



Des indicateurs d'exposition aux biomarqueurs : des outils pour l'évaluation et la surveillance des risques sanitaires

Mercredi 30 mai 2012



Troubles neuro-comportementaux et pesticides :

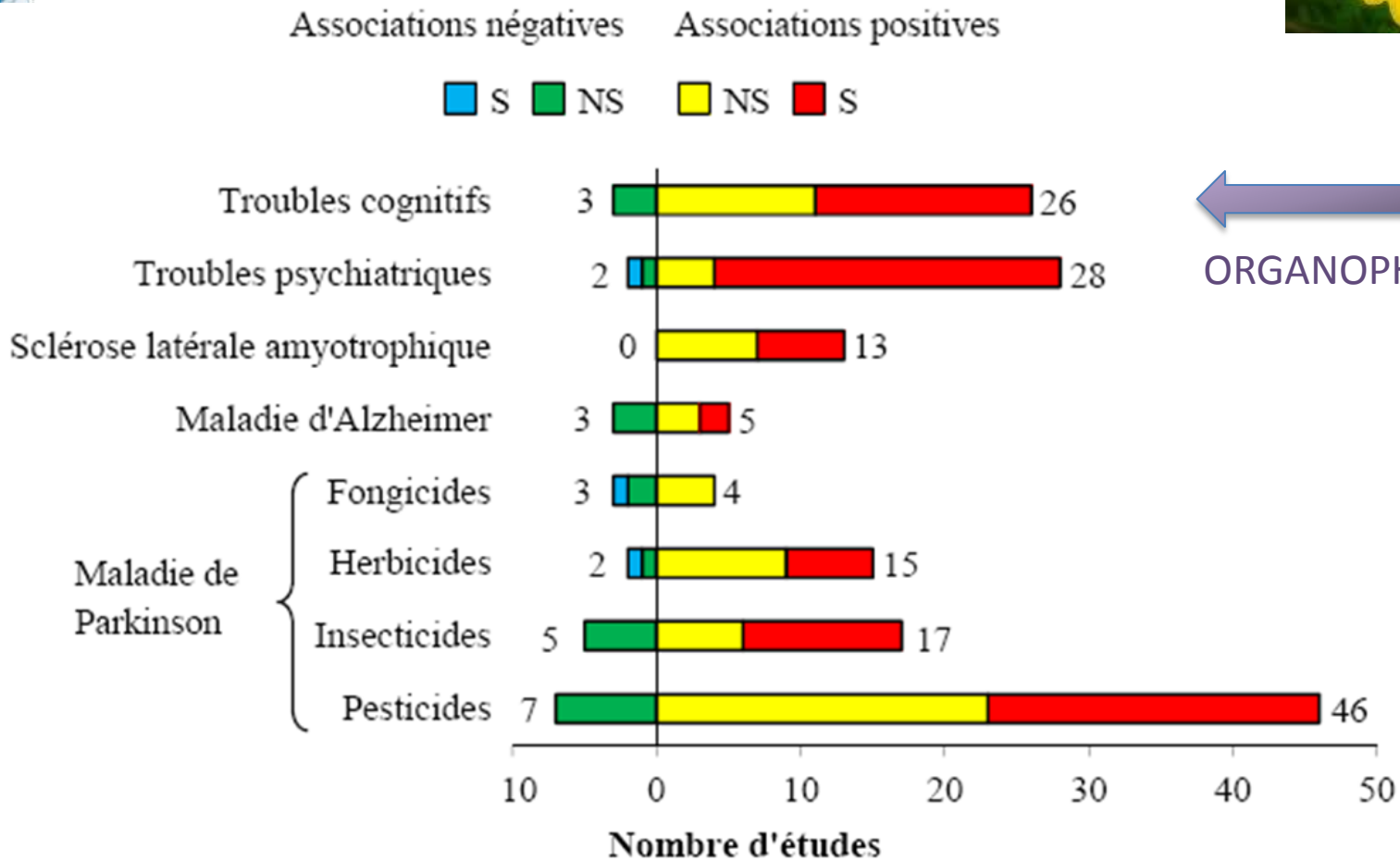
suivi à 12 ans de la cohorte PHYTONER

Isabelle BALDI

Contexte



Pesticides et troubles neurologiques





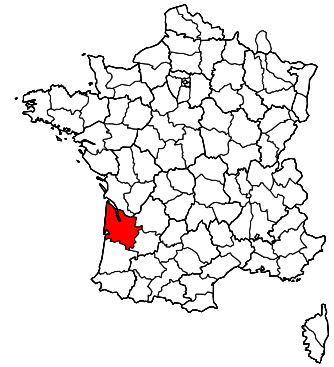
La cohorte PHYTONER

• Objectif

- Etudier les effets neurocomportementaux de l'exposition professionnelle prolongée aux pesticides dans une cohorte agricole française

• Population d'étude

- 929 personnes incluses en 1997 et 1998
- Affiliées à la MSA de la Gironde
- Agées de 40 à 55 ans en 1995
- Employées plus de 1000 h/an en viticulture en 1975 et encore employées en 1995.
- 625 (67,3%) réinterrogées (en face à face) au suivi à « 4 » ans en 2001-2003 (après 56 mois en moyenne)
- 3^e suivi depuis 2010 (~350 enquêtes réalisées)



Méthodes

- Mesure de l'exposition
- **Calendriers professionnels détaillés + questions spécifiques**
 - Identification des tâches contaminantes



Préparation



Application



Nettoyage



Réentrée

- Dates de début et de fin, types d'équipement, nb de jours,...
- Pas de question directe sur les produits utilisés
- Non Exposés / Exposés directement / Indirectement exposés

Méthodes

• Evaluation neurocomportementale

- Tests validés administrés par des psychologues formées
- Explorer les différents aspects de la cognition

Echelle Globale

Mini Mental Test

Abstraction

Test des Similitudes

Motricité

Finger Tapping test

Mémoire de travail

Benton Visual
Retention Test

Fonctions exécutives, Attention

Trail making test (attention contrôlée)
 Isaacs Set Test (fluidité verbale)
 Mots couplés de Wechsler (mémoire associative)
 Test de Stroop (attention contrôlée)

Mémoire associative

5 mots de Dubois

Apports du 2nd suivi (1)



- Mise à jour des variables
 - sociodémographiques, habitudes de vie, situation professionnelle
- Compléments sur les opérations de traitement
 - Opérations de désherbage, nombre de phases par jour, compléments sur le matériel
- Compléments sur les contacts avec la vigne
 - Détail des « **petites façons** »: nombre de jours/an, nb années, détails des **vendanges** (coupeur, porteur, trieur)
- Compléments sur les autres cultures et élevages

Apports du 2nd suivi (2)



- Relevé des usages non agricoles
 - Jardinage, plante d'intérieur, insectes divers
 - Utilisation de produits agricoles pour ces usages
- Questions sur les accidents
 - Véhicules agricoles et non agricoles
 - km parcourus/an (voiture, ...) ou nb heures conduite (tracteurs)
 - Accidents depuis 1995 circulation/autres
 - Y compris les intoxications aiguës/pesticides
- Autres pathologies et traitements
 - Idem AGRICAN, Agricultural Health Study

Déroulement 2nd suivi



929 Inclus (1996-1997)

**82 Décès
(8,8%)**

847 Vivants

**45
Injoignables
(4,8%)**

802 Contacts Possibles

**286 refus
(35,7%)**

516 accords possibles

**179 à
contacter
(34,7%)**

**337
entretiens
réalisés**

Description 2nd suivi (mars 2012)

- Population enquête + questionnaire saisi N=328
 - Age moyen au suivi 62,9 ans (sd: 4,2). Min 55, Max 73
 - Retraités 68.9%

	N	%	1 ^{er} suivi
Hommes	249	75,9	79,2
Bas niv études	174	53,0	46,1
Fumeurs	182	55,5	58,4
Conso excessive alcool	26	7,9	20,9
Depression (CESD)	12	3,7	5,6
Directement exposés	175	54,7	53,6
Indirect. exposés	93	25,9	28,7
Non exposés	59	19,4	19,7

Description 2nd suivi

• Fréquence des tâches viticoles (N=328)

	N	%	%hommes
Relevage	191	58,4	78,5
Levage	189	57,8	78,3
Epamprage	183	56,0	82,5
Préparation parcelles	177	54,1	91,5
Taille d'hiver	172	52,6	96,5
Vendanges (coupeur)	145	44,3	73,1
Pliage	135	41,3	72,6
Ebourgeonnage	123	37,6	81,3
Vendanges (porteur)	86	26,3	100,0
Désherbage chimique	80	24,5	98,8
Entretien espaces verts	66	20,2	90,9

Description 2nd suivi

Utilisations de pesticides à usages non agricoles

	N	%	CERENAT*
Volants	205	62,5	68%
Parasites chat/chien	187	57,2	47%
Jardin	185	56,4	42%
Plantes intérieur	145	44,6	37%
Mites	129	39,6	69%
Poux	104	31,8	58%
Termites/capricornes	76	23,2	28%
Rampants	41	12,5	61%
Utilisation de produits agricoles	70	21,3	-

*: âge moyen 59 ans, trois départements, sex ratio, pop urbaine et rurale

Description 2nd suivi

• Accidents

	N	%	Nb moyen
Accidents circulation avec véhicule motorisé au cours de la vie	154	47,0	1,7
Accidents circulation avec véhicule motorisé depuis 1995	39	11,9	1,2
Accidents circulation avec vélo ou deux roues au cours de la vie	29	11,2	1,2
Accidents circulation avec vélo ou deux roues depuis 1995	7	2,1	1
Autres types d'accidents	103	31,4	-

Description 2nd suivi

• Prévalence Maladies

<i>Dg par un médecin de</i>	N	%	<i>traitement</i>
HTA	146	44,5	97,9%
Hypercholestérolémie	130	39,9	93,8%
Trouble rythme cardiaque	48	14,6	91,1%
Rhume des foins	60	18,3	33,3%
Diabète	40	12,2	100,0%
Asthme	31	9,5	73,3%
Maladie Thyroïde	27	8,3	74,1%
Bronchite Chronique	24	7,4	47,8%
Eczéma	22	6,7	72,7%
Infarctus/angor	18	5,5	100,0%

Analyse des performances aux tests

- Régression logistique
- Variable indépendante
 - 1. Abaissement performance à chaque test (= être dans le 25e percentile de la distribution des scores/des temps)
 - 2. Baisse entre l'inclusion et le suivi (25e percentile de la distribution des différences de scores)
- Exposition aux pesticides : non / indirecte / directe
- Ajustement sur :
 - Age (continu)
 - Sexe (H/F)
 - Nationalité
 - Niveau d'étude (Primaire/au-delà)



Performances cognitives ppx résultats



- Inclusion: détériorations cognitives chez les sujets exposés
 - même après ajustement sur âge, sexe, niveau d'étude, alcool, dépression
 - Atteintes des fonctions les plus fines de la cognition
 - attention, conceptualisation et attention contrôlée.
- Suivi 1: confirmation des détériorations
 - Risque de dégradation plus marqué chez les personnes exposées, significativement au MMSE et test de Stroop.
 - Risque de dégradation plus marqué chez personnes ayant *a priori* les scores les moins bas à l'inclusion
 - femmes, niveau d'études secondaire, faible conso alcool,
 - Pesticides = réduction des capacités de réserve cognitives.

Aperçu des performances 2nd suivi



- Auto-déclaration
 - Difficultés concentration N=84 (26%)
 - Troubles mémoire N=144 (44%)
 - Tremblements N=19 (6%)
 - Rigidité/raideur N=44 (13%)
 - Lenteur N=24 (7%)

- Signalement de troubles suite visite enquêteur
 - Détérioration cognitive +/- dépression N= 27 (8%)
 - Deux symptômes évocateurs Parkinson N=12 (4%)

Considérations sur l'exposition



**Exposition
aux pesticides ???**



**Données de
santé**

1. Aspect Quantitatif:

Quel est le niveau de contamination
Lors d'une tâche /d'une journée
De l'ensemble de la vie?



2. Aspect Qualitatif :

Identifier quels pesticides ont
été utilisés
Au cours des dernières
décennies
Dans les différents contextes
agricoles

Quels sont les déterminants de la
contamination?

Estimation de l'exposition d'un individu



**CONJOINT D'EXPLOITANT
AGRICOLE**

**ENFANCE
DANS UNE FERME**
Tâches mentionnées

JARDINAGE DE LOISIR
F, I, H

**TACHES AGRICOLES
HORS PROFESSION**

APPRENTISSAGE
Agricole / esp verts/ bois...



BRICOLAGE DE LOISIR
Traitement du bois

EXPOSITIONS DOMESTIQUES
Insectes domicile
Animaux
Plantes

SECTEUR AGRICOLE

**ESPACES VERTS,
FORETS**

SECTEUR DU BOIS

HYGIENE PUBLIQUE

**EXPLOITANT, SALARIE
AIDE FAMILIAL**

**ETS JARDINAGE
PAYSAGISME**

CHARPENTES

ETS DESINSECTISATION

MATERIEL AGRICOLE
Vente, réparation

**ESPACES VERTS
PUBLICS**

MENUISERIE

VETERINAIRES

AGROALIMENTAIRE

**ESPACES VERTS
SPECIFIQUES :
golf, terrains sport...**

**TRAVERSES VOIES
FERREES,
POTEAUX EDF**

POMPIERS

**COMMERCE FRUITS ET
LEGUMES DE GROS**

FORETS

SCIERIES

**TRAVAILLEURS
SOCIAUX**

**COMMERCE FRUITS ET
LEGUMES DETAIL**

**COLLECTIVITES
résidences...**

MEUBLES

AUTRES (avions)

**VOIES FERREES,
VOIRIES**

COMMERCE DU BOIS

FLEURISTES

Quantification de l'exposition

Etudes de terrain

Préparation

Application

Nettoyage

Réentrée

Vendanges



- Développement d'algorithmes

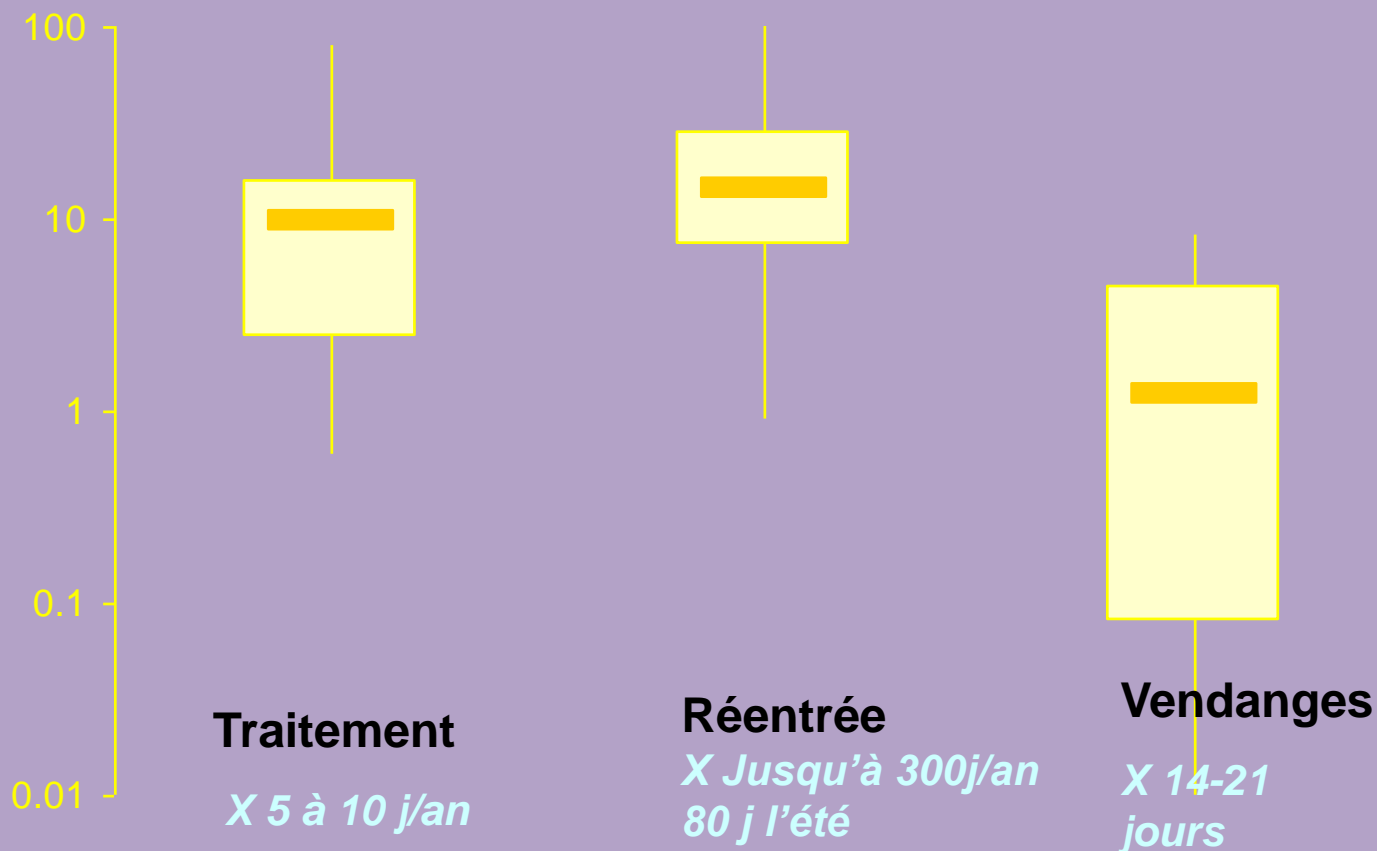
Ex Traitements:

- $\text{Log (EXPOPrepa)} = 1.7 + (1.28 * \text{Nprepa}) - (0.83 * \text{études}) - (0.09 * \text{tract1}) + (0.92 * \text{Tract2}) + 0.13 (\text{espace}) - 0.68 (\text{gants})$
- $\text{Log (EXPOAppli)} = 1.96 + (0.30 * \text{Nappli}) - (1.62 * \text{études}) - (0.69 * \text{tract1}) + (1.22 * \text{tract2}) + (0.59 * \text{espace}) - 0.33 (\text{cabine}) - 0.57 (\text{statut})$
- $\text{Log (EXPONett)} = 0.095 - (1.12 * \text{études}) - (0.81 * \text{tract1}) + (1.61 * \text{tract2}) + (0.85 * \text{espace}) - 0.79 (\text{pulvé}) - 0.35 * \text{gants}$

Contamination lors d'une journée de travail



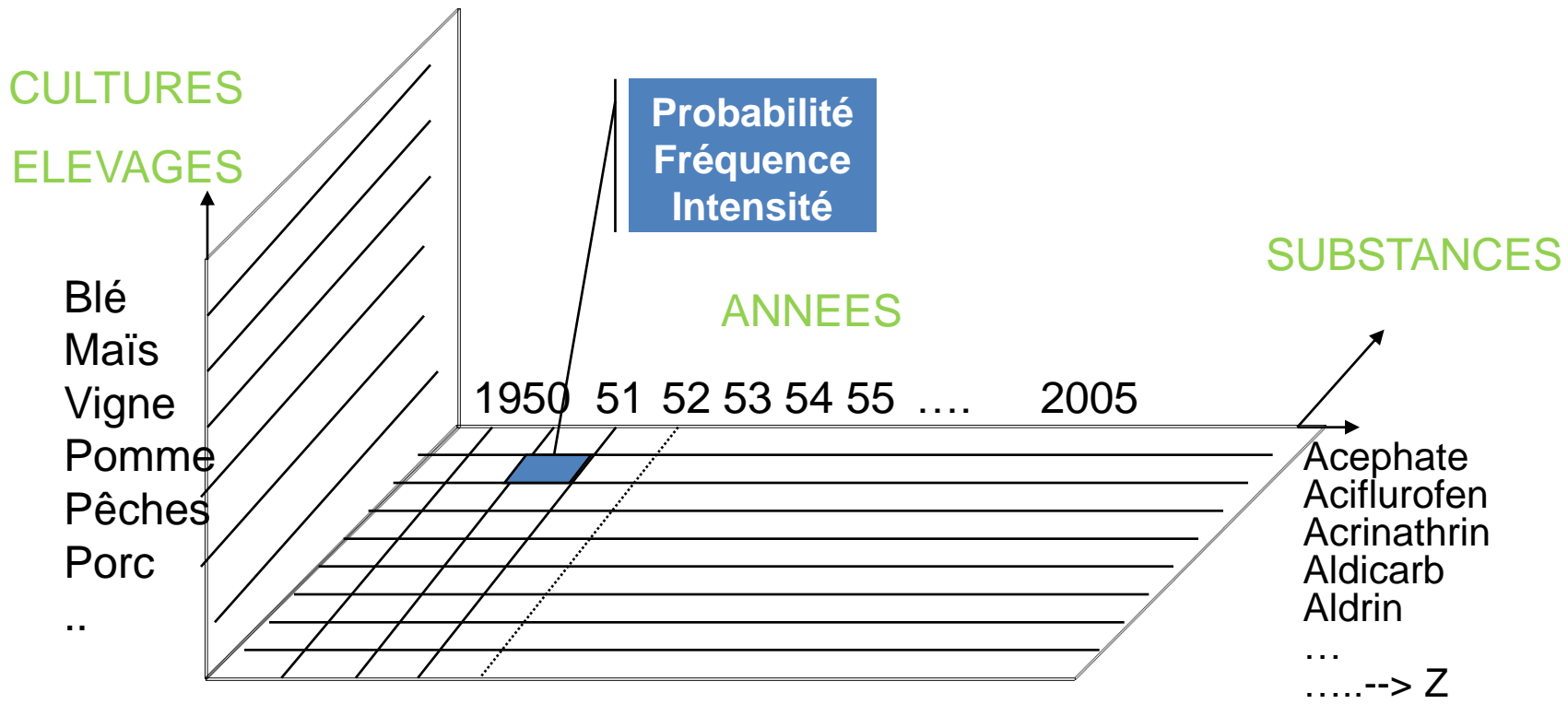
mg folpel



PESTIMAT



PESTIMAT Matrice culture (élevage)– exposition permettant une reconstitution des expositions aux pesticides dans les principaux contextes agricoles français



PESTIMAT : six sources de données complémentaires



Homologation

1. Ministère Agriculture

2. ACTA

Noms, intensité (kg/ha)
Substances par cultures/année en France depuis les années 50

Recommandations

3. Protection des végétaux

4. Groupements agriculteurs

Noms, intensité (kg/ha), fréquence
Substances par culture /an/ région depuis 1950

Utilisation

5. UIPP

6. Agriculteurs : calendriers de ttt

Noms, intensité (kg/ha), fréquence, probabilité
Substances par culture/an/region/utilisateur depuis 1950

Ex: Analyse par substance active OP

- Risque de mauvaises performances aux tests

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

*p<0,05

Conclusions



- Poursuite du recueil
- Intensification du contact des sujets
- Confirmation des suspicions Parkinson, Alzheimer
- Complément par ALD,...
- Mesure de l'exposition
- Analyses statistiques