

15

Troubles cognitifs

Au cours du traitement de l'information, le cerveau met en œuvre des processus divers et complexes impliquant notamment la mémoire, l'attention, le jugement, la compréhension et le raisonnement, afin de produire des réponses adaptées. Un certain nombre d'agents environnementaux sont suspectés de perturber le bon fonctionnement du système nerveux central. Il s'agit en particulier d'agents minéraux tels que l'aluminium, l'arsenic, le plomb, le mercure, le manganèse, de solvants organiques divers tels que les alcools, les cétones, les glycols, de gaz comme le monoxyde de carbone ou encore de pesticides. Ces effets ont été largement documentés en milieu professionnel pour certains neurotoxiques tels que les solvants organiques susceptibles d'induire des troubles neurocomportementaux caractérisés.

Cependant, de nombreuses incertitudes persistent, à la fois sur l'éventail des expositions professionnelles pouvant perturber le fonctionnement du système nerveux central, sur la réversibilité des troubles survenant lors d'intoxications aiguës massives, et sur la survenue de troubles chroniques à la suite d'expositions modérées mais répétées. Par ailleurs, les troubles cognitifs accompagnent ou sont prédictifs de maladies neuro-dégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, ce qui suggère l'existence possible de facteurs étiologiques et/ou des mécanismes communs.

Les tests neuropsychologiques permettant de mesurer, de manière standardisée et normalisée, les capacités de mémoire, de langage, d'attention, de perception sont nombreux et sont utilisés aussi bien à des fins cliniques que de recherche. De manière schématique, il existe des échelles qui mesurent le fonctionnement cognitif global et d'autres qui explorent un secteur cognitif de manière approfondie mais, les différentes fonctions ne sont jamais complètement dissociées. De plus, selon les caractéristiques des populations étudiées (niveau d'études, langages) et/ou les finalités des études, le nombre de tests et le contenu même de ceux-ci donnent fréquemment lieu à des versions adaptées. Il faut noter qu'une des difficultés de ces études est la prise en compte du niveau d'éducation, fortement lié aux performances cognitives. Si cette prise en compte est imparfaite, un biais résiduel sous-estimant ou surestimant les associations pourrait persister.

Exposition aiguë aux pesticides : études transversales comparant des personnes ayant été intoxiquées à des personnes non intoxiquées

Le possible impact des pesticides sur le fonctionnement cérébral a été évoqué en raison de l'identification clinique d'altérations chroniques des fonctions cognitives chez certains patients dans les suites d'intoxications aiguës par des organophosphorés. En effet, le mode d'action même de ces substances vis-à-vis des insectes, basé sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE)⁵⁶, laissait craindre des effets similaires chez l'Homme. Aussi les premières études d'observation visaient à étudier la fréquence de manifestations neurologiques chroniques à distance d'intoxications aiguës par ces substances.

Il y a une vingtaine d'années, trois études américaines (Colorado/Texas, deux en Californie) et une étude au Nicaragua, selon un schéma transversal, ont comparé les performances aux tests neurocomportementaux de personnes ayant subi une intoxication massive par des organophosphorés et identifiées par des centres hospitaliers, aux performances des proches de ces patients n'ayant pas été eux-mêmes intoxiqués (Savage et coll., 1988 ; Rosenstock et coll., 1991 ; Reidy et coll., 1992 ; Steenland et coll., 1994) (tableau 15.I). Ces études ont mis en évidence un abaissement des performances aux tests neurocomportementaux chez les sujets ayant été intoxiqués par des organophosphorés concernant diverses fonctions cognitives, notamment l'attention visuelle, la mémoire et l'abstraction. Cependant, le délai entre l'intoxication et l'examen cognitif était très variable (de quelques mois à plusieurs années voire décennies), de même que la nature des organophosphorés impliqués dans l'intoxication, et le mode d'intoxication.

Plus récemment, dans une étude menée selon le même schéma, chez des ouvriers travaillant dans des bananeraies au Costa Rica, un abaissement des performances aux tests a été observé chez des ouvriers intoxiqués par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comparés à ceux non intoxiqués (Wesseling et coll., 2002). Les effets semblaient plus prononcés pour les personnes intoxiquées par des organophosphorés par rapport à ceux qui l'avaient été par un carbamate (carbofuran, oxamyl). Une étude comparable a également été réalisée plus récemment dans le sud de l'Espagne, en adjoignant aux groupes de personnes intoxiquées et non intoxiquées par des organophosphorés, un groupe de personnes exposées à ces substances de manière chronique par leur activité professionnelle dans des serres horticoles (Roldan Tapia et coll., 2006). Une baisse des performances était là aussi observée chez les personnes ayant subi une intoxication, et celle-ci était comparable à celle des personnes exposées professionnellement pour des durées de 10 années ou plus, sans manifestation d'intoxication aiguë. Enfin,

56. Cette inhibition entraîne une accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique et ainsi une paralysie musculaire par une sur stimulation cholinergique

dans les suites d'un attentat au gaz sarin (organophosphoré) dans le métro de Tokyo, des troubles de la mémoire ont été observés trois ans après l'événement parmi les personnes ayant subi une intoxication (Nishiwaki et coll., 2001).

En résumé, les études tendent à montrer une baisse des performances chez les personnes ayant subi une intoxication, et d'après une étude, elle est comparable à celle des personnes exposées professionnellement pendant 10 années ou plus.

Exposition chronique aux pesticides : études transversales comparant des personnes exposées de manière chronique à des personnes non exposées

Une quinzaine d'études ont également adopté un schéma transversal, non plus pour déceler les effets retardés sur les fonctions cognitives d'expositions massives, mais pour rechercher l'effet d'expositions chroniques, essentiellement professionnelles. Ces études comparaient à un temps donné, un groupe de sujets exposés de manière prolongée aux pesticides à un groupe de sujets non exposés. La grande majorité de ces études se sont focalisées sur les organophosphorés ou autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que les insecticides carbamates. Seules cinq études se sont également intéressées à d'autres substances : une étude a porté sur des ouvriers exposés aux pesticides utilisés dans la culture de fougères, d'agrumes et de pépinières (Kamel et coll., 2003), une autre sur des expositions agricoles non spécifiques (Rohlman et coll., 2007), deux ont inclus des expositions aux organochlorés (Steenland et coll., 2000 ; Van Wendel de Joode et coll., 2001), et une dernière étude portait sur le personnel de bord des avions afin d'observer les effets des expositions aux pyréthriinoïdes (Kilburn, 2004).

Ces études se sont déroulées dans des contextes très divers, mais généralement spécifiques et caractérisés par l'importance de la lutte contre les insectes : culture du coton en Égypte (Farahat et coll., 2003) ; culture des fruits en Afrique du Sud (London et coll., 1997), au sud de l'Espagne (Roldan Tapia et coll., 2005), au Costa Rica (Wesseling et coll., 2002), au Royaume-Uni (Stephens et Sreenivasan, 2004) et dans l'Oregon (Rothlein et coll., 2006) ; culture des légumes en Équateur (Cole et coll., 1997) ; désinsectisation des moutons au Royaume-Uni (Stephens et coll., 1995 ; Mackenzie-Ross et coll., 2010), désinsectisation dans le cadre de la lutte contre la malaria au Costa Rica (Van Wendel de Joode et coll., 2001) ou utilisation de termiticides en Caroline du Nord (Steenland et coll., 2000).

L'évaluation portait sur un nombre limité de personnes exposées, parfois inférieur à 50. Seules trois études incluaient plus de 200 personnes exposées (London et coll., 1997 ; Gomes 1998, Kamel et coll., 2003). Toutes ont procédé par des entretiens en face à face au cours desquels une série de tests neurocomportementaux a

été administrée. Ces tests étaient divers et en nombre variable, incluant parfois la batterie proposée par l'OMS en 1987 (*Neurobehavioral Core Test Battery*). La diversité des atteintes neurotoxiques susceptibles d'être identifiées en présence de pesticides, et l'évolution permanente des connaissances dans le domaine de la neuropsychologie, ont conduit les chercheurs à compléter ou remplacer cette batterie « de base » par des tests explorant des domaines spécifiques du système nerveux central. Compte tenu de cette diversité, il n'est pas facile d'effectuer des comparaisons dans les tests utilisés, qui, même sous des appellations identiques pouvaient faire appel à des protocoles différents. Les domaines explorés étaient notamment l'aptitude intellectuelle globale, l'attention, la concentration, l'orientation, la mémoire, la perception visuelle, les aptitudes constructives et motrices, le langage... À ces tests neurocomportementaux, d'autres explorations du système nerveux étaient ajoutées dans certaines études : tests de conduction nerveuse, de sensibilité vibratoire, d'équilibre postural, questionnaire sur les symptômes neurologiques, évaluation de personnalité, électroencéphalogramme (Korsak et Sato, 1977 ; Misra et coll., 1994).

Concernant l'exposition, elle pouvait être déterminée par des dosages biologiques (mesure de l'acétylcholinestérase globulaire et/ou plasmatique, butylcholinestérase plasmatique, métabolites urinaires des organophosphorés), et/ou par des questionnaires retraçant un historique professionnel de durée variable (de quelques mois à l'ensemble de la carrière). Ces marqueurs biologiques ne sont cependant le reflet que d'expositions récentes et ne traduisent aucunement les expositions sur l'ensemble de la vie professionnelle des individus. L'étude de Rothlein et coll. (2006) recherchait également des métabolites dans l'environnement domestique (poussières de maison). Les antécédents d'intoxication aiguë récente ou ancienne étaient généralement recherchés, parfois objectivés par des mesures de l'acétylcholinestérase, afin de les distinguer des expositions chroniques sans épisode aigu.

Certaines de ces études transversales n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition et les performances cognitives (Rodnitzky, 1975 ; London et coll., 1997 ; Fiedler et coll., 1997 ; Ames et coll., 1995 ; Steenland et coll., 2000). Ces résultats négatifs peuvent traduire une réelle absence d'effet mais pourraient 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. La plupart des études ont cependant conclu à des altérations modérées des performances aux tests, impliquant en particulier l'attention, chez des sujets exposés professionnellement de manière chronique aux pesticides (tableau 15.I).

En résumé, les études ont pris en considération des expositions professionnelles aux pesticides et en particulier aux organophosphorés dans des contextes très divers. Une majorité de ces études rapportent des altérations modérées des performances aux tests d'attention.

Exposition aiguë ou chronique aux pesticides : études de suivi (avant/après exposition) et études de cohorte

Peu d'études ont pris en considération la dimension longitudinale de l'impact des pesticides sur les fonctions cognitives et cherché à caractériser les performances chez un même sujet à plusieurs temps de son parcours professionnel.

Une étude a procédé à une comparaison avant et après une journée de traitement comportant une utilisation de pesticides organophosphorés en Californie lors d'une campagne de désinsectisation par le diazinon contre les coccinelles (Maizlish et coll., 1987). Trois autres études ont comparé les performances avant et après une saison de traitement par des organophosphorés chez des ouvriers travaillant dans des vergers (Daniell et coll., 1992), dans le contexte d'entreprises de jardinage en Pologne (Bazylewicz-Walckzak et coll., 1999) ou dans des plantations de tabac (Salvi et coll., 2003). Aucune de ces études n'a pu conclure à une modification significative des performances cognitives après une journée ou une saison de traitement, même si la comparaison avec un groupe non exposé mettait en évidence des différences avec les sujets exposés.

Par ailleurs, quatre cohortes ont permis d'étudier de manière longitudinale des effets à plus long terme, l'une en population générale au Pays-Bas (Bosma et coll., 2000), la seconde dans le secteur viticole en France (Baldi et coll., 2001 et 2011), la troisième portant sur des personnes ayant été (ou non) intoxiquées par des organophosphorés au Nicaragua (Delgado et coll., 2004), enfin l'*Agricultural Heath Study* aux États-Unis (Starks et coll., 2012).

La cohorte menée aux Pays-Bas portait sur 1 069 personnes âgées de 50 à 80 ans à l'inclusion, réinterrogées après 3 ans de suivi. La dégradation des performances cognitives a été évaluée par une série de tests neurocomportementaux effectués à l'inclusion et au suivi. L'analyse longitudinale mettait en évidence un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la dégradation des performances cognitives, avec un risque non significatif pour les personnes déclarant avoir utilisé des pesticides, et un risque significatif (OR=2,0 (IC 95 % [1,3-3,2]) dans les analyses prenant en compte la probabilité d'exposition estimée à partir du calendrier professionnel des individus (Bosma et coll., 2000).

La cohorte française Phytoneer en Gironde incluait 917 salariés affiliés à la Mutualité Sociale Agricole et mettait en évidence dès l'inclusion un risque accru de performances abaissées chez les sujets exposés aux pesticides par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (Baldi et coll., 2001). Ce résultat était confirmé par le suivi à 4 ans de la cohorte qui de plus mettait en évidence une dégradation plus marquée au cours du temps de certains tests (MMSE et test de Stroop) chez les personnes exposées (Baldi et coll., 2011).

La cohorte du Nicaragua incluait 77 personnes ayant subi une intoxication aux organophosphorés avec hospitalisation et 39 personnes non exposées, les deux groupes ayant été testés à l'inclusion, puis lors de deux suivis (entre 24 et 180 jours, et entre 416 et 1 251 jours). Chez les personnes intoxiquées, des perturbations transitoires de la mémoire verbale et des troubles visuo-moteurs persistants étaient observés (Delgado et coll., 2004).

Sur un sous échantillon de l'*Agricultural Health Study* (N=701), des tests neurocomportementaux ont été administrés afin d'étudier la relation entre performances et expositions à 16 organophosphorés distincts, notamment le nombre de jours cumulés au cours de la vie. Les résultats obtenus étaient peu concordants : des baisses de performances en particulier aux tests de vitesse motrice et de perception visuelle étaient observées avec deux organophosphorés alors que pour 5 autres molécules des améliorations des performances étaient mises en évidence. De plus, des divergences étaient observées entre les deux États participant à la cohorte (Starks et coll., 2012).

En résumé, certaines études ayant effectué une analyse longitudinale mettent en évidence un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la dégradation des performances cognitives. En Gironde, la cohorte française Phytoner constate une baisse des performances cognitives à l'inclusion et au suivi chez les personnes exposées.

Exposition chronique aux pesticides : revues de la littérature

Entre 2002 et 2012, quatre revues et une méta-analyse ont été réalisées concernant les effets des pesticides sur le fonctionnement du système nerveux central (tableau 15.II). Les deux premières ne précisait pas de stratégie de recherche concernant les articles inclus (Jamal et coll., 2002 ; Kamel et Hoppin, 2004), alors que les trois plus récentes précisait des mots clés, ciblant des pathologies neurocomportementales (Colosio et coll., 2009 ; Rohlman et coll., 2011 ; Ismail et coll., 2012). Seule la revue de Kamel et Hoppin n'était pas centrée sur les organophosphorés et examinait des effets neurologiques divers incluant également les pathologies neurodégénératives. Les quatre autres synthétisaient les études portant sur les effets chroniques des organophosphorés avec ou sans manifestation aiguë ; la revue de Rohlman et coll. (2011) était en lien avec les niveaux de biomarqueurs plasmatiques ou urinaires.

Jamal et coll. (2002) observent qu'en présence de manifestations aiguës de neurotoxicité, la totalité des études (N=11) mettait en évidence un lien entre une exposition chronique aux organophosphorés et la survenue de troubles

cognitifs, et qu'en l'absence de ces manifestations (N=31), l'ensemble des études expérimentales et 80 % des études épidémiologiques concluaient également positivement.

Kamel et Hoppin concluent dans le même sens, à la fois concernant la cognition (16 études positives soit 76 %) et la psychomotricité (14 études positives soit 82 %), de même que Rohlman et coll. (2011) qui identifient également une majorité d'études associant l'exposition aux organophosphorés à des altérations des performances cognitives (79 %).

Cependant, la synthèse de Rohlman et coll. (2011) souligne que le niveau des biomarqueurs étudiés (AChE ou métabolites urinaires) n'est qu'exceptionnellement corrélé aux effets observés. Le constat de Colosio et coll. (2009) est moins net : son analyse restreinte aux organophosphorés n'identifie que 9 études positives (47 %), soit moins que d'études non concluantes (N=4) ou négatives (N=6).

À partir de 17 études, Ismail met en évidence une baisse des performances aux tests explorant l'attention, les capacités visio-motrices, l'abstraction verbale, et la perception, mais il souligne l'hétérogénéité des études (Ismail et coll., 2012).

En résumé, la plupart des revues de littérature suggèrent un lien entre une exposition chronique aux organophosphorés et la survenue de troubles cognitifs avec ou sans manifestation aiguë sans toutefois de corrélation avec le niveau des biomarqueurs étudiés. Une première méta-analyse rassemblant la majorité des études de cohortes (applicateurs et agriculteurs) confirme une augmentation significative de certains déficits cognitifs (attention, capacités visuo-motrices, abstraction verbale, perception) chez les agriculteurs après une exposition chronique aux pesticides.

En conclusion, à ce jour, près d'une quarantaine d'études épidémiologiques ont recherché des effets sur les fonctions neurologiques centrales des sujets professionnellement exposés aux pesticides. La majorité de ces études sont de nature transversale, comparant les performances cognitives en fonction du statut oui/non vis-à-vis de l'exposition aux pesticides. Une partie d'entre elles portait sur des populations intoxiquées de manière aiguë par des organophosphorés, et une autre partie, plus nombreuse, sur des expositions chroniques sans manifestation aiguë. Quelques études ont adopté un schéma longitudinal. Globalement, comme en attestent les synthèses réalisées sur ce sujet, les études tendent à mettre en évidence des altérations des performances chez les personnes exposées, de manière plus claire chez celles avec des antécédents d'intoxication aiguë. Les altérations observées concernaient un éventail large de fonctions neurologiques centrales. Il pouvait s'agir dans le domaine cognitif de détérioration de l'attention, de la mémoire, de l'apprentissage, ou

encore des difficultés motrices et/ou sensorielles. Très peu d'études se sont intéressées à des pesticides autres que les organophosphorés et/ou les carbamates, mais elles ont également montré des associations positives. Ces études reposent sur des tests neurocomportementaux se déroulant lors d'entrevues en face à face. Cette approche limite le nombre de sujets interrogés (rarement plus de quelques dizaines), mais permet une meilleure détermination des expositions, réalisée soit par questionnaire, soit par la mesure de biomarqueurs d'effets (AChE) ou d'exposition (métabolites urinaires). Néanmoins, comme l'ont montré Rohlman et coll. (2011) dans leur récente synthèse, ces niveaux en biomarqueurs n'étaient qu'exceptionnellement corrélés aux effets de santé observés, ce qui s'explique aisément par leur brève demi-vie. Dans quelques études, des efforts spécifiques ont été développés pour quantifier les expositions soit à partir de la simple durée des expositions, soit par le développement d'index fondés sur des observations de terrain, ou sur la mise au point de matrices. Certaines de ces études ont montré qu'une durée d'exposition d'au moins dix années semblait nécessaire pour voir apparaître les troubles. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les expositions les plus élevées, sur la base d'index prenant en compte les intensités liées aux tâches, s'accompagnaient d'une détérioration plus nette des performances. La mise en évidence de ces baisses de performance peut laisser craindre des détériorations s'aggravant au cours du temps, susceptibles de prédire ou d'accompagner des pathologies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

BIBLIOGRAPHIE

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** : 440-444

BALDI I, FILLEUL L, MOHAMMED-BRAHIM B, FABRIGOULE C, DARTIGUES JF, et coll. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French Phytoneer study. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 839-844

BALDI I, GRUBER A, RONDEAU V, LEBAILLY P, BROCHARD P, et coll. Neurobehavioral effects of long-term exposure to pesticides: results from the 4-year follow-up of the PHYTONER study. *Occup Environ Med* 2011, **68** : 108-115

BAZYLEWICZ-WALCZAK B, MAJCAKOWA W, SZYMCAK M. Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology* 1999, **20** : 819-826

BOSMA H, VAN BOXTEL MP, PONDS RW, HOUX PJ, JOLLES J. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet* 2000, **356** : 912-913

COLE DC, CARPIO F, JULIAN J, LEON N, CARBOTTE R, et coll. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural Ecuadorians. *Neurotoxicol Teratol* 1997, **19** : 277-286

- 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** : 1155-1161. Epub 2009 Sep 12
- DANIELL W, BARNHART S, DEMERS P, COSTA LG, EATON DL, et coll. Neuropsychological performance among agricultural pesticide applicators. *Environ Res* 1992, **59** : 217-228
- DELGADO E, MCCONNELL R, MIRANDA J, KEIFER M, LUNDBERG I, et coll. Central nervous system effects of acute organophosphate poisoning in a two-year follow-up. *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 362-370
- FARAHAT TM, ABDELRASOUL GM, AMR MM, SHEBL MM, FARAHAT FM, et coll. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 279-286
- FIEDLER N, KIPEN H, KELLY-MCNEIL K, FENSKE R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 487-496
- 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** : 213-219
- ISMAIL A, BODNER T, ROHLMAN D. Neurobehavioral performance among agricultural workers and pesticide applicators: a meta-analytic study. *Occup Environ Med* 2012, **69** : 457-464
- JAMAL GA, HANSEN S, JULU PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002, **181-182** : 23-33
- KAMEL F, ROWLAND AS, PARK LP, ANGER WK, BAIRD DD, et coll. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1765-1772
- KAMEL F, HOPPIN JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 950-958
- KILBURN KH. Effects of onboard insecticide use on airline flight attendants. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 284-291
- KORSAK RJ, SATO MM. Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the central nervous system. *Clin Toxicol* 1977, **11** : 83-95
- 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** : 132-145
- MACKENZIE ROSS SJ, BREWIN CR, CURRAN HV, FURLONG CE, ABRAHAM-SMITH KM, et coll. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2010, **32** : 452-459
- 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** : 153-172

MISRA UK, PRASAD M, PANDEY CM. A study of cognitive functions and event related potentials following organophosphate exposure. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994, **34** : 197-203

NISHIWAKI Y, MAEKAWA K, OGAWA Y, ASUKAI N, MINAMI M, et coll. Effects of sarin on the nervous system in rescue team staff members and police officers 3 years after the Tokyo subway sarin attack. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 1169-1173

REIDY TJ, BOWLER RM, RAUCH SS, PEDROZA GI. Pesticide exposure and neuropsychological impairment in migrant farm workers. *Arch Clin Neuropsychol* 1992, **7** : 85-95

RODNITZKY RL. Occupational exposure to organophosphate pesticides: a neurobehavioral study. *Arch Environ Health* 1975, **30** : 98-103

ROHLMAN DS, LASAREV M, ANGER WK, SCHERER J, STUPFEL J, et coll. Neurobehavioral performance of adult and adolescent agricultural workers. *Neurotoxicology* 2007, **28** : 374-380

ROHLMAN DS, ANGER WK, LEIN PJ. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorous pesticide exposure. *Neurotoxicology* 2011, **32** : 268-276

ROLDAN-TAPIA L, PARRON T, SANCHEZ-SANTED F. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2005, **27** : 259-266

ROLDAN-TAPIA L, NIETO-ESCAMEZ FA, AGUILA EM, LAYNEZ F, PARRON T, et coll. Neuropsychological sequelae from acute poisoning and long-term exposure to carbamate and organophosphate pesticides. *Neurotoxicology and Teratology* 2006, **28** : 694-703

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** : 223-227

ROTHLEIN J, ROHLMAN D, LASAREV M, PHILLIPS J, MUNIZ J, et coll. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and non-agricultural Hispanic workers. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 691-696

SALVI RM, LARA DR, GHISOLFI ES, PORTELA LV, DIAS RD, et coll. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci* 2003, **72** : 267-271

SAVAGE EP, KEEFE TJ, MOUNCE LM, HEATON RK, LEWIS JA, et coll. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 38-45

STARKS SE, GERR F, KAMEL F, LYNCH CF, JONES MP, et coll. Neurobehavioral function and organophosphate insecticide use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Neurotoxicol Teratol* 2012, **34** : 168-176

STEENLAND K, JENKINS B, AMES RG, O'MALLEY M, CHRISLIP D, et coll. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 1994, **84** : 731-736

STEENLAND K, DICK RB, HOWELL RJ, CHRISLIP DW, HINES CJ, et coll. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 293-300

STEPHENS R, SPURGEON A, CALVERT IA, BEACH J, LEVY LS, et coll. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995, **345** : 1135-1139

STEPHENS R, SREENIVASAN B. Neuropsychological effects of long-term low-level organophosphate exposure in orchard sprayers in England. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 566-574

VAN WENDEL DE JOODE B, WESSELING C, KROMHOUT H, MONGE P, GARCIA M, et coll. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 2001, **357** : 1014-1016

WESSELING C, KEIFER M, AHLBOM A, MCCONNELL R, MOON JD, et coll. 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

Tableau 15.1 : Études épidémiologiques portant sur le lien entre pesticides et troubles cognitifs

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
ÉTUDES TRANSVERSALES : INTOXIKUÉS/NON INTOXIKUÉS						
Savage et coll., 1988 États-Unis (Colorado et Texas)	100 paires d'individus appariés Intoxiqués : OPa, 16-70 ans, >3 mois avant entretien, sans antécédents neurologiques, alcool... Non intoxiqués : proches des intoxiqués et sources variées	Examen neurologique, EEG Tests neurocomportementaux (WAIS...) Tests de personnalité Tests réalisés en moyenne 9 ans après l'intoxication	Diversité des contextes professionnels	Intoxications aiguës : méthylparathion, parathion, disyston, malathion, mévinphos, bildrine, TEPP, dioxathion, DEF, Phorate AChE et niveau en organochlorés	Âge, sexe, niveau d'études, profession, ethnie	EEG : pas de différence significative Examen clinique : pas de différence Performances abaissées aux tests pour des fonctions cognitives variées
Rosenstock et coll., 1991 Nicaragua	1986-1988 Intoxiqués : hommes de 15-44 ans hospitalisés pour intoxication aiguë aux OP hors suicide (N=36) Non intoxiqués : proches des intoxiqués (N=25)	Tests neurocomportementaux : sous groupe de tests d'une batterie de tests de l'OMS et autres tests Questionnaire de 16 items pour les symptômes Tests réalisés en moyenne 2 ans après l'intoxication	69 % des non intoxiqués et 100 % des intoxiqués ont une exposition professionnelle	Intoxication aiguë Peu d'exposition professionnelle dans les trois mois avant les tests (N=9)	Âge, niveau d'études, alcool	Détérioration des performances chez les personnes intoxiquées Davantage de symptômes rapportés parmi les intoxiqués
Reidy et coll., 1992 États-Unis (Californie)	Intoxiqués : hommes hispaniques ayant subi deux intoxications : mévinphos en 1981 ; mévinphos, méthomyl, manèbe en 1984 Non intoxiqués : ouvriers usine d'emballage	Tests neurocomportementaux Espagnol Tests réalisés 2 ans après le 2 ^e épisode d'intoxication Échelles d'anxiété et de dépression	45 % d'intoxiqués ont travaillé ≥16 ans en agriculture	Intoxication au mévinphos, méthomyl, manèbe	Caractéristiques des deux groupes sont identiques (âges, niveau d'étude, et consommation d'alcool)	Performances abaissées chez les intoxiqués aux tests de vitesse motrice, coordination, mémoire visio-spatiale Élévation des scores d'anxiété et de dépression chez les exposés Plus de symptômes

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Steenland et coll., 1994 États-Unis (Californie)	Intoxiqués : OP, 1982-1990, hommes ≥ 16 ans, prise en charge médicale. Cas certains ou probables selon symptômes AChE... Non intoxiqués : proches des intoxiqués	Conduction nerveuse Sensibilité vibratoire 8 tests neurocomportementaux : Anglais/Espagnol + 2 autres tests Stabilité posturale Examen neurologique		Intoxications aiguës : chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, déméton méthyl, mévinphos, parathion, phosalone, autres	Âge, ethnie, IMC, niveau études, langue, sommeil, alcool, tabac, café, médicaments	Performances abaissées Toutes intoxications (certaines + probables) : attention visuelle Intoxications certaines : sensibilité vibratoire Intoxication + hospitalisation : attention visuelle, test <i>Symbol Digit</i> , sensibilité vibratoire Plus net si davantage de jours d'arrêt de travail. Pas de différence en fonction de l'année d'intoxication
Nishiwaki et coll., 2001 Tokyo	Intoxiqués par le gaz sarin (OP) lors de l'attentat de Tokyo en 1995 Intoxiqués : 27 personnels de secours + 30 policiers Non intoxiqués : 52 personnes des mêmes services	5 tests neurocomportementaux : <i>Finger Tapping</i> , temps de réaction simple, temps de réaction au choix, <i>Digit Span</i> , Benton Évaluation du stress traumatique Questionnaire de santé générale	Délai d'environ 3 ans depuis l'attentat	Intoxication au gaz sarin Forte si hospitalisation (N=25) Faible si seulement consultation (N=29)	Âge, tabac, alcool, niveau d'études, autres produits chimiques	Moins bonne performance au <i>Digit Span</i> (à rebours) chez les intoxiqués, en particulier chez les fortement intoxiqués, quelques performances abaissées aux autres tests mais différences non significatives
Wesseling et coll., 2002 Costa Rica	Plantations de bananes, Hommes 15-55 ans sans Antécédents neurologiques Intoxiqués : OP/ carbamates (N=81) Non intoxiqués : tirés au sort dans les bananeraies (N=130) Pas d'hospitalisation pour ces intoxications	Questionnaires de symptômes neurologiques Batterie de tests : mémoire, attention, facultés psychomotrices et visuomotrices, langage, affect		Intoxications OP : terbufos, phénamiphos, éthoprophos, diazinon, cadusaphos, chlorpyrifos ; Carbamates : carbofuran, oxamyl Histoire professionnelle détaillée Index d'exposition=nb j/an x nb an x % expo/emploi x EPI Exposition récente <3 mois AChE plasmatique	Acuité visuelle, âge, niveau d'études, alcool, tabac, heure test, solvants, sommeil, médicament, caféine...	Performances abaissées à 13 tests sur 14 pour les sujets intoxiqués, mais surtout pour les tests psychomoteurs et visiomoteurs, moins net avec les carbamates qu'avec les OP Plus grande fréquence des symptômes neuropsychiatriques

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Roldan Tapia et coll., 2006 Espagne (Sud)	1997 Intoxiqués : hommes hospitalisés pour intoxication aiguë hors suicide par OP/ carbamates dans les 3 mois, 16-66 ans, score MMS \geq 28 (N=24) Non intoxiqués : hommes dans les serres exposés chroniquement Non exposés : hommes n'ayant jamais eu de contact avec les OP/ carbamates (pour plus de détails, voir Roldan Tapia et coll., 2005)	Tests neurocomportementaux : batterie de tests de l'OMS + autres tests (Stroop, TMT, WAIS, test des similitudes, <i>Digit Span, Rey, Benton...</i>) Pour intoxiqués : 3 mois après l'intoxication puis à 1 an Pour non intoxiqués : 2/7 jours après traitement et à 6 mois		Exposition professionnelle Intoxications aiguës (*), symptômes, score de Glasgow OP : malathion, diméthoate, méthamidophos*, phénamiphos*, fosétyl Carbamates : oxamyl, méthomyl*, mancozèbe Endosulfan* (OC), cyperméthrine, perméthrine*, abamectine BuChE sérique	Âge, niveau d'études, traumatisme crânien, antécédents neurologiques, médicaments, alcool, tabac...	Chez les personnes ayant été intoxiquées, détérioration des performances comparables à celles observées chez les personnes exposées 10 ans et plus Détériorations perception et facultés visuoconstructives Pas de lien entre symptômes et concentration de BuChE sérique, alors que celle-ci est associée au nombre d'épisodes d'intoxications aiguës
ÉTUDES TRANSVERSALES : EXPOSÉS/NON EXPOSÉS						
Rodnitzky, 1975 États-Unis	Exposés : 12 agriculteurs + 11 applicateurs professionnels d'OP (OP dans les 15 j, >500 acres) Non exposés : agriculteurs n'appliquant aucun pesticide (N=23)	Mémoire verbale (avec distracteur), vigilance (tests de réaction), langage, proprioception		AChE plasmatique et globulaire	Âge, niveau d'études	Baisse de l'AChE chez les exposés Pas de différence de performance entre les deux groupes
Korsak et Sato, 1977 Hawaï	Exposés (OP) : 32 hommes étudiés en deux classes (faible/ forte exposition)	Tests neurocomportementaux : <i>Finger Tapping</i> + autre test de motricité, <i>Trail Making B</i> et autre test de mémoire, test visuo-moteur, échelle de dépression EEG		AChE plasmatique Coexposition aux OC (mesure de la dieldrine) et des carbamates Exposition domestique prise en compte Score d'exposition chronique intégrant durée, nombre de jour/an, âge	Âge, ethnie	Baisse des performances aux tests visuomoteur et <i>Trail Making B</i> pour les sujets ayant un score d'exposition élevé Quelques modifications de l'EEG en zone frontale

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Maizlish et coll., 1987 États-Unis (Californie)	Applicateurs : employés en charge de la lutte contre la coccinelle japonaise en 1985 (granulés de diazinon) Non applicateurs : personnel chargé de la supervision du programme	7 tests neurocomportementaux : performance continue, coordination main-œil, <i>Symbol Digit</i> , perception et mémoire visuelle, test de vocabulaire, <i>Finger Tapping</i> Examen clinique Questionnaire incluant 18 symptômes	Durée moyenne du programme : 39 jours	Métabolites urinaires des OP : DETP, DMTP avant et après le poste de travail (jour des tests) Contamination externe : badge passif pour mesurer le diazinon, lavage de mains, contamination respiratoire	Âge, sexe, niveau d'études, neurotoxiques, alcool, médicament, café, tabac	Dose externe : 1,5 mg chez applicateurs et 0,02 mg chez non applicateurs DETP : différences entre les 2 groupes, plus marqués après le poste Différences de performances entre applicateurs et non applicateurs et avant/après exposition, mais pas de relation avec la dose de DETP
Misra et coll., 1994 Inde	Exposés : ouvriers appliquant du fenthion pulvérisé à dos 5 à 6 h/j jusqu'à la veille des tests (N=32) Non exposés : employés de l'hôpital (N=25)	Examen clinique Tests : Benton, Wechsler, Alexander Passalong (facultés créatives) et dextérité (coordination) EEG : enregistrement des potentiels évoqués lors d'un test de reconnaissance auditive		AChE sérique	Âge, sexe, niveau d'études, catégorie socioéconomique	Altération des performances cognitives : de la mémoire, en particulier visuelle Influence de l'âge sur les potentiels évoqués mais pas de lien avec les performances cognitives Abaissement de l'AChE sans lien avec les performances
Ames et coll., 1995 États-Unis (Californie)	Sous-échantillon d'hommes d'une étude du NIOSH Exposés : 45 travailleurs avec antécédents d'abaissement de l'AChE (mais sans intoxication aiguë franche) Non exposés : proches des exposés (N=90)	8 tests neurocomportementaux, conduction nerveuse, sensibilité vibrotactile, équilibre postural, examen clinique	1 exposé/2 non exposés	Exposition professionnelle déterminée par le dosage de AChE globulaires et plasmatiques. Définition à partir de prélèvements antérieurs réalisés en 1985, 1988, 1989	Âge, langage, niveau d'études, tabagisme, prise récente d'alcool, thé, café, heures de sommeil, IMC	Pas de détérioration des performances aux tests neurocomportementaux chez les personnes exposées aux pesticides inhibant AChE

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Stephens et coll., 1995 Royaume-Uni	Devon, Cumbria, Pays de Galle du Nord Hommes 16-65 ans, pas d'antécédents neurologiques Exposés : éleveurs de ≥ 50 moutons (listes professionnelles) Non exposés : ouvriers de carrière	Questionnaire de santé pour détecter problème psychiatrique : 30 items Questionnaire mémoire subjective : 43 items Tests cognitifs mémoire court terme, attention soutenue, vitesse de traitement de l'information, mémoire long terme		Questionnaire professionnel Index d'exposition=nb moyen moutons/an x nb bails/an x nb années OP Dialkylphosphates urinaires Pas d'exposition récente (<2 mois)	Âge, niveau d'études, latéralité, alcool, tabac, infection virale, caféine, langue, heure du test	Ralentissement des performances aux tests chez les exposés, allongement du temps de réaction, difficultés dans les tâches d'attention soutenue et de traitement de l'information. Ralentissement plus prononcé pour les tests les plus difficiles chez les personnes les plus exposées. Plus grande vulnérabilité aux troubles psychiatriques
Cole et coll., 1997 Équateur	Producteurs de pommes de terre : des applicateurs de pesticides (N=123), des ouvriers travaillant dans les champs (N=28), des personnes consommatrices de pommes de terre (N=23) et des non exposés (N=72). 16-65 ans, au moins 4 ans d'étude	10 tests neurocomportementaux Z score=(score prédit (/ âge et niveau d'études) - score brut)/déviatoin standard chez les témoins	2 exposés pour 1 non exposé	Pesticides déclarés (noms, années, nb d'heures au cours du dernier mois) Relevé auprès de l'exploitation des pesticides utilisés au cours des 6 derniers mois : dithiocarbamates, carbamates, organophosphorés (méthamidophos) Dosage des AChE globulaires	Âge, sexe, niveau d'études, antécédents d'intoxication, alcool, antécédents de traumatisme crânien	Performances abaissées parmi la population agricole par rapport aux non exposés Altération de l'attention et de la mémoire visuo-spatiale
Fiedler et coll., 1997 États-Unis (New Jersey)	Exposés : hommes blancs (N=57), arboriculture Non exposés : hommes blancs (N=23) dans la culture de cranberries, petits commerçants (N=20)	Tests neurocomportementaux : temps de réaction simple, performance continue, <i>Stroop</i> , coordination visuomotrice, <i>Grooved Pegboard</i> , <i>Trails A</i> et <i>B</i> , <i>Digit Symbol</i> et <i>Digit Span</i> , fluidité verbale, mémoire visuelle... Tests neuropsychiatriques Examen clinique neurologique		Calendrier professionnel vie entière Index cumulé au cours de la vie prenant en compte la surface de la ferme, le type de tâches effectuées et le type de matériel employé, EPI Antécédents d'intoxication aiguë AChE globale	Âge, niveau d'études, facultés intellectuelles, antécédents médicaux, alcool, neurotoxiques	Pas de différence dans les performances sauf pour le temps de réaction, allongé chez les personnes exposées, avec un temps légèrement augmenté pour les plus exposés par rapport aux moins exposés (définition des classes à partir de l'index cumulé)

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
London et coll., 1997 Afrique du Sud (Western cape)	Saison de traitement des fruits 1993 Hommes dits « de couleur » dans 113 fermes rattachées à 3 coopératives de fruits Applicateurs (N=231) Non applicateurs (N=115)	Tests neurocomportementaux de la batterie de l'OMS Sensibilité vibratoire	2 exposés pour 1 non exposé Durée moyenne d'exposition 20 ans	Exposition professionnelle Calendrier professionnel Tâches : expositions directes, indirectes Matrice emploi exposition OP Exposition environnementale : usage domestique, jardinage, résidence près zone traitée AChE plasmatique/exposition récente aux OP	Âge, niveau d'études, tabac, alcool, traumatisme crânien, médicaments... Exposition récente Antécédents d'intoxication	Pas d'effet net de l'exposition sur la sensibilité vibratoire Lien peu clair avec les performances aux tests Donc globalement peu d'arguments en faveur de l'effet des expositions chroniques
Gomes et coll., 1998 Émirats Arabes	Migrants pakistanais, indiens, bangladais... Exposés : ouvriers agricoles (N=226) Non exposés : ouvriers industriels, services (N=226) + 92 « nouveaux » ouvriers agricoles	Questionnaire sur troubles de mémoire, troubles coordination Tests : <i>Digit Symbol Test</i> , <i>Aiming Test</i> Symptômes	Durée moyenne d'exposition 27 ans	AChE sérique	Non pas d'ajustement	Plus de symptômes chez les exposés Baisse de l'AChE chez les exposés Baisse importante des performances aux tests, corrélée avec le niveau d'AChE
Steenland et coll., 2000 États-Unis (Caroline du Nord)	Exposés : applicateurs de termiticides (liste de professionnels) ≥ 1 année, 1987-1997 (N=193) Non exposés : proches des exposés appariés (N=106), ouvriers d'état (N=83)	Examen clinique Tests neurocomportementaux : vocabulaire, <i>Digit Span</i> , attention soutenue, temps de réaction, <i>Symbol Digit Test</i> , mémoire visuelle... Tremblement, sensibilité vibratoire, troubles équilibre, dextérité, coordination, vision, olfaction, vitesse de conduction Questionnaire symptômes 24 items	Durée médiane de travail : 1,8 ans Autres situations de traitement professionnel	Durée d'exposition au chlorpyrifos, chlordane, autres pesticides Exposition récente oui/non Antécédents d'intoxication au chlorpyrifos Susceptibilité génétique Cellules buccales : génotype pour PON (paraoxonase) Mesure TCP urinaire	Alcool, âge, race, niveau d'études, tabac, IMC, sommeil, alcool, solvants, café	TCP élevé dans urines des utilisateurs actuels Pas d'impact sur la vitesse de conduction Impact mineur sur l'équilibre, pas d'impact sur le tremblement et la sensibilité vibratoire. Pas de différence à l'examen clinique Pas de différence aux tests neurocomportementaux Mais davantage de symptômes rapportés par les personnes exposées

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Van Wendel de Joode et coll., 2001 Costa Rica	Hommes 55-70 ans Exposés : applicateurs de DDT (lutte contre malaria), ≥ 2 ans entre 1950 et 1997 (N=27) Non exposés : gardes et conducteurs (N=27) Exclus : antécédents neurologiques, exposition récente	Examen clinique Questionnaire de symptômes 17 tests neurocomportementaux	5 années d'exposition au DDT en moyenne et 4 années aux OP	Histoire professionnelle Deux niveaux d'exposition au DDT : haut et bas (années application)	Niveau d'études, tabac, alcool, malaria, caféine, solvants, IMC, habitude de vie, médicaments, état clinique...	Performances abaissées chez les exposés, en particulier pour l'attention verbale et la vitesse visuomotrice et <i>sequencing</i> , et pour les personnes les plus exposées. Plus de symptômes chez les exposés. Relation dose-effet pour les tests et pour les symptômes. Relation non expliquée par les OP
Farahat et coll., 2003 Égypte	Culture du coton, année 2000, en période de traitement. Dix sites de la région de Menoufiya Exposés : 52 hommes applicateurs Non exposés : 50 employés de bureau Exclusion de travailleurs saisonniers, <12 ans d'études, antécédents médicaux...	Examen neurologique des fonctions sensorielles et motrices Tests neurocomportementaux : test des similitudes, <i>Digit Symbol, Trail making</i> , attention, Benton, mémoire... Test de personnalité		Pas d'antécédents d'intoxication Exposition professionnelle : pulvérisation à dos ou tracteurs d'OP (profénofos, chlorpyrifos, triaziphos, phorate), carbamates (carbaryl, thiodicarb), pyréthrinoides (esfenvalérate) et autres divers, de juin à septembre AChE sérique	IMC, tabac, alcool, thé, café	Abaissement AChE sérique si exposition Baisse des performances aux tests chez les exposés, non corrélée au niveau d'AChE, mais fonction de la durée d'exposition Prévalence plus importante de symptômes neurologiques chez les exposés Tests de personnalité : score de névrose plus élevé chez les exposés
Kamel et coll., 2003 États-Unis (Floride du centre)	1996-1997, deux communes, tirage au sort sur les listes <i>Credit Union</i> 28-55 ans Exclusion : diabète, épilepsie, accident vasculaire cérébral Exposés : 288 ouvriers agricoles (>1 mois) Non exposés : 51 autres	Anglais et espagnol courants Batterie de 8 tests dont 2 cognitifs (<i>Digit Span, Symbol Digit Latency</i>), motricité, sensibilité, équilibre...	16 années d'exposition en moyenne	Exposition professionnelle : calendrier professionnel (nombre d'années, tâches l'année précédente, travail avant 14 ans, travail saisonnier), détails pour certaines cultures (fougères ornementales, pépinières, récolte de citrons), quantification du nombre d'années de travail, antécédents d'intoxication aiguë	Âge, sexe, ethnie, niveau d'études, langage, tabagisme, alcool, traumatisme crânien, médicaments, acuité visuelle...	Globalement abaissement des tests chez les exposés, plus net si exposition l'année précédente mais possible confusion avec durée et autres variables. Pas d'effet du travail avant 14 ans. Effet plus net dans les plantations de fougères ornementales Résultat inchangé en excluant les 19 cas d'intoxication aiguë

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Kilburn, 2004 États-Unis (Californie)	Exposés : personnel de bord de vols long courrier, ayant pulvérisé des insecticides (pyréthrinoïdes) (N=33) Non exposés : listes électorales d'une ville de l'Arizona (N=202)	Tests neurocomportementaux (N=26), symptômes (N=35), échelle d'humeur, équilibre, acuité visuelle, audition, fonction pulmonaire...		Exposition professionnelle : les pyréthrinoïdes auraient été les plus utilisés	Niveau d'études, expositions chimiques, antécédents	Chez les exposés, altération de l'équilibre, de la force de préhension et de la discrimination des couleurs. Quelques anomalies neurocomportementales également
Stephens et Sreenivasan, 2004 Royaume- Uni	Exposés : ouvriers arboriculture, ayant participé à une étude précédente (N=37) Non exposés : ouvriers porcherie (N=26), ouvriers bâtiment (N=31)	7 tests neurocomportementaux informatisés et 2 questionnaires (<i>Subjective Memory Questionnaire, General Health Questionnaire</i>)	Chlorpyrifos	Mesure des métabolites urinaires (DEP, DETP) lors de l'entretien et précédemment en période de traitement Historique des emplois avec exposition aux pesticides Pas d'exposition aiguë, pas d'antécédents d'intoxication	Alcool, niveau d'études, âge	Baisse des performances (et ralentissement) chez les ouvriers de l'arboriculture par rapport aux ouvriers du bâtiment. Baisse également observée chez les ouvriers des porcheries Pas de relation dose-effet
Roldan- Tapia et coll., 2005 Espagne (Sud)	Mars/Avril 1998 (période de traitement) Exposés : applicateurs hommes dans serres horticoles (N=40) Non exposés : hôtellerie, techniciens maintenance, ouvriers usines, agents de sécurité (N=26)	Tests neurocomportementaux de la batterie de l'OMS et autres tests : <i>Stroop</i> , TMT, WAIS, test des similitudes, <i>Digit Span</i> , <i>Rey, Benton...</i> 2/7 j après dernier traitement	Durée moyenne exposition : 10,9 ans	Exposition professionnelle : calendrier professionnel et symptômes associés, nombre d'années d'utilisation des OP et des carbamates BuChE sérique au moment de l'entretien comme mesure de l'exposition actuelle	Âge, niveau d'études, traumatisme crânien, antécédents neurologiques, médicaments, alcool, tabac...	Détérioration des performances aux tests (perception, mémoire visuelle, temps de traitement des tâches...) chez les personnes exposées aux pesticides 10 ans et plus Pas de lien avec l'inhibition de AChE au moment de l'entretien

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Rothlein et coll., 2006 États-Unis (Oregon)	Exposés : Hispaniques 20-52 ans, travail en arboriculture, enfants inclus dans étude (N=92) Non exposés : ouvriers de Newport (tourisme), pas en agriculture dans les 3 derniers mois, 18-50 ans, pas d'antécédents d'intoxication, bas niveau d'études (N=45)	Tests neurocomportementaux : <i>Finger Tapping</i> , temps de réaction, <i>Symbol Digit, Digit Span</i> , attention sélective, 16 items résumés en un index		Biomarqueurs urinaires : prélèvement avant les tests neurocomportementaux puis à l'automne, dosage de 5 dialkylphosphates (N=172) Poussière de maison (N=26 foyers) : azinphos-méthyl, chlorpyrifos, phosmet, diazinon, malathion, méthyl parathion	Âge, sexe, niveau d'études	Corrélation entre les niveaux urinaires et les mesures environnementales Performances plus basses chez les exposés Corrélation entre le niveau de performance et le niveau de métabolites urinaires
Rohlman et coll., 2007 États-Unis (Oregon)	Été 2004, adolescents (12-18 ans) et adultes (19-60 ans) hispaniques Exposés travail agricole (N=119) Non exposés : pas de travail actuel en agriculture (N=56)	Tests neurocomportementaux Anglais/Espagnol <i>Finger Tapping, Symbol Digit</i> , temps réaction, <i>Digit Span</i> , attention sélective, mémoire visuelle...	38/175 personnes avaient réalisé des traitements au cours de leur vie	Durée d'exposition en agriculture Exposition au cours du dernier mois Avoir manipulé des pesticides : déclaratif Biomarqueurs d'exposition et ADN collectés	Âge, niveau d'études, sexe	Baisse des performances avec nombre d'années en agriculture, pour les tests de mémoire visuelle, traitement information, temps de réaction, attention sélective Interaction avec le sexe, pas de différence d'effet chez les adolescents Manipulation de pesticides associée à la diminution des performances

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Mackenzie-Ross et coll., 2010 Angleterre du Nord et Sud Ouest	Exposés (OP) : éleveurs de moutons âgés de 18-78 ans sélectionnés à partir de fichiers professionnels et via les médias (N=127), actifs ou retraités, ayant changé ou arrêté pour cause médicale Non exposés : policiers ruraux (fichiers professionnels + médias) (N=78) Critères inclusion : ≥ 5 ans d'exposition aux OP avant 1991, pas d'antécédents d'intoxication aiguë, neurologiques ou alcool	Tests neurocomportementaux : mémoire de travail, visuelle, auditive, vitesse de réponse, motricité fine, flexibilité, stratégie, facultés verbales, visuo-spatiales, raisonnement...	Plus de 20 ans d'exposition en moyenne, et dernière exposition remonte en moyenne à 10 ans	Exposition professionnelle : calendrier professionnel, caractéristiques de l'exposition à partir de symptômes associés (syndromes pseudo grippaux), prise en compte de la durée d'exposition Polymorphismes PON1 (paraoxonase)	Apparié sur niveau d'études, sexe, QI Ajustement sur âge, dépression, anxiété	Altération de la mémoire, vitesse de réponse, motricité fine, flexibilité, stratégie chez les éleveurs en activité et retraités que l'on compare aux policiers ou aux normes en population Pas de mise en évidence du rôle des polymorphismes génétiques Rôle de la durée d'exposition

ÉTUDES DE SUIVI : EXPOSÉS/NON EXPOSÉS

Daniell et coll., 1992 États-Unis	Avant/après saison Exposés : ouvriers (N=49) de vergers (N=16) Non exposés : ouvriers d'abattoirs (N=40) ont participé aux deux évaluations avant (janvier/février) et après (septembre/octobre) la saison	Batterie « <i>Neurobehavioral Evaluation System</i> » informatisée, Anglais/Espagnol, dont <i>Finger Tapping</i> , coordination main/cøil, test réaction, <i>Symbol Digit Test</i>	Dans groupe « exposés » : seulement deux sujets sans exposition directe	Questionnaire sur les opérations de traitement, EPI Trois ouvriers avec des antécédents d'intoxication aiguë Mesure de l'AChE Azinphos méthyl majoritaire	Antécédents médicaux, alcool, neurotoxiques, sommeil, café, niveau d'études, ethnie, langue	Analyse exposés/non exposés avant saison : pas de différence de performances après prise en compte de la langue et du niveau d'études Analyse avant/après saison : quelques différences chez sujets parlant espagnol, disparaissant après prise en compte des performances avant saison
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Bazylewicz- Walczak et coll., 1999 Pologne	Avant/après saison Entreprises jardinage Exposées : femmes employées au jardinage (N=26) Non exposées : femmes employées dans des cantines, cuisines, travaux administratifs (N=25)	6 tests neurocomportementaux, 2 questionnaires sur les symptômes (humeur, et questionnaire finlandais sur les symptômes subjectifs) administrés avant et après période de traitement	1 exposé pour 1 non exposé	Organophosphorés appliqués dans les serres : les plus fréquents : dichlorvos, méthamidophos, méthidathion, pirimiphos-méthyl Mesures air de la serre en 5 points à 4 moments de la journée Mesure sur vêtements, eau de lavage des mains Index d'exposition sommant exposition dermale (~98 %) et respiratoire	Âge, sexe, niveau études, lieu de résidence	Pas de détérioration dans la comparaison avant/après saison de traitement Performances abaissées dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé : allongement des temps de réaction, instabilité motrice (et troubles de l'humeur)
Salvi et coll., 2003 Brésil	Ouvriers du tabac Exposés : utilisation d'un OP depuis 3 mois, et en particulier la veille (N=37) Non exposés : pas d'utilisation d'OP dans les 3 mois (N=25)	Évaluation psychiatrique : MINI Échelle pour Parkinson Tests : MMS et <i>Word Span Test</i> en période d'exposition puis après 3 mois d'arrêt		Précisions sur l'utilisation des OP : dates, Epi, substance Chlorpyrifos, acéphate Antécédents d'intoxication aiguë Activité AChE	Alcool, tabac	Pas de lien avec AChE Signes de parkinsonisme Pas de modification des performances aux tests en fonction de l'exposition
ÉTUDES DE COHORTES PROSPECTIVES						
Bosma et coll., 2000 Pays-Bas	<i>Maastricht Aging Study</i> 1 069 personnes âgées de 50 à 80 ans à l'inclusion 838 personnes au suivi à 3 ans	5 tests neurocomportementaux Détérioration si au moins deux performances dans le décile inférieur	2,2 % soit 17 personnes se déclarant exposées	Auto-déclaration de l'exposition Questionnaire professionnel : calcul d'une probabilité d'exposition à partir des codes de profession	Alcool, tabagisme, médicaments, antécédents familiaux de démence, maladies cardiovasculaires, charge mentale	Analyse transversale Auto-déclaration : OR=4,9 ; IC 95 % [1,5-16,1] À partir questionnaire professionnel : OR=1,5 ; IC 95 % [1,0-2,1] Analyse longitudinale Auto-déclaration : OR=3,1 ; IC 95 % [0,5-18,4] À partir questionnaire professionnel : OR=2,0 ; IC 95 % [1,3-3,2]

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Baldi et coll., 2001 et 2011 France	Affiliés à la Mutualité Sociale Agricole, exposés aux pesticides (directement ou indirectement) et non exposés N=917 à l'inclusion, N=650 au suivi (Cohorte Phytoner)	9 tests neurocomportementaux	Exposition directe (traitements) : 58 % Exposition indirecte (réentrée) : 19 %	Calendrier professionnel Questionnaires spécifiques sur les tâches agricoles réalisées, matériel utilisé...	Âge, sexe, niveau d'études, alcool, dépression, tabagisme	Performances abaissées chez les personnes exposées, à l'inclusion et au suivi à 4 ans (OR>2) Influence de l'exposition sur le MMSE et le test de Stroop au suivi à 4 ans
Delgado et coll., 2004 Nicaragua	Exposés : patients hospitalisés (1992-1996) pour une intoxication aiguë par un OP dans 2 hôpitaux Non exposés : employés de coopératives de pêche et élevage non intoxiqués	1 ^{er} examen d'hospitalisation : 1 à 31 jours après intoxication 2 ^e examen : + 24 à 180 jours 3 ^e examen : + 416 à 1 251 jours Test de mémoire verbale <i>Digit symbol Test</i> Symptômes : questionnaire Q16	77 exposés dont 62 revus aux 1 ^{er} et 2 ^e suivis et 53 au 3 ^e suivi 39 non exposés dont 28 au 3 ^e suivi	Antécédents d'intoxication par OP (vérification au domicile/lieu de travail de la personne pour les 2/3), prise en compte du niveau de sévérité (modéré ou sévère) et des circonstances (professionnelles/suicides) Exposition professionnelle : nombre total de jours d'exposition aux OP AChE globale	Âge, niveau d'études, alcool habitudes de vie, antécédents d'intoxications	Perturbation de la mémoire verbale précocement après l'intoxication mais apparente récupération. Troubles visuo-moteurs persistent chez les exposés. Symptômes neuropsychiatriques apparaissent plus tardivement.
Starks et coll., 2012 États-Unis (Iowa et Caroline du Nord)	<i>Agricultural Health Study</i> Applicateurs professionnels de pesticides (N=701) résidant à moins de 150 miles d'un centre où les tests étaient réalisés. Exclusion des patients atteints de SLA, Parkinson, autres maladies, ou ayant eu une intoxication aiguë	9 tests neurocomportementaux		Exposition professionnelle : 16 organophosphorés (questionnaire + entretien) : nombre de jours cumulés au cours de la vie pour 16 OP pour lesquels il y avait plus de 50 exposés et pour 4 carbamates (aldicarbe, benomyl, carbaryl, carbofuran)	Âge, taille, niveau d'études, état de résidence, alcool, tabac, caféine, traumatisme crânien, utilisation d'antidépresseurs, autres toxiques (solvants organiques, fumées de soudure,...) Acuité visuelle et test de lecture	Association positive avec 3 tests mais négative avec 6 autres tests Baisse de performance (1 ou plusieurs tests) associée avec des pesticides spécifiques (éthoprop, malathion, disulfoton, terbufos) Inversement, une augmentation des performances est constatée avec d'autres pesticides ainsi qu'une variation selon l'état de résidence

AChE : Acétylcholinestérase ; BuChE : Butyrylcholinestérase ; DEP : Diéthylphosphate ; DETP : Diéthylthiophosphate ; EEG : Électroencéphalogramme ; EPI : Équipement de protection individuelle ; IMC : Indice de masse corporelle ; MINI : *Mini-International Neuropsychiatric Interview* ; MMS : *Mini-Mental State* ; NIOSH : *National Institute for Occupational Safety and Health* ; OP : Organophosphorés ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; TCP : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol ; TMT : *Trail Making Test* ; WAIS : *Wechsler Adult Intelligence Scale*

Tableau 15.II : Revues et méta-analyse sur la relation entre exposition aux pesticides et troubles cognitifs

Référence	Stratégie de recherche	Exclusion	Nombre articles	Principales conclusions
Jamal et coll., 2002 Revue	Non précisée Inclut des études expérimentales Revue des études portant sur les troubles neuropsychiatriques chroniques induits par les OP, avec ou sans intoxication aiguë		N=11 sur les troubles liés à des intoxications aiguës N=31 sur les troubles sans intoxication aiguë	En présence d'intoxication aiguë, toutes les études mettent en évidence des associations positives En l'absence d'intoxication aiguë, toutes les études expérimentales mettent en évidence un lien, et 80 % des études d'observation
Kamel et Hoppin, 2004 Revue	Non précisée Revue générale des études épidémiologiques portant sur l'association entre pesticides et trouble ou maladie neurologique	Enfants <18 ans	N=21 sur troubles cognitifs N=17 sur troubles psychomoteurs	Cognition : 16 études positives soit 76 % Psychomotricité : 14 positives soit 82 %
Colosio et coll., 2009 Revue	Pubmed jusqu'en Mai 2008 Mots clés utilisés : « <i>Behaviour</i> », « <i>Neurobehavioural</i> », « <i>Cognitive function</i> », « <i>Memory</i> », « <i>Attention</i> », « <i>Sensory motor</i> », « <i>Psychological changes</i> » et « <i>Pesticides</i> », et substances séparément (OP, carbamates, fumigants, pyréthrinoides, certains OC)	Revue, articles méthodologiques Prise en considération des OP	N=34 au total mais ne sont analysées que les études ayant porté sur OP	Résultats centrés sur OP Pour la cognition, 19 articles dont 9 (47 %) trouvent une association positive et 4 ne concluent pas
Rohlman et coll., 2011 Revue	1950-Octobre 2010 Mots clés utilisés : « <i>Pesticides</i> » et « <i>neurobehavioral</i> » Limites : « <i>Human</i> » Pas de critère d'âge Étude du lien avec les biomarqueurs concernant les OP	Pas de données sur OP Expositions aiguës ou intoxications	N=24 au total	19 études (79 %) trouvent des altérations des performances en lien avec les OP 18 études permettent d'analyser le lien entre biomarqueurs (12 dans le sang, 6 dans les urines) et performances neurocomportementales. AChE : 7 (58 %) études montrent un abaissement chez les exposés, mais une seule fois corrélée avec les résultats aux tests Métabolites urinaires : cohérence avec les expositions dans 5 études (83 %) mais une seule étude montre un lien avec les performances

Référence	Stratégie de recherche	Exclusion	Nombre articles	Principales conclusions
Ismail et coll., 2012 Méta-analyse	1966-décembre 2010 <i>Neurobehavioral, neuropsychological, memory, attention, sustained attention, divided attention, concentration, vigilance, visuomemory, visuospatial, cognitive, verbal, psychomotor, problem solving, response speed, coordination, hand-eye coordination, coding, complex functioning, motivation, learning, dexterity, perception, expressive language, WAIS-R, WISC-III, adolescent(s), child, children, adult, farmers, applying, agriculture, working, pesticides, organophosphates, insecticide, cotton fields, AChE inhibiting insecticide, outcomes, evaluation, effects, impact, assessment</i>	Pas de données OP Expositions aiguës ou intoxications Utilisation de tests neuro-comportementaux déjà utilisés par au moins 3 autres études Existence de données quantitatives	N=23 dont 17 retenues dans les analyses. Celles-ci ont été divisées en 21 groupes d'individus et analysées pour 23 paramètres neurocomportementaux	Quinze des 23 paramètres montrent des baisses de performances parmi les exposés Hétérogénéité entre les études non résolue en considérant salariés/exploitants, mode de passation des tests (avec ou sans ordinateur) ou en prenant en compte la durée d'exposition, l'âge, la proportion d'hommes ou la qualité des études

AChE : Acétylcholinestérase ; OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés