

*Centre INSERM U897 - Université Bordeaux Segalen- France*

# Pesticides et Effets Neurologiques

**APRIFEL, 2<sup>e</sup> rencontre**

*Paris, 24 novembre 2011*

Isabelle BALDI



# Pourquoi s'intéresser aux effets neurologiques?

---

## ◆ Observations cliniques

- Au décours d'intoxications aiguës

## ◆ Rapport de cas groupés

- Au sein d'une même famille, d'une communauté

## ◆ Données toxicologiques

- Certains mécanismes bien connus
  - » Inhibition de l'acétylcholinestérase
- Parkinsonisme expérimental: MPTP/ rotenone/...
- Passage de la barrière hématoencéphalique

# Quels effets neurologiques?

## Nerfs crâniens

Surdité

Troubles de la vision

## Système Nerveux Central

## Système Nerveux Périphérique



## Organiques

Endocrine

Epilepsie

+

Malformations

Traumatismes

Agents infectieux

Immunologie

Genetique

Tumeurs

Vasculaires

Degeneration

...

## Inorganiques

Psychiatric

Neurotic

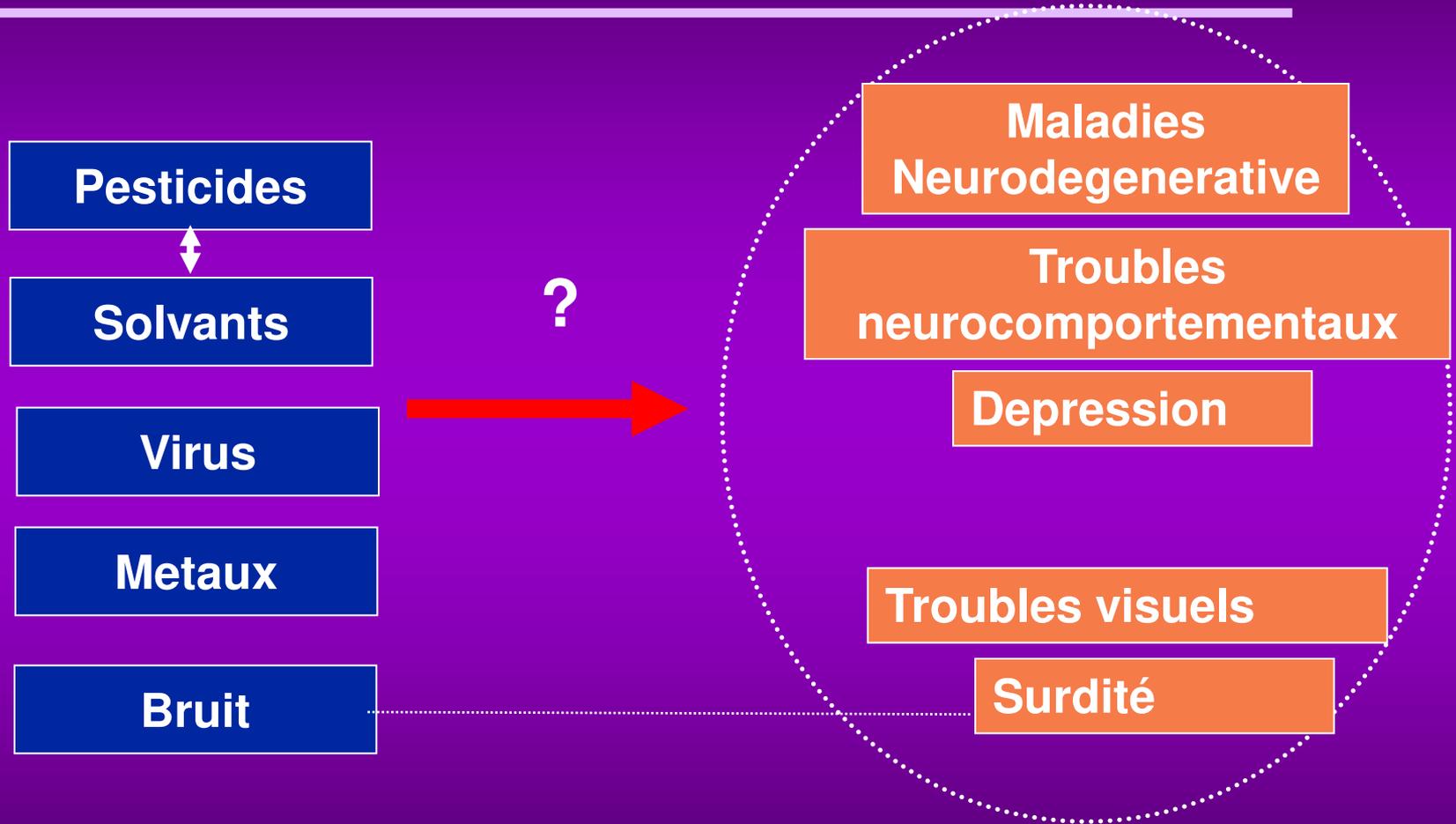
Psychotic

Neurobehavioral

Memory

Attention....

# Quels facteurs de risque en agriculture?



Facteurs Sociaux   Alcool   Nutrition   Genetique

# Les principaux axes de recherche

---

## ◆ Maladies neurodégénératives

- Maladie de Parkinson +++
- Maladie d'Alzheimer +
- Sclérose Latérale Amyotrophique+
- ...

## ◆ Troubles neuro-comportementaux

- Mémoire, attention, langage : fonctions exécutives

## ◆ Troubles de l'humeur, maladies psychiatriques

- Dépression, suicide, anxiété

## ◆ Troubles visuels, Surdité

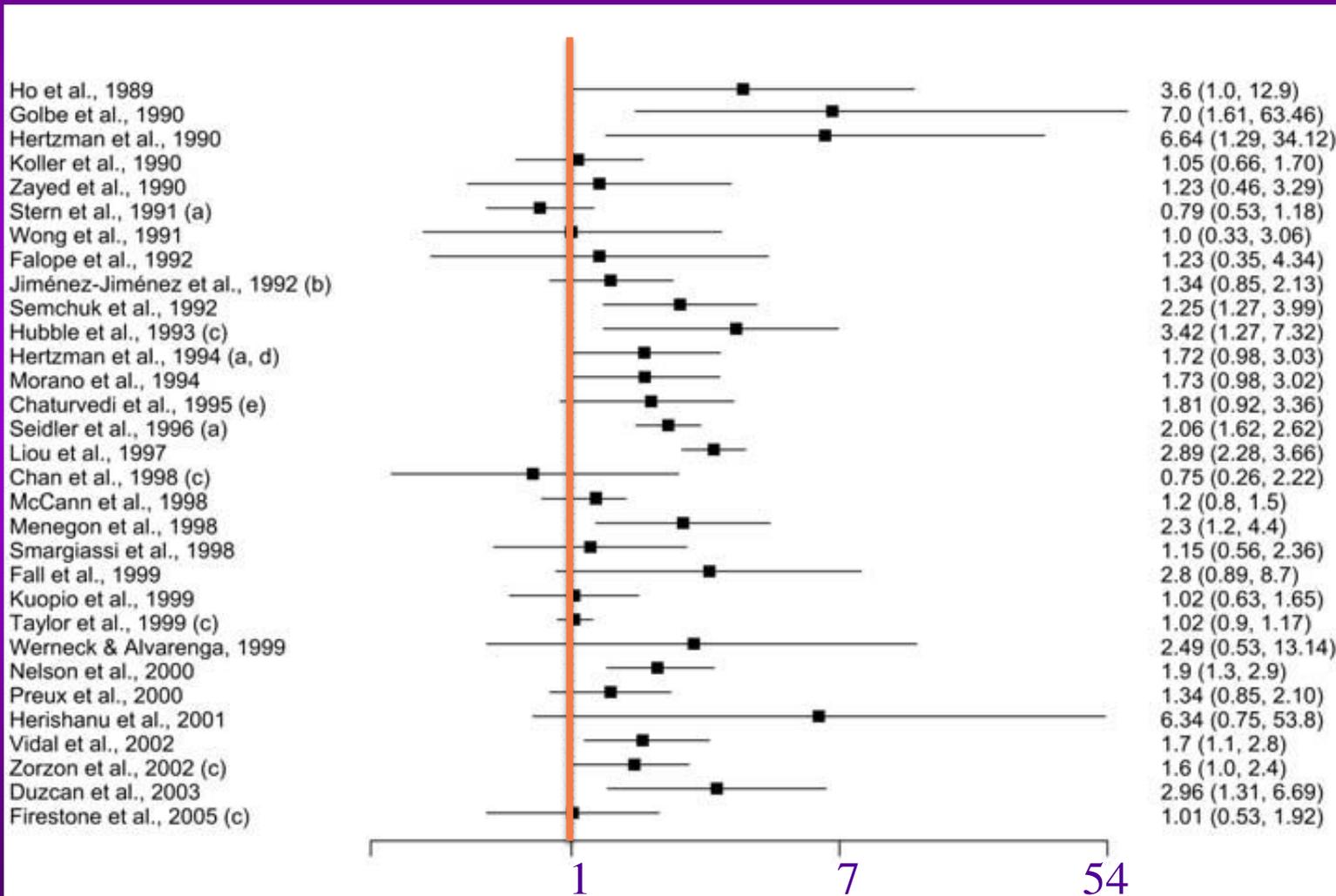
# Maladie de Parkinson

---

## ◆ Evolution des connaissances

- Rapport de cas (MPTP in the 1980's)
- Etudes écologiques Canada, Israël, California
- Grand nombre d'études cas-témoins
  - » Méta-analyse Priyadarshi 2001 (Environ Res)
    - ◆ 16 études cas-témoins
    - ◆ Exposition aux pesticides OR combiné 1.85 [1.31-2.60]
    - ◆ Vivre en milieu rural OR combiné 1.56 [1.18-2.07]
    - ◆ Boire eau du puits OR combiné 1.26 [0.97-1.64]

# Maladie de Parkinson revue de Brown 2006 (31 études)



# Maladie de Parkinson

---

## ◆ Evolution des connaissances

- Conférence de Consensus (Bronstein 2009)
  - » Pas de contexte agricole spécifique
  - » Pas de famille spécifique
  - » Rôle des facteurs génétiques
- Rôle de l'association de produits?
  - » bipyridiles + Dithiocarbamates
- Rôle de la fenêtre d'exposition
- Exposition in utero

# Autres maladies neurodégénératives

---

- ◆ **Maladie d'Alzheimer** 10 études publiées (7 Am Nord)
  - Revue de Santibanez (2007) : seulement 6 études sur le rôle des pesticides
  - Une étude écologique (région Almería) OR=1,6 [1,5-1,8]
  - 5 études cas-témoins (dont 3 positives)
  - 3 cohortes
    - » France 2003 : Etude Paquid: RR=2,4 [1,0-5.6])
    - » Canada 2001 : x 4 pour herbicides et fumigants, agriculture RR=2,6 [1,1-6,4]
    - » Etats-Unis 2010 : tous pesticides RR=1,4 [1,1-1,9], idem OP O
- ◆ **Sclérose Latérale Amyotrophique**
  - » Doublement du risque études cas-témoins (McGuire 1997, Bonvicini 2010)

# Troubles neuro-comportementaux

---

- ◆ **Données épidémiologiques disponibles**
  - Rechercher des troubles
    - » De la mémoire
    - » De la concentration
    - » Capacités visiospatiales
    - » Traitement de l'information
  - Prédiction de la démence?
  - Une quarantaine d'études épidémiologiques
    - » Principalement transversales (environ les 2/3) et avec des effectifs limités
    - » Étude d'intoxications aiguës aux pesticides (OP)
    - » Etude d'expositions chroniques sans manifestations aiguës

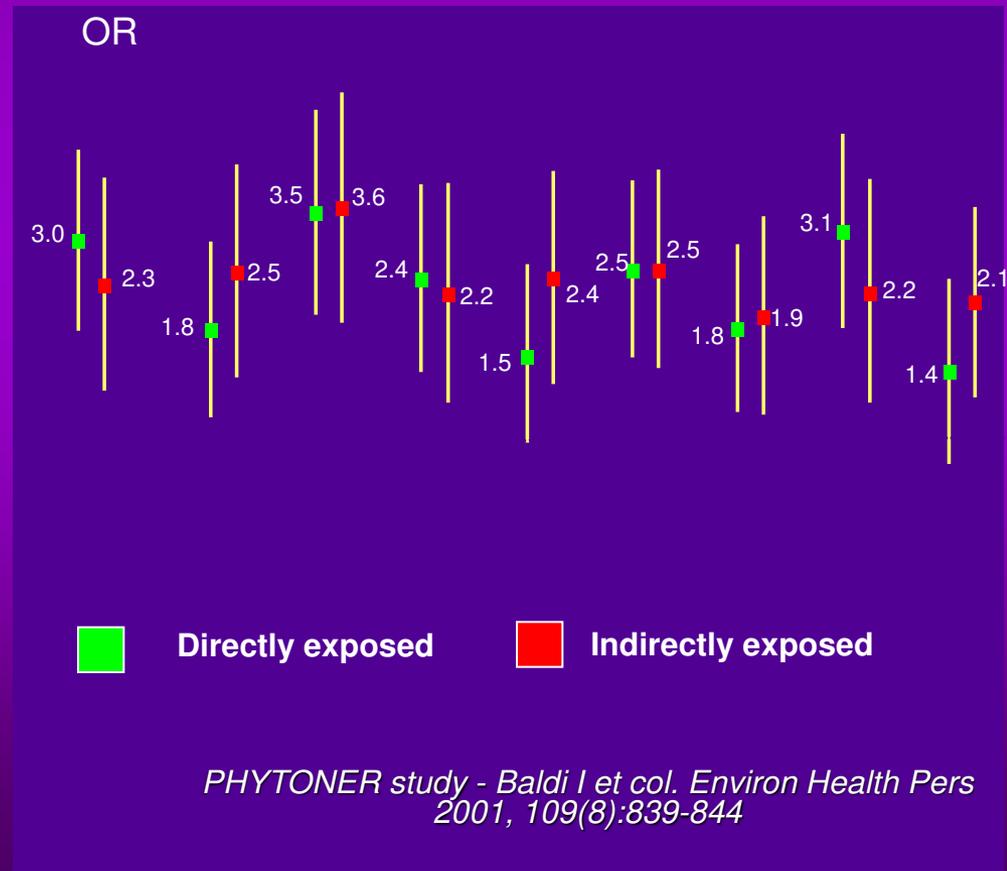
# Troubles neuro-comportementaux

Quelques études prospectives  
Avant/après une saison  
Avant/après une journée

## Quatre cohortes

- 1) Pays Bas, population générale OR=2,0 [1,3-3,2]
- 2) France, viticulture OR>2
- 3) Nicaragua
- 4) US, AHS

Risque de performance cognitive basse (<25e p)  
chez les personnes exposées (directement/indirectement)



# Troubles neurocomportementaux

---

## ◆ Résultats globalement en faveur d'une association

- Pour des fonctions cognitives diverses
- Plus nettes pour des durées d'exposition > 10 ans
- Contextes d'exposition : forte utilisation d'insecticides
  - » **Coton** en Egypte, **Fruits** (Afrique sud, Espagne, Costa Rica, Royaume Uni, Oregon), **Légumes** (Equateur), **Désinsectisation** : moutons (UK), malaria (Costa Rica), termites (US)
- Pesticides en cause:
  - » Organo-phosphorés+++ , carbamates
  - » Organochlorés, Pyréthriinoïdes, divers

# Troubles psychiatriques : dépression, anxiété

---

- ◆ Fréquence plus importante de la dépression (et du suicide) en milieu agricole
  - Pression temporelle, aléas saisonniers
  - Pression économique
  - Difficultés d'accès aux structures de soins
- ◆ Interférence de certains pesticides avec certains neuromédiateurs
  - impliqués dans les processus comportementaux et notamment l'humeur (sérotonine)
- ◆ Suite à des intoxications aiguës ou expositions chroniques

# Tumeurs Cérébrales

---

- ◆ **Débats sur l'incidence**
  - 18/100 000 habitants en Gironde
  - Progression au cours des dernières décennies
- ◆ **Peu de facteurs identifiés**
  - Radiations ionisantes
  - Certains syndromes génétiques
- ◆ **Hypothèses**
  - Facteurs hormonaux, traumatismes crâniens, épilepsie, champs électromagnétiques, composés nitrosés...
  - **Et pesticides**

# Tumeurs cérébrales

## Etudes publiées (N~20)

---

### ◆ Hypothèse initiale

- Mortalité au sein de cohortes d'agriculteurs US, scandinavie
- Renforcée par des études plus précises sur l'exposition

### ◆ Etudes Cas-Témoins

#### – Etude de Mussico 1988

- » Gliomes et pesticides donnant des dérivés nitrosés OR=1,6
- » Suivie d'autres études (intitulé de profession)

#### – A partir des années 2000

- » 4 études principales sur plusieurs centaines de cas, questionnaires spécifiques sur les expositions aux pesticides
- » 3 concluent positivement
  - ◆ Herbicides et Méningiomes chez les femmes
  - ◆ Gliomes et Insecticides/Herbicides/Pesticides nitrosables

# CEREPHY principaux résultats

---

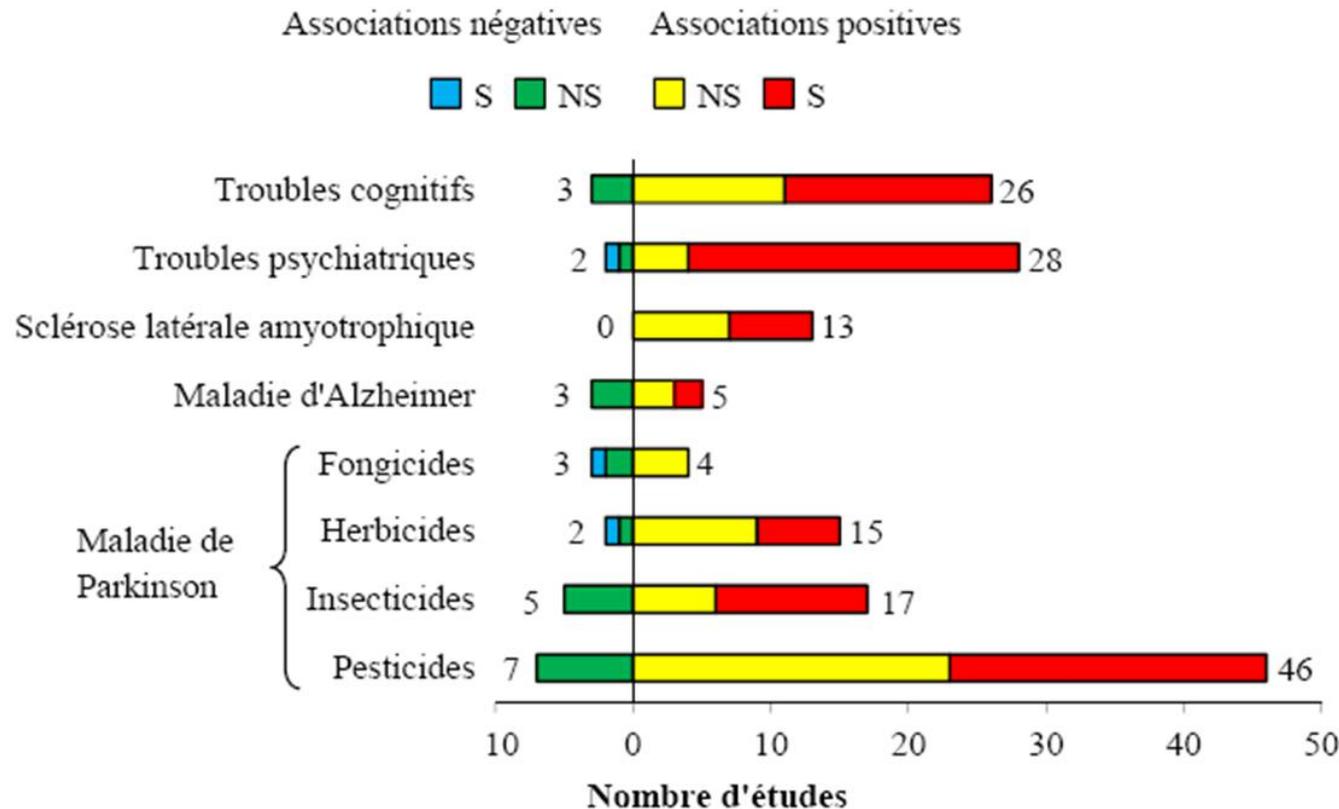
## ◆ Pesticides

### » Expositions professionnelles

OR	Exposition « globale »		4e quartile	
Toutes tumeurs	1,14	[0,75-1,74]	<b>2,58</b>	<b>[1,30-6,00]</b>
Gliomes	1,47	[0,81-2,66]	<b>3,21</b>	<b>[1,13-9,11]</b>

### » Expositions environnementales

# Synthèse des données disponibles sur troubles neuro et pesticides



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

# Mesure de l'exposition: une question clé

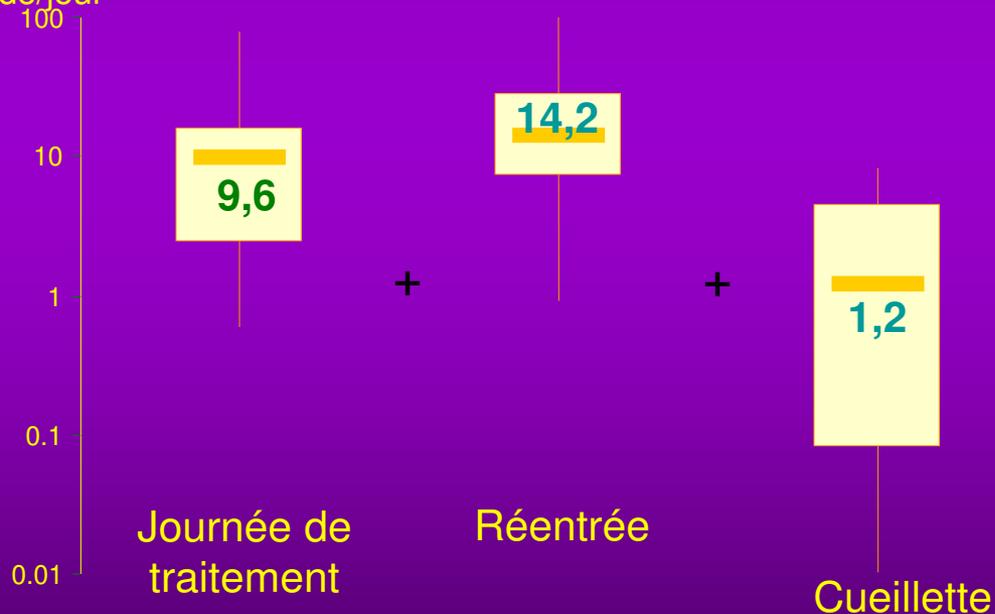
---

- ◆ Agriculteurs/Applicateurs/contexte agricole
- ◆ Quel mode d'exposition
  - Exposition unique massive
  - Exposition modérée mais répétée
- ◆ Quel rôle des expositions dans l'enfance?
- ◆ Autre chose que les organophosphorés!?
- ◆ Pas d'indicateur biologique pertinent pour les expositions anciennes
- ◆ Validité de questions sur les utilisations de pesticides
  - chez des personnes où on suspecte des troubles de mémoire
  - Développement d'outils de mesure de l'exposition

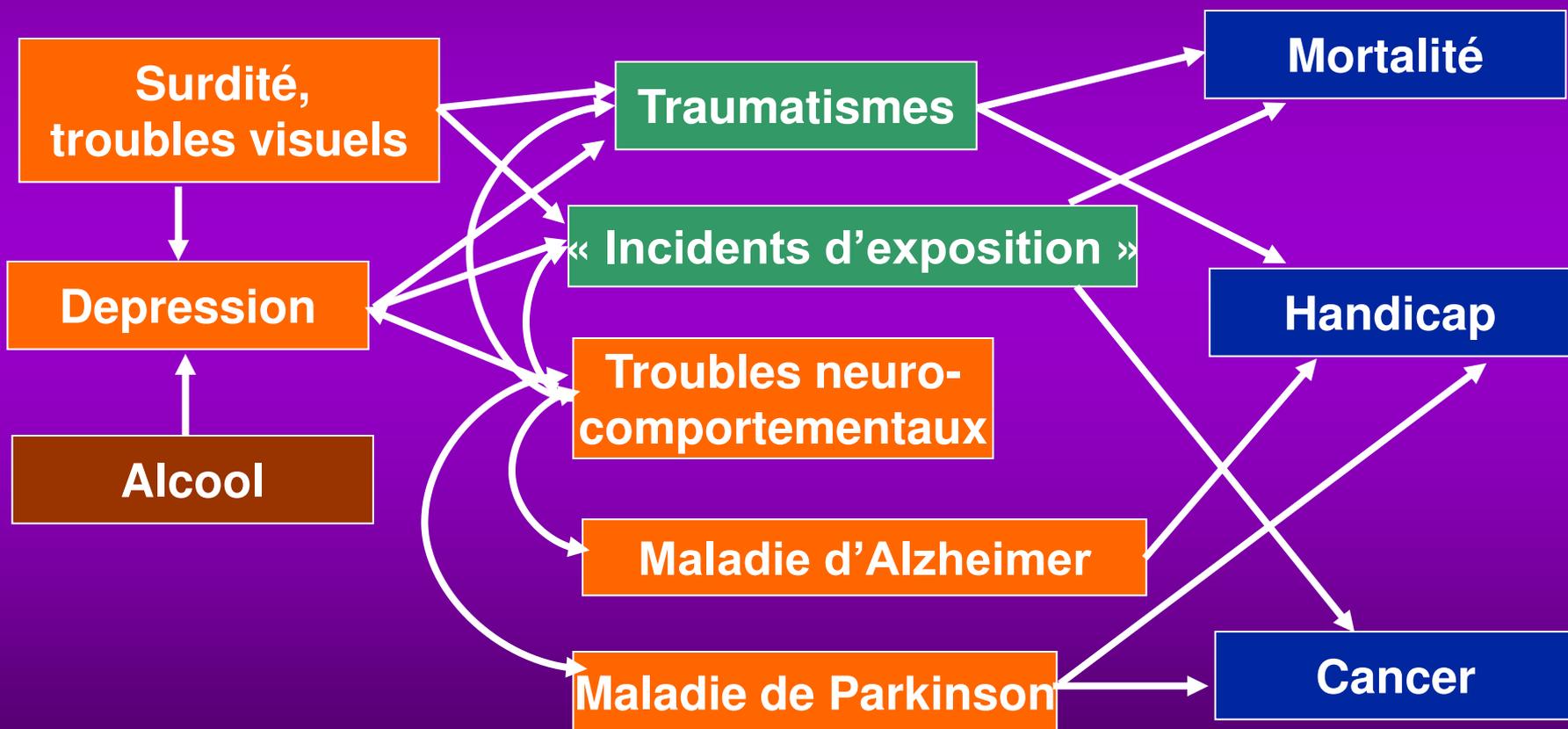
# Niveau d'exposition et tâches agricoles

## Exposition et tâches en vignes

Contamination  
en mg  
Pesticide/jour



# Lien avec d'autres effets de santé et avec les expositions



**Merci de votre attention**

---