santibanez 2010 : Expositions professionnelles et cancer pancréatique - Tarvainen 2008 : Profession, exposition à des agents chimiques et cancer de la bouche et du Pharynx - Guo 2005 : Cancer du testicule, profession et exposition à des agents chimiques - Alguacil 2000 : Cancer du pancréas et expositions professionnelles
Kennedy 2000	- France - Population générale - Spécifique de l'asthme	- 22 groupes de polluants constitués selon le niveau de risque (niveau d'exposition, poids moléculaire...) - 423 emplois (ISCO-88)	Oui (forte probabilité)/Non	- International Standard Classification of Occupations - Histoires professionnelles des sujets		Expertise de la matrice	Étude Épidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA)
MEE suédoise	- Suède - Population générale - 1970	- 13 substances chimiques incluant "pesticides ou herbicides", "pesticides ou herbicides au pic d'exposition" (principalement des applicateurs) et arsenic - combinaisons emploi-industrie	- Probabilité : *Possible (10/66 % exposés à des niveaux supérieurs à 10 fois la valeur limite *Probable (> 66 % avec une telle exposition)	- 2 hygiénistes de travail - Mesurages anciens, contact avec les industries, syndicats, rapports industriels, papiers scientifiques et manuels/guides industriels			- Plato and Steineck 1993 : Expositions professionnelles et cancer de la vessie - Jaruhnolm 1996 : Expositions professionnelles et cancer - Feychting 2001 : Exposition professionnelle du père et cancer de l'enfant - Lope 2009 : Exposition à des produits chimiques et cancer de la thyroïde - Feldman 2011 : Exposition professionnelle et troubles parkinsoniens chez les hommes (cohorte)

Articles	Contexte	Entrées de la matrice	Paramètres	Sources	Index d'exposition	Validation	Utilisation de la matrice
Samanic 2008	Population générale, Pennsylvanie	- herbicides et insecticides - emploi, si agricole : contexte agricole, méthode d'application, tâche - décennie - EPP	- Probabilité (%) - Fréquence (nombre d'heures par semaine) - Intensité (quantité de pesticide reçue sur la peau ou les vêtements en mg/h)	- Revue des données de la littérature (500 papiers) par un technicien hygiéniste	- Exposition cumulée : intensité x fréquence x durée - Exposition moyenne par année	- Comparaison des expositions cumulées aux solvants obtenues à partir des calendriers professionnels de 20 sujets. Corrélation forte (coefficient de Spearman de 0,89). - Bonne reproductibilité intra et inter évaluateur	- Samanic 2008 : Exposition professionnelle aux pesticides et cancer du cerveau - Rocheleau 2011 : Exposition professionnelle aux pesticides de la mère et risque d'hypospadias dans la National Birth Defects Prevention Study - Dick 2007 : L'étude Geoparkinson
Sample 2004	- Ecosse, Italie, Suède, Roumanie - Population générale	- 60 intitulés d'emploi - solvants, pesticides, cuivre, manganèse, fer	- Intensité par voie d'exposition (respiratoire, cutanée et orale) : nulle, basse, moyenne, forte, en % des valeurs limites d'exposition professionnelle pour chaque groupe de substance	- Questionnaires - 5 hygiénistes du travail de GB	- Durée - Exposition cumulée en valeurs limites d'exposition professionnelles - (Intensité x fréquence x durée) - Intensité annuelle moyenne		
Van Tongeren 2002	- GB - Population générale - Exposition maternelle	- 348 intitulés d'emploi (OC80) - 7 catégories de perturbateurs endocriniens potentiels incluant les pesticides	- Probabilité (peu probable, possible, probable)	- Liste de substances : revue de la littérature et sites internet - 3 hygiénistes du travail			- Vrijheid 2003 : Exposition professionnelle de la mère à des produits chimiques potentiellement perturbateurs endocriniens et hypospadias - Pierik 2004 : Exposition professionnelle de la mère et du père à des produits chimiques potentiellement perturbateurs endocriniens et cryptorchidie et hypospadias - Burdorf 2011 : Exposition professionnelle de la mère et délai avant la grossesse, prématurité et poids de naissance - Giordano 2010 : Exposition professionnelle de la mère à des produits chimiques perturbateurs endocriniens et hypospadias

Annexe 8- Questionnaire à l'inclusion, PHYTONER, 1997-1998.



PHYTONER



IDENTIFICATION

10¹¹

1. Numéro d'identification patient

2. Numéro enquêteur

3. Date de la visite
j j m m année

4. Sexe 1: masculin, 2: féminin

5. Date de naissance
j j m m année

6. Département de naissance 99 = étranger

7. Commune de naissance ST BARBE DU TLELET

8. Nationalité FRANÇAISE

9. Commune de résidence CADAUJAC

10. Situation familiale actuelle (cocher la case correspondante)

marié	☒	concubinage	☐	veuf	☐
célibataire	☐	divorcé(e) ou séparé(e)	☐	autre	☐

11 Nombre d'enfants

12 Buvez-vous habituellement
(1 verre = 0,2 litre)

eau du réseau de distribution (robinet)	nb de litres/j	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="0"/>
eau embouteillée	nb de litres/j	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/>
eau du puits	nb de litres/j	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/>
vin	nb de litres/j	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/>
apéritif, digestif	nb de verres/semaine	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/>
bière	nb de verres/j	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/>

HISTOIRE PROFESSIONNELLE

13. Niveau d'étude le plus élevé atteint

2

cocher la case correspondante

pas de scolarité.....

enseignement primaire, menant au CEP

enseignement secondaire général, menant au brevet.....

enseignement secondaire technique, menant au CAP.....

enseignement secondaire long général, menant au BAC.....

enseignement secondaire long technique,.....
menant au Brevet de Technicien

X

14. Diplôme le plus élevé obtenu _____

0

15 L'histoire professionnelle est récapitulée dans le tableau ci-dessous:

1

Emploi	Métier	Activité	Année début	Année fin	Nom du château	Nom de l'entreprise	Commune
1	Soudeur		1968	1970	/	/	MAROC
2	Mécanicien	Mécanique auto	1970	1974	/	/	MAROC
3	Ouvrier agricole	- Tailleur - Conducteur	1974	1985	CHE CARBONNIER	HR PERRIN	LEOGNAN
4	Ouvrier agricole	- Mécanique tracteur	1985	1998	CHE CARBONNIER	HR PERRIN	LEOGNAN

16 a. Avez vous eu, au cours de ces emplois, à réaliser des opérations de préparation ou d'application des pesticides pour le traitement de la vigne

0 = non, 1= oui, 9= non précisé.....

1

16 b. Avez vous eu, au cours de ces emplois et si vous n'avez pas vous même eu à traiter, à réaliser d'autres travaux durant les périodes de traitement

0 = non, 1= oui, 9= non précisé.....

1

17 Avez-vous déjà été accidentellement intoxiqué par des pesticides?

0 = non, 1= oui, 9= non précisé.....

0

18 Avez-vous déjà fait procéder à la fumigation de votre habitation (traitements contre les termites, les capricornes,...)?

0 = non, 1= oui, 9= non précisé.....

0

**Si réponse " non " à la question 16, ignorer les questions 19 à 23.
Poursuivre le questionnaire en page 6 : questions de santé et tests neuropsychologiques**

19. Porter en tête de colonnes les numéros des emplois (question 15) pour lesquels le salarié signale une exposition aux pesticides

Numéro de l'emploi (voir question 15)	n°	n°	n°	n°	n°	n°
Année de début de l'emploi	1119141	1119111	1119111	1119111	1119111	1119111
Année de fin de l'emploi	1119151	1119111	1119111	1119111	1119111	1119111
Les vignes de l'exploitation étaient-elles hautes (= 1) basses (= 2) les deux (=3)	2					
Vous occupiez-vous e la préparation de la bouillie..... du traitement des vignes lui-même..... d'autres opérations en relation avec les traitements * : * réglage, réparation des pulvérisateurs, nettoyage des instruments, stockage ou destruction des emballages vides	1 1 1					
Utilisez-vous un tracteur intervigne (=1) enjambeur (=2) les deux (=3)	3					
Utilisez-vous un pulvérisateur monté sur tracteur (= 1), manuel (= 2), les deux (=3)	1					
Dans le cas d'un pulvérisateur sur tracteur, le réservoir est petit 400 l ou moins (=1) moyen 800 l ou moins (=2) grand plus de 800 l (=3)	1000 l 3					
Combien de jours de travail les traitements ont-ils représenté chaque année en moyenne nombre exact..... ou moins de 10 jours (=1), [10 à 14[jours (=2), plus de 14 jours (=3)	11161 3					

20 A l'occasion de la manipulation de produits phytosanitaires, vous est-il arrivé de ressentir les troubles suivants : 0 = non , 1 = oui , 9= non précisé

Fatigue.....
Sueur.....
Rougeur et picotements des yeux.....
Envie de vomir.....
Vision trouble.....
Autres:(à préciser).....

1
1
1
1
0
9
9

21. Avez-vous reçu une formation spécifique à l'emploi des pesticides?

0 = non, 1= oui, 9= non précisé.....

0

22. Au bout de combien d'années estimez-vous avoir acquis l'expérience pour une bonne pratique des traitements pesticides? (en années)

0	1
---	---

QUESTIONS DE SANTE

23. Avez-vous fumé au cours de votre vie (0 = non, 1= oui, 9= non précisé).

1

26. Si oui à la question 25, quelle est ou a été votre consommation de tabac (faire figurer les périodes par ordre chronologique)

De l'âge de ...	...à l'âge de	Nombre de cigarettes/jour
14 ans	46 ans	07
ans	ans	
ans	ans	
Actuellement		07

24. Avez-vous déjà eu une crise d'asthme? 0 = non, 1= oui, 9= non précisé

0

25 Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des douze derniers mois?

0 = non, 1= oui, 9= non précisé

0

26. Quels médicaments prenez-vous en ce moment, de façon quotidienne ou presque Indiquez ci-dessous le nom des spécialités ex : Lexomil, comprimés 6 mg : 1 cp tous les jours pendant 1 mois

1	
2	Non
3	
4	
5	

Annexe 9- Questionnaire du suivi à 4 ans, PHYTONER, 2001-2003.

Université Victor Segalen Bordeaux 2
Laboratoire Santé Travail Environnement

Mutualité Sociale Agricole de Gironde
13 rue Ferrère 33000 Bordeaux



IDENTIFICATION / HABITUDES DE VIE

1. Nom et Prénom _____

2. Numéro d'identification _____

3. Numéro enquêteur _____

4. Date du suivi à 4 ans _____ / _____ / _____

5. Commune de résidence actuelle _____

6. Y a-t-il eu un changement de situation familiale depuis le précédent entretien ? _____

(0-non, 1-oui)

Si oui

6a. lequel ? (1-mariage ou concubinage ; 2-veuvage ; 3-séparation ; 4-naissance) _____

6b. en quelle année ? _____

7. Fumez-vous actuellement (0-non ; 1-oui) _____

Si oui

7a. nombre moyen de cigarettes par jour _____

Si non

7b. avez-vous arrêté depuis le précédent entretien ? (0-non , 1-oui) _____

7c. dans ce cas, en quelle année ? _____

8. Buvez-vous habituellement _____ (Nombre de litres
1 verre = 0,2 litre)

eau du réseau de distribution (robinet) nb de litres/j _____

eau embouteillée nb de litres/j _____

eau du puits nb de litres/j _____

vin nb de litres/j _____

(Nombre de verres)

apéritif, digestif nb de verres/semaine _____

bière nb de verres/j _____

HISTOIRE PROFESSIONNELLE

9. Depuis le précédent entretien, avez-vous cessé votre activité professionnelle? ☐

(0-non ; 1-oui)

Si oui 9a. pour quel motif ? (1-retraite ; 2-chômage ; 3-maladie ; 4-autre) ☐

9b. à quelle date ? / /

10. Depuis le précédent entretien avez-vous changé d'activité professionnelle ☐

ou d'entreprise ? (0-non ; 1-oui)

Si oui, pouvez-vous préciser les changements intervenus Codage exposition ☐

	Métier <i>Ex ouvrier viticole</i>	Activité <i>Travaux de chai : étiquetage</i>	Année début	Année fin	Nom du château	Nom de l'entreprise	Commune
1							
2							
3							
4							
5							
6							

11. Avez vous réalisé des opérations de préparation ou d'application des pesticides pour le traitement de la vigne (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé)

11a. au cours d'un de vos emplois ? (même antérieur) ☐

11b. depuis le précédent entretien ? ☐

12. **Si oui** à la question 11

12a. à quelle date avez-vous réalisé (vous-même) le dernier traitement ?

/ /

12b. avec quel produit ? ☐

13. Avez vous réalisé des tâches au contact des végétaux notamment durant les périodes de traitement (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé)

13a. au cours d'un de vos emplois ? (même antérieur) ☐

13b. depuis le précédent entretien ? ☐

14. **Si oui** à la question 13

14a. à quelle date avez-vous réalisé ces tâches ? / /

14b. précisez les tâches réalisées au contact des végétaux ou à proximité de la culture ☐

..... ☐

15. Avez-vous déjà subi une intoxication par des pesticides ? ☐

(0-non ; 1-oui ; 9-non précisé)

Si oui 15a. Avec quel produit ? ☐

15b. En quelle année ?

15c. Avez-vous consulté un médecin ? (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé) ☐

15d. Avez-vous été hospitalisé ? (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé) ☐

16. Porter en tête de colonnes les numéros des emplois (question 10) pour lesquels le salarié signale une exposition aux pesticides

Au cours de cet emploi, (numéro de la question 10)	n°	n°	n°	n°	n°	n°
a/ Année de début de l'emploi Année de fin de l'emploi	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
b/ Les vignes de l'exploitation étaient-elles hautes (= 1) ; basses (= 2) ; les deux (= 3)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
c/ Les rangs de vignes de l'exploitation étaient-ils serrés (= 1) ; larges (= 2) ; les deux (= 3)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
d/ Vous occupiez-vous de la préparation de la bouillie du traitement des vignes lui-même d'autres opérations en relation avec les traitements <i>*réglage, réparation des pulvérisateurs, nettoyage des instruments, stockage ou destruction des emballages vides</i>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
e/ Utilisez-vous un tracteur intervigne (= 1) ; enjambeur (= 2) ; les deux (= 3)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
f/ Utilisez-vous un pulvérisateur monté sur tracteur ou traîné (= 1) ; manuel (= 2) ; les deux (= 3)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
g/ Dans le cas d'un pulvérisateur sur tracteur, le réservoir est petit 400 l ou moins (= 1) moyen 800 l ou moins (= 2) grand plus de 800 l (= 3)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
h/ Combien de jours de travail ont représenté les traitements chaque année en moyenne	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
i/ Utilisez-vous habituellement lors des traitements une combinaison imperméable des gants une cabine de tracteur fermée	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

17. Avez-vous manipulé de façon régulière des solvants au cours d'un ou plusieurs emplois ? (*essence, white spirit, peintures, etc*) (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé) ☐

Si oui 17a.pendant combien de mois ? ☐☐☐

18. Avez-vous manipulé de façon régulière du plomb au cours d'un ou plusieurs emplois ? (*soudure, décapage vieux métaux, peinture anti rouille, etc*) (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé) ☐

Si oui 18a.pendant combien de mois ? ☐☐☐

QUESTIONS DE SANTE

19. Etes vous suivi par un médecin pour une maladie (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé) ☐

Si oui

19a. pour quelle(s) maladie(s) (*code CIM10*)

..... ☐☐☐☐☐
 ☐☐☐☐☐
 ☐☐☐☐☐

20. Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous étiez asthmatique ? ☐
 (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé)

21. Un médecin vous a-t-il déjà dit que votre thyroïde était malade ? ☐
 (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé)

22. Dans votre famille, y-a-t-il eu des maladies graves (cancers, ...) ? ☐
 (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé)

Si oui 22a. lesquelles

Type de maladie	(Code CIM10)	Lien de parenté
.....	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	 ☐ ☐
.....	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	 ☐ ☐
.....	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	 ☐ ☐
.....	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	 ☐ ☐
.....	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	 ☐ ☐

23. Quels médicaments prenez-vous en ce moment, de façon quotidienne ou presque ☐
(ex : somnifères, laxatifs, etc) (0-non ; 1-oui ; 9-non précisé)

Si oui

23a. Indiquez ci-dessous le nom des spécialités

(ex : Lexomil, comprimés 6 mg : 1 comprimé tous jours pendant 1 mois)

.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

QUESTIONS COMPLEMENTAIRES

24. Si cela était nécessaire dans une phase ultérieure de l'étude, seriez-vous d'accord pour que nous réalisions

24a. un prélèvement d'urines ? (0-non, 1-oui, 9-non précisé) ☐

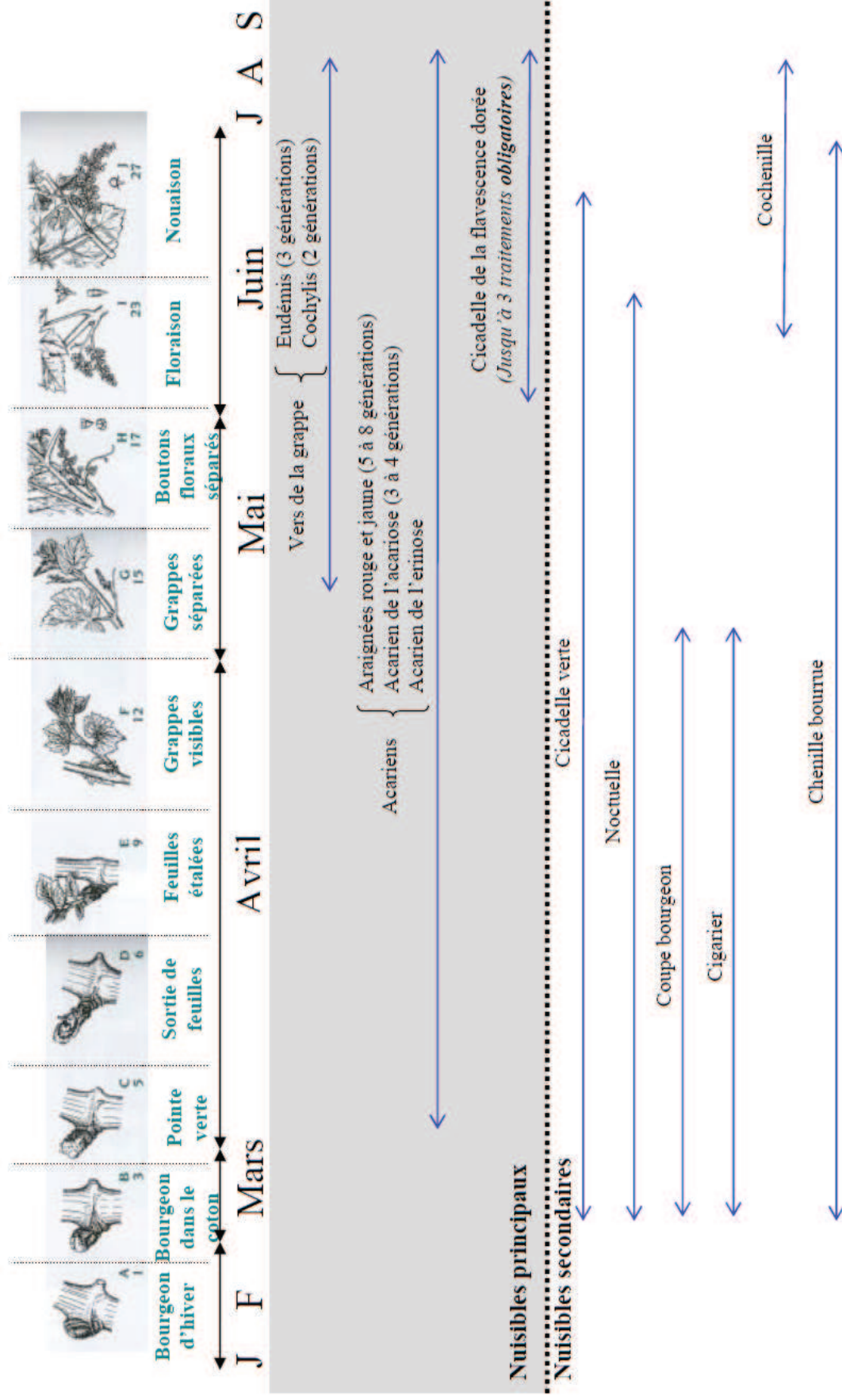
24b. un prélèvement de sang ? (0-non, 1-oui, 9-non précisé) ☐

25. Disposez-vous d'informations sur les produits phytosanitaires que vous avez ☐
utilisés au cours de votre vie professionnelle (calendriers de traitement, livres de
commandes des produits, ...) ? (0-non, 1-oui, 9-non précisé)

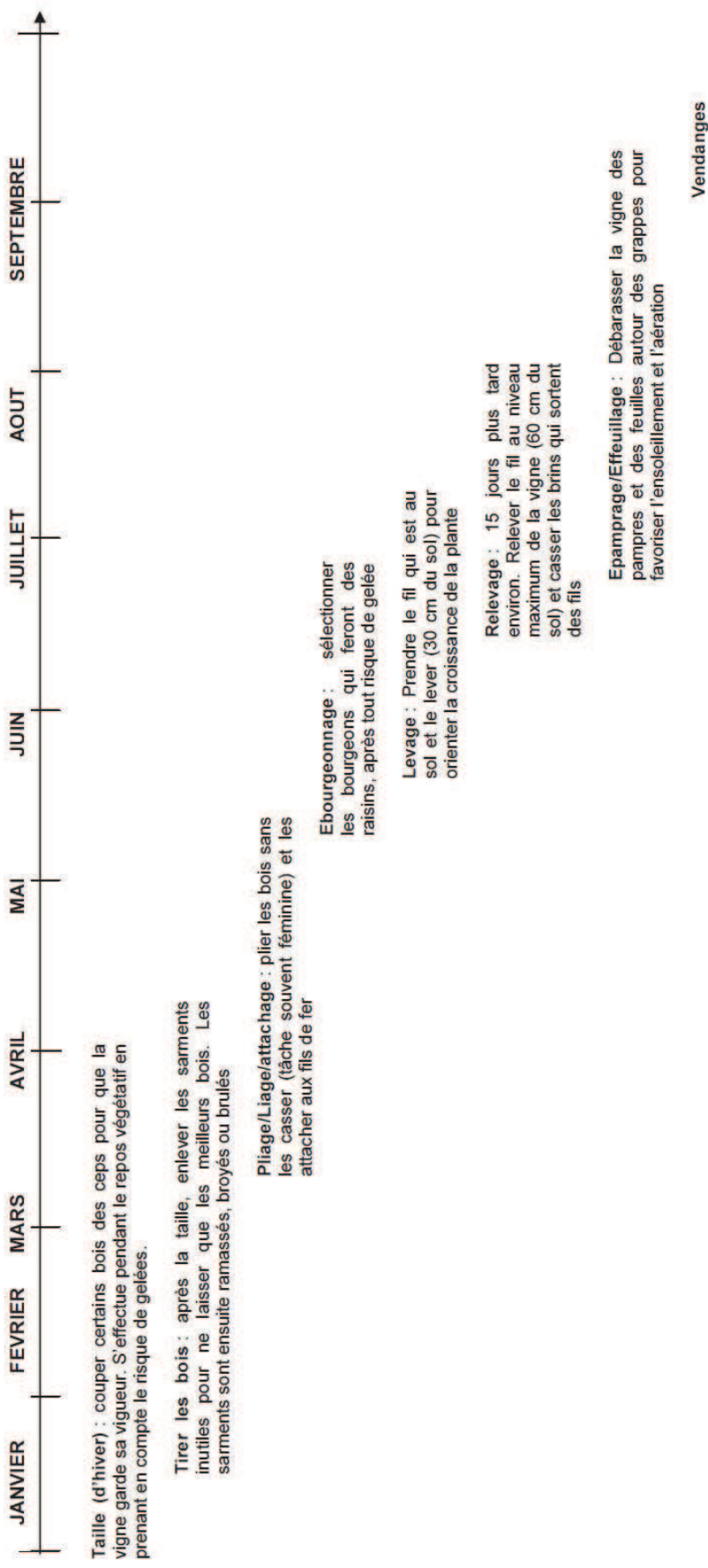
Si oui

25a. seriez-vous prêts à nous les communiquer ? (0-non, 1-oui, 9-non précisé) ☐

Annexe 10— Stades phénologiques et ravageurs de la vigne



Annexe 11- Principales opérations effectuées sur la vigne au cours d'une saison (en dehors des traitements) et couramment appelées les « petites façons »



Préparer les parcelles

- Mettre ou remplacer des piquets âimés, et les fils cassés (=carassonner), plantation de pieds manquants
- Travail du sol = labourer, chausser, déchausser, tirer les cavallions

Vendanges en vert :

sélectionner les grappes

Service de la Protection des Végétaux

0763-7683

Abonnement annuel : 150 F

56) 86.22.75 BULLETIN TECHNIQUE N° 13 - MERCREDI 21 MAI 1986

VITICULTURE

- * MILDIOU, BLACK-ROT, OIDIUM : PREVOIR UN PREMIER TRAITEMENT AVANT LE MARDI 27 MAI.
- * ACARIENS : SURVEILLER ET TRAITER SI NECESSAIRE.
- * VERS DE LA GRAPPE : PAS DE TRAITEMENT ENVISAGEABLE DANS L'IMMEDIATE
- * CONCOURS MTDIOU - BLACK-ROT.

ABORT CULTURE.

- * TAVELURES, ODIUM DU POMMIER : MAINTENIR UNE PROTECTION SOIGNEE.
 * MINEUSE CERGLEE : PREMIERES ECLOSIONS IMMINENTES.
 * CARPOCAPSE DES POMMES : DEBUT DU PREMIER VOL.
 * PSYLLES DU POIRIER : INTERVENIR SELON L'EVOLUTION.
 * CARPOCAPSE DES PRUNES : PREMIERES PONTES.

VITICULTURE

Les stades dominants s'échelonnent selon les situations et les cépages entre F (apparition des grappes rudimentaires) et G (grappes séparées). En zones précoces, le stade H (boutons floraux séparés) devrait être rapidement atteint.

MILIDIOU

Situation : Les pluies de cette seconde quinzaine de mai, accompagnées d'un net réchauffement devraient être à l'origine de quelques contaminations primaires dont les premiers foyers devraient être visibles à la fin de ce mois.

Préconisation : Une première intervention est à envisager avant le 27 mai Appliquée en fin d'incubation de ce premier cycle, elle permettra d'empêcher d'éventuelles contaminations secondaires.

Pour le choix du produit, se référer à la note "Lutte chimique contre le mildiou de la vigne" parue dans le bulletin n° 10 du 29 avril.

BLACK-ROT

Situation : Les premières sorties de taches de faible importance, consécutives aux pluies de la mi-mai devraient apparaître fin mai, début juin.

Préconisation : Pour éviter des repiquages, il est nécessaire, dans les vignobles sensibles à cette maladie, de choisir pour la lutte mildiou/oïdium une spécialité efficace contre le black-rot.

Conservez ce bulletin, il pourra y être fait référence au cours de cette campagne pour les produits à utiliser contre le black-rot ou l'oïdium de la vigne.

captafol (Nbreuses spécial.) (1)
flusilazole .. (OLYMP 10 EC) (2)
hexaconazole ... (ANVIL) (2)
mancozèbe ... (Nbreuses spécial.) (1)
manèbe (Nbreuses spécial.) (1)
métrame de zinc ... (POLYGRAM) (1)

1) Spécialités pouvant être utilisées également contre le mildiou
2) " " " " " "
" " " " " "
" " " " " "

contre l'oïdium

OIDIUM

Situation : Cette maladie, en nette régression au cours de ces deux dernières années, nécessite cependant une lutte suivie, notamment dans les cépages les plus sensibles (Cabernet-Sauvignon, Cabernet-Franc, Muscadelle, Sauvignon, Gros Manseng, etc.).

Préconisation : A l'approche de la floraison, période particulièrement réceptive au champignon, il est recommandé de profiter des traitements conseillés contre le mildiou et le black-rot pour assurer une protection sur l'ensemble des échelons de la chaîne de production. Les traitements doivent être effectués à 5 échelons avant d'atteindre ou dépasser 4 à 5 feuilles étalées. Choisir l'une des matières actives suivantes :

- soufre sublimé ou trituré .. (Nbreuses spécial.)
- soufre mouillable (Nbreuses spécial.)
- soufre-dichlorobutazol .. (FRILOU, GRAPOL, PANACH)
- dinocap (KARATHANE)
- fenarimol (RUBIGAN 4, RUBIFLO)
- flusilazazole (OLYMP 10 EC)
- flusilazazole (ANVTI.)
- myclobutanil .. (SYSTHANE 12 E)
- nuarimol (TRIMIDAL)
- penconazole (TOPAZE)
- triadimefon (BAYLETON 5)
- triadimérol (BAYTAN 5)
- triforine (DENARIN, SAPROU)

En présence d'une faible population d'acariens ne nécessitant pas une intervention acaricide, préférer le soufre pour ses actions secondaires freinatrices.

ARATIGNES ROIGES

Les éclosions d'oeufs d'hiver d'araignées rouges se situent à environ 80 %. Traiter si le seuil d'intervention est atteint (2 feuilles sur 3 habitées par une ou plusieurs formes mobiles).

ACARIOSE - ERINOSE

Situation : Des manifestations de ces minuscules acariens sont notées dans quelques parcelles. Les dégâts d'acarose (pousses rabougries, entre-nœuds courts, feuilles petites et frisées) pouvant être confondus avec d'autres affections, des échantillons peuvent nous être adressés en cas de doute (éviter les expéditions de fin de semaine).

Préconisation : En présence d'une forte infestation, procéder à une pulvérisation d'un des produits suivants :

- oxydemeton méthyl (ANTHONOX, METASYSTEMOX à 0,100 l/hl)
- vamidothion (KILVAL, SEPAPHID à 0,100 l/hl)
- formothion (ANTHIO FORT à 0,120 l/hl)
- monocrotophos (AZODRIN 20 à 0,100 l/hl).

On peut également utiliser un acaricide de printemps à condition de passer à un mouillage abondant touchant la face inférieure des feuilles.

VERS DE LA GRAPPE

Les premières captures, d'importance notable, ont été notées à partir du 10 mai. Quelques dépôts de ponte sont susceptibles d'être observés dès maintenant. Dependait il est encore trop tôt pour effectuer un traitement de première génération qui ne sera éventuellement envisagé qu'à l'apparition des premiers glomérules.

Annexe 13- Description des caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de leur participation au suivi, PHYTONER 1997/98 (N=918).

Caractéristiques	Non (N=304)		Oui (N=614)		p-Value
	n	%	n	%	
Moyennes d'âge (ans)	51,5		50,1		$< 10^{-3}$
Sexe					
Homme	253	83,2	486	79,2	0,14
Femme	51	16,8	128	20,8	
Niveau d'études					
Niveau inférieur	173	56,9	283	46,1	0,002
Certificat d'études	131	43,1	331	53,9	
Nationalité					
Française	261	85,9	534	87,0	0,64
Autre	43	14,1	80	13,0	
Statut tabagique					
Non fumeur	121	40,1	256	41,9	0,60
Fumeur (ancien ou actuel)	181	59,9	355	58,1	
Consommation d'alcool					
Nulle ou modérée	177	61,0	398	68,7	0,02
Excessive*	113	39,0	181	31,3	
Consommation de psychotropes					
Non	278	91,4	566	92,2	0,70
Oui	26	8,6	48	7,8	
Symptômes dépressifs					
Non	257	94,5	565	94,3	0,92
Oui	15	5,5	34	5,7	
Intoxication aux pesticides					
Non	270	91,8	551	89,9	0,35
Oui	24	8,2	62	10,1	
Exposition aux pesticides					
Non	66	22,2	171	27,9	0,07
Oui	232	77,8	443	72,1	

*Consommation supérieure à 21 verres par semaines pour les hommes et 14 verres par semaine pour les femmes.

Annexe 14- Liste des matières actives organophosphorées utilisées sur culture en France selon les sources de PESTIMAT, 1950-2006

Matière active	Numéro CAS	Groupe chimique	Mode d'action				Source		Cultures			Vigne		
			Ministère	IP	AA	AMM	Retrait	Non utilisé						
Acephate	30560-19-1	phosphoramidothioate	I	NT	x	x	poirier, pommier, tomate, vigne	1973	1989					
Azinphos-éthyl	2642-71-9	organodithiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, poirier, pommier, tomate, vigne	1959	1996					
Azinphos-méthyl/Gusathion	86-50-0	organodithiophosphate	I	x	x	x	vigne	1959	2008					
Bromophos	2104-96-3	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, colza, pommier, poirier, tomate, vigne	1967	2003					
Carbophénouthion / trithion	786-19-6	organodithiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, pommier, poirier, vigne, tomate	1962	1990					
Chlorfenvinphos	470-90-6	organophosphate	I	NT	x	x	colza, maïs; AA : blé, colza, maïs, orge, tournesol, vigne							
Chlormephos	24934-91-6	organothiophosphate	I	x	x	x	tournesol, maïs					x		
Chlorpyrifos (-éthyl)	2921-88-2	organothiophosphate	I	x	x	x	maïs, blé, orge, tournesol, vigne, pommier, poirier	1979						
Chlorpyrifos-méthyl	5598-13-0	organothiophosphate	I	x	x	x	vigne	1979						
Chlorthion	500-28-7	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, vigne	1960	1963					
Chlorthiophos / celathion	60238-56-4	organothiophosphate	I	x	x	x	maïs, tournesol					x		
Déméton (déméton-O et déméton-S)	8065-48-3	organothiophosphate	I	NT	NT	x	pommier, vigne	?	?					
Déméton O-méthyl / déméton méthyl i	867-27-6	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	?	?					
Déméton O-méthyl sulfone	25476-48-6	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	?	?					
Déméton S-méthyl / déméton méthyl	919-86-8	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, vigne, pommier, poirier, colza, tournesol	?	?					
Déméton S-méthyl sulfone	17040-19-6	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1956	1996					

Matière active	Numéro CAS	Groupe chimique	Mode d'action	Source				Vigne		
				Ministère	IP	AA	Cultures	AMM	Retrait	Non utilisé
Dialiphos / dialifor	10311-84-9	organodithiophosphate	I	NT	x	x	blé, orge, colza, vigne, pommier, poirier	1969	1999	
Diazinon / Basudine (+ oléodiazinon)	333-41-5	organothiophosphate	I	x	x	x	blé, maïs, orge, vigne, poirier, pommier	1956	2008	
Dichlorvos / DDVP	62-73-7	organophosphate	I	x	x	x	blé, maïs, orge, vigne, tomate, poirier	1972	2008	
Diéthion / éthion	563-12-2	organodithiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, vigne, poirier, pommier, tomate	1960	2003	
Dimefox	115-26-4	phosphorodiamide	I	NT	NT	x	colza, tournesol			x
Diméthoate	60-51-5	organodithiophosphate	I	x	x	x	blé, maïs, orge, poirier, pommier, tomate, vigne	1960	...	
Dioxathion	78-34-2	organodithiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1959	1996	
Ditalimfos (plondrel)	5131-24-8		F	NT	x	x	blé, orge, pommier, poirier			x
Endothion	2778-04-3	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, orge, maïs	1958	1960	
EPN	2104-64-5	phosphonothioate	I	NT	x	x		1956	1970	
Ethoprophos / éthoprop	13194-48-4	organothiophosphate	I	NT	x	x	tomate, maïs, tournesol			x
Etrimfos	38260-54-7	organothiophosphate	I	NT	NT	x	maïs, vigne			
Fénitrothion	122-14-5	organothiophosphate	I	x	x	x	vigne	1968	2008	
Fenthion / mercaptophos	55-38-9	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, colza, orge, tournesol, pommier, poirier, tomates			x
Fonofos	944-22-9	phosphonothioate	I	NT	x	x	blé, orge, maïs, tournesol			x
Formothion	2540-82-1	organodithiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1963	2003	
Heptenophos	23560-59-0	organophosphate	I	NT	x	x	blé, orge, pommier, poirier			x
Iodofenphos / jodfenphos	18181-70-9	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge			x
Isochlorthion / dicapthion	2463-84-5	organothiophosphate	I	NT	x	x	céréales, maïs, vigne, pommiers	1960	1961	
Isofenphos (Fr : isophenphos)	25311-71-1	phosphoramidothioate	I	NT	x	x	colza, maïs, tournesol			x

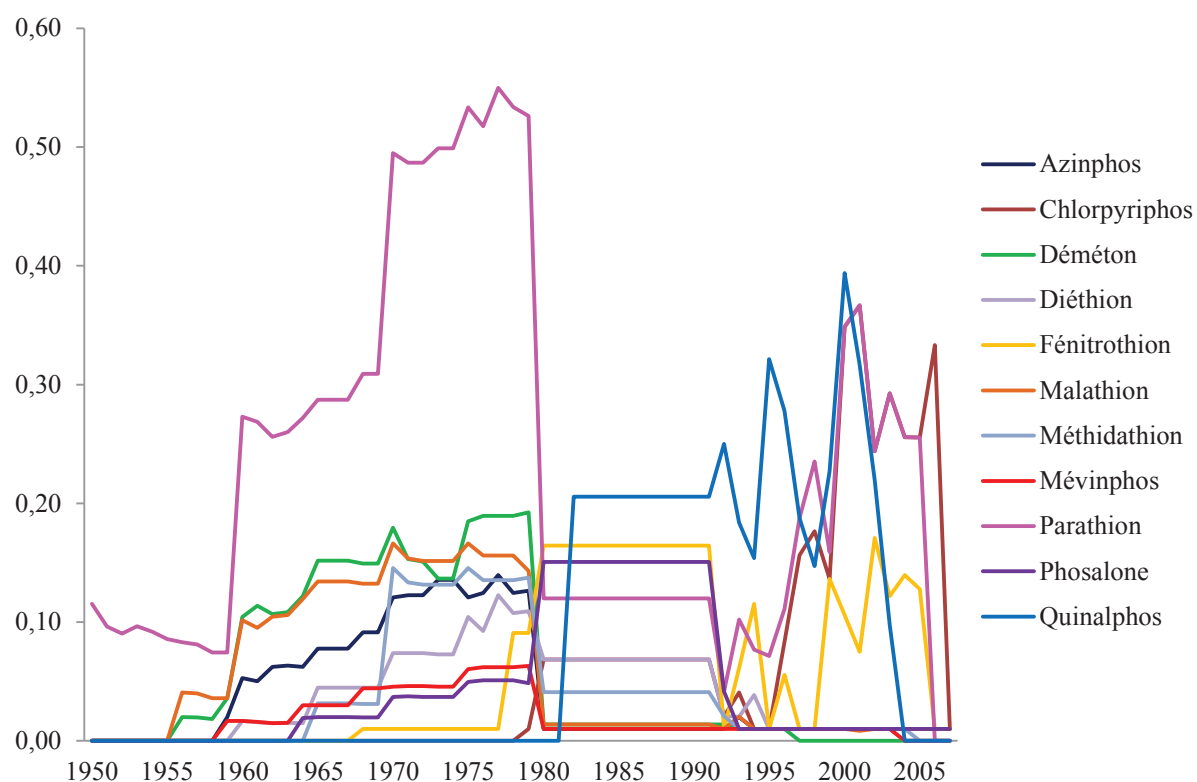
Matière active	Numéro CAS	Groupe chimique	Mode d'action	Source				Vigne		
				Ministère	IP	AA	Cultures	AMM	Retrait	Non utilisé
Malathion (-oléomalathion)	121-75-5	organodithiophosphate	I	x	x	x	vigne	1956	2008	
Menazon / azidithion	78-57-9	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, poirier, pommier			x
Methamidophos	10265-92-6	phosphoramidothioate	I	x	x	x	vigne	1968	1997	
Méthidathion / médathion	950-37-8	organodithiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1965	2004	
Mévinphos / phosdrin	7786-34-7	organophosphate	I	NT	x	x	vigne	1959	2003	
Monocrotophos	6923-22-4	organophosphate	I	NT	x	x	vigne	1969	1997	
Morphothion	144-41-2	organodithiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1960	1969	
Naled	300-76-5	organophosphate	I	x	x	x	colza, tournesol, poirier, pommier, vigne, blé, maïs, orge, pommier, poirier, tomate			
Nichlorphos / phosnichlor	5826-76-6		I	NT	x	x	poirier, pommier, colza, tournesol, céréales, maïs			x
Ométhoate	1113-02-6	organophosphate	I	NT	x	x	blé, orge, pommier, poirier, vigne	1969	2003	
Oxydéméton-méthyl / demeton S methyl sulfoxide	301-12-2	organothiophosphate	I	x	x	x	vigne	1956	2008	
Parathion(-éthyl) (+oléoparations)	56-38-2	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	<1950	2003	
Parathion-méthyl	298-00-0	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	?	2044	
Phenkaption	2275-14-1	organodithiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1960	1973	
Phorate	298-02-2	organothiophosphate	I	NT	x	x	colza, maïs, tournesol			x
Phosalone	2310-17-0	organodithiophosphate	I	x	x	x	vigne	1964	2008	
Phosmet / imidithion	732-11-6	organothiophosphate	I	x	x	x	colza, tournesol, poirier, pommier			x
Phosphamidon	13171-21-6	organophosphate	I	NT	x	x	vigne	1959	1962	

Matière active	Numéro CAS	Groupe chimique	Mode d'action	Source			Vigne		
				Ministère	IP	AA	Cultures	AMM	Retrait
Phoxim/phoxime	14816-18-3	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge		
Pirimiphos-éthyl	23505-41-1	organothiophosphate	I	NT	NT	?	céréales		x
Pirimiphos-méthyl	29232-93-7	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, maïs, orge, tomate, maïs		x
Profenofos (Fr : profenophos)	41198-08-7	organothiophosphate	I	NT	x	x	maïs		x
Prothoate / triméthoate	2275-18-5	organodithiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1960	1991
Pyrazophos	13457-18-6	organothiophosphate	F	NT	x	x	blé, colza, maïs, orge, pommier, poirier, tomate		x
Pyridaphenthion	119-12-0	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1990	2003
Quinalphos	13593-03-8	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1982	2003
Sulfotep	3689-24-51	organothiophosphate	I	NT	x	x	colza, tournesol, tomate		x
TEPP (Tetraethyl pyrophosphate)	107-49-3	organophosphate	I	NT	NT	x	colza, tournesol		x
Terbufos	13071-79-9	organothiophosphate	I	NT	x	x	colza, maïs, tournesol		x
Tetrachlorvinphos	22248-79-9	organophosphate	I	NT	x	x	vigne	1974	1984
Thiometon	640-15-3	organothiophosphate	I	NT	x	x	blé, colza, orge, poirier, pommier et tournesol		x
Tolclofos-méthyl / toclofos-méthyl	57018-04-9		F	NT	NT	NT	Pomme de terre		
Triazophos	24017-47-8	organothiophosphate	I	NT	x	x	maïs		x
Trichlorfon / dipterex	52-68-6	phosphonate	I	NT	x	x	vigne	1957	1996
Trichloronate	327-98-0	phosphonothioate	I	NT	NT	x	blé, colza, maïs, tournesol, orge		x
Vamidothion	2275-23-2	organothiophosphate	I	NT	x	x	vigne	1963	1990

Annexe 15- Matières actives organophosphorées homologuées en vigne à partir de 1950 – regroupement des matières actives sous des entités communes, PESTIMAT.

Matières actives	N° CAS	Entité
acéphate	30560-19-1	acéphate
azinphos-éthyl / gusathion A	2642-71-9	azinphos
azinphos-méthyl / gusathion	86-50-0	
bromophos / bromophos méthyl	2104-96-3	bromophos
carbophenothion/trithion	786-19-6	carbophenothion
chlorfenvinphos	470-90-6	chlorfenvinphos
chlorpyriphos / chlorpyriphos éthyl	2921-88-2	chlorpyriphos
chlorpyriphos méthyl	5598-13-0	
chlorthion	500-28-7	chlorthion
isochlorthion / dicapthion	2463-84-5	
déméton (déméton-O et déméton-S)	8065-48-3	déméton
déméton S-méthyl / déméton méthyl	919-86-8	
déméton O-méthyl / déméton méthyl i	867-27-6	
déméton S-méthyl sulfone	17040-19-6	
déméton O-méthyl sulfone	25476-48-6	
oxydéméton méthyl / déméton S-méthyl sulfoxide	301-12-2	
dialifor / dialiphos	10311-84-9	dialiphos
diazinon / basudine (+ oléodiazinon)	333-41-5	diazinon
dichlorvos / DDVP	62-73-7	dichlorvos
diéthion / éthion	563-12-2	diéthion
diméthoate	60-51-5	diméthoate
dioxathion	78-34-2	dioxathion
endothion	2778-04-3	endothion
etrimphos	38260-54-7	etrimphos
EPN	2104-64-5	EPN
fenitrothion	122-14-5	fenitrothion
formothion	2540-82-1	formothion
malathion (+ oléomalathion)	121-75-5	malathion
méthamidophos	10265-92-6	méthamidophos
méthidathion / médathion	950-37-8	méthidathion
mévinphos / phosdrine	7786-34-7	mévinphos
monocrotophos	6923-22-4	monocrotophos
morphothion	144-41-2	morphothion
naled	300-76-5	naled
omethoate	1113-02-6	omethoate
parathion / parathion éthyl (+ oléoparathion)	56-38-2	parathion
parathion methyl	298-00-0	
phenkapton	2275-14-1	phenkapton
phosalone	2310-17-0	phosalone
phosphamidon	13171-21-6	phosphamidon
phoxime	14816-18-3	phoxime
prothoate / trimethoate	2275-18-5	prothoate
pyridaphenthion	119-12-0	pyridaphenthion
quinalphos	13593-03-8	quinalphos
tetrachlorvinphos	22248-79-9	tetrachlorvinphos
trichlorfon / dipterox	52-68-6	trichlorfon
vamidothion	2275-23-2	vamidothion

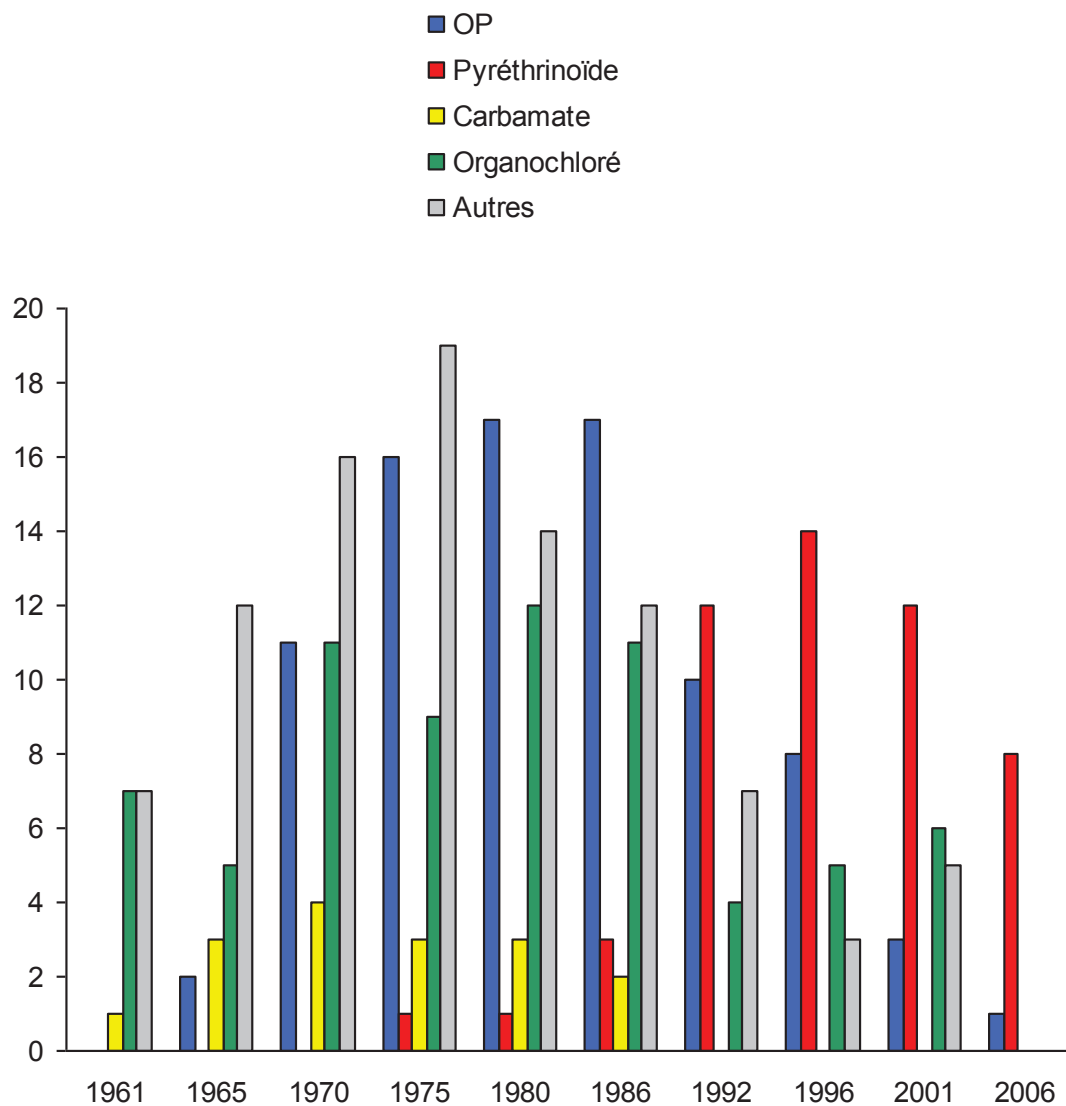
Annexe 16- Représentation des probabilités annuelles d'utilisation de 11 matières actives organophosphorées entre 1950 et 2005, PESTIMAT.



La forme des courbes représentant les probabilités d'utilisation de la matière active en fonction des années s'expliquent de la manière suivante :

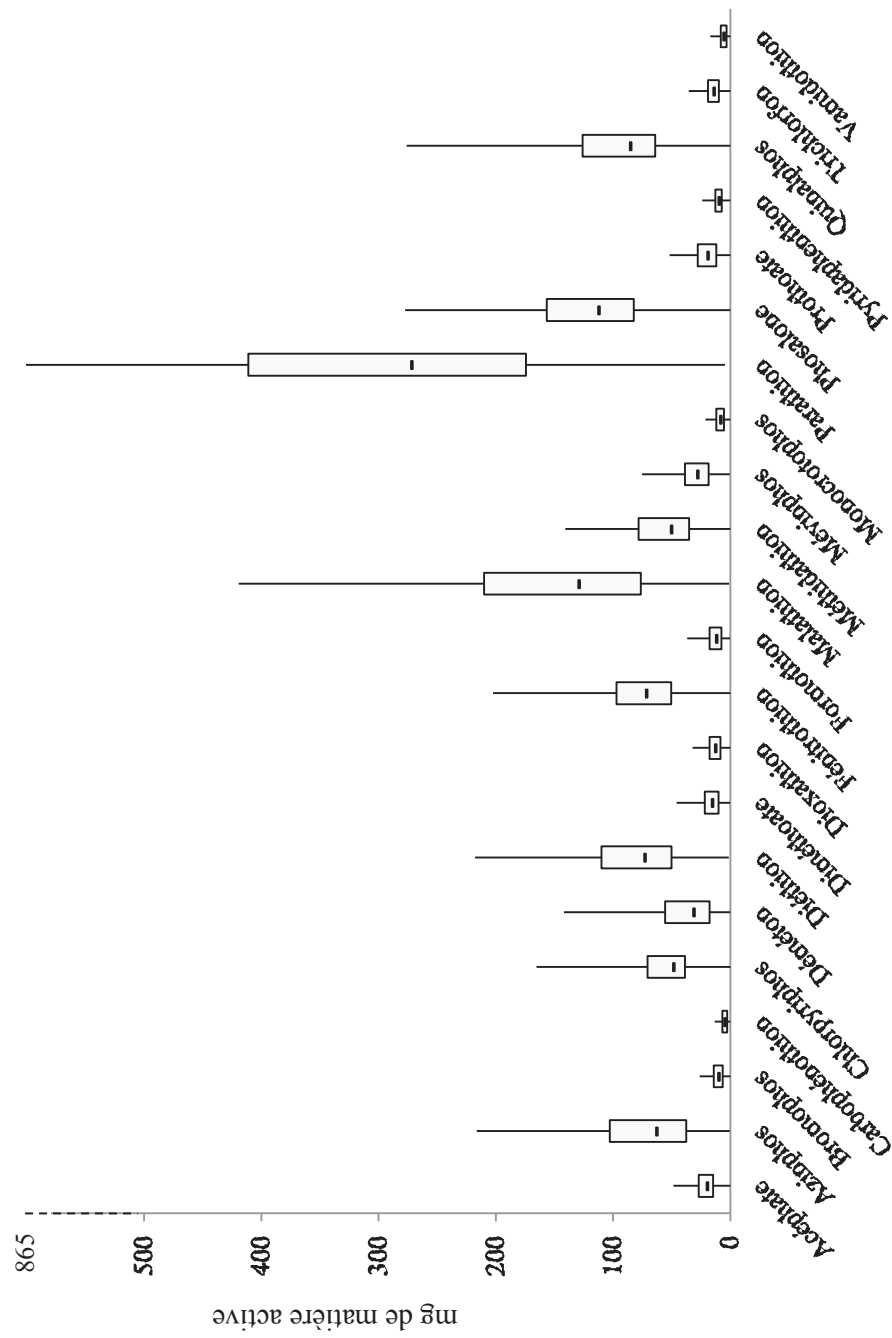
- Les « marches d'escalier » de la courbe du parathion avant 1980 sont dues au phénomène de sollicitation de la mémoire par dizaines d'années dans les questionnaires années anciennes.
- Les paliers visibles entre 1980 et 1992 correspondent aux nombres moyens de citations rassemblées sur la période.

Annexe 17- Nombre de produits pesticides référencés par année pour l'usage vigne dans lesquels un organophosphoré est associé à une matière active d'une autre famille chimique de pesticides.



Source : Index Phytosanitaires

Annexe 18- Distribution des scores d'exposition cumulée aux 22 matières actives organophosphorées les plus utilisées chez les sujets de PHYTONER exposés lors des traitements ou des réentrées entre 1952 et 2003, PHYTONER 1997-2003 (N=430)



Annexe 19- Corrélations entre les scores d'exposition cumulée aux 11 organophosphorés sélectionnés, PHYTONER 1997-2003.

	azinphos (N=430)	chlorpyrifos (N=396)	déméton (N=429)	diéthion (N=430)	fénitrothion (N=422)	malathion (N=430)	méthidathion (N=426)	mévinphos (N=430)	parathion (N=430)	phosalone (N=427)	quinalphos (N=388)
azinphos	1	0,60	0,98	0,90	0,75	0,98	0,95	0,95	0,98	0,82	0,65
chlorpyrifos	0,60	1	0,56	0,84	0,92	0,54	0,72	0,62	0,71	0,86	0,96
déméton	0,98	0,56	1	0,86	0,70	0,96	0,90	0,89	0,95	0,76	0,62
diéthion	0,90	0,84	0,86	1	0,96	0,84	0,97	0,90	0,93	0,98	0,89
fénitrothion	0,75	0,92	0,70	0,96	1	0,68	0,87	0,78	0,82	0,98	0,96
malathion	0,98	0,54	0,96	0,84	0,68	1	0,90	0,96	0,97	0,76	0,58
méthidathion	0,95	0,72	0,90	0,97	0,87	0,90	1	0,94	0,95	0,93	0,76
mévinphos	0,95	0,62	0,89	0,90	0,78	0,96	0,94	1	0,97	0,86	0,65
parathion	0,98	0,71	0,95	0,93	0,82	0,97	0,95	0,97	1	0,87	0,74
phosalone	0,82	0,86	0,76	0,98	0,98	0,76	0,93	0,86	0,87	1	0,91
quinalphos	0,65	0,96	0,62	0,89	0,96	0,58	0,76	0,65	0,74	0,91	1

Annexe 20- Distributions des scores de performances au suivi et des différences entre les scores à l'inclusion et au suivi, et valeurs seuils, PHYTONER 1997-2003 (N=625).

Distribution des performances cognitive des sujets au suivi et valeurs seuils.

Tests	N	Valeurs seuils*	P25	P50	P75
MMSE	624	≤ 24	24	26,5	28
BVRT	614	≤ 9	10	12	13
ST	562	≤ 47	47	49	50
WPAT (score total)	609	≤ 15	20	30	45
TMT A (temps)	609	≥ 71	38	48	63

* 25^{ème} percentile de la distribution des scores à l'inclusion pour tous les tests sauf le TMT A pour lequel il s'agit du 75^{ème} percentile du temps enregistré.

Distribution des différences de performances cognitives des sujets entre l'inclusion et le suivi et valeurs seuils.

Tests	N	Valeurs seuils**	P25	P50	P75
MMSE	619	≥ 2	-1	0	2
BVRT	608	≥ 1	-2	0	1
ST	553	≥ 1	-1	0	1
WPAT (score total)	591	≥ 10	-10	0	10
TMT A (temps)	601	≤ -7	-7	2	13

** 75^{ème} percentile de la différence de la distribution entre inclusion et suivi (inclusion - suivi) pour tous les tests sauf le TMT A (25^{ème} percentile)

Annexe 21- Etudes épidémiologiques sur le lien entre performances cognitives et exposition professionnelle à des doses modérées de pesticides chez l'adulte : population d'étude et résultats.

Etude	Pays	Schéma d'étude	Exposés	Non exposés	Tiers facteurs	Tests cognitifs	Facultés affectées
Albers 2004	US, Michigan	Cohorte (suivi : 1 an)	53 travailleurs d'une industrie de production de chlorpyrifos	60 travailleurs en industrie chimique sans exposition professionnelle à des neurotoxiques		MMSE	Aucune
Ames 1995	US, Californie	Transversale	45 sujets avec antécédent d'inhibition modérée des cholinestérases	90 sujets sans antécédent d'inhibition des cholinestérases	Age, niveau d'études, langue, sexe : pas de femmes	NES	Aucune
Bayrami 2011	Iran	Transversale	40 agriculteurs	40 travailleurs non agricoles	Age et niveau d'études, sexe : pas de femmes	MMSE	Non
Bazylewicz 1999	Pologne	Transversale	26 employées dans la production des entreprises horticoles	25 employées administratives ou de la restauration des entreprises horticoles	Age, niveau d'études, lieu de résidence, sexe : que des femmes	NCTB	Temps de réaction, vitesse motrice (Pursuit aiming)
Bosma 2000	Pays-Bas	Cohorte (suivi : 3 ans)	774 sujets (population générale)	17 sujets	Age, sexe, niveau d'études (et délai depuis l'inclusion)	Tests individuels	Oui (facultés non précisées)
Cole 1997	Equateur	Transversale	144 travailleurs agricoles (23 consommateurs / 28 exposés indirectement / 123 applicateurs)	72 ruraux non travailleurs agricoles	Age, sexe, niveau d'études	NCTB	Attention (Digit span), perception (Block Design), mémoire (BVRT) et vitesse motrice (Santa ana)
Daniell 1992	US, Washington	Transversale répétée	49 applicateurs de pesticides	40 employés dans les abattoirs de bovins	Age, niveau d'études, préférence linguistique, ethnie et consommation d'alcool, sexe : pas de femmes	NES	Aucune
Faharat 2003	Egypte	Transversale	52 travailleurs agricoles impliqués dans l'application des pesticides	50 employés de bureau travaillant près des champs de coton	Age, niveau d'études, sexe : pas de femmes	WAIS	Compréhension verbale (similitudes), Vitesse de traitement de l'information (Digit symbol, TMT A et B), mémoire de travail (Digit span et BVRT)
Fiedler 1997	US, New Jersey	Transversale	57 applicateurs de pesticides en arboriculture	42 producteurs de myrtilles et canneberges / 20 employés de petites entreprises	Age, niveau d'études et aptitude intellectuelle pré morbide, sexe : pas de femmes	NES	Temps de réaction
Gomes 1998	Emirats arabes	Transversale	226 travailleurs agricoles expatriés établis et 92 nouvellement arrivés	226 expatriés travaillant comme aide domestique, dans le commerce de détail, dans les offices ou dans l'industrie	Age, nationalité, sexe : pas de femmes	Tests individuels	Vitesse de traitement de l'information (Digit symbol) et vitesse motrice (Pursuit aiming)

Étude	Pays	Schéma d'étude	Exposés	Non exposés	Tiers facteurs	Tests cognitifs	Facultés affectées
Kamel 2003	US, Floride	Transversale	288 affiliés à une caisse d'épargne ayant effectué au moins 1 mois de travail agricole	51 contrôles affiliés à la même caisse d'épargne	Age, sexe, niveau d'études, alcool, tabac	NCTB (Digit span, Symbol Digit Latency et Santa Ana), Finger Tapping	Vitesse motrice (Santa Ana, Finger Tapping), attention (Digit Span) (associations/relations plus marquées avec le travail dans la culture des fougères)
Korsak 1977	Hawaï	Transversale	16 fortement exposés	16 faiblement exposés	Age, AChE, résidus de dieldrine, sexe : pas de femmes	Halstead-Reitan Battery	Vitesse de traitement de l'information (TMT B) et coordination visuo-motrice (Bender Visual Motor Gestalt test)
London 1997	Afrique du Sud	Transversale	231 applicateurs	115 non applicateurs provenant des mêmes exploitations	Age, niveau d'études, antécédent d'intoxication, consommation d'alcool, même origine ethnique, sexe : pas de femmes	NCTB	Vitesse motrice (Pursuit aiming, Santa Ana pegboard)
Mackenzie-Ross 2010	UK	Transversale	127 éleveurs (67 en activité, 60 à la retraite)	78 gendarmes (38 en activité, 40 à la retraite)	Age, génotypage PON1, sexe : pas de femmes	WAIS	Mémoire de travail (dont Digit span), mémoire visuelle, mémoire auditive, vitesse de traitement de l'information (dont TMT A), vitesse motrice
Maizlich 1975	US, Californie	Transversale répétée	46 applicateurs	53 non applicateurs (personnel supervisant le programme d'éradication, employés de l'inspection / détection des nuisibles des commodités agricoles)	Age, sexe, niveau de vocabulaire, alcool	NES	Selon les performances AVANT la journée de travail : attention soutenue (Continuous performance), vitesse motrice (Finger Tapping) et vitesse de traitement de l'information (Symbol digit)
Metcalf 1969	US, Colorado	Transversale	56 fortement exposés	22 peu exposés	Sexe : pas de femmes	WAIS, BVRT, Story Recall Task	Aucune
Mistra 1994	Inde	Transversale	31 applicateurs	25 agents hospitaliers non exposés directement aux pesticides	Age, sexe, niveau d'études, statut socio-économique, sexe : pas de femmes	Tests individuels	Mémoire (BVRT, Wechsler memory scale), vitesse motrice (Alexander passalong test)
Otto 1990	Egypte		229 fabricants de pesticides	180 travailleurs des engrais, 167 travailleurs du textile	Sexe : pas de femmes		Aucune
Richter 1992	Israël	Transversale répétée	51 travailleurs des vergers et des champs de coton des kibboutz et 39 résidents des kibboutz exposés aux épandages aériens	35 résidents de kibboutz non exposés aux épandages aériens	Sexe, âge et niveau d'études	NCTB	Aucune

Étude	Pays	Schéma d'étude	Exposés	Non exposés	Tiers facteurs	Tests cognitifs	Facultés affectées
Rodnitsky 1975	US	Transversale	23 sujets (12 agriculteurs, 11 applicateurs de pesticides commerciaux)	23 agriculteurs n'ayant pas personnellement appliqué de pesticides pour la plupart, examen cognitif avant la saison de traitement sinon	Age, niveau d'études, sexe : pas de femmes	Tests individuels	Aucune
Rohlman 2007	US, Oregon	Transversale	69 adultes hispaniques travaillant en agriculture	27 adultes hispaniques ne travaillant pas en agriculture depuis au moins 1 an	Sexe, âge, niveau d'études	BARS	Attention (Digit span), mémoire (Match-To-Sample), attention soutenue (Continuous Performance), Vitesse motrice (Reaction Time Latency), Vitesse de traitement de l'information (Symbol-Digit)
Roldan-Tapia 2005	Espagne	Transversale	40 applicateurs de pesticides	26 travailleurs non agricoles	Age, niveau d'études, sexe : que des femmes	NCTB	Mémoire (BVRT, Rey-auditory verbal learning et Rey-Osterreich complex figure)
Rothlein 2006	US, Oregon	Transversale	96 immigrants hispaniques ouvriers agricoles	45 immigrants hispaniques travaillant dans le secteur tertiaire	Age et niveau d'études, même origine ethnique, analyse séparée chez les hommes et les femmes	BARS	Mémoire du travail (Digit span, serial digit learning), vitesse motrice (Finger tapping)
Salvi 2003	Brésil	Transversale répétée	25 travailleurs agricoles (agriculture familiale)			MMSE, Word span	Pas de diminution significative
Srivastava 2000	Inde	Transversale	59 travailleurs industriels dans la production de quinalphos	17 contrôles non concernés par la manipulation/production de pesticides (vendeurs de thé, marchands ambulants..)	Age, sexe, caractéristiques sociales, activité physique au travail, tabac, alcool	Digit span, Digit symbol, Bourdon Weirsmá vigilance test	Mémoire, apprentissage, vigilance
Starks 2011	US, Caroline du Nord et Iowa	Cohorte (suivi : 10 ans)	701 applicateurs de pesticides		Age, niveau d'études, état, tabagisme, alcool, traumatisme crânien, consommation actuelle d'antidépresseurs, tests de lecture et de l'affect (positif / négatif), sexe : pas de femmes	NES	Vitesse de traitement de l'information (Digit symbol, ethotrop, malathion), compréhension verbale (ethotrop) et vitesse motrice (Sequences Test A latency, disulfoton, ethotrop et terbufos)
Steenland 2000	US, Caroline du Nord	Transversale	191 applicateurs de termiticides	106 amis / 83 ouvriers de maintenance ou agents de correction	Age, niveau d'études et statut tabagique actuel, sexe : pas de femmes	NES	Aucune
Stephens 1995	UK	Transversale	146 baigneurs de moutons	143 carriers ruraux	Age, niveau d'études, alcool, statut tabagique, langue maternelle, sexe : pas de femmes	Tests individuels administrés par ordinateur	Temps de réaction, vitesse de traitement de l'information (Symbol digit, syntactic reasoning)
Stephens 2004	UK	Transversale	37 applicateurs	31 maçons et 26 éleveurs de cochons	Age, sexe : pas de femmes	NES + Automated Cognitive Test (ACT) system	Vitesse de traitement de l'information (Syntactic Reasoning)

Annexe 22- Etudes épidémiologiques sur le lien entre performances cognitives et exposition professionnelle à des doses modérées de pesticides chez l'adulte : caractéristiques et indicateur d'exposition chronique.

Etude	Contexte agricole	Tâches / caractéristiques d'exposition	Matières actives	Autres pesticides	Durée / fréquence	Indicateur d'exposition chronique
Albers 2004	Production de chlorpyrifos		Chlorpyrifos	Pas d'exposition à d'autres OPs ou d'autres pesticides neurotoxiques	10 ans	Secteur d'activité
Ames 1995				Carbamates		Antécédent d'inhibition des cholinestérases
Bayrami 2011	Horticulture				31 ans	Secteur d'activité
Bazylewicz 1999	Serres	Jardinage, pas d'EPP, bras et jambes nues, niveau de contamination externe : 0,18 mg	Dichlorvos, méthamidophos, méthidathion, pirimiphos-méthyl	Carbamates, pyréthrinoides, dithiocarbamates	12 ans, 7-46 jours par an	Activité professionnelle
Bosma 2000	Agriculteurs, jardiniers					Probabilité d'exposition professionnelle (Probabilité moyenne de 1 %, P > 50 % pour les agriculteurs et les jardiniers)
Cole 1997	Pommes de terre, céréales, élevage de vaches laitières	Exposition directe et indirecte, pulvérisateurs à dos non hermétiques, préparation manuelle, pas d'EPP	Méthamidophos (43 % des insecticides appliqués)	Mancozeb (80 % des fongicides), carbofuran (47 % des insecticides)	10/16 ans, 7 passages par an	Exposition directe / indirecte / par voie alimentaire
Daniell 1992	Pommiers	Application de pesticides, tri des pommes/taille des pommiers (91 % des applicateurs, 68 % des contrôles), 27 % des contrôles ont déjà travaillé avec des pesticides	Azinphos méthyl		4/10 ans, 10 jours ou plus pour la plupart	Activité professionnelle
Faharat 2003	Champs de coton	Application de pesticides (38 %), préparation (10 %) et maintenance du matériel agricole (15 %), présence dans les champs au moment du traitement par pesticides (100 %), pulvérisateur à dos (V = 120 L) ou avec des tracteurs (V = 400-600 L), 88 % ne portent pas d'EPP	Profenofos, chlorpyrifos, thiaziphos, phorate	Carbamates, pyréthrinoides	18 ans, 6 applications par an	Activité professionnelle, durée en années
			256			

Etude	Contexte agricole	Tâches / caractéristiques d'exposition	Matières actives	Autres pesticides	Durée / fréquence	Indicateur d'exposition chronique
Fiedler 1997	Arboriculture et culture de baies				Arboriculture : 27 ans, culture de baies : 23 ans	Score basé sur la surface traitée avec les OPs, tenant compte des tâches et des équipements de protection, dichotomisation selon la médiane
Gomes 1998		Labours, application, récolte			Au moins 2 ans	Secteur d'activité
Kamel 2003	Culture et récolte des fougères ornementales, pépinières, cueillette des citrons				16 ans	Travail agricole : oui/non, durée en années (quartiles); Contexte agricole : oui/non, tertiles de la durée en mois/autre contexte agricole/non
Korsak 1977				OC, Carbamates		Score d'exposition chronique (professionnelle et extra professionnelle) intégrant l'âge et le nombre de jours cumulé d'exposition
London 1997	Arboriculture	Principalement application et éclaircissage (+ préparation, maintenance, surveillance des vergers, jardinage), application avec un tracteur (avec un brumisateur ou pulvérisation manuelle à l'arrière du tracteur), mais aussi pulvérisateur à dos ou manuel.	Parathion, puis azinphos-méthyl (plus de 25 matières actives différentes)		20 ans	Score d'exposition cumulée : journées d'exposition pondérées, intensité moyenne d'exposition par année
Mackenzie-Ross 2010	Elevage de moutons	Bain d'insecticides			Actifs : 23 ans, retraités : 26 ans; 3/4 jours d'application par an	Secteur d'activité, durée en années
Maizlich 1987	Eradication d'un scarabée japonais par une entreprise de jardinage	Application de granulés de diazinon sur le sol, port d'EPP, application manuelle (tondeuse, diffuseuse à manivelle, cannettes perforées) ou à l'aide de tracteurs	Diazinon	non	39 jours / an	Activité professionnelle

Etude	Contexte agricole	Tâches / caractéristiques d'exposition	Matières actives	Autres pesticides	Durée / fréquence	Indicateur d'exposition chronique
Metcalf 1969	Production d'organophosphorés				6 ans	Activité professionnelle
Misra 1994		Application manuelle de suspensions aqueuses, pas d'EPP	Fenthion		10 ans, 6 j/semaine	Secteur d'activité
Otto 1990						Secteur d'activité
Richter 1992	Coton, vergers	Epandage aérien	Méthidathion, parathion, piriméphos-méthyl, chlorpyrifos, monocrotophos, azinphos-méthyl, oxydéméton-méthyl, profénofos, phosfolan et quinalphos	OC, pyréthrinoides, carbamates (butocarboxime, carbosulfan et méthomyl)		Activité professionnelle et lieu de résidence
Rodnitsky 1975		Surface minimale de 250 ha				Application des pesticides
Rohlman 2007	Champs de céréales	Préparation ou application : 35 %, 1/2 portent parfois des gants ou des bottes en caoutchouc, 37,5 % un masque ou des vêtements en plastique			8 ans	Années de travail agricole, préparation/application : oui/non
Roldan-Tapia 2005	Serres	Application de pesticides		Carbamates	11 ans	Durée en années
Rothlein 2006	Vergers (poires, pommes)	Application, récolte ?	AZM, diazinon, chlorpyrifos, malathion, méthyl parathion et phosmet			Oui / non

Etude	Contexte agricole	Tâches / caractéristiques d'exposition	Matières actives	Autres pesticides	Durée / fréquence	Indicateur d'exposition chronique
Salvi 2003	Tabac	Préparation (84%), application (88%), transport (84%) et ramassage (100 %), utilisation de gants : 16 %	Chlorpyrifos	Glyphosate, clomazone, flumetralin, iprodione, imidaclopride	18 ans	/
Srivastava 2000	Industrie de production de quinalphos	Manipulation, production	Quinalphos, intermédiaires de synthèse		6 ans	Oui / non
Starks 2011	Mais de grande culture, soja, élevage de bovins et de porcs, avoine, foin, alfalfa, tabac, blé, cacahuètes, coton, maïs doux	Application, pulvérisateur à rampe monté sur tracteur et pulvérisation manuelle principalement, port de gants en caoutchouc/résistants chimiquement : près de 1/2 en Caroline du Nord et 3/4 dans l'Iowa	Acéphate (24%) chlorpyrifos (60%), coumaphos (13%), diazinon (43%), dichlorvos (18%), diméthoate (9%), disulfoton (16%), ethotrop (17%), fonofos (29%), malathion (77%), parathion (21%), phorate (33%), phosmet (14%), tebupirimphos (10%), terbufos (51%), tetraclorvinphos (10%).	Carbamates, Caroline du Nord : 93%, Iowa : 67%)	OPs : 420 jours	Application d'une matière active donnée, durée d'exposition cumulée à une matière active en jours
Steenland 2000		Application	Chlorpyrifos	Chlordane (34 %)	2 ans	Secteur d'activité
Stephens 1995	Élevage de moutons		Diazinon, propetamphos et chlorfenvinphos		15 ans, 8,5 jours par an	Score d'exposition cumulée = nombre moyen de moutons dans le troupeau x nombre de bains d'insecticides par an x nombre d'années d'utilisation d'OPs
Stephens 2004	Vergers		Chlorpyrifos		14 ans, 5 jours par an, 66 jours d'exposition cumulée	Secteur d'activité, score d'exposition cumulée = nombre de jours d'application x concentrations en métabolites urinaires

Cognitive Disorders and Occupational Exposure to Organophosphates: Results from the PHYTONER Study

Audrey Blanc-Lapierre^{1,2}, Ghislaine Bouvier^{1,2}, Anne Gruber^{1,2}, Karen Leffondré^{2,3}, Pierre Lebailly^{4,5,6}, Colette Fabrigoule⁷, Isabelle Baldi^{1,2,8}

Running title

Organophosphates and cognitive disorders in vine workers

Abbreviations

BVRT, Benton Visual Retention Test; CI, confidence interval; MMSE, Mini Mental Status Examination; OP, organophosphate; OR, odds ratio; PESTEXPO, PESTicide EXPOsure; PESTIMAT, PESTicide MATrix; ST, Stroop Test correct answers; TMT-A, Trail Making Test-part A; WPAT, Wechsler Paired-Associates Test.

Word count:

Abstract: 184 words

Main text: 3931 words

Corresponding Author: A. Blanc-Lapierre (Pharm. D), Equipe Santé Travail Environnement, INSERM U 897, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France. Telephone: +33 5 57 57 16 23. Fax: +33 5 57 57 47 33. E-mail: audrey.blanc-lapierre@isped.u-bordeaux2.fr, audrey.blanc-lapierre@gmail.com

Abstract

The involvement of organophosphate insecticides (OPs) on cognitive disorders is supported by epidemiological and biological evidence, but the effects of long-term exposure remain debated. The authors studied the association between OP exposure and cognitive performances in vine workers from the PHYTONER cohort in Bordeaux area (France). The 614 subjects interviewed at the 4-yr follow-up between 2001 and 2003 were analyzed. Exposure to pesticides since 1950 was assessed with cumulative exposure scores for 34 OPs combining a historical crop-exposure matrix (PESTIMAT) and field exposure studies, taking into account the characteristics of treatment (mixing, spraying, equipment cleaning) and re-entry tasks.

For the eleven OPs retained in the analysis, exposure (ever vs never) was associated with low cognitive performances. No dose-effect relationship was found, but an increased risk was observed with a 50 mg increase in the cumulative score, which was greater with mevinphos (Benton Visual Retention Test: odds ratio (OR)=3.26, 95% confidence interval (CI): 1.54, 6.88; Trail Making Test Part A: OR=3.03, 95% CI: 1.39, 6.62).

Our results support the hypothesis that cognitive disorders observed in vine workers may be associated with specific exposure to OPs.

Key words

cognitive disorders; epidemiology; occupational exposure; organophosphorus compounds; pesticides

ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 60 (2012) 389–400

**Revue d'Épidémiologie
 et de Santé Publique**
 Epidemiology and Public Health

Revue générale

Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques

Chronic central nervous system effects of pesticides: State-of-the-art

A. Blanc-Lapierre^{a,*}, G. Bouvier^{a,b}, A. Garrigou^{a,b}, M. Canal-Raffin^{a,b}, C. Raheison^{a,b},
 P. Brochard^{a,b}, I. Baldi^{a,b}

^a ISPED (Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement), équipe santé environnement,
 université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

^b Inserm, centre Inserm U897, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

Reçu le 15 avril 2011 ; accepté le 26 mars 2012

Abstract

Background. – Given the neurotoxic properties of pesticides, suggested by experimental results and clinical observations, many epidemiological studies have investigated neurological effects following acute or chronic exposure to pesticides. This review provides an overview of current knowledge about pesticide effects on the central nervous system: neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis), cognitive disorders, and psychiatric disorders (mood disorders, anxiety, depression and suicide).

Results. – Parkinson's disease, the most widely studied in relation with pesticide exposure, particularly with insecticides and herbicides, was observed to be a risk factor of the disease. Evidence is scarce for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis, but quite consistent. Cognitive and psychiatric disorders were often observed in relation with organophosphate insecticide exposure. Cognitive disorders were found associated with acute and chronic exposures, and psychiatric disorders mostly with poisonings. These epidemiologic studies were limited by a lack of detailed and reliable exposure assessment. The role of genetic susceptibilities has been recently observed, but must be further investigated.
 © 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Maladies du système nerveux central ; Maladies neurodégénératives ; Troubles mentaux ; Troubles cognitifs ; Suicide ; Dépression ; Pesticides

Résumé

Position du problème. – Au vu des propriétés neurotoxiques de certains pesticides, observées expérimentalement ou lors de manifestations cliniques, de nombreuses études épidémiologiques se sont penchées sur les effets neurologiques en lien avec une exposition aiguë ou chronique à de telles substances. Nous proposons ici une revue de la littérature épidémiologique sur les troubles cognitifs, les maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et sclérose latérale amyotrophique), et les troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, anxiété, dépression et suicide).

Résultats. – L'exposition aux pesticides a été beaucoup étudiée en lien avec la maladie de Parkinson, plus particulièrement l'exposition aux insecticides et aux herbicides, qui se sont révélés être des facteurs de risque de la maladie. Pour la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique, les arguments en faveur d'un tel lien sont moins nombreux, mais sont relativement cohérents. Les troubles cognitifs et psychiatriques ont été très souvent observés dans le contexte d'une exposition aux insecticides organophosphorés. Les troubles cognitifs ont été retrouvés associés à des expositions aiguës ou chroniques, et les troubles psychiatriques principalement aux intoxications. La plupart des études épidémiologiques restent en partie insuffisantes du fait d'une mesure de l'exposition limitée ou peu fiable. L'existence de susceptibilités génétiques a récemment été observée, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre la relation entre pesticides et troubles neurologiques.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords: Central nervous system diseases; Neurodegenerative diseases; Mental disorders; Memory disorders; Suicide; Depression; Pesticides

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : audrey.blanc-lapierre@isped.u-bordeaux2.fr (A. Blanc-Lapierre).

1. Introduction

Les pesticides sont des substances utilisées pour lutter contre les organismes nuisibles aux produits agricoles. Après la seconde guerre mondiale, l'essor de l'industrie chimique, et notamment l'apparition de nouvelles techniques de synthèse, a permis le développement d'un grand nombre de molécules pesticides et s'est accompagné d'une progression soutenue des tonnages de vente. Avec environ 80 000 tonnes de pesticides commercialisés à des fins agricoles par an (UIPP : rapport d'activité 2008/2009 : <http://www.uipp.org/var/uipp/storage/original/application/c501ecd6f65f1-fa5c7669db4dbf212580.pdf>), la France se situe aujourd'hui au premier rang européen et au quatrième rang mondial des utilisateurs de pesticides, après les États-Unis, le Brésil et le Japon. Bien que la population agricole diminue sensiblement depuis les années 1950 en France, elle est encore, d'après les données de la Mutualité sociale agricole, de l'ordre de 2,6 millions de personnes travaillant ou ayant travaillé en 2009 dans le secteur de l'agriculture, donc potentiellement exposées aux pesticides par leur activité professionnelle (http://www.msa.fr/files/msafr/msafr_1276795761217_CHIFFRES_UTILES_MSA___DITION_2010.pdf).

Les atteintes du système nerveux central constituent, avec les cancers [1] et les troubles de la reproduction [2], un des trois axes de recherche majeurs concernant les effets sanitaires des pesticides [3,4]. L'hypothèse d'effets de ces substances sur le système nerveux central s'appuie à la fois sur des données toxicologiques [5], des observations cliniques [6] et des constats épidémiologiques. Ainsi, le mécanisme d'action même de certains insecticides, tels que les organophosphorés ou les carbamates, résulte principalement de leur neurotoxicité vis-à-vis des nuisibles [7,8]. Le passage des pesticides au travers de la barrière hémato-encéphalique, démontré pour certaines molécules [9,10], renforce la plausibilité d'effets sur le cerveau. Des observations cliniques réalisées au décours de certaines intoxications aiguës ont montré l'existence de troubles neurologiques tels que des céphalées, des tremblements, voire des convulsions ou un coma [6,11,12]. Des polyneuropathies, caractérisées par une atteinte distale des axones sensoriels et moteurs des nerfs périphériques et parfois de la moelle épinière, ont été observées chez l'homme dans les semaines suivant des intoxications à certains organophosphorés [13].

Enfin, des études épidémiologiques descriptives interrogeant les agriculteurs sur l'existence de symptômes suite à l'utilisation de produits ont rapporté l'existence de céphalées, de fatigue, de troubles de la mémoire et d'autres symptômes neurologiques divers [14–17]. Elles ont été complétées par des études analytiques explorant plus précisément le lien entre expositions professionnelles aux pesticides et divers effets neurologiques centraux chroniques : troubles neuro-comportementaux, maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique) et troubles de l'humeur.

Nous présentons ici une synthèse des connaissances disponibles en avril 2011, issues des études épidémiologiques

existantes, sur le lien entre les maladies chroniques du système nerveux central et l'exposition aux pesticides.

2. Troubles neurocomportementaux et exposition aux pesticides

Plusieurs rapports de cas cliniques ont conduit à l'hypothèse qu'une intoxication aiguë par les pesticides, et plus particulièrement par les organophosphorés, pourrait être à plus ou moins long terme responsable d'altérations chroniques des fonctions cognitives, tels que des troubles de la mémoire [18]. À la différence des effets neurologiques aigus qui se manifestent immédiatement ou dans les jours suivant l'intoxication, les effets chroniques apparaîtraient de manière différée, et persisteraient durablement [19]. Dans les années 1990, trois études ont apporté des arguments concordants en faveur de cette hypothèse [20–22]. Ces trois études menées aux États-Unis et construites selon le même schéma exposés/non exposés comparaient les performances aux tests neurocomportementaux de personnes ayant subi une intoxication massive aux organophosphorés (identifiées par un centre antipoison) à celles de sujets supposés non exposés à ces produits (sélectionnés parmi des patients de centres anti-poison ou d'hôpitaux). Elles ont mis toutes les trois en évidence chez les sujets ayant été intoxiqués une diminution des performances aux tests concernant diverses fonctions cognitives, notamment l'attention visuelle, la mémoire et l'abstraction.

Par ailleurs, la question d'effets chroniques des pesticides sur le fonctionnement cognitif a également été abordée le plus souvent en milieu agricole, afin de déterminer si de tels effets pouvaient être observés en l'absence d'intoxication aiguë.

Parmi ces études, certaines ont apprécié les variations des performances avant et après une journée de traitement dans divers contextes agricoles [23,24], ou après une saison de traitement [25]. Ces premières études, qui portaient sur de petits effectifs, n'ont pu mettre en évidence de différence significative.

D'autres études ont comparé de manière transversale les performances de sujets exposés et non exposés. Ainsi, Ames a étudié les performances cognitives d'applicateurs en Californie, dont certains présentaient une inhibition de l'acétylcholinestérase érythrocytaire (d'au moins 70 % de la concentration initiale) ou plasmatique (d'au moins 60 %), sans manifestation clinique franche. Il n'a pas retrouvé chez eux de diminution des performances aux tests par rapport aux sujets sans exposition récente aux pesticides et sans épisodes antérieurs d'inhibition de l'acétylcholinestérase [26]. De même, London n'a pas mis en évidence d'altération des performances chez des applicateurs travaillant dans des vergers en Afrique du sud [27]. Au Brésil, il n'a pas été observé de changements dans les performances d'ouvriers agricoles de la culture du tabac liés à une exposition au cours des trois mois précédant l'évaluation cognitive [28]. En comparant des ouvriers de deux secteurs agricoles différents (arboriculture et culture de baie) au New Jersey, aucune différence n'a non plus été observée par Fiedler [29]. Ces résultats négatifs pouvaient traduire une réelle absence d'effet mais pouvaient aussi s'expliquer par une

insuffisance de contraste d'exposition entre les groupes étudiés et/ou un délai insuffisant entre l'exposition et la mesure des performances. Par la suite, plusieurs études ont apporté des éléments en faveur d'effets des pesticides sur la cognition dans des contextes agricoles très divers. Le traitement des animaux d'élevage a été associé aux troubles cognitifs aussi bien en Equateur auprès d'applicateurs du secteur polyculture-élevage [30] qu'en Grande-Bretagne auprès d'éleveurs ayant désinsectisé des troupeaux de moutons [31,32]. Le traitement des cultures a également été associé à des troubles cognitifs, dans des contextes aussi divers que les plantations de bananes en Amérique centrale [33,34], l'horticulture et l'arboriculture aux États-Unis [35–38], les champs de coton en Égypte [39,40] ou encore le maraîchage sous serre en Espagne [41,42].

Trois études de cohorte portant sur des échantillons plus importants ont confirmé l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et des perturbations cognitives : l'une auprès d'environ 800 personnes âgées de 50 à 80 ans recrutées dans le cadre d'une étude néerlandaise sur le vieillissement cognitif (Maastricht Aging Study) [43] ; deux autres en Gironde, chacune auprès d'un millier de personnes, en population générale âgée (PAQUID) [44] ou agricole (PHYTONER). Dans cette dernière étude, les performances cognitives des ouvriers viticoles étaient associées à l'exposition aux pesticides, tant à l'inclusion [45] qu'après quatre années de suivi [46].

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (OP, carbamates) ont été particulièrement étudiés vis-à-vis de l'apparition de ces troubles [3,47]. Les effets se manifestant à court, moyen ou long terme feraient intervenir des mécanismes toxiques différents, n'impliquant pas uniquement le système cholinergique [48–50]. L'analyse des différentes études conduit à la conclusion qu'une exposition chronique à de faibles doses d'organophosphorés provoquerait des effets neurotoxiques à long terme, indépendamment de la survenue d'épisodes cholinergiques aigus antérieurs [23–29,31,32,41,51,52].

Ainsi, à ce jour, 28 études épidémiologiques, majoritairement transversales (86 %), ont recherché les effets des pesticides sur les fonctions cognitives de sujets professionnellement exposés (Fig. 1). La plupart (93 %) ont trouvé une association positive, statistiquement significative pour 15 d'entre elles. Les effets ont été initialement décrits sur des populations intoxiquées de manière aiguë par des organophosphorés. Cependant, des études plus récentes suggèrent l'existence d'atteintes neurocomportementales dans des circonstances d'exposition modérées mais répétées sur plusieurs années, impliquant particulièrement les organophosphorés [24,26,27,29,31,32,41,52], mais pas exclusivement [30,36,38–40,43–46,53,54]. Les facteurs de confusion pris en compte ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre : il s'agit majoritairement du niveau d'étude et des antécédents d'intoxication aux pesticides, parfois de la consommation d'alcool, de la dépression, du tabagisme, du statut socio-économique ou de l'origine ethnique, et rarement de l'exposition à d'autres substances neurotoxiques. Les contextes agricoles sont divers, et les troubles cognitifs caractérisés de manière très différente selon les études.

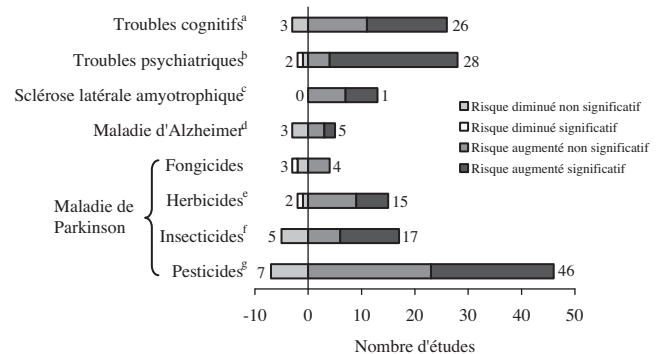


Fig. 1. Dénombrement des études épidémiologiques associant positivement ou négativement les pesticides à des effets neurologiques chroniques en fonction de l'effet de santé étudié. Les études ayant calculé plusieurs risques associés à des expositions plus ou moins spécifiques (ex.: trois risques distincts pour pesticides, insecticides et organochlorés) sont comptées plusieurs fois. ^aDont trois études portant sur une exposition aux organophosphorés et carbamates, dix sur les organophosphorés uniquement, une sur le diazinon, une sur le chlorpyrifos et une sur le DDT. ^bDont trois études portant sur une exposition aux organophosphorés et carbamates, neuf sur les organophosphorés uniquement, et une sur le DDT. ^cDont une étude portant sur une exposition aux insecticides, et une sur le 2,4-D. ^dDont deux études portant sur une exposition aux pesticides et engrais, une sur les organophosphorés et une sur les organochlorés. ^eDont deux études sur le paraquat. ^fDont une étude sur le parathion, le diazinon et le chlorpyrifos, une sur le DDT, une sur la dieldrine, une sur le bêta HCH, et une sur insecticides et fongicides. ^gDont une étude portant sur une exposition au maneb ou au paraquat.

3. Maladies neurodégénératives et exposition aux pesticides

De nombreuses études se sont intéressées à l'étiologie des maladies neurodégénératives, dans l'espoir d'identifier des causes accessibles à la prévention. Les facteurs environnementaux ont été l'objet d'une attention particulière, notamment suite à des observations cliniques singulières. Ainsi, après la seconde guerre mondiale, la mise en évidence de cas géographiquement groupés de syndromes parkinsoniens associés à des atteintes de type sclérose latérale amyotrophique et à un syndrome démentiel dans des îles du Pacifique Ouest (notamment l'île de Guam), puis dans d'autres zones endémiques (Japon, Nouvelle Guinée), ont éveillé l'attention sur des hypothèses alimentaires mais également toxiques environnementales, ainsi que sur une possible composante génétique. Néanmoins, il n'est pas encore possible à ce jour de trancher définitivement sur la part respective de ces facteurs [55–57].

Concernant la maladie de Parkinson, la découverte de cas de parkinsonismes aigus induits par l'injection de drogues contaminées par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6 tétrahydropyridine (MPTP) a été à l'origine d'une intense activité de recherche à la fois toxicologique et épidémiologique [58]. Les effets de cette substance, très proche de certains herbicides (paraquat, diquat), fournissaient une explication physiopathologique au rôle possible de certains pesticides dans les processus de dégénérescence neuronale.

Au-delà des observations cliniques, le rôle des pesticides a été étudié au travers d'études épidémiologiques, principalement pour trois maladies neurodégénératives : la maladie de

Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique.

3.1. Maladie de Parkinson

Si l'étiologie de la maladie de Parkinson reste inconnue, la thèse de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux semble à ce jour la plus probable. Parmi les facteurs environnementaux, les pesticides occupent une place privilégiée pour au moins trois raisons :

- le MPTP, molécule chimique proche du paraquat, offre un excellent modèle expérimental de la maladie de Parkinson chez l'animal et chez l'homme ;
- plusieurs cas de syndromes parkinsoniens survenus de manière aiguë après une exposition à un pesticide ont été rapportés ;
- de nombreuses études épidémiologiques d'observation se sont intéressées depuis le milieu des années 1980 à l'existence d'une association entre exposition aux pesticides et survenue d'une maladie de Parkinson (Fig. 1).

Il s'agissait d'abord d'études écologiques utilisant des données de santé et d'exposition agrégées au niveau d'une population. Ainsi des variations de taux de prévalence de la maladie de Parkinson dans neuf zones géographiques de la région de Québec (de 1,3 % à 8,9 %) ont été mises en évidence et ne trouvaient d'explication ni dans des différences génétiques, ni dans des différences d'accès aux soins. Elles coïncidaient en revanche avec une différence dans l'utilisation des pesticides entre ces zones [59]. De la même manière, il a été mis en évidence en Israël un regroupement géographique de cas de maladie de Parkinson dans trois kibbutzim contigus partageant le même approvisionnement en eau d'un puits et l'usage des mêmes pesticides à visée agricole [60]. Plus récemment, un lien a été mis en évidence entre la mortalité par maladie de Parkinson et l'importance de l'utilisation de pesticides dans différentes régions de Californie, calculée à partir des données de recensement agricole et du registre d'utilisation annuelle de pesticides [61]. Cependant, de telles enquêtes ne permettent pas de prendre en compte dans l'analyse des facteurs individuels tels que le tabagisme, l'âge, le sexe, la susceptibilité familiale à la maladie, les caractéristiques socio-économiques.

Les études cas-témoins s'adaptent bien à l'étude d'une maladie peu fréquente comme la maladie de Parkinson (16 à 19 cas pour 100 000 personnes par an [62]), et permettent d'explorer l'hypothèse d'un rôle des pesticides en prenant en compte des facteurs de confusion. Ainsi, plus de 50 études ont été menées selon ce schéma afin d'analyser le lien avec les expositions professionnelles agricoles (Fig. 1). Une quarantaine de travaux se sont intéressés plus largement au risque associé à l'exposition environnementale, liée à l'habitat rural ou à la consommation d'eau de puits possiblement contaminée par les pesticides agricoles (études non prises en compte sur la Fig. 1) [63–67]. Une étude cas-témoins (500 cas incidents) s'est intéressée au lien entre maladie de Parkinson et exposition

domestique aux pesticides, et a montré un risque augmenté avec une utilisation domestique d'herbicides ou d'insecticides [68]. Au cours de la dernière décennie, ces études ont donné lieu à près d'une dizaine de synthèses de la littérature [63,64,69–78]. L'une d'entre elles a calculé en 2001 un risque combiné de maladie de Parkinson à partir de 22 études cas-témoins alors publiées [63]. Elle identifiait un doublement du risque, statistiquement significatif, pour les personnes exposées aux pesticides (OR = 1,85, [1,31–2,60]), une élévation de risque moindre mais également statistiquement significative pour les habitants de zones rurales (OR = 1,56, [1,18–2,07]), et une élévation non significative du risque pour les consommateurs d'eau de puits (OR = 1,26, [0,97–1,64]). La revue de Brown incluait 31 études cas-témoins, dont 12 mettaient en évidence une élévation statistiquement significative du risque de maladie de Parkinson en présence de pesticides, et 12 autres une élévation du risque supérieure ou égale à 15 %, non statistiquement significative [71]. Deux études montraient un risque diminué et cinq une faible augmentation du risque (< 15 %).

Les études menées par la suite sont concordantes [65–67,78–89] et complètent les précédentes, en explorant le rôle spécifique de pesticides ou de groupes de pesticides pour lesquels des arguments biologiques existent, tels que les organochlorés [78–80], les organophosphorés [66], l'association maneb et paraquat [65], la roténone et le paraquat [81], et plus largement les pesticides induisant un stress oxydatif ou une inhibition du complexe mitochondrial I [82], en recherchant des relations dose-effet [83,84] ou encore en analysant des interactions gène-environnement [66,85]. Les polymorphismes mis en cause dans les susceptibilités génétiques aux effets des pesticides concernent des gènes codant pour des enzymes de métabolisation ou de transport des xénobiotiques : gène *CYP2D6*, gène de la *glycoprotéine P*, gène *DAT* et gène de la *paraoxonase* [90,91].

Deux études ont utilisé des biomarqueurs pour estimer l'exposition chronique aux organochlorés, des insecticides interdits depuis les années 1970 mais biopersistants [78,80]. L'une d'entre elles, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte finlandaise, a mis en évidence un risque croissant avec la concentration sérique en dieldrine chez les non fumeurs [80].

Six cohortes se sont attachées à la question du lien entre pesticides et maladie de Parkinson. Au Danemark, le suivi de la population âgée de 20 à 59 ans en 1981 a permis de mettre en évidence, à partir des données nationales sur les professions et sur les hospitalisations, une élévation du taux d'hospitalisations pour maladie de Parkinson chez les employés agricoles et horticoles par rapport à la population générale [92]. À Hawaï, une cohorte de près de 8000 hommes, initiée en 1965, a été suivie pendant 30 ans et a montré un risque de maladie de Parkinson presque doublé pour les ouvriers ayant travaillé plus de dix ans dans les plantations d'ananas ou de canne à sucre [93]. Dans l'état de Washington, l'exposition aux pesticides a été évaluée à travers un questionnaire détaillé chez 310 sujets travaillant pour la plupart dans des vergers. La prévalence des cas de parkinsonisme, identifiés lors d'un examen neurologique, n'était significativement augmentée que chez les sujets

ayant utilisé des pesticides pendant plus de 52 ans [94]. Aux États-Unis, une cohorte initiée en 1992 par l'American Cancer Society pour étudier le rôle des facteurs nutritionnels et liés au mode de vie sur l'incidence des cancers, incluant 150 000 individus de 63 ans en moyenne, a mis en évidence un risque augmenté de maladie de Parkinson (RR = 1,7 [1,2; 2,3]) parmi les personnes déclarant une exposition professionnelle ou environnementale [95]. En France, au sein d'une cohorte de personnes âgées de 65 ans et plus (cohorte PAQUID), le risque de maladie de Parkinson était multiplié par un facteur 5 (RR = 5,6 [1,5 ; 21,6]) chez les personnes classées professionnellement exposées aux pesticides à l'aide d'une matrice emploi–exposition, dans un contexte majoritairement viticole [44]. Enfin, dans l'Agricultural Health Study (AHS), une large étude de cohorte portant sur les applicateurs de pesticides et leurs conjoints dans l'Iowa et en Caroline du Nord, l'incidence de la maladie de Parkinson augmentait significativement avec la durée d'utilisation de pesticides déclarée par les sujets [96].

L'ensemble de ces études épidémiologiques sur l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson montre une cohérence dans les résultats et converge vers un doublement du risque chez les personnes professionnellement exposées. Elles ne permettent cependant pas aujourd'hui de mettre en cause des matières actives spécifiques, ni même des familles données. En effet, les associations observées l'ont été dans des contextes agricoles variés, impliquant une grande diversité d'usages de pesticides et donc de molécules. Les résultats de l'étude de Tanner et al. suggèrent que des pesticides partageant le même mécanisme d'action pourraient jouer un rôle [82]. Cependant, des expositions concomitantes ou successives à des pesticides aux mécanismes toxiques différents pourraient également être impliquées [65].

Les pistes concernant des pesticides en particulier proviennent davantage d'expérimentations animales et de données toxicologiques, qui se sont largement développées au cours des dernières années [71,97,98]. L'attention s'est naturellement portée en priorité vers les molécules les plus susceptibles d'interférer avec le système dopaminergique, telles que les herbicides de la famille du paraquat, via notamment l'accumulation et l'agrégation d'alpha-synucléine dans la substance noire. Ce phénomène impliqué dans le développement de la maladie de Parkinson a été observé dans le cerveau de souris exposées au paraquat [99]. Des doutes ont cependant été émis sur leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique lors d'une administration orale [100]. D'autres mécanismes ont secondairement été évoqués, tels que des dysfonctionnements mitochondriaux et le stress oxydant [101]. Certains fongicides ont aussi été incriminés, notamment en raison de l'inclusion de soufre et de métaux tels que le manganèse, le zinc et le mercure dans leur structure chimique. Des expérimentations animales ont ainsi mis en évidence la capacité de certains fongicides à induire un parkinsonisme chez l'animal [102] ; il s'agit en particulier du manèbe et du mancozèbe, deux dithiocarbamates largement utilisés. Les insecticides, quant à eux, ont été suspectés, initialement en raison de leur mode d'action neurotoxique. Les organophosphorés pourraient notamment jouer un rôle à cause du

déséquilibre qu'ils induiraient entre les systèmes cholinergique et dopaminergique [97]. La roténone, un insecticide biologique inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire, a également démontré des effets toxiques sur les cellules striatales du locus niger [103]. Quant aux organochlorés, malgré de nombreuses études expérimentales, leurs effets toxiques n'ont pu être clairement reliés à la maladie de Parkinson, à l'exception de la dieldrine et dans une moindre mesure de l'heptachlore, via une action sur la recapture de la dopamine par les cellules striatales ou un stress oxydatif [97]. Enfin, il existerait certains éléments toxicologiques concernant le possible rôle des pyréthrinoides, notamment à travers une augmentation de la libération et de la recapture de la dopamine [104]. Il a également été suggéré sur la base de certaines expérimentations animales probantes que les effets observés pouvaient être potentialisés par des expositions combinées à plusieurs pesticides (ex. manèbe et paraquat) [105].

Chez l'homme, les concentrations d'organochlorés, et particulièrement de dieldrine, mesurées dans le cerveau de sujets décédés étaient plus importantes chez les sujets atteints de maladie de Parkinson par rapport à des sujets atteints d'autres maladies neurologiques [106,107].

Cependant, dans les études expérimentales, qui n'ont exploré que les fonctions motrices suite à des expositions particulièrement élevées, aucun toxique environnemental ne permet de reproduire l'ensemble des symptômes de la maladie de Parkinson [108].

Nous avons identifié 61 études recherchant un lien entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson. La plupart (87 %) des 53 études portant sur une exposition aux pesticides non spécifique trouvaient une association positive, significative pour la moitié d'entre elles (Fig. 1). Certaines ont étudié le lien avec une exposition à un type de pesticides en particulier : 22 études pour les insecticides (77 % d'associations positives), 17 pour les herbicides (88 % d'associations positives) et sept pour les fongicides (57 % d'associations positives).

Une conférence de consensus rassemblant des experts de diverses disciplines s'est déroulée en Californie en juin 2007 afin d'établir des niveaux de preuve concernant les facteurs de risque environnementaux de maladie de Parkinson [109]. Elle a conclu à l'existence d'arguments en faveur d'une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les agriculteurs, ainsi que chez les personnes exposées aux pesticides, et que ces arguments évoquent un lien direct, sans qu'il soit cependant possible d'identifier les molécules spécifiquement en cause.

3.2. Maladie d'Alzheimer

S'il existe une faible proportion de cas familiaux (10 %), la majorité des cas de maladie d'Alzheimer apparaissent de manière sporadique, suggérant la contribution de facteurs environnementaux. En France, 17,8 % des personnes de plus de 75 ans seraient atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome apparenté [110]. Le rôle possible des pesticides est un prolongement cohérent de l'hypothèse concernant leur impact sur les fonctions cognitives telles que la mémoire ou

l'attention. En effet, ces altérations ont été montrées comme étant prédictives de la maladie d'Alzheimer dans diverses études [111,112]. Il apparaît donc naturel de s'interroger sur l'évolution à long terme de ces troubles cliniques ou infracliniques observés chez des personnes exposées à des doses modérées mais prolongées de pesticides, telles que les personnes exposées en agriculture.

Il existe de manière générale peu d'études portant sur le rôle de facteurs professionnels dans la maladie d'Alzheimer. Dans sa revue critique en 2007, Santibanez n'a identifié sur ce sujet que 22 articles, dont six s'intéressant à une exposition aux pesticides [113]. Parmi eux, deux études cas-témoins (une canadienne [114] et une australienne [115]) ont observé une élévation de risque modérée, alors que deux autres, au Canada [116] et dans le Minnesota [117], ne mettaient pas en évidence d'association. Deux études de cohorte ont trouvé une élévation de risque, l'une au Canada avec un quadruplement du risque pour les utilisateurs de défoliants et de fumigants [118], et l'autre en France avec un doublement du risque chez les hommes exposés aux pesticides au cours de leur vie [44].

Depuis, deux autres études se sont intéressées au rôle des pesticides dans le développement de la maladie d'Alzheimer. En se basant sur les certificats de décès, une étude cas-témoins aux États-Unis ne retrouve pas d'élévation de la mortalité par maladie d'Alzheimer chez les professionnels exposés aux pesticides [83]. Mais plus récemment, une étude de cohorte menée au Canada est venue confirmer les résultats des premières cohortes en observant une élévation du risque de maladie d'Alzheimer chez les personnes déclarant une utilisation professionnelle de pesticides (RR = 1,38) [119].

Le nombre d'études explorant l'hypothèse d'un lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer reste donc aujourd'hui limité ($n = 8$), mais cinq d'entre elles, dont trois cohortes, ont identifié une élévation du risque pour les utilisateurs professionnels de pesticides (Fig. 1).

3.3. Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), en raison de sa faible incidence (entre deux et trois cas pour 100 000 habitants en Europe [120]), a été étudiée avec plus de difficultés que les deux précédentes maladies neurodégénératives. Cependant les formes familiales étant nettement moins nombreuses que les formes sporadiques, l'hypothèse du rôle d'expositions environnementales dans sa survenue a également été posée. Une étude sur l'augmentation de la mortalité par SLA en France entre 1968 et 2007 vient renforcer cette hypothèse en montrant un lien avec la période de naissance, et donc possiblement avec des expositions environnementales apparues au cours des dernières décennies [121]. Les facteurs évoqués dans l'apparition de cette maladie sont nombreux (pesticides, plomb, mercure, activité physique intense, traumatismes crâniens, tabagisme, champs électromagnétiques) sans qu'aucun ne puisse être retenu avec certitude [56,122]. Les pesticides font partie des hypothèses pour lesquelles il existe le plus d'arguments.

Onze études cas-témoins ont exploré le rôle possible de facteurs de l'environnement général et professionnel dans

l'apparition de cette maladie. Deux d'entre elles, menées aux États-Unis, incluant respectivement 174 et 518 cas, ont mis en évidence un doublement de risque de SLA pour les personnes professionnellement exposées aux pesticides [123,124]. De la même manière, en Australie, une étude incluant 179 cas a montré une association avec l'exposition aux pesticides en général (OR = 1,57, 1,03–2,41), encore plus marquée pour des expositions dans le secteur industriel (OR = 5,58, 2,07–15,06) [125]. Aux États-Unis, une étude incluant 109 cas n'a pas retrouvé d'association avec une exposition professionnelle aux insecticides, aux herbicides ou aux fongicides [126]. À partir d'une quarantaine de cas, deux analyses italiennes, en Émilie Romagne et en Sicile, ont trouvé un triplement de risque de SLA pour les personnes déclarant une exposition aux pesticides [127,128]. En France, une étude cas-témoins incluant 108 cas sporadiques de SLA a retrouvé un risque presque triplé, avec une prédominance des formes bulbaires (55 %), chez les sujets ayant principalement travaillé en milieu agricole [129]. Certaines études ont recherché globalement les cas de maladies du neurone moteur à partir des données de mortalité aux États-Unis (6347 cas) [83] et en Italie (72 cas) [130], à partir d'un registre en Écosse (103 cas) [131], ou en s'appuyant sur les services hospitaliers de neurologie et de médecine interne en Suède (92 cas) [132]. Ces quatre études ont retrouvé un risque augmenté de maladie du neurone moteur avec une exposition professionnelle, voire aussi résidentielle [130], aux pesticides.

Deux études de cohortes ont également exploré l'hypothèse d'une relation entre pesticides et SLA : un excès de cas a été décelé chez les employés d'une industrie de production d'un herbicide, le 2,4-D [133], mais pas chez les personnes exposées aux pesticides participant à une large étude de prévention en population générale américaine de l'American Cancer Society [134].

Des enquêtes ont été menées auprès des vétérans de la guerre du Golfe, exposés lors de leurs missions à divers neurotoxiques, pour beaucoup inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : insecticides, armes chimiques neurotoxiques (principalement organophosphorés) et traitement préventif contre ces mêmes substances (bromure de pyridostigmine) [135]. Les militaires présentant de manière générale un risque plus élevé de SLA [136], une étude a comparé le risque de SLA des vétérans de la guerre du Golfe à d'autres militaires américains, et a retrouvé une augmentation significative du risque [137]. Cependant, d'autres expositions conjointes au cours de la guerre du golfe, telles que les vaccins contenant de l'aluminium, ont été également incriminées [138].

Les études existantes sur le lien entre pesticides et SLA demeurent donc en nombre limité (Fig. 1), et portent sur des effectifs souvent restreints. Néanmoins, les 13 travaux ont montré des associations positives entre SLA et expositions aux pesticides, dont six de manière significative, ce qui renforce l'intérêt de l'hypothèse et la nécessité d'études complémentaires.

4. Troubles psychiatriques et exposition aux pesticides

Les études menées sur la santé mentale des agriculteurs ont suggéré que ce groupe professionnel présentait des taux de

suicide et de dépression plus élevés que la population générale [139–143], ainsi qu'une surmortalité par maladie psychiatrique [144,145]. Cette situation peut s'expliquer par différents facteurs de stress associés à la vie agricole : un mode de vie souvent isolé, parfois dans des zones reculées, avec un réseau social limité ou inexistant et un accès aux structures de soin plus complexe, une pression temporelle liée à des journées de travail souvent longues, soumises aux aléas climatiques et de possibles soucis d'ordre économique [140,146–148]. De plus, un accès plus facile à des substances toxiques telles que les pesticides pourrait en partie favoriser la tendance au suicide dans les populations rurales [149].

À côté de ces facteurs psychosociaux, le rôle de l'exposition aux pesticides dans la survenue de symptômes psychiatriques mérite d'être également pris en considération. Certains arguments toxicologiques suggèrent en effet un lien direct entre l'exposition à certains pesticides (organophosphorés, carbamates) et des troubles psychiatriques (anxiété, trouble de l'humeur, dépression, impulsivité...) pouvant prédisposer au suicide. Plusieurs revues de la littérature ont rapporté de tels troubles en lien avec une exposition aux pesticides, à plus ou moins longue échéance [1,3,141]. Les études existantes ont principalement porté sur les organophosphorés, car cette hypothèse s'appuyait sur des mécanismes toxiques [141] : les études sur l'animal ont notamment montré leurs effets sur le processus sérotoninergique mis en cause dans la dépression chez l'homme [150–152]. Mais d'autres pesticides pourraient aussi avoir un impact sur la sérotonine, ou sur d'autres neuromédiateurs impliqués dans la régulation de l'humeur. Des cultures de neurones sérotoninergiques ont ainsi pu être détruites par la roténone [153]. Chez le rat, les niveaux de sérotonine et son métabolisme ont été modifiés par l'administration de nombreux pesticides, comme les pyréthri-noïdes [154], les organochlorés [155,156], le paraquat [157] et le triadiméfon [158].

Des études épidémiologiques de nature écologique ont montré des taux de suicide plus élevés en fonction de l'activité agricole de certaines zones : dans les serres de la province d'Almeria en Espagne, caractérisée par une agriculture intensive fortement utilisatrice d'organophosphorés [139], au Brésil, dans la zone rurale la plus productive en fruits et en légumes de l'état de Rio de Janeiro [143].

De même que pour les troubles cognitifs, certaines études se sont intéressées aux troubles de l'humeur survenant à distance d'intoxications [20–22,159]. Cette hypothèse a notamment donné lieu à plusieurs études au Costa Rica, où une plus grande fréquence de détresse psychologique avec idées suicidaires a été mise en évidence chez des travailleurs de bananeraies ayant des antécédents d'intoxication par un organophosphoré ou un carbamate [33,160].

Deux cohortes ont étudié les troubles de l'humeur pouvant survenir chez les personnes exposées aux pesticides. En premier lieu, l'AHS a mis en évidence un triplement significatif du risque de dépression chez les femmes d'applicateurs [161], ainsi que chez les applicateurs de pesticides [162] ayant un antécédent d'intoxication aiguë. En revanche, aucune association significative n'a pu être mise en évidence avec une exposition cumulée. Une autre cohorte agricole dans le

Colorado a établi un lien entre un antécédent d'intoxication aiguë aux pesticides et le diagnostic de dépression [163].

Le lien avec des expositions chroniques sans épisode d'intoxication aiguë est moins évident. En Angleterre, on a montré que les agriculteurs présentaient moins de troubles psychiatriques que la population générale [164], mais qu'ils rapportaient plus souvent une idéation suicidaire [165]. Une surmortalité par suicide a été identifiée chez les professionnels exposés aux pesticides dans le Colorado, mais statistiquement significative seulement chez les femmes [166]. Au Canada, une étude cas-témoins n'a pas montré de lien entre suicide et exposition aux insecticides et herbicides chez des agriculteurs [167]. L'exposition chronique aux organophosphorés a particulièrement été étudiée en lien avec les troubles psychiatriques [24,26,29,31,32,41,42,51,168,169]. Trois études transversales britanniques se sont intéressées aux troubles de l'humeur chez des éleveurs de moutons exposés aux organophosphorés. Elles apportaient des résultats divergents : une étude ne trouvait pas de lien [169], tandis que les deux autres retrouvaient une association significative [31,32].

Quelques études ont retrouvé une augmentation des troubles de l'humeur chez des sujets exposés à des pesticides spécifiques, tels que le chlorpyrifos lors de traitements antitermites [52], ou le DDT utilisé dans la lutte antivectorielle [53].

Les méthodes d'identification des cas sont très diverses : simple déclaration de symptômes, administration de tests validés comme la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) ou la Taylor Anxiety Scale, diagnostic médical de dépression déclaré, ou information provenant des causes de décès. Même si cette hétérogénéité dans la mesure des troubles rend difficile la comparaison des différentes études, la majorité (80 %) des 30 études recensées mettent en évidence une relation positive significative entre exposition aux pesticides et troubles psychiatriques, de manière plus marquée en présence d'intoxications (Fig. 1).

5. Conclusions

Plus de 150 études sur le rôle des pesticides dans les affections neurologiques centrales chroniques ont été identifiées dans cette synthèse. La grande majorité (86 %) mettent en évidence une relation positive, significative pour plus de la moitié d'entre elles, bien que généralement faible (OR de l'ordre de 1 ou 2). Cependant, les conclusions demeurent fragiles en raison de plusieurs limites.

En premier lieu, la plupart des études ont évalué les risques associés à une exposition tous pesticides confondus, ou plus globalement à des catégories professionnelles exposées (agriculteurs, applicateurs de pesticides). Cette définition imprécise de l'exposition entraîne des biais de classement qui peuvent conduire à ne pas mettre en évidence de lien ou à sous-estimer la force des associations. L'exposition passée aux pesticides, pertinente pour la recherche de troubles chroniques, se heurte notamment aux problèmes de mémorisation, une difficulté toute particulière chez les personnes atteintes de maladies neurologiques affectant la cognition. De plus, les

biomarqueurs présentent un intérêt limité vis-à-vis des effets à long terme car en dehors du cas des organochlorés, ces derniers reflètent une exposition récente. En second lieu, les effets de santé étudiés concernent des troubles peu spécifiques (troubles cognitifs et psychiatriques), difficiles à caractériser ou bien présentant de nombreux diagnostics différentiels (maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens, maladie d'Alzheimer et démences vasculaires, SLA et autres maladies du neurone moteur).

Les différents effets étudiés ne sont pas nécessairement indépendants les uns des autres. Ainsi, les altérations cognitives pourraient être prédictives de la maladie d'Alzheimer ou d'autres types de démences. De plus, les troubles cognitifs et dépressifs sont fréquemment associés.

Les limites des études existantes permettent des recommandations pour les études à venir. Celles-ci tireraient avantage d'une mesure de l'exposition plus détaillée, s'appuyant sur des outils spécifiques telles que des matrices emploi-exposition, afin de permettre l'étude de relations dose-effet, et des analyses pour des matières actives spécifiques. Des études prenant en compte d'autres pesticides que les organophosphorés permettraient de combler le manque de données concernant ces autres familles. Les expositions in utero ou lors de la petite enfance mériteraient également d'être étudiées en termes d'impact sur le développement neuropsychologique des enfants, mais aussi concernant des effets plus tardifs. En effet, les expositions précoces aux pesticides sont suspectées d'entraîner une plus grande vulnérabilité aux expositions rencontrées à l'âge adulte, par exemple en diminuant la réserve nigrostriatale impliquée dans l'apparition de la maladie de Parkinson [170]. Des études prospectives à long terme sont donc nécessaires pour suivre les individus à partir de la conception et jusqu'à un âge avancé. Enfin, les susceptibilités génétiques vis-à-vis des effets neurotoxiques des pesticides représentent également une voie de recherche prometteuse [90,171].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Alavanja MCR, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Ann Rev Public Health* 2004;25:155–97.
- [2] Weselak M, Arbuckle TE, Foster W. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10:41–80.
- [3] Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect* 2004;112:950–8.
- [4] Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral effects of pesticides: state of the art. *Neurotoxicology* 2003;24:577–91.
- [5] Moser VC. Animal models of chronic pesticide neurotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:321–31.
- [6] O'Malley M. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet* 1997;349:1161–6.
- [7] Keifer MC, Firestone J. Neurotoxicity of pesticides. *J Agromedicine* 2007;12:17–25.
- [8] Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci* 2008;13:1240–9.
- [9] Bharavi K, Reddy KS. Effect of anticholinesterase compound phosalone on blood-brain barrier (BBB) permeability. *Indian J Physiol Pharmacol* 2005;49:337–40.
- [10] Sinha C, Agrawal AK, Islam F, Seth K, Chaturvedi RK, Shukla S, et al. Mosquito repellent (pyrethroid-based) induced dysfunction of blood-brain barrier permeability in developing brain. *Int J Dev Neurosci* 2004;22:31–7.
- [11] Hall RC, Hall RC. Long-term psychological and neurological complications of lindane poisoning. *Psychosomatics* 1999;40:513–7.
- [12] Wadia RS, Sadagopan C, Amin RB, Sardesai HV. Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1974;37:841–7.
- [13] Jokanović M, Kosanović M, Brkić D, Vukomanović P. Organophosphate induced delayed polyneuropathy in man: an overview. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:7–10.
- [14] Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MCR, Sandler DP. Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2005;113:877–82.
- [15] Lu JL. Risk factors to pesticide exposure and associated health symptoms among cut-flower farmers. *Int J Environ Health Res* 2005;15:161–9.
- [16] Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, et al. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med* 2001;58:702–10.
- [17] Smit LAM, van-Wendel-de-Joode BN, Heederik D, Peiris-John RJ, van der Hoek W. Neurological symptoms among Sri Lankan farmers occupationally exposed to acetylcholinesterase-inhibiting insecticides. *Am J Ind Med* 2003;44:254–64.
- [18] Rosenstock L, Daniell W, Barnhart S, Schwartz D, Demers PA. Chronic neuropsychological sequelae of occupational exposure to organophosphate insecticides. *Am J Ind Med* 1990;18:321–5.
- [19] Tan D-H, Peng S-Q, Wu Y-L, Wang Y-M, Lu C-F, Yan C-H. Chronic organophosphate (OP)-induced neuropsychiatric disorder is a withdrawal syndrome. *Med Hypotheses* 2009;72:405–6.
- [20] Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 1994;84:731–6.
- [21] Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet* 1991;338:223–7.
- [22] Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988;43:38–45.
- [23] Maizlish N, Schenker M, Weisskopf C, Seiber J, Samuels S. A behavioral evaluation of pest control workers with short-term, low-level exposure to the organophosphate diazinon. *Am J Ind Med* 1987;12:153–72.
- [24] Bazylewicz-Walczak B, Majczakowa W, Szymczak M. Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology* 1999;20:819–26.
- [25] Daniell W, Barnhart S, Demers P, Costa LG, Eaton DL, Miller M, et al. Neuropsychological performance among agricultural pesticide applicators. *Environ Res* 1992;59:217–28.
- [26] Ames RG, Steenland K, Jenkins B, Chrislip D, Russo J. Chronic neurologic sequelae to cholinesterase inhibition among agricultural pesticide applicators. *Arch Environ Health* 1995;50:440–4.
- [27] London L, Myers JE, Nell V, Taylor T, Thompson ML. An investigation into neurologic and neurobehavioral effects of long-term agricultural use among deciduous fruit farm workers in the Western Cape, South Africa. *Environ Res* 1997;73:132–45.
- [28] Salvi RM, Lara DR, Ghisolfi ES, Portela LV, Dias RD, Souza DO. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci* 2003;72:267–71.

- [29] Fiedler N, Kipen H, Kelly-McNeil K, Fenske R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 1997;32:487–96.
- [30] Cole DC, Carpio F, Julian J, Leon N, Carbotte R, De Almeida H. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural Ecuadorians. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:277–86.
- [31] Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, Beach J, Levy LS, Berry H, et al. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995;345:1135–9.
- [32] Mackenzie Ross SJ, Brewin CR, Curran HV, Furlong CE, Abraham-Smith KM, Harrison V. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:452–9.
- [33] Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon J-D, Rosenstock L, et al. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:27–34.
- [34] Delgado E, McConnell R, Miranda J, Keifer M, Lundberg I, Partanen T, et al. Central nervous system effects of acute organophosphate poisoning in a two-year follow-up. *Scand J Work Environ Health* 2004;30:362–70.
- [35] Reidy TJ, Bowler RM, Rauch SS, Pedroza GI. Pesticide exposure and neuropsychological impairment in migrant farm workers. *Arch Clin Neuropsychol* 1992;7:85–95.
- [36] Kamel F, Rowland AS, Park LP, Anger WK, Baird DD, Gladen BC, et al. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environ Health Perspect* 2003;111:1765–72.
- [37] Rohlman DS, Bailey SR, Anger WK, McCauley L. Assessment of neurobehavioral function with computerized tests in a population of hispanic adolescents working in agriculture. *Environ Res* 2001;85:14–24.
- [38] Rohlman DS, Lasarev M, Anger WK, Scherer J, Stupfel J, McCauley L. Neurobehavioral performance of adult and adolescent agricultural workers. *Neurotoxicology* 2007;28:374–80.
- [39] Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003;60:279–86.
- [40] Abdel Rasoul GM, Abou Salem ME, Mechaal AA, Hendy OM, Rohlman DS, Ismail AA. Effects of occupational pesticide exposure on children applying pesticides. *Neurotoxicology* 2008;29:833–8.
- [41] Roldán-Tapia L, Parrón T, Sánchez-Santed F. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27:259–66.
- [42] Roldan-Tapia L, Nieto-Escamez FA, del Aguila EM, Laynez F, Parron T, Sanchez-Santed F. Neuropsychological sequelae from acute poisoning and long-term exposure to carbamate and organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:694–703.
- [43] Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW, Houx PJ, Jolles J. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet* 2000;356:912–3.
- [44] Baldi I, Lebaillly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409–14.
- [45] Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim B, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, et al. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French Phytoneer study. *Environ Health Perspect* 2001;109:839–44.
- [46] Baldi I, Gruber A, Rondeau V, Lebaillly 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.
- [47] Colosio C, Tiramani M, Brambilla G, Colombi A, Moretto A. Neurobehavioural effects of pesticides with special focus on organophosphorus compounds: which is the real size of the problem. *Neurotoxicology* 2009;30:1155–61.
- [48] Jamal GA, Hansen S, Julu POO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002;181–182:23–33.
- [49] De Silva HJ, Samarawickrema NA, Wickremasinghe AR. Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:803–6.
- [50] Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. *Arch Iran Med* 2008;11:65–89.
- [51] Stokes L, Stark A, Marshall E, Narang A. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. *Occup Environ Med* 1995;52:648–53.
- [52] Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, et al. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 2000;108:293–300.
- [53] van Wendel de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, Monge P, García M, Mergler D. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 2001;357:1014–6.
- [54] Ciesielski S, Loomis DP, Mims SR, Auer A. Pesticide exposures, cholinesterase depression, and symptoms among North Carolina migrant farmworkers. *Am J Public Health* 1994;84:446–51.
- [55] Reed DM, Torres JM, Brody JA. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam, 1945–1972. II. Familial and genetic studies. *Am J Epidemiol* 1975;101:302–10.
- [56] Steele JC, McGeer PL. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology* 2008;70:1984–90.
- [57] Johnson FO, Atchison WD. The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2009;30:761–5.
- [58] Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979–80.
- [59] Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella G, Paris S. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci* 1987;14:36–41.
- [60] Goldsmith JR, Herishanu Y, Abarbanel JM, Weinbaum Z. Clustering of Parkinson's disease points to environmental etiology. *Arch Environ Health* 1990;45:88–94.
- [61] Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984–1994. *Int J Epidemiol* 2000;29:323–9.
- [62] Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:19–31.
- [63] Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* 2001;86:122–7.
- [64] Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26(Suppl 1):S1–58.
- [65] Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009;169:919–26.
- [66] Manthripragada AD, Costello S, Cockburn MG, Bronstein JM, Ritz B. Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. *Epidemiology* 2010;21:87–94.
- [67] Sanyal J, Chakraborty DP, Sarkar B, Banerjee TK, Mukherjee SC, Ray BC, et al. Environmental and familial risk factors of Parkinsons disease: case-control study. *Can J Neurol Sci* 2010;37:637–42.
- [68] Stephenson J. Exposure to home pesticides linked to Parkinson disease. *JAMA* 2000;283:3055–6.
- [69] Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21:435–40.
- [70] Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull* 2006;79–80:219–31.
- [71] Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease – is there a link? *Environ Health Perspect* 2006;114:156–64.
- [72] Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007;262:37–44.
- [73] Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21:454–60.

- [74] Li AA, Mink PJ, McIntosh LJ, Teta MJ, Finley B. Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *J Occup Environ Med* 2005;47:1059–87.
- [75] Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Pesticides and Parkinson's disease. *Sci World J* 2001;1:207–8.
- [76] Lockwood AH. Pesticides and parkinsonism: is there an etiological link? *Curr Opin Neurol* 2000;13:687–90.
- [77] Le Couteur DG, Muller M, Yang MC, Mellick GD, McLean AJ. Age-environment and gene-environment interactions in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Rev Environ Health* 2002;17:51–64.
- [78] Richardson JR, Shalat SL, Buckley B, Winnik B, O'Suilleabhain P, Diaz-Arrastia R, et al. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:870–5.
- [79] Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2009;66:494–504.
- [80] Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, et al. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010;74:1055–61.
- [81] Dhillon AS, Tarbuton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbhone JT, et al. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine* 2008;13:37–48.
- [82] Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2011;119:866–72.
- [83] Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007;64:666–72.
- [84] Firestone JA, Lundin JJ, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, et al. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med* 2010;53:217–23.
- [85] Duthiel F, Beaune P, Tzourio C, Lorient M-A, Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:739–45.
- [86] Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, et al. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand* 2003;108:239–44.
- [87] Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008;8:6.
- [88] Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol* 2009;66:1106–13.
- [89] Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG, et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med* 2005;48:63–77.
- [90] Elbaz A, Dufouil C, Alépérovitch A. Interaction between genes and environment in neurodegenerative diseases. *C R Biol* 2007;330:318–28.
- [91] Elbaz A, Moisan F. Parkinson's disease Is there a strong environmental contribution? *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:757–63.
- [92] Tüchsen F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981–1993. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:359–62.
- [93] Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002;59:1787–92.
- [94] Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT, Scott KC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med* 2001;58:582–9.
- [95] Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;60:197–203.
- [96] Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007;165:364–74.
- [97] Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:322–9.
- [98] Franco R, Li S, Rodriguez-Rocha H, Burns M, Panayiotidis MI. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chem Biol Interact* 2010;188:289–300.
- [99] Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002;277:1641–4.
- [100] Naylor JL, Widdowson PS, Simpson MG, Farnworth M, Ellis MK, Lock EA. Further evidence that the blood/brain barrier impedes paraquat entry into the brain. *Hum Exp Toxicol* 1995;14:587–94.
- [101] Fukushima T, Yamada K, Isobe A, Shiwaku K, Yamane Y. Mechanism of cytotoxicity of paraquat. I. NADH oxidation and paraquat radical formation via complex I. *Exp Toxicol Pathol* 1993;45:345–9.
- [102] Zhang J, Fitsanakis VA, Gu G, Jing D, Ao M, Amarnath V, et al. Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem* 2003;84:336–46.
- [103] Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3:1301–6.
- [104] Gillette JS, Bloomquist JR. Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and alpha-synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;192:287–93.
- [105] Thiruchelvam M, McCormack A, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Di Monte DA, et al. Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype. *Eur J Neurosci* 2003;18:589–600.
- [106] Corrigan FM, Wienburg CL, Shore RF, Daniel SE, Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health Part A* 2000;59:229–34.
- [107] Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 1994;36:100–3.
- [108] Drechsel DA, Patel M. Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2008;44:1873–86.
- [109] Bronstein J, Carvey P, Chen H, Cory-Slechta D, DiMonte D, Duda J, et al. Meeting report: consensus statement-Parkinson's disease and the environment: collaborative on health and the environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) conference 26–28 June 2007. *Environ Health Perspect* 2009;117:117–21.
- [110] Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:405–11.
- [111] Madureira S, Verdelho A, Moleiro C, Ferro JM, Erkinjuntti T, Jokinen H, et al. Neuropsychological predictors of dementia in a three-year follow-up period: data from the LADIS study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:325–34.
- [112] Gavett BE, Ozonoff A, Doktor V, Palmisano J, Nair AK, Green RC, et al. Predicting cognitive decline and conversion to Alzheimer's disease in older adults using the NAB List Learning test. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:651–60.
- [113] Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2007;64:723–32.
- [114] The Canadian Study of Health Aging. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994;44:2073–80.
- [115] Gun RT, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H, et al. Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:21–7.
- [116] Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res* 2001;86:37–45.
- [117] French LR, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA, Christians B. A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol* 1985;121:414–21.

- [118] Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001;30:590–7.
- [119] Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JCS, et al. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology* 2010;74:1524–30.
- [120] Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2010;81:385–90.
- [121] Gordon PH, Artaud F, Aouba A, Laurent F, Meininger V, Elbaz A. Changing mortality for motor neuron disease in France (1968–2007): an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol* 2011;26:729–37.
- [122] Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MHB, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:302–9.
- [123] McGuire V, Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;145:1076–88.
- [124] Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 1986;123:790–9.
- [125] Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology* 2006;27:130–5.
- [126] Fang F, Quinlan P, Ye W, Barber MK, Umbach DM, Sandler DP, et al. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2009;117:1387–92.
- [127] Savettieri G, Salemi G, Arcara A, Cassata M, Castiglione MG, Fierro B. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991;10:242–5.
- [128] Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, Pietrini V, Vinceti M. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46:284–7.
- [129] Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain J-G, Sébille V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol* 2010;257:792–8.
- [130] Granieri E, Carreras M, Tola R, Paolino E, Tralli G, Eleopra R, et al. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964–1982. *Neurology* 1988;38:1604–8.
- [131] Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:1200–6.
- [132] Gunnarsson LG, Bodin L, Söderfeldt B, Axelson O. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med* 1992;49:791–8.
- [133] Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945–94: an update. *Occup Environ Med* 2001;58:24–30.
- [134] Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009;80:558–61.
- [135] Golomb BA. Acetylcholinesterase inhibitors and Gulf War illnesses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:4295–300.
- [136] Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkovic M, et al. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 2005;64:32–7.
- [137] Coffman CJ, Horner RD, Grambow SC, Lindquist J. Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War (1990–1991) veterans using capture-recapture methods. *Neuroepidemiology* 2005;24:141–50.
- [138] Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med* 2007;9:83–100.
- [139] Parrón T, Hernández AF, Villanueva E. Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. *Forensic Sci Int* 1996;79:53–63.
- [140] Gregoire A. The mental health of farmers. *Occup Med (Lond)* 2002;52:471–6.
- [141] London L, Flisher AJ, Wesseling C, Mergler D, Kromhout H. Suicide and exposure to organophosphate insecticides: cause or effect. *Am J Ind Med* 2005;47:308–21.
- [142] Gallagher LM, Kliem C, Beautrais AL, Stallones L. Suicide and occupation in New Zealand, 2001–2005. *Int J Occup Environ Health* 2008;14:45–50.
- [143] Meyer A, Koifman S, Koifman RJ, Moreira JC, de Rezende Chrisman J, Abreu-Villaca Y. Mood disorders hospitalizations, suicide attempts, and suicide mortality among agricultural workers and residents in an area with intensive use of pesticides in Brazil. *J Toxicol Environ Health Part A* 2010;73:866–77.
- [144] van Wijngaarden E. Mortality of mental disorders in relation to potential pesticide exposure. *J Occup Environ Med* 2003;45:564–8.
- [145] Colt JS, Stallones L, Cameron LL, Dosemeci M, Zahm SH. Proportionate mortality among US migrant and seasonal farmworkers in twenty-four states. *Am J Ind Med* 2001;40:604–11.
- [146] Sanne B, Mykletun A, Moen BE, Dahl AA, Tell GS. Farmers are at risk for anxiety and depression: the Hordaland Health Study. *Occup Med (Lond)* 2004;54:92–100.
- [147] Manoranjitham SD, Rajkumar AP, Thangadurai P, Prasad J, Jayakaran R, Jacob KS. Risk factors for suicide in rural south India. *Br J Psychiatry* 2010;196:26–30.
- [148] Judd F, Jackson H, Fraser C, Murray G, Robins G, Komiti A. Understanding suicide in Australian farmers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:1–10.
- [149] Kong Y, Zhang J. Access to farming pesticides and risk for suicide in Chinese rural young people. *Psychiatry Res* 2010;179:217–21.
- [150] Moreno M, Cañadas F, Cardona D, Suñol C, Campa L, Sánchez-Amate MC, et al. Long-term monoamine changes in the striatum and nucleus accumbens after acute chlorpyrifos exposure. *Toxicol Lett* 2008;176:162–7.
- [151] Aldridge JE, Levin ED, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental exposure of rats to chlorpyrifos leads to behavioral alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression. *Environ Health Perspect* 2005;113:527–31.
- [152] Slotkin TA, Levin ED, Seidler FJ. Developmental neurotoxicity of parathion: progressive effects on serotonergic systems in adolescence and adulthood. *Neurotoxicol Teratol* 2009;31:11–7.
- [153] Ren Y, Feng J. Rotenone selectively kills serotonergic neurons through a microtubule-dependent mechanism. *J Neurochem* 2007;103:303–11.
- [154] Martínez-Larrañaga MR, Anadón A, Martínez MA, Martínez M, Castellano VJ, Díaz MJ. 5-HT loss in rat brain by type II pyrethroid insecticides. *Toxicol Ind Health* 2003;19:147–55.
- [155] Lafuente A, Cabaleiro T, Caride A, Esquifino AI. Toxic effects of methoxychlor administered subcutaneously on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in adult rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46:1570–5.
- [156] Cabaleiro T, Caride A, Romero A, Lafuente A. Effects of in utero and lactational exposure to endosulfan in prefrontal cortex of male rats. *Toxicol Lett* 2008;176:58–67.
- [157] Kuter K, Smiałowska M, Wierońska J, Zieba B, Wardas J, Pietraszek M, et al. Toxic influence of subchronic paraquat administration on dopaminergic neurons in rats. *Brain Res* 2007;1155:196–207.
- [158] Gagnaire F, Micillino J-C. Effects of triadimefon on extracellular dopamine, DOPAC, HVA and 5-HIAA in adult rat striatum. *Toxicology* 2006;217:91–104.
- [159] Stallones L, Beseler C. Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. *Ann Epidemiol* 2002;12:389–94.
- [160] Wesseling C, van Wendel de Joode B, Keifer M, London L, Mergler D, Stallones L. Symptoms of psychological distress and suicidal ideation among banana workers with a history of poisoning by organophosphate or n-methyl carbamate pesticides. *Occup Environ Med* 2010;67:778–84.
- [161] Beseler C, Stallones L, Hoppin JA, Alavanja MCR, Blair A, Keefe T, et al. Depression and pesticide exposures in female spouses of licensed pesticide applicators in the agricultural health study cohort. *J Occup Environ Med* 2006;48:1005–13.

- [162] Beseler CL, Stallones L, Hoppin JA, Alavanja MCR, Blair A, Keefe T, et al. Depression and pesticide exposures among private pesticide applicators enrolled in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2008;116:1713–9.
- [163] Beseler CL, Stallones L. A cohort study of pesticide poisoning and depression in Colorado farm residents. *Ann Epidemiol* 2008;18:768–74.
- [164] Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992;22:465–86.
- [165] Thomas HV, Lewis G, Thomas DR, Salmon RL, Chalmers RM, Coleman TJ, et al. Mental health of British farmers. *Occup Environ Med* 2003;60:181–5. discussion 185–186.
- [166] Stallones L. Suicide and potential occupational exposure to pesticides, Colorado 1990–1999. *J Agromedicine* 2006;11:107–12.
- [167] Pickett W, King WD, Lees RE, Bienefeld M, Morrison HI, Brison RJ. Suicide mortality and pesticide use among Canadian farmers. *Am J Ind Med* 1998;34:364–72.
- [168] Levin HS, Rodnitzky RL, Mick DL. Anxiety associated with exposure to organophosphate compounds. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33: 225–8.
- [169] Solomon C, Poole J, Palmer KT, Peveler R, Coggon D. Neuropsychiatric symptoms in past users of sheep dip and other pesticides. *Occup Environ Med* 2007;64:259–66.
- [170] Miller DB, O'Callaghan JP. Do early-life insults contribute to the late-life development of Parkinson and Alzheimer diseases? *Metabolism* 2008;57(Suppl. 2):S44–9.
- [171] Migliore L, Coppedè F. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutat Res* 2009;667:82–97.