

Troubles neurologiques et exposition chronique à faible dose aux pesticides organophosphorés.

Données épidémiologiques et animales

Période : février 2010 à août 2010

Henri SCHROEDER

URAFPA, INRA UC340 – Nancy Université – Vandœuvre-lès-Nancy

Mots clés : Acétylcholinestérase, Contamination précoce, Développement cérébral, Exposition professionnelle, Maladies neurodégénératives, Performances cognitives, Produits organophosphorés, Troubles neuropsychologiques

Les composés organophosphorés⁽¹⁾ sont des produits chimiques qui ont d'abord été développés pour des usages militaires en tant que gaz de combat, et qui sont maintenant largement utilisés au niveau domestique en tant que pesticides, médicaments et biocides. Ils sont également utilisés en milieu industriel en tant que solvants, lubrifiants, plastifiants ou retardateurs de flamme. De ce fait, la population humaine est très largement exposée à ces composés qui constituent ainsi une des causes les plus fréquentes d'empoisonnement avec des produits chimiques à l'échelle mondiale. Le trouble le plus connu induit par une exposition à ces produits est le syndrome cholinergique⁽²⁾ (Jamal, Hansen, Julu, 2002; Jokanovic, Kosanovic, 2010). Celui-ci est observé dans le cas d'une intoxication aiguë par des concentrations importantes d'organophosphorés et se traduit par une symptomatologie qui est directement liée à l'inhibition irréversible de l'activité de l'acétylcholinestérase⁽³⁾ (Dvir *et al.*, 2010), une enzyme qui participe au métabolisme de l'acétylcholine et à l'activité de la neurotransmission cholinergique au niveau central, ganglionnaire et périphérique. Par contre, les conséquences sanitaires à long terme d'une intoxication chronique avec de faibles doses sont bien moins établies, en particulier au niveau du devenir neurologique. Les populations à risque concernées sont alors, en milieu professionnel, les personnes relevant de professions utilisant de manière régulière ces produits (agriculteurs, horticulteurs, travailleurs de l'industrie chimique ou d'entreprises de désinfection...) et dans la population générale, les enfants qui présentent au plan du développement cérébral une sensibilité accrue aux expositions à des toxiques environnementaux survenant au cours des phases précoces du développement (Jamal, Hansen, Julu, 2002; Jurewitz, Hanke; 2008; Rohlman *et al.*, 2005). Par ailleurs, la controverse persiste sur le fait que ces produits puissent être nuisibles pour la santé humaine dans le cas d'une exposition à des doses plus faibles que celles reconnues jusqu'à aujourd'hui pour être toxiques (COT, 2000; Kamel, Hoppin, 2004). Enfin, des éléments suggèrent que le ou les mécanismes des troubles neurologiques observés dans ces conditions d'exposition seraient différents de celui bien établi de l'inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase (Binukumar, Gill, 2010).

Devenir neuropsychologique et psychiatrique des éleveurs de mouton exposés à des faibles doses de pesticides organophosphorés

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 and Teratol.* 2010; 32: 452-459.

Analyse

Le traitement des moutons avec des composés organophosphorés en tant qu'antiparasitaires externes a été autorisé dans les élevages anglais jusqu'au début des années 1990, exposant les éleveurs de manière chronique à ces produits. Le but de la présente étude a été d'établir l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition chronique des personnes à des faibles doses de composés organophosphorés dans le cadre de cet usage professionnel et l'émergence de troubles neuropsychologiques à terme. Pour cela, 127 éleveurs (67 en activité au moment de l'étude et 60 en retraite) ont été évalués au plan des performances

cognitives et de l'humeur en comparaison avec un groupe non exposé de 78 policiers exerçant en milieu rural (38 en activité et 40 en retraite). Le recrutement des sujets a été effectué selon des critères d'inclusion/exclusion précis de manière à éviter autant que faire se peut l'existence de facteurs de confusion dans l'interprétation des résultats obtenus. Chaque sujet a fait l'objet d'une enquête quant à son degré d'exposition à des produits organophosphorés et aux conditions de cette exposition (empoisonnement aigu accidentel ou bien exposition routinière à des produits utilisés dans le cadre du travail). Une batterie de tests psychométriques a été utilisée pour évaluer les performances intellectuelles, les capacités de mémorisation tant au plan de la mémoire de travail que de la mémoire verbale ou de la mémoire visuelle, les aptitudes langagières et motrices, le temps de réaction, ainsi que l'attention. L'humeur a été également mesurée à l'aide d'une échelle appropriée. Enfin, un prélèvement sanguin a été effectué pour doser l'activité de la paraoxonase¹⁽⁴⁾, une enzyme qui participe à la détoxification de ce type de molécules, et pour étudier son polymorphisme génétique⁽⁵⁾. Les

résultats ont montré que 40 % des sujets exposés aux produits organophosphorés et 23 % des individus témoins présentent des troubles dépressifs et/ou anxieux, différence qui est apparue comme étant significative. De même, tous les éleveurs de mouton ont montré des performances moindres pour un certain nombre d'items comportementaux relatifs à la mémoire, aux temps de réponse, à certains aspects du contrôle moteur et à la prise de décision que les sujets soient en activité ou en retraite. Les registres relatifs aux aptitudes verbales et visuelles ainsi que les performances intellectuelles n'ont pas été affectés par l'exposition aux organophosphorés quel que soit le groupe considéré. Il est à noter que 34 % des éleveurs en activité et 51 % des retraités ont fait état de symptômes grippaux dont la relation avec l'exposition aux organophosphorés n'a pas pour autant pu être établie de manière certaine. Néanmoins, les différences observées entre les éleveurs de moutons exposés aux organophosphorés et les témoins persistent après l'exclusion de l'étude statistique des sujets ayant déclaré ces symptômes grippaux. Enfin, aucun lien n'a été observé entre l'amoindrissement des performances cognitives mesuré chez les sujets qui ont été exposés aux antiparasitaires organophosphorés et les troubles de l'humeur, un épisode d'exposition aiguë aux insecticides, ou un polymorphisme particulier de l'enzyme de détoxification qu'est la paraoxonase 1. Au final, ces résultats suggèrent donc qu'une exposition répétée à de faibles doses de produits organophosphorés au cours de la période d'activité pourrait avoir comme conséquence l'apparition de troubles neuropsychologiques à moyen et à long terme, ce qui pose la question du risque dans d'autres populations exposées à la même famille de produits en milieu professionnel.

Commentaire

Alors que de nombreuses études ont déjà été publiées quant à l'existence de troubles neuropsychologiques chez des éleveurs de mouton du fait de l'utilisation de composés organophosphorés, celle-ci est originale dans le sens où elle permet d'établir pour la première fois l'existence d'un lien entre l'émergence de ces troubles nerveux et une exposition longue à des doses de contaminants que l'on peut supposer faibles. En effet, une controverse existait jusqu'à présent comme quoi les troubles observés pourraient être la conséquence d'un empoisonnement aigu avec des organophosphorés et non d'une exposition longue et répétée survenant du fait de la pratique professionnelle. La méthodologie mise en place est rigoureuse et a permis d'écarter l'influence de facteurs de confusion comme par exemple l'existence d'un polymorphisme particulier au niveau de la paraoxonase 1. Pour autant, d'autres facteurs de confusion comme le contexte psychosocial n'ont pas été considérés. Enfin, il est à remarquer que des troubles sont observés également chez les sujets témoins mais en moins grand nombre, ce qui suggère que le risque lié à l'utilisation de ces produits existe tout autant en milieu professionnel que dans la population générale vivant en milieu rural. Toutefois, l'absence d'un groupe témoin incluant des personnes moins exposées que les policiers utilisés comme contrôles dans cette étude fait que cette dernière affirmation reste pour l'instant de l'ordre de l'hypothèse.

L'exposition professionnelle aux pesticides augmente l'incidence de la maladie d'Alzheimer, résultats de l'étude Cache County

Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA. Cache County Study Investigators. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD, the Cache County study. *Neurology*. 2010; 74: 1524-1530.

Analyse

Alors que les pesticides organochlorés ont été largement utilisés en agriculture puis remplacés par les organophosphorés, en particulier aux États-Unis, peu d'études ont été réalisées quant à une association possible entre une exposition chronique à ce type de produits dans le cadre professionnel et l'incidence de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. C'est dans ce but qu'a été constituée la cohorte Cache County à laquelle ont été invitées à participer 5 092 personnes âgées de 65 ans et plus en 1995, date de sa création. Ces personnes vivent toutes dans le Cache County, une région fortement rurale de l'état de l'Utah aux États-Unis où 12 % de la population travaille en milieu agricole. Chaque sujet sollicité pour cette étude a fait l'objet d'une enquête visant à établir son exposition à différentes catégories de substances au cours de sa pratique professionnelle dont les pesticides, et dans le cas d'une réponse positive, aux pratiques liées à l'exposition (catégories de pesticides, durée et fréquence de leur utilisation). Quatre familles de pesticides ont été ainsi identifiées : les organophosphorés, les carbamates, les organochlorés (en particulier le DDT dont l'usage a été interdit en 1972), et les dérivés bromés. Par ailleurs, les sujets ont été évalués au plan de leurs performances cognitives à l'aide d'un ensemble de tests neuropsychologiques et diagnostiqués par rapport au type de démence selon les critères de consensus établis au niveau international. Chaque sujet a ainsi été évalué au moment de son inclusion dans la cohorte, puis 3, 7 et 10 ans après son inclusion. Au final, l'absence de signes de démence au moment de la constitution de la cohorte ainsi que les conditions de suivi de l'étude et de recueil des données ont fait que seules 3 084 personnes ont pu être retenues pour ce travail. Les résultats ont montré que 572 sujets ont subi une exposition chronique à des pesticides, majoritairement des composés organophosphorés ou organochlorés, 186 rapportant une exposition à plus d'une catégorie de produits. Par ailleurs, 500 personnes ont montré l'apparition de signes de démence au cours de l'étude, 344 ayant été diagnostiquées comme développant une maladie d'Alzheimer. L'analyse statistique des valeurs ajustées pour des facteurs qui sont connus pour pouvoir influencer de manière significative le risque de survenue d'une démence (âge à l'inclusion dans l'étude, sexe, niveau d'éducation, statut apoE ε4) a révélé une augmentation du risque de démence qui est comparable tant chez les personnes ayant été exposées à n'importe quelle catégorie de pesticides que chez les sujets ayant été spécifiquement exposés aux organophosphorés ou aux organochlorés. Cette augmentation du risque de démence est significative chez les personnes exposées de manière non spécifique ($p = 0,008$) alors qu'elle tend à l'être dans les 2 groupes de sujets exposés aux organochlorés ou aux organophosphorés

($p = 0,09$ dans les 2 cas). Lorsque le type de démence est limité à la maladie d'Alzheimer, l'augmentation du risque de survenue de la maladie persiste de manière significative dans les trois groupes mais la valeur du risque est alors apparue plus élevée dans les groupes de personnes exposées aux organophosphorés ou aux organochlorés par rapport aux sujets exposés à n'importe quelle famille de produits. Enfin, les analyses limitées aux personnes ayant été exposées simultanément à des pesticides organophosphorés et organochlorés n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer. En conclusion, cette étude va dans le sens de l'augmentation du risque d'apparitions de troubles nerveux dont des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer pouvant être associée à l'exposition chronique des personnes à de faibles doses de pesticides en milieu professionnel.

Commentaire

Cette étude constitue sans doute une des rares études incluant un effectif aussi large (3 084 sujets inclus dont 572 ayant été exposés) parmi celles consacrées au problème de la neurotoxicité des pesticides halogénés utilisés en milieu agricole, et dont les participants ont été suivis sur une période relativement longue (7 ans en moyenne, jusqu'à 10 ans pour nombre de sujets). À l'inverse, des limitations sont apparues dans ce travail quant aux difficultés à pouvoir incriminer de manière spécifique les pesticides organophosphorés et/ou organochlorés dans l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Au dire même des auteurs, des cas d'exposition non spécifiques aux organochlorés et/ou aux organophosphorés existent dans l'étude alors que d'autres sujets ont rapporté avoir été confrontés à des expositions multiples. Enfin, les effectifs relatifs à l'utilisation des carbamates et des dérivés bromés ont été trop faibles pour pouvoir être exploités. Néanmoins, ce travail est original du fait de la question posée et de la constitution d'une cohorte large dans le but de pouvoir apporter des réponses claires à cette question. Cette étude donne ainsi de précieuses indications pour orienter de manière plus précise la méthodologie des prochains travaux qui seront à réaliser pour répondre à la question du lien possible entre l'usage des pesticides en milieu professionnel et le risque de survenue de maladies neurodégénératives pour la population agricole.

Dosage des métabolites urinaires des pesticides organophosphorés chez des enfants présentant un trouble de l'activité avec déficit attentionnel

Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*. 2010 ; 125 : e1270-e1277.

Analyse

Alors que les résultats des deux études rapportées plus tôt dans la présente note suggèrent l'existence d'un lien entre l'incidence de troubles nerveux et une exposition aux composés organophosphorés en milieu professionnel, les mêmes questions peuvent être posées pour la population générale du fait de la

contamination des fruits et légumes qui sont consommés par l'Homme. Dans ce cas, les enfants susceptibles d'être contaminés au cours des premières années de la vie constituent une population à risque compte tenu de la vulnérabilité du cerveau en développement aux perturbations survenant dans son environnement. C'est dans ce cadre que s'inscrit cette étude qui a eu pour but de vérifier l'existence d'un lien entre l'exposition aux composés organophosphorés et la survenue d'une pathologie neurodéveloppementale, le trouble d'hyperactivité avec déficit attentionnel (THDA). Pour cela, ont été analysées les données disponibles de l'enquête NAHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) pour la période 2000-2004 aux États-Unis. Dans ce cadre, les données concernant 1481 enfants d'âge compris entre 8 et 15 ans qui ont été examinés au plan d'un possible trouble attentionnel et chez qui la mesure de la concentration de métabolites urinaires des organophosphorés a été faite, ont été retenues. Le diagnostic de THDA a été établi sur la base des critères relevant d'une procédure standardisée, le DISC-IV (Diagnostic Schedule Interview for Children IV), auxquels a été ajouté un élément préconisé par le DSM-IV⁽⁶⁾. Cent dix-neuf enfants ont été ainsi diagnostiqués comme présentant un THDA auxquels 29 ont pu être ajoutés du fait de l'observance d'un traitement médicamenteux spécifique de ce trouble, soit un total de 148 individus déclarés comme hyperactifs. La concentration urinaire de 6 métabolites dialkylés des organophosphorés et reconnus comme étant des marqueurs de l'exposition à ces pesticides a été déterminée par une technique appropriée utilisant la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse. L'analyse statistique des variables ajustées selon la méthode des odds ratio⁽⁷⁾ a montré l'existence d'une association plus forte entre l'excrétion urinaire des métabolites des composés organophosphorés, et plus particulièrement celle des 3 dérivés diméthylphosphates étudiés, et l'existence d'un trouble attentionnel chez les 148 enfants diagnostiqués comme tels, que chez les autres enfants relevant de l'enquête. Le risque de survenue d'un trouble attentionnel est ainsi augmenté de 55 à 72 % selon les approches statistiques utilisées pour un accroissement du taux urinaire des 3 dérivés diméthylphosphates d'un facteur 10. Cette relation a été retrouvée quels que soient les facteurs de confusion considérés (âge, sexe, ethnie, indice de pauvreté, période d'exposition estimée). Au final, cette étude suggère qu'une exposition précoce à des taux faibles de pesticides organophosphorés *via* l'alimentation pourrait favoriser le risque de survenue d'un trouble attentionnel.

Commentaire

Alors que plus de 30 millions de tonnes de pesticides sont utilisées aux États-Unis pour des usages agricoles ou domestiques, et que plus de la moitié des fruits et légumes consommés présentent des taux détectables de pesticides, peu d'études épidémiologiques ont été réalisées quant aux conséquences neuropsychologiques de ce type d'exposition dans la population générale, et plus particulièrement dans la population à risque que constituent les enfants. L'analyse des données de cette enquête rétrospective a donc été menée dans ce sens et conforte l'hypothèse qu'un

lien pourrait exister entre une exposition chronique des enfants à de faibles doses de pesticides organophosphorés et le risque de développer un THDA. Pour autant, l'existence d'un lien de causalité se doit d'être confirmée dans le cadre d'études prospectives. De même, le rôle respectif de la contamination des denrées alimentaires, végétales, animales ainsi que de la contamination de l'environnement général et domestique reste à étudier.

Une exposition répétée à de faibles doses de chlorpyrifos induit des troubles de l'attention ainsi que du comportement spontané chez le rat

Middlemore-Risher ML, Buccafusco JJ, Terry AV Jr. Repeated exposures to low-level chlorpyrifos results in impairments in sustained attention and increased impulsivity in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2010; 32: 415-424.

Analyse

Cette étude a été réalisée chez le rat adulte de manière à pouvoir établir la neurotoxicité potentielle de l'exposition répétée à de faibles doses d'un composé organophosphoré, le chlorpyrifos, sur les performances comportementales relatives à l'attention et l'activité de l'animal dans un test de conditionnement opérant⁽⁸⁾ visant à mesurer le temps de réaction suite à la présentation d'un stimulus lumineux, le « 5-Choice Serial Reaction Time Task » (5C-SRTT). Le chlorpyrifos a été administré à la dose de 18 mg/kg par voie sous-cutanée à deux groupes d'animaux, l'un tous les jours pendant 14 jours, et l'autre un jour sur deux pendant 30 jours, et le comportement des animaux mesuré à chaque fois. Puis le traitement a été arrêté et le comportement a continué à être enregistré quotidiennement pendant 31 jours. Des rats ont été sacrifiés à l'issue de la période d'administration du chlorpyrifos comme à la fin du sevrage de l'exposition au contaminant pour effectuer la mesure de l'activité plasmatique et cérébrale de l'acétylcholinestérase. Le test 5C-SRTT consiste pour l'animal placé face à 5 ouvertures surmontées chacune d'une lumière, à répondre à la stimulation lumineuse en mettant son museau dans l'ouverture correspondant à la lumière qui s'est allumée. En cas de réponse correcte, une pastille de nourriture (45 mg) est délivrée à l'animal. Un intervalle fixe de 5 secondes est maintenu entre chaque allumage d'une lampe. Le pourcentage de réponse correcte, de non-réponse ou de réponse prématurée ainsi que le temps de réaction après l'allumage de la lampe ont été enregistrés au cours d'une séance quotidienne d'une durée correspondant à la réalisation de 100 essais, la durée maximum allouée à l'animal étant de 30 minutes. La procédure de conditionnement a été démarrée avant l'expérience proprement dite avec une durée d'allumage de la lampe à chaque stimulation de 10 secondes lors des premières séances ramenée progressivement à 0,5 seconde lorsque l'animal est bien entraîné. C'est à ce stade de performance que l'animal a été inclus dans l'un ou l'autre groupe expérimental, soit en moyenne 3 semaines après le début du conditionnement. Les résultats ont montré que le chlorpyrifos induit une diminution du pourcentage de réponse correcte qui apparaît après 5 jours de traitement

et se poursuit tout au long de la période de traitement qu'elle soit de 14 ou de 30 jours. Un déficit significatif persiste à l'issue de l'arrêt du traitement pendant 2 à 3 semaines avant de voir les performances revenir à hauteur de celles des témoins quel que soit le schéma d'exposition. Ce déficit dans le pourcentage de réponse correcte est associé à une hausse des réponses prématurées ou de l'absence de réponse sans qu'il y ait une baisse de la motivation ou de l'activité locomotrice de l'animal mesurées par ailleurs. Cette corrélation est plus flagrante dans le cas de l'exposition au chlorpyrifos pendant 30 jours comparée à celle de 14 jours. Au plan de l'activité plasmatique et cérébrale de l'acétylcholinestérase, celle-ci a été significativement diminuée à l'issue de la période d'administration qu'elle ait été de 14 ou de 30 jours, et a été comparable à celles observées chez les témoins correspondants 31 jours après l'arrêt de l'exposition. Cette étude suggère donc bien la capacité qu'à une exposition aux composés organophosphorés, qu'elle soit de courte durée (14 jours) ou de durée plus longue (30 jours), à induire des altérations des performances cognitives qui, si elles paraissent relever du domaine de l'apprentissage dans un premier temps, sont plutôt liées à un trouble de l'attention face à une tâche demandant un effort de concentration soutenu. Ce lien a été particulièrement net lors de la période qui a suivi l'arrêt de l'administration du chlorpyrifos. Enfin, ce déficit de l'attention chez le rat ne paraît qu'être partiellement lié au mécanisme classique d'inhibition de l'acétylcholinestérase qu'induisent les composés organophosphorés, et suggèrent d'autres formes de neurotoxicité pour ces produits qui pourraient être impliqués dans les troubles neuropsychologiques suite à une exposition longue à de faibles doses.

Commentaire

Les études récentes menées chez l'Homme ont montré la probabilité d'un lien entre l'exposition chronique à de faibles doses de pesticide organophosphorés et l'incidence des atteintes cognitives relevant de maladies neurodégénératives et/ou neurodéveloppementales. Cependant, ces conclusions sont basées essentiellement sur des études de cas ou bien des études épidémiologiques rétrospectives qui ont l'inconvénient de rester approximatives quant à l'estimation des doses et de la durée d'exposition à risque, voire de la famille de produits incriminée dans le cas d'expositions multiples. Ce manque souligne dès lors le besoin de mener des études prospectives pour mieux cerner le risque. Les études animales comme celle rapportée ici peuvent amener des éléments dans ce sens à partir du moment où elles sont réalisées dans un souci de modélisation le plus fidèle possible de la réalité humaine. C'est le cas de cette étude qui s'est attachée à explorer les modifications des processus attentionnels chez des animaux exposés à une dose faible de produit au cours de la période de contamination mais aussi lors de la période de retrait qui a suivi cette exposition. De même, deux durées d'exposition ont été étudiées dans le but de pouvoir proposer des éléments quant à l'estimation d'une durée à partir de laquelle un risque existe. Il faut cependant garder à l'esprit qu'il s'agit d'une étude animale et qu'elle ne concerne qu'un

seul produit alors que l'Homme est exposé à des mélanges de contaminants et qu'il ne pourra sans doute jamais être soustrait à une absence totale d'exposition.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Développés initialement dans le cadre d'applications militaires, les produits organophosphorés se sont substitués aux pesticides organochlorés en agriculture mais aussi dans le cadre d'usages domestiques et sanitaires comme les campagnes de désinsectisation des habitations, des eaux stagnantes ou le traitement d'affections parasitaires comme les infestations de poux. Près de 40 composés organophosphorés sont ainsi autorisés par l'Agence de Protection de l'Environnement américaine et de l'ordre de 0,5 billions de tonnes de ces produits sont utilisés chaque année dans ce pays dont 4 millions de tonnes pour le seul chlorpyrifos (EPA, 2001). La conséquence de cet usage intensif est la contamination de la plupart des produits consommés par l'Homme. Ainsi, en 2005, le département américain de l'Agriculture a estimé que 73 % des fruits et légumes frais, 61 % des préparations culinaires et 66 % des eaux de boisson présentent des concentrations mesurables de pesticides organophosphorés (USDA, 2005), et que 96 % des personnes de ce pays ont un taux détectable de métabolites de ces contaminants dans leurs urines (Barr *et al.*, 2005). En France, la situation est moins aiguë avec 26 % des échantillons de fruits et légumes et de produits transformés analysés dans le cadre de plans de surveillance et de contrôle contenant plus de 2 résidus, et dans la majorité des cas à des niveaux de concentration inférieurs aux limites réglementaires (Observatoire des résidus, 2010). À côté des effets cholinergiques classiquement décrits en cas d'intoxication aiguë avec ces produits sont décrits d'autres tableaux pathologiques dont les troubles neuropsychologiques (Jokanovic, Kosanovic, 2010) qui deviennent une préoccupation grandissante depuis que des études comme celles décrites dans la présente note montrent de plus en plus d'évidences quant à l'existence d'une association entre l'exposition chronique à de faibles doses de composés organophosphorés et l'incidence de perturbations neurologiques chez l'adulte comme chez l'enfant. Pour autant, les travaux menés jusqu'à présent relèvent d'études de cas ou d'enquêtes rétrospectives, rendant nécessaires la confirmation de l'existence d'un tel lien par des études prospectives. L'autre aspect intéressant est l'absence de symptômes purement cholinergiques chez les sujets présentant ces troubles neurologiques, ce qui suggère que le ou les mécanismes d'action des organophosphorés au niveau central pourraient être différents de celui bien connu avec ces produits de

l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase. De nombreux travaux sont donc encore nécessaires pour établir avec certitude le risque neuropsychologique de l'exposition aux composés organophosphorés et aux autres insecticides. Néanmoins, les résultats obtenus jusqu'à présent devraient pour autant appeler à la prudence quant à l'usage intensif de ces produits tant pour les personnes exposées en milieu professionnel que vis-à-vis de la population générale et à l'intensification de la surveillance des niveaux de contamination dans les denrées alimentaires.

Lexique

- (1) Les composés organophosphorés : ce sont des molécules chimiques comportant au moins un atome de phosphore qui occupent une place importante dans les processus biologiques. Ce sont aussi des composés de synthèse qui ont d'abord été développés comme gaz de combat et qui sont maintenant utilisés en tant que pesticides depuis l'interdiction des produits organochlorés dans les années 1970. Largement utilisés par les pratiques agricoles mais aussi dans de nombreuses applications domestiques, les résidus de pesticides organophosphorés sont retrouvés en quantités non négligeables dans les aliments et l'eau consommés par l'Homme.
- (2) Le syndrome cholinergique : il s'agit d'un syndrome qui est dû à une stimulation excessive des récepteurs de l'acétylcholine et qui se traduit par des modifications contractiles et sécrétoires au niveau de nombreux organes périphériques (cœur, poumon, tube digestif...) du fait de l'implication de ce neurotransmetteur dans le contrôle de l'activité de ces fonctions physiologiques. Il se traduit également par des dysfonctionnements neurologiques pouvant aller jusqu'à des convulsions, un coma et une détresse cardiorespiratoire pouvant entraîner le décès de la personne. Ce tableau est rencontré dans les cas d'empoisonnement avec des composés organophosphorés lors d'exposition aiguë à des doses élevées. Il est beaucoup plus rare dans le cadre de l'exposition chronique aux faibles doses de pesticides dont le rôle dans la survenue de troubles neuropsychologiques à long terme est suspecté.
- (3) L'acétylcholinestérase : l'acétylcholinestérase est une enzyme de dégradation de l'acétylcholine qui permet au récepteur de revenir à son état de repos en hydrolysant ce neurotransmetteur. L'inhibition de cette enzyme aboutit à un excès de neurotransmetteur au niveau des récepteurs et à une hyperstimulation du système cholinergique. La neurotransmission cholinergique étant présente au niveau du contrôle de la contraction musculaire, de la commande autonome des grandes fonctions physiologiques et dans de nombreuses régions du cerveau, l'inhibition de cette enzyme peut se traduire par de nombreux symptômes comme le

syndrome cholinergique. Les composés organophosphorés sont des inhibiteurs irréversibles de cette enzyme alors que des composés présentant un degré d'inhibition moindre sont utilisés comme médicaments en anesthésie-réanimation ainsi que dans le traitement du glaucome ou de la maladie d'Alzheimer.

- (4) La paraoxonase 1: la paraoxonase plasmatique humaine de type 1 est une enzyme capable d'hydrolyser les composés organophosphorés et d'empêcher ainsi leur liaison avec l'acétylcholinestérase. Elle est associée dans le plasma aux lipoprotéines de densité élevée (HDL) et prévient l'oxydation des lipoprotéines de densité faible LDL et la formation de plaque d'athérome. Il existe un polymorphisme au niveau de l'acide aminé 192 de la protéine entre la forme R (présence d'une arginine) et la forme Q (présence d'une glutamine). Ces 2 formes diffèrent dans leur activité hydrolytique vis-à-vis des composés organophosphorés, suggérant des capacités différentes de détoxification de ces composés selon la forme de paraoxonase présente (homozygote RR ou QQ, ou hétérozygote RQ), avec pour conséquence une sensibilité accrue ou non à la toxicité des organophosphorés.
- (5) Le polymorphisme génétique: l'existence d'un polymorphisme génétique au niveau d'un gène veut dire qu'il existe pour ce gène plusieurs allèles qui diffèrent les uns des autres du fait d'une ou plusieurs mutations dans la séquence des bases de l'ADN. En vertu des règles d'expression de l'information génétique contenue dans ces allèles, ce mécanisme est la base de la diversité des caractères phénotypiques observables à l'échelle des populations d'une même espèce ou bien entre les espèces.
- (6) DSM-IV: publié en 1994, le Diagnostic and Statistical Manual (4^e édition) est un outil de classification des troubles mentaux établi sur la base de critères diagnostiques émis par l'American Psychiatric Association, le but étant d'éviter toute interprétation dans l'établissement du diagnostic. Il classe les troubles mentaux selon 5 axes et définit pour chacun des troubles des critères tels que la description des symptômes relatifs au trouble, la fréquence et la durée du trouble, l'âge auquel il est apparu ainsi que des critères d'exclusion de diagnostic différentiel. Le respect d'un nombre minimum de critères permet alors d'orienter le praticien vers le diagnostic. Alors que le DSM-IV constitue sans conteste un outil utile pour organiser la démarche diagnostique en psychiatrie, cela reste une classification avec laquelle il faut savoir prendre les précautions et les libertés nécessaires, expliquant pourquoi il reste contesté par les psychiatres et les psychologues adeptes d'une démarche raisonnée basée sur l'analyse individuelle.
- (7) Odds ratio: les calculs de ratio en analyse statistique, qu'il s'agisse du risque relatif ou du « odds ratio », mesure la probabilité d'une association possible entre un facteur comme une exposition à des contaminants et le résultat. En aucun cas, le résultat ne permet d'établir un lien de causalité. Enfin, l'association si elle existe peut être la conséquence de divers processus: véritable lien de cause à effet, pur hasard, présence d'un biais ou d'un facteur confondant. En l'absence d'association, la valeur du « odds ratio » est de l'ordre de 1,

supérieure à 1 si l'association est positive et inférieure à 1 si elle est négative. Les techniques dites de valeurs ajustées sont basées sur des méthodes d'analyse dites multivariées et visent à estimer simultanément le rôle de chaque facteur d'exposition dans la survenue du trouble.

- (8) Conditionnement opérant: ce type de conditionnement (appelé aussi conditionnement instrumental ou conditionnement skinnérien) relève du courant behavioriste initié par Edward Thorndike et poursuivi par Skinner au milieu du 20^e siècle. Cette théorie s'intéresse à l'apprentissage par un individu du lien existant entre une action qu'il vient de réaliser et les conséquences de cette action pour lui, ce qui l'amène à répéter ou pas la dite action selon la nature de la conséquence qui est appelée le facteur de renforcement du comportement. Ce renforcement peut prendre une valeur positive de récompense pour l'individu ou bien une valeur négative de type punition qui dès lors l'amène à éviter de reproduire ce comportement. Ce type d'apprentissage dépend donc directement des conséquences qu'il engendre sur l'environnement de l'individu et est à distinguer de l'apprentissage classique mis en évidence par Pavlov et basé sur l'existence de circuits nerveux simples de type réflexe ayant la capacité d'apprendre. Le conditionnement skinnérien met en jeu sans conteste des circuits plus compliqués qui vont prendre en compte des éléments plus larges dans la réalisation de cet apprentissage.

Revue de la littérature

Alam TM, Alam MK, Neerathilingam M et al. 1H-NMR metabonomic study of rat response to tri-phenyl phosphate and tri-butyl phosphate exposure. *Metabolomics*. 2010; 6: 386-394.

Braquenier JB, Quertemont E, Tirelli E et al. Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos. *Neurotoxicol Teratol*. 2010; 32: 234-239.

Eddins D, Cerutti D, Williams P et al. Zebrafish provide a sensitive model of persisting neurobehavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure: Comparison with nicotine and pilocarpine effects and relationship to dopamine deficits. *Neurotoxicol Teratol*. 2010; 32: 99-108.

Furlong CE, Suzuki SM, Stevens RC et al. Human PON1, a biomarker of risk of disease and exposure. *Chem Biol Interact*. 2010; 187: 355-361.

Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23: 103-110.

Lassiter TL, Ryde IT, Levin ED et al. Neonatal exposure to parathion alters lipid metabolism in adulthood: Interactions with dietary fat intake and implications for neurodevelopmental deficits. *Brain Res Bull*. 2010; 81: 85-91.

Levin ED, Timofeeva OA, Yang L et al. Early postnatal parathion exposure in rats causes sex-selective cognitive impairment and neurotransmitter defects which emerge in aging. *Behav Brain Res*. 2010; 208: 319-327.

Publications de référence

Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Anses) Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP), 2010, 365 p.

Barr, DB, Allen R, Olsson AO et al. Concentrations of selective metabolites of organophosphorus pesticides in the United States population, *Environ Res.* 2005; 99: 314-326.

Binukumar BK, Gill KD. Cellular and molecular mechanisms of dichlorvos neurotoxicity: Cholinergic, noncholinergic, cell signaling, gene expression and therapeutic aspects. *Indian J Exp Biol.* 2010; 48: 697-709.

Committee on Toxicology of Chemicals in Food. Consumer Products and the Environment, Proceedings from the Workshop on Research on Organophosphates, 2000, London (England).

Dvir H, Silman I, Harel M et al. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chem Biol Interact.* 2010; 187: 10-22.

Jamal GA, Hansen S, Julu PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology.* 2002; 181-182: 23-33.

Jokanovic M, Kosanovic M. Neurotoxic effects in patients poisoned with organophosphorus pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010; 29: 195-201.

Jurewicz J, Hanke W. Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health.* 2008; 21: 121-132.

Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect.* 2004; 112: 950-958.

Rohlman DS, Arcury TA, Quandt SA et al. Neurobehavioral performance in preschool children from agricultural and non-agricultural communities in Oregon and North Carolina. *Neurotoxicology.* 2005; 26: 589-598.

US Department of Agriculture. Pesticide Data Program Annual Summary. 2005.

US Environmental Protection Agency. Pesticide Industry Sales and Usage, 2000-2001 market estimates, 48 p.

Autres publications identifiées

Landrigan P. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 219-225.

Dans cet article de revue, l'auteur explore l'hypothèse d'une participation non négligeable de l'environnement, et des polluants chimiques en particulier, auquel est exposé le cerveau en développement dans l'étiopathologie des troubles autistiques. Parmi les polluants envisagés figure entre autres le chlorpyrifos, un insecticide organophosphoré. L'article n'a pas pu être évalué dans son intégralité, l'auteur de la note n'ayant pas eu accès à l'ensemble du texte de la publication.

Gaita L, Manzi B, Sacco R et al., Decreased serum arylesterase activity in autism spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2010; 180:105-13.

L'arylesterase est une enzyme impliquée dans la détoxification des composés organophosphorés dont l'activité a été observée comme étant fortement inhibée chez 174 patients présentant des troubles autistiques sans qu'une corrélation avec la quantité de protéine produite ait pu être montrée. Les auteurs suggèrent donc que la mesure de l'activité de cette enzyme combinée à des investigations du génotype sous-jacent pourrait être un indicateur pouvant contribuer à établir un risque de survenue d'un trouble autistique. L'article n'a pas pu être évalué dans son intégralité, l'auteur de la note n'ayant pas eu accès à l'ensemble du texte de la publication.

Loh Y, Swanberg MM, Ingram MV et al. Case report: long-term cognitive sequelae of sarin exposure. *Neurotoxicology.* 2010; 31: 244-246.

Les principaux travaux décrivant les conséquences d'une exposition aiguë au gaz sarin, un organophosphoré inhibiteur non réversible de l'acétylcholinestérase, date de l'observation des victimes de l'attentat dans le métro de Tokyo en 1995 et concerne uniquement les aspects psychologiques liés à l'attentat. Le cas rapporté ici est celui d'un soldat américain exposé de manière accidentelle à ce gaz alors qu'il procédait au désamorçage d'une bombe chimique. Pour la première fois sont rapportées dans cette étude de cas les conséquences neurocognitives de l'exposition accidentelle à ce gaz. C'est ce dernier point qui fait l'intérêt de cette publication alors que les conditions de l'intoxication (une seule exposition brutale à une concentration élevée de contaminant) sont éloignées des conditions d'exposition aux organophosphorés observées en milieu professionnel et/ou dans la population générale.

Chao LL, Rothlind JC, Cardenas VA et al. Effects of low-level exposure to sarin and cyclosarin during the 1991 Gulf War on brain function and brain structure in US veterans. *Neurotoxicology.* 2010; 31: 493-501.

Cette étude a visé à explorer les performances cognitives de 20 vétérans de l'armée américaine ayant participé à la 1^{re} guerre du Golfe et qui ont été exposés au gaz sarin lors de la destruction d'un dépôt d'armes iraquien en comparaison avec 20 vétérans n'ayant pas été engagés lors de ce conflit. Chez ces personnes ont été également pratiquées des investigations par imagerie cérébrale visant à déterminer le volume cérébral de plusieurs structures cérébrales dont l'hippocampe. Si les résultats ont montré des liens potentiels entre les modifications du volume de l'hippocampe et certaines performances cognitives chez les personnels exposés par rapport aux témoins, il est à signaler que n'ont pas été pris en compte l'existence d'un possible état de stress post-traumatique alors que d'autres travaux ont montré l'existence d'une relation entre le volume mesuré dans l'hippocampe et le niveau de stress observé. Enfin, les mêmes remarques que celles faites pour le papier précédent sont à renouveler ici, à savoir que les conditions de l'exposition de ces combattants restent éloignées de celles observées chez les personnes civiles. En dépit de ces limitations, ces résultats sont importants dans le sens où ils fournissent de précieuses indications quant à la caractérisation des conséquences neurocognitives à long terme d'une exposition à des composés organophosphorés comme le sarin.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Brain, Brain toxicity, Food safety, Neurodegenerative,
Neurotoxicity, Occupational exposure, Organosphosphates.