

7

Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle est liée à la perte progressive des neurones dopaminergiques d'une structure mésencéphalique impliquée dans la régulation de l'activité des noyaux gris centraux, la *substantia nigra pars compacta*, qui joue un rôle important dans le contrôle de la motricité. Cette perte neuronale est caractérisée par la présence d'inclusions neuronales typiques (corps de Lewy) et l'agrégation de la protéine α -synucléine.

La maladie de Parkinson est caractérisée par l'association de quatre symptômes moteurs cardinaux : tremblement de repos, rigidité extrapyramidale, lenteur du mouvement, instabilité posturale. Ces signes ont fréquemment un caractère asymétrique. Bien que le plus souvent associés, certains d'entre eux peuvent être absents, en particulier au début de l'évolution de la maladie. Des symptômes non moteurs sont également fréquents (troubles de l'humeur, constipation, troubles du sommeil paradoxal, perte de l'odorat, déclin cognitif...) (Chaudhuri et coll., 2006). Certains peuvent apparaître au cours de l'évolution de la maladie (par exemple, déclin cognitif), tandis que d'autres (par exemple, anosmie, constipation, troubles de l'humeur ou du sommeil paradoxal) peuvent être présents d'emblée voire des années avant l'apparition des signes moteurs (Savica et coll., 2018).

D'après les études d'imagerie cérébrale, l'apparition des signes moteurs est précédée d'une période préclinique (estimée de 3 à 7 ans) pendant laquelle la perte neuronale dopaminergique progresse au niveau de la *substantia nigra* pour atteindre environ 70 % lorsque les signes moteurs apparaissent. Plus récemment, des études de cohorte ont montré que certains symptômes pré-moteurs (anosmie, constipation, troubles du sommeil paradoxal), traduisant une atteinte d'autres structures (respectivement : bulbe olfactif, tube digestif, *locus coeruleus*), peuvent exister longtemps avant l'apparition des signes moteurs, même 20 ans d'après certaines études (Savica et coll., 2018). Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une évolution ascendante de la maladie au cours de la phase prodromique, avec une porte d'entrée digestive ou à partir du bulbe olfactif et une extension ascendante de l'agrégation de

l' α -synucléine le long du nerf vagal jusqu'au cerveau (Borghammer, 2018 ; Scheperjans et coll., 2018).

En dehors de rares formes familiales liées à des mutations de gènes majeurs, les causes de la maladie de Parkinson sont inconnues. Elle est généralement considérée comme étant une maladie multifactorielle, résultant dans la majorité des cas de l'effet de facteurs multiples, qu'ils soient génétiques (Chang et coll., 2017) ou environnementaux. Il existe une association positive avec l'exposition aux solvants ou la consommation de produits laitiers, tandis qu'il existe une association inverse avec le tabagisme, la consommation de café, l'uricémie, la cholestérolémie, ou encore l'activité physique (Bellou et coll., 2016). Toutefois, il n'est pas possible d'exclure formellement un biais de causalité inverse pour expliquer certaines de ces associations en raison de la longue période prodromique (Elbaz, 2016). Enfin, quelques études rapportent des interactions gène-environnement qui illustrent l'hypothèse selon laquelle l'association avec certains facteurs d'environnement pourrait, dans certains cas, dépendre du patrimoine génétique (Polito et coll., 2016).

À partir des bases de données de l'Assurance maladie, on estime que près de 170 000 personnes étaient traitées en France pour une maladie de Parkinson en 2015 (prévalence = 2,50 pour 1 000 personnes) et qu'il y a environ 25 000 nouveaux cas traités chaque année (incidence brute = 0,39 pour 1 000 personnes-années) (Moisan et coll., 2018). L'incidence de la maladie de Parkinson est dans l'ensemble 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes ; cette différence dépend de l'âge : le ratio est proche de 1 avant 50 ans et augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 1,6 après 80 ans. Cette évolution peut suggérer que des facteurs génétiques jouent un rôle plus important chez les patients les plus jeunes, tandis que le poids de facteurs environnementaux dont l'effet ou la fréquence dépend du sexe augmente avec l'âge (Moisan et coll., 2016). Compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie et d'après des projections réalisées sous l'hypothèse d'une incidence constante, il est prévu que le nombre de cas prévalents augmente progressivement pour atteindre 260 000 en 2030, soit environ 1 personne sur 120 parmi les plus de 45 ans (Wanneveich et coll., 2018).

Le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson a été présenté en détail dans l'expertise collective « Pesticides : Effets sur la santé » en 2013 qui comprenait également un chapitre consacré aux mécanismes d'action des pesticides dans la maladie de Parkinson (Inserm, 2013). Après un rappel des conclusions de l'expertise réalisée en 2013, notre objectif a été de faire une mise à jour à partir des études qui ont été publiées depuis. Tandis que la précédente expertise portait principalement sur

l'exposition professionnelle, des études sur l'exposition non professionnelle sont maintenant disponibles et les résultats sont présentés dans ce chapitre.

Conclusions de l'expertise collective « Pesticides : Effets sur la santé » de l'Inserm en 2013

L'expertise collective « Pesticides : Effets sur la santé » de l'Inserm en 2013 avait principalement examiné la littérature sur la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson. Elle concluait à l'existence d'une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson, mais il était plus difficile de conclure quant à l'effet de pesticides spécifiques. Dans ses rapports de 2013 et 2016, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) arrivait à la même conclusion (Ntzani et coll., 2013 ; Choi et coll., 2016).

Il existait toutefois une hétérogénéité des résultats des études en fonction de la méthode d'évaluation de l'exposition. Quelques études avec une évaluation plus détaillée de l'exposition aux pesticides permettaient de montrer une relation dose-effet. D'après la méta-analyse la plus complète et détaillée disponible à cette date (van der Mark et coll., 2012), l'association était plus particulièrement présente pour les herbicides et les insecticides. Parmi les insecticides, plusieurs études retrouvent des arguments en faveur d'une association avec les insecticides organochlorés. Des analyses réalisées dans le cadre de l'*Agricultural Health Study* montraient une association avec l'exposition aux pesticides en les regroupant en fonction de deux mécanismes impliqués dans la maladie de Parkinson, le stress oxydant et l'inhibition du complexe I mitochondrial (Tanner et coll., 2011). Dans chaque groupe, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat et la roténone respectivement. Quant aux fongicides, bien que la méta-analyse n'ait pas retrouvé d'association, peu d'études avaient porté sur ces produits et l'expertise avait conclu au besoin d'études complémentaires.

Peu d'études avaient porté sur le rôle de l'exposition non professionnelle aux pesticides mais des résultats obtenus en Californie en combinant les lieux de résidence avec un registre de ventes de pesticides grâce à des systèmes d'information géographique étaient en faveur d'une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les personnes vivant ou travaillant à proximité (< 500 mètres) de champs traités par pesticides, le plus souvent par voie aérienne (Costello et coll., 2009 ; Wang et coll., 2011).

La revue de la littérature toxicologique retrouvait des arguments en faveur du rôle de certains pesticides (paraquat, roténone, manèbe) ou familles de

pesticides (insecticides organochlorés, pyréthrinoïdes, organophosphorés) dans différents mécanismes impliqués dans l'étiologie de la maladie de Parkinson (stress oxydant et dysfonctionnement mitochondrial, activation du métabolisme de la dopamine, formation d'agrégats cytoplasmiques d' α -synucléine, apoptose).

Mise à jour des données

Revue et méta-analyses

Plusieurs revues (Freire et Koifman, 2012 ; Mandel et coll., 2012 ; Moretto et Colosio, 2013 ; Hernandez et coll., 2016 ; Nandipati et Litvan, 2016 ; Cao et coll., 2018 ; Kanthasamy et coll., 2019) et méta-analyses (Allen et Levy, 2013 ; Pezzoli et Cereda, 2013 ; Breckenridge et coll., 2016 ; Ahmed et coll., 2017 ; Gunnarsson et Bodin, 2017 ; Yan et coll., 2018 ; Gunnarsson et Bodin, 2019 ; Tangamornsuksan et coll., 2019 ; Vaccari et coll., 2019) ont été publiées depuis la précédente expertise collective (tableau 7.I, voir en fin de ce chapitre). Des critères d'inclusion différents dans les méta-analyses expliquent quelques différences entre leurs résultats quantitatifs mais, dans l'ensemble, toutes confirment l'existence d'une association entre l'exposition aux pesticides, principalement d'origine professionnelle, et la maladie de Parkinson et n'apportent pas d'élément nouveau par rapport aux méta-analyses discutées dans l'expertise collective de 2013 (Priyadarshi et coll., 2000 ; van der Mark et coll., 2012 ; Van Maele-Fabry et coll., 2012). Les exceptions sont deux méta-analyses sur le paraquat (Tangamornsuksan et coll., 2019 ; Vaccari et coll., 2019) qui montrent des associations significatives (tableau 7.I, voir en fin de ce chapitre) ainsi qu'une revue également sur le paraquat (Mandel et coll., 2012) et une méta-analyse (Breckenridge et coll., 2016), toutes deux financées par l'industrie des produits phytopharmaceutiques, qui étaient plus critiques et émettaient des réserves sur cette association.

Exposition professionnelle

Depuis l'expertise collective Inserm de 2013, six nouvelles études ont porté sur la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson, trois études françaises (une étude cas-témoins, deux études de cohorte), deux études néerlandaises (cas-témoins et cohorte) et une étude américaine (cas-témoins).

Études en France

En France, dans l'étude cas-témoins PARTAGE réalisée parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole (MSA) de cinq départements (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne), les cas (taux d'acceptation = 83 %) ont été identifiés à partir des bases de consommation de médicaments et d'affection longue durée (ALD n° 16) (Moisan et coll., 2015). Le diagnostic de maladie de Parkinson a été validé après un examen clinique par des neurologues spécialisés dans les mouvements anormaux. Chaque cas a été apparié à deux témoins tirés au sort parmi les affiliés à la MSA (taux d'acceptation = 76 %). Un questionnaire portant sur l'historique professionnel, la description des exploitations agricoles et les tâches effectuées a été renseigné et expertisé par un hygiéniste industriel et un ingénieur agricole en aveugle du statut cas ou témoin, ce qui a permis d'explorer trois classes de pesticides (herbicides, fongicides, insecticides) et différents types de cultures, mais pas de substances actives spécifiques. Les analyses ont porté sur les hommes agriculteurs (exploitants et salariés) ayant personnellement épandu des pesticides (133 cas, 298 témoins) et seules les expositions ayant eu lieu plus de 5 ans avant la survenue de la maladie de Parkinson ont été prises en compte. Les analyses ont été ajustées sur des facteurs de confusion et sur un indicateur de la fonction cognitive car les moins bonnes performances cognitives des cas par rapport aux témoins auraient pu entraîner un biais de rappel. En prenant pour référence les participants exposés peu de temps et avec une faible intensité, l'association la plus forte était retrouvée pour les personnes exposées aux pesticides longtemps (> 37 ans) et avec une intensité élevée (nombre moyen annuel d'applications $\geq 6,04$: OR = 3,08 ; IC 95 % [1,51-6,27]). L'association était moins forte pour les personnes exposées avec une intensité élevée mais pendant peu de temps (OR = 1,47 ; IC 95 % [0,72-3,00]), tandis qu'il n'existait pas d'association pour les personnes exposées longtemps mais de manière peu intense (OR = 0,75 ; IC 95 % [0,37-1,53], p-interaction = 0,04). Pour un indicateur d'exposition cumulée (nombre d'applications tout au long de la vie), l'association était plus marquée pour les insecticides et les fongicides alors qu'elle était absente pour les herbicides, et leurs effets étaient indépendants, avec à nouveau un effet plus important pour l'intensité que la durée. En matière de cultures, les cas étaient plus souvent exposés aux pesticides que les témoins dans des exploitations dont l'activité principale était la viticulture ; il n'existait pas de différence pour les autres types de cultures. Les cas de maladie de Parkinson ont été classés en 4 sous-types (tremblement prédominant, tremblement non prédominant, début précoce, indéterminé). Les associations décrites dans l'ensemble étaient présentes et renforcées pour le sous-groupe « tremblement prédominant » qui correspond à la forme la plus classique de maladie de

Parkinson. Une des limites de cette étude est de ne pas avoir inclus de femmes en raison de la difficulté à évaluer l'exposition aux pesticides chez ces dernières. De plus, il s'agissait de cas prévalents avec une durée moyenne d'évolution de 6 ans au moment de l'étude ; des analyses limitées aux cas ayant moins de 3 ans de durée d'évolution retrouvaient des résultats similaires. Enfin, l'exposition aux pesticides était évaluée d'après le rappel des participants, ce qui a pu conduire à des erreurs de classement sur l'exposition, notamment en raison des troubles cognitifs plus fréquents chez les patients parkinsoniens ; toutefois, l'ajustement sur un test cognitif ou des analyses limitées aux patients ayant une durée d'évolution plus courte aboutissaient aux mêmes conclusions.

Toujours en France, une étude de cohorte réalisée à partir des bases de données de l'Assurance maladie ne s'est pas intéressée spécifiquement à l'exposition aux pesticides mais a eu pour objectif de comparer l'incidence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la MSA à celle observée parmi les affiliés aux autres régimes d'Assurance maladie afin de déterminer s'il existait une sur-incidence de la maladie de Parkinson parmi les agriculteurs français (Kab et coll., 2017b). Les cas de maladie de Parkinson ont été identifiés à l'aide d'un algorithme qui reposait principalement sur les profils de prescriptions de médicaments antiparkinsoniens et qui avait été validé par rapport à un examen neurologique avec de bonnes performances (aire sous la courbe = 0,953) (Moisan et coll., 2011). L'incidence corrigée pour la sensibilité (92,5 %) et spécificité (86,4 %) de l'algorithme a été estimée en 2011-2012 parmi les affiliés à la MSA (dans l'ensemble et en tenant compte du statut exploitant ou salarié) et aux autres régimes de l'Assurance maladie âgés de 55 ans et plus. Chaque année, environ 2 500 (75 % exploitants, 25 % salariés) et 20 000 cas incidents de maladie de Parkinson ont été identifiés parmi les affiliés à la MSA et aux autres régimes d'Assurance maladie respectivement. Après ajustement sur l'âge et le sexe, l'incidence était 1,09 ; IC 95 % [1,05-1,13] fois plus élevée à la MSA que dans les autres régimes ; cette différence était attribuable aux exploitants (RR = 1,13 ; IC 95 % [1,08-1,17]) tandis qu'il n'y avait pas de différence significative pour les salariés (RR = 1,03 ; IC 95 % [0,96 -1,09]). En conséquence, l'incidence de la maladie de Parkinson était plus élevée chez les exploitants que chez les salariés (RR = 1,10 ; IC 95 % [1,02-1,18]). Ces différences diminuaient un peu mais demeuraient significatives après ajustement externe sur le tabagisme. Ces résultats sont cohérents avec une méta-analyse montrant une association entre le métier d'agriculteur et la maladie de Parkinson (Pezzoli et Cereda, 2013). La différence entre exploitants et salariés est probablement expliquée par le fait que les salariés affiliés à la MSA représentent un groupe hétérogène, comprenant les ouvriers agricoles et d'autres travailleurs peu

exposés aux pesticides (employés administratifs notamment). De plus, en France, dans le passé et pour la majorité des cultures, les exploitants agricoles étaient traditionnellement plus impliqués dans la réalisation des traitements pesticides que les salariés agricoles (Baldi et coll., 2012 ; Anses, 2016). Même si l'exposition professionnelle aux pesticides peut contribuer à expliquer cette association, on ne peut exclure que d'autres facteurs liés au mode de vie, au métier ou à l'environnement agricole pourraient être impliqués. Les principales limites de cette étude sont liées au manque d'informations sur des facteurs de confusion et à l'imprécision de certaines informations. Par exemple, les bases de données de l'Assurance maladie ne contiennent pas d'informations sur le type d'activités agricoles des exploitants, et il n'est pas possible de distinguer parmi les salariés, les ouvriers agricoles des employés administratifs.

La cohorte française AGRICAN a inclus, entre 2005 et 2007, 181 842 affiliés à la MSA âgés de plus de 18 ans, ayant cotisé pendant au moins 3 ans et qui résidaient dans un des 11 départements couverts par un registre général ou spécialisé de cancers. Les cas prévalents de maladie de Parkinson ($n = 1\,732$) ont été identifiés à l'inclusion d'après l'auto-déclaration (diagnostic de maladie de Parkinson par un médecin) de 82,4 % des participants ($n = 149\,810$) (Pouchieu et coll., 2018). L'historique professionnel a été recueilli par auto-questionnaire, avec notamment une description des cultures et élevages pour les agriculteurs (dates, tâches réalisées, comprenant le traitement des cultures et les tâches de ré-entrées) et des antécédents d'intoxication aiguë par des pesticides. L'exposition aux pesticides a été évaluée à l'aide de la matrice culture-exposition PESTIMAT (Baldi et coll., 2017). Elle fournit des estimations de la probabilité, fréquence et intensité d'exposition en fonction des principales cultures depuis 1950 qui ont été établies à partir de 5 sur 22 régions françaises (correspondant à 25 % de la surface agricole utile totale). Les auteurs se sont intéressés à certains pesticides évoqués dans la littérature sur la maladie de Parkinson : fongicides dithiocarbamates (cuprèbe, ferbame, cuprobame, mancopper, mancozèbe, manèbe, métirame, propinèbe, thirame, zinèbe, zirame), herbicides bipyridyles (diquat, paraquat) et un insecticide (roténone). Les indicateurs d'exposition calculés n'ont pas tenu compte de la date de début de la maladie de Parkinson, mais seulement 5,2 % des cas avaient développé la maladie avant 60 ans (âge de la retraite). Les analyses ont été ajustées sur les facteurs de confusion suivants : âge, sexe, niveau d'études, tabagisme et consommation d'alcool. Les cas avaient été plus souvent exposés que les autres participants à pratiquement toutes les cultures et élevages, et un risque augmenté de maladie de Parkinson a été retrouvé pour les participants exposés aux pesticides pour toutes les cultures sauf le tabac. Des analyses limitées aux salariés

retrouvaient des résultats similaires. Dans les analyses considérant les matières actives une à une, une association existait pour les 14 pesticides. Lorsque les analyses étaient ajustées sur le fait d'avoir été exposé à au moins un autre des pesticides (sans distinction), une association significative existait uniquement pour le zinèbe (1,48 [1,06-2,07] et le zirame (1,42 [1,02-1,97]). Dans des analyses prenant en compte la durée d'exposition, une tendance significative existait pour 7 des 14 matières actives ; lorsque les analyses étaient ajustées sur l'exposition à au moins un autre pesticide (sans distinction), la tendance était significative pour le mancopper ($p = 0,04$), il n'existait pas de tendance pour le zinèbe et le zirame ; aucun des *odds ratios* pour le tercile supérieur n'était statistiquement significatif, mais l'*odds ratio* était à la limite de la significativité (1,63 [0,99-2,67]) pour le mancopper.

Études en Europe et aux États-Unis

Aux Pays-Bas (van der Mark et coll., 2014), une étude cas-témoins hospitalière a inclus des cas incidents de maladie de Parkinson ($n = 444$) suivis dans 5 hôpitaux, qui ont été appariés à deux témoins chacun ($n = 876$) ; les témoins étaient recrutés dans les services de neurologie parmi les patients suivis pour un syndrome du canal carpien, une compression du nerf cubital, une hernie discale ou une sciatique. Le taux d'acceptation était de 45 % chez les cas et de 35 % chez les témoins. Les participants ont été interrogés par téléphone sur leur historique professionnel et l'application de pesticides (insecticides, fongicides, herbicides ; oui/non ; dates de début et fin ; nombre de jours de traitement par an ; méthode d'application ; matériel de protection ; types de cultures dans la ferme – au maximum 3). À partir de 1955, l'exposition aux pesticides a été déterminée de trois manières différentes : i) utilisation d'une matrice emploi-exposition déterminant la probabilité d'exposition aux pesticides, insecticides, fongicides et herbicides pour chaque métier ; des indices cumulés ont été calculés en multipliant ces probabilités par la durée du métier ; ii) pour les agriculteurs et jardiniers uniquement, adaptation d'un algorithme développé par l'*Agricultural Health Study* déterminant la probabilité d'exposition aux insecticides, herbicides et fongicides ; cet algorithme a l'avantage de prendre en compte l'exposition pendant les tâches de ré-entrée ; iii) exposition à des substances spécifiques grâce à une matrice culture-exposition construite à partir de l'avis d'experts (probabilité et fréquence d'exposition) (Brouwer et coll., 2018) ; les substances prises en compte étaient déterminées a priori sur la base d'études antérieures sur la maladie de Parkinson : insecticides (dichlorvos, lindane, parathion, perméthrine), herbicides (2,4-D, atrazine, dinosèbe, paraquat), fongicides (bénomyl, manèbe). L'exposition aux endotoxines a été évaluée grâce à une autre matrice emploi-exposition et n'était pas associée avec la maladie de

Parkinson. Bien que les cas aient eu plus souvent des niveaux élevés d'exposition que les témoins, il n'existait pas d'association significative entre l'exposition aux pesticides, quelle que soit la famille, et la maladie de Parkinson d'après les approches 1 et 2 d'estimation de l'exposition. Avec la troisième approche, une association significative était présente pour la catégorie d'exposition au bénomyl la plus élevée (OR = 2,47 ; IC 95 % [1,05-5,78]) ; les *odds ratios* étaient élevés pour la catégorie d'exposition la plus haute pour plusieurs autres pesticides, mais de manière non significative (par exemple, perméthrine : OR = 1,60 ; IC 95 % [0,60-4,30] ; 2,4-D : OR = 1,68 ; IC 95 % [0,81-3,49]). Les analyses pour une matière active ne tenaient pas compte de l'exposition aux autres matières actives. Deux études précédentes avaient étudié le bénomyl, un inhibiteur de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase qui induit des lésions des neurones dopaminergiques *in vitro* et *in vivo* ; dans l'*Agricultural Health Study* (Tanner et coll., 2011), l'*odds ratio* était de 1,9 (IC 95 % [0,7-5,0]) tandis qu'une étude californienne retrouvait une association pour l'exposition environnementale sur le lieu de travail mais pas au domicile (Fitzmaurice et coll., 2013). Les auteurs mentionnent que leur analyse est limitée par le faible nombre de sujets exposés, notamment aux pesticides sélectionnés pour la troisième approche, ce qui conduit à une faible puissance statistique. L'utilisation des matrices conduit à un risque de classement non-différentiel, contribuant possiblement à diminuer des associations potentielles. Le taux de participation relativement faible est également une limite ; les auteurs rapportent que les *odds ratios* étaient généralement plus élevés dans des analyses réalisées chez les sujets âgés de moins de 70 ans chez qui le taux d'acceptation était plus élevé (66 % chez les cas et 39 % chez les témoins). Le choix de témoins hospitaliers représente également une limite que les auteurs ont prise en compte en réalisant des analyses de sensibilité qui excluaient successivement les témoins qui avaient l'une des pathologies, avec des résultats similaires.

Également aux Pays-Bas, une cohorte nationale de 58 279 hommes et 62 573 femmes (*Netherlands Cohort Study on diet and cancer*) âgés de 55 à 69 ans à l'inclusion et suivis pendant 17,3 ans a permis d'identifier 402 hommes et 207 femmes dont le certificat de décès comportait comme cause principale ou secondaire la maladie de Parkinson (Brouwer et coll., 2015). L'exposition aux pesticides a été déterminée grâce à une matrice emploi-exposition. Après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'activité physique et l'indice de masse corporelle, parmi les hommes, il existait une augmentation non significative du risque de décès avec maladie de Parkinson pour les personnes ayant été exposées faiblement (22 cas exposés ; RR = 1,35 ; IC 95 % [0,81-2,26]) ou plus fortement (42 cas exposés ; RR = 1,27 ; IC 95 % [0,86-1,88]) aux pesticides. Les risques relatifs observés

sont de l'ordre de celui estimé par une méta-analyse des études de cohorte (RR = 1,39) (van der Mark et coll., 2012). Après prise en compte de la durée d'exposition, il existait une association significative pour le premier tercile, mais pas pour le deuxième et le troisième, et le test de tendance n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,44$) ; l'association avec le premier tercile était principalement expliquée par une association significative avec l'exposition aux insecticides dans cette catégorie. Le nombre de femmes exposées était insuffisant pour ces analyses. Cette étude définit la maladie de Parkinson à partir des certificats de décès, ce qui conduit à sous-estimer le nombre de cas. En effet, le diagnostic de maladie de Parkinson serait indiqué sur les certificats de décès pour environ 50 % des patients parkinsoniens (Paulson et Gill, 1995 ; Goldacre et coll., 2010 ; Benito-León et coll., 2014). D'après les auteurs, le défaut de sensibilité de la méthode d'identification des cas conduit à diminuer la puissance statistique pour détecter une association. L'utilisation d'une matrice emploi-exposition, même si elle a des avantages, conduit également à des erreurs de classement, probablement non différentielles, et à diminuer la force d'une association potentielle.

En Californie, l'étude cas-témoins qui a été la première à identifier une association entre l'exposition environnementale aux pesticides et la maladie de Parkinson (Costello et coll., 2009 ; Wang et coll., 2011) s'est aussi intéressée au rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides (Narayan et coll., 2017). Les investigateurs ont recueilli l'historique professionnel de 360 cas (ayant trois ans ou moins de durée d'évolution et dont le diagnostic a été confirmé après examen clinique par un neurologue) et 827 témoins ; il incluait notamment l'utilisation de pesticides dans le cadre professionnel, le type (insecticides, herbicides, fongicides) et le nom commercial des produits, leur cible (culture, élevage), les tâches effectuées et l'utilisation d'équipements de protection. L'exposition environnementale au domicile ou sur le lieu de travail à 4 familles de pesticides (organochlorés, organophosphorés, dithiocarbamates, paraquat) (Costello et coll., 2009 ; Wang et coll., 2011) et l'exposition domestique (à domicile, jardinage) (Narayan et coll., 2013) ont été prises en compte dans les analyses, de même que l'âge, le sexe, le tabagisme, le niveau d'études et l'origine ethnique. Il existait une association avec l'exposition professionnelle aux pesticides pendant plus de 10 ans (OR = 1,69 ; IC 95 % [1,01-2,83]) ; cette association était plus forte pour les herbicides (OR = 2,07 ; IC 95 % [1,12-3,85]) que pour les insecticides (OR = 1,45 ; IC 95 % [0,79-2,65]) et fongicides (OR = 1,46 ; IC 95 % [0,66-3,23]). Parmi trois catégories de pesticides sélectionnés a priori, les auteurs ont retrouvé une association pour les carbamates (OR = 3,15 ; IC 95 % [1,07-9,25]), mais pas pour les insecticides organochlorés (OR = 1,17 ; IC 95 % [0,51-2,68]) ou organophosphorés

(OR = 1,01 ; IC 95 % [0,52-1,95]) ; toutefois, très peu de sujets étaient exposés à ces produits (2,8 à 4,4 % des cas et 0,7 à 3,8 % des témoins) et les analyses n'étaient pas ajustées sur l'utilisation d'autres pesticides. Par rapport aux personnes non exposées professionnellement aux pesticides, les personnes exposées qui n'utilisaient pas d'équipement de protection (gants, masques, combinaisons) avaient un risque de maladie de Parkinson modérément élevé (OR = 1,33 ; IC 95 % [0,80-2,21]), ainsi que celles qui en utilisaient parfois (OR = 1,40 ; IC 95 % [0,79-2,45]) et celles qui en utilisaient toujours un risque plus élevé (OR = 2,21 ; IC 95 % [1,14-4,30]). Ces résultats ne sont pas cohérents avec ceux de deux autres études sur la maladie de Parkinson qui retrouvaient un effet protecteur (Furlong et coll., 2015) ou pas d'effet (Hancock et coll., 2008). L'une des limites de cette étude est liée à l'évaluation de l'exposition aux pesticides qui reposait sur le rappel des participants. Une autre limite est que le taux de participation des témoins (38 %) était considérablement inférieur à celui des cas (79 %).

Exposition environnementale

L'expertise collective de 2013 avait pointé le manque d'études sur le rôle de l'exposition non professionnelle aux pesticides et depuis, huit études ont été réalisées (cas-témoins et écologiques).

En 2013, seules les études cas-témoins à partir du registre de ventes de pesticides en Californie étaient disponibles (Costello et coll., 2009 ; Wang et coll., 2011). L'exposition environnementale aux pesticides était évaluée en combinant les lieux de résidence et de travail avec un registre de ventes de pesticides, grâce à un système d'information géographique (région de l'étude *Central Valley of California*). Les cas et témoins étaient considérés exposés si des traitements pesticides étaient réalisés dans un rayon de 500 mètres autour du lieu d'habitation. Les participants (368 cas, 341 témoins) exposés à la fois au paraquat (herbicide) et au manèbe (fongicide) avaient un risque 1,75 fois plus élevé de maladie de Parkinson par rapport aux participants non exposés, tandis qu'il n'existait pas d'association en cas d'exposition à un seul des deux produits (Costello et coll., 2009). Dans une autre étude, prenant en compte l'exposition autour du lieu d'habitation et du lieu de travail, les mêmes auteurs ont rapporté une association entre la maladie de Parkinson et la co-exposition au paraquat, manèbe et zirame (362 cas, 341 témoins), avec une association plus forte pour les expositions à proximité du lieu de travail que pour celles à proximité du domicile (Wang et coll., 2011).

D'autres pesticides ont été examinés depuis par les mêmes auteurs. Dans une étude cas-témoins spécifique sur les insecticides organophosphorés (357 cas, 752 témoins) (Wang et coll., 2014), 36 organophosphorés ont été considérés

individuellement. Il existait une association positive entre l'exposition et la maladie de Parkinson pour 26 d'entre eux (10 n'ont pas été inclus dans l'analyse car trop peu de participants avaient été exposés) après ajustement sur l'exposition aux organochlorés, aux dithiocarbamates et au paraquat. Les auteurs ont classé les organophosphorés dans différents groupes non exclusifs selon leurs mécanismes d'action (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, toxicité aiguë importante, tératogènes, perturbateurs endocriniens, carcinogènes, perturbation de la fonction mitochondriale), et il existait une augmentation du risque de maladie de Parkinson pour tous les groupes, ce qui conduit les auteurs à conclure que les mécanismes qui expliqueraient l'association entre l'exposition à ces composés et la maladie de Parkinson demeurent inconnus.

Dans une autre étude, les auteurs ont mené des analyses en sélectionnant les pesticides en fonction de leur capacité à inhiber l'aldéhyde déshydrogénase, car cette enzyme détoxifie le métabolite de la dopamine 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde (DOPAL) et son inhibition pourrait être impliquée dans la perte des neurones dopaminergiques (Fitzmaurice et coll., 2014). Ils ont développé un test pour identifier les pesticides inhibant l'aldéhyde déshydrogénase et ont testé 26 pesticides qui reflètent l'étendue des structures chimiques des pesticides disponibles dans le registre de ventes de pesticides californien à une concentration de 10 μ M. L'activité de l'aldéhyde déshydrogénase a été étudiée dans des suspensions de neurones de la *substantia nigra* de rats nouveau-nés, en présence et en absence des pesticides. Parmi les 26 pesticides testés, 11 pesticides, appartenant aux classes chimiques suivantes, inhibaient l'aldéhyde déshydrogénase : ferbame, mancozèbe, manèbe, thirame, zinèbe, zirame (dithiocarbamates), bénomyl, triflumizole (imidazoles), captane, folpel (dicarboximide), dieldrine (organochlorés) ; les autres n'avaient pas d'effet : métam-sodium (dithiocarbamate), thiophanate-méthyl (imidazole), vinclozoline (dicarboximide), endosulfan (organochloré), aldicarbe, méthomyl (carbamates), chlorpyrifos, diméthoate, méthidathion, parathion, phorate (organophosphorés), atrazine, cyanazine (triazines), paraquat (bipyridiles), propargite. Parmi ces 11 pesticides, suffisamment de sujets étaient exposés à leur domicile ou lieu de travail pour 8 d'entre eux : bénomyl, captane, dieldrine, mancozèbe, manèbe, triflumizole, zinèbe, zirame. Dans les analyses suivantes, le groupe de référence était constitué des personnes qui n'étaient exposées à aucun des 11 pesticides et les analyses étaient ajustées sur l'âge, le sexe, le tabagisme et l'origine ethnique. Il existait une élévation du risque de maladie de Parkinson pour les participants exposés à ces pesticides à la fois à leur domicile et sur leur lieu de travail, qui était significative pour 4 d'entre eux (dieldrine, mancozèbe, manèbe, zirame). Les *odds ratios* étaient généralement plus faibles pour l'exposition au domicile ou sur le lieu de travail seule ; il existait néanmoins une association pour le bénomyl

sur le lieu de travail, la dieldrine au domicile et sur le lieu de travail, le mancozèbe, manèbe et zirame sur le lieu de travail. Des analyses multi-ajustées prenant en compte plusieurs pesticides n'ont pas été conduites et il est donc difficile de conclure quant à leur rôle individuel. Les auteurs, compte tenu de la corrélation entre ces pesticides, ont défini des indicateurs d'exposition à plusieurs d'entre eux et l'association la plus forte correspondait à l'exposition à au moins 3 pesticides à la fois au domicile et sur le lieu de travail (OR = 3,54, IC 95 % [1,51-8,30]). Les auteurs ont ensuite examiné le rôle modificateur du gène mitochondrial *ALDH2* et ont montré que l'association avec les pesticides inhibiteurs de l'aldéhyde déshydrogénase était limitée aux porteurs d'un haplotype particulier dont la fonctionnalité n'est pas connue.

Quelques études, ayant employé d'autres méthodologies de mesure de l'exposition, ont été publiées dans différents pays permettant d'apporter des éléments d'information complémentaires.

En France, une étude écologique a été réalisée en combinant les données de l'Assurance maladie, permettant d'estimer l'incidence cantonale de la maladie de Parkinson grâce à l'algorithme décrit plus haut (Moisan et coll., 2011), et les données du recensement agricole de 1988, permettant de caractériser le type d'agriculture des cantons (Kab et coll., 2017a). Elle repose sur 69 010 cas incidents de maladie de Parkinson en France métropolitaine (2010-2012) ; parmi l'ensemble des cas, 53 745 étaient âgés de plus de 50 ans et affiliés au régime général de l'Assurance maladie. L'incidence de la maladie de Parkinson augmentait progressivement avec la proportion de la surface des cantons allouée à l'agriculture. Après correction pour les tests multiples, ajustement sur l'âge, le sexe, la densité de neurologues, un indice de défavorisation et la prévalence du tabagisme, et en tenant compte de 18 types d'activités agricoles (13 cultures, 5 élevages), l'association la plus forte a été observée pour les cantons avec les proportions de terres agricoles dédiées à la viticulture les plus élevées, où l'incidence de la maladie était supérieure de 10 % à celle des cantons sans viticulture (RR = 1,10 ; IC 95 % [1,05-1,16]). Des résultats similaires étaient observés parmi les affiliés du régime général (c'est-à-dire dans des analyses n'incluant pas les affiliés à la MSA), notamment pour la viticulture (RR = 1,13 ; IC 95 % [1,07-1,19]). Une autre approche a consisté à définir des clusters de cantons ayant des caractéristiques agricoles similaires ; 6 clusters ont été identifiés. L'incidence de la maladie de Parkinson était significativement plus élevée dans le cluster caractérisé par une forte densité de viticulture, le seul dont le taux standardisé d'incidence était au-dessus de la moyenne nationale. La principale limite de cette étude est l'approche écologique. Toutefois, les cantons représentent

une unité géographique de relativement petite taille avec un nombre de cas suffisant et les analyses étaient ajustées sur un certain nombre de facteurs de confusion. Une autre limite est l'estimation de l'incidence en fonction des cantons de résidence au moment du diagnostic. Pour que la migration explique ces résultats, il faudrait que les cas de maladie de Parkinson aient plus souvent déménagé dans des régions rurales ou viticoles que des personnes non malades et cela avant le début de la maladie puisque les analyses reposent sur l'incidence. S'il n'existait pas de différence de migration entre les patients et les sujets indemnes, la migration induirait un biais de classement non différentiel et conduirait théoriquement à sous-estimer les associations. Enfin, dans des analyses de sensibilité, les cas incidents ayant déménagé dans les cinq ans précédant le diagnostic étaient exclus, avec des résultats similaires.

Afin d'évaluer l'association entre l'exposition environnementale aux pesticides et la maladie de Parkinson, les auteurs de l'étude cas-témoins hospitalière menée aux Pays-Bas décrite plus haut (van der Mark et coll., 2014) ont utilisé un modèle spatio-temporel construit en combinant des données d'occupation du sol (1961-2010 ; grille de 25 x 25 mètres) et des probabilités d'exposition aux pesticides pour chaque culture estimées par des experts (Brouwer et coll., 2017) ; les données d'occupation du sol étaient plus complètes à partir de 1990. La surface potentiellement traitée par pesticides dans un cercle de 100 mètres de rayon ayant pour centre le domicile des participants a permis d'estimer l'exposition environnementale, en lien avec la proximité résidentielle aux zones d'épandage agricole, à 157 pesticides utilisés aux Pays-Bas depuis 1961. Les indicateurs d'exposition générés (oui/non, exposition cumulée exprimée en hectares-années) tenaient compte des déménagements. Les analyses reposent sur des indicateurs calculés pour les cas jusqu'à la date de diagnostic et pour les témoins jusqu'à la date de diagnostic du cas apparié ; un délai de latence de 5, 10 ou 15 ans a été pris en compte dans des analyses de sensibilité. Les participants exposés aux pesticides dans le cadre de leur profession étaient exclus et les analyses reposaient sur 352 cas et 607 témoins. Après ajustement sur des facteurs de confusion, il n'existait pas d'association entre l'exposition environnementale aux 4 pesticides sélectionnés a priori compte tenu des résultats d'études précédentes (paraquat, manèbe, lindane, bénomyl). Après prise en compte d'un délai de latence de 10 ou 15 ans, l'association devenait significative pour le tercile supérieur d'exposition au paraquat (OR = 1,53 ; IC 95 % [1,00-2,33] et OR = 1,60 ; IC 95 % [1,05-2,44], respectivement) ; les auteurs précisent néanmoins qu'il existe une forte corrélation entre l'utilisation de paraquat et de manèbe, et que l'exposition au paraquat pourrait en fait refléter une exposition combinée aux deux produits. Dans des analyses limitées aux

données d'exposition générées après 1990, il existait une association pour l'exposition au lindane avec une relation dose-effet positive (OR = 1,95 ; IC 95 % [1,07-3,56]). Parmi les 153 pesticides restants (sans correction pour des tests multiples), les auteurs ont identifié une augmentation du risque de maladie de Parkinson pour 21 d'entre eux : 7 fongicides (anilazine, carben-dazime, cymoxanil, fenpropimorphe, pencycuron, prochloraz et triadiménol), 10 herbicides (chlorotoluron, dinoterbe, fluazifop, fluoxypyr, isoproturon, MCPA, mécoprop, métobromuron, métribuzine et monolinuron), 3 insecticides (1,3-dichloropropène, metam-sodium et oxamyl), 1 régulateur de croissance (chlorméquat). Il s'agissait principalement de pesticides utilisés pour les céréales et les pommes de terre. Les associations étaient généralement plus fortes pour des expositions entre 0 et 50 mètres du domicile que pour celles entre 50 et 100 mètres. Les indicateurs d'exposition à ces 21 pesticides étaient fortement corrélés, ce qui n'a pas permis de distinguer leur effet individuel. Lorsque l'exposition aux types de cultures plutôt qu'aux pesticides était considérée, il existait une association pour la culture de bulbes à une distance de 100 à 500 mètres du domicile uniquement. Même si le modèle permettant d'évaluer l'exposition environnementale aux pesticides que les auteurs ont utilisé a des avantages, notamment le fait de ne pas reposer sur la déclaration des participants mais sur leur historique résidentiel, les expositions ont uniquement été définies au domicile des participants et pas à leur lieu de travail, ce qui pourrait conduire à des erreurs de classement non différentielles. Il conduit à des indicateurs d'exposition fortement corrélés, qui ne permettent pas d'étudier le rôle des pesticides individuellement mais les auteurs soulignent que l'analyse des 153 pesticides non sélectionnés a priori est génératrice d'hypothèses. Enfin, il s'agit d'une étude cas-témoins hospitalière et pas en population générale avec un taux d'acceptation relativement faible.

Dans l'État du Colorado aux États-Unis, les données de Medicare de 2007 ont été utilisées pour identifier 4 207 cas de maladie de Parkinson parmi 332 971 bénéficiaires âgés de plus de 65 ans et estimer les taux de prévalence au niveau du code ZIP (James et Hall, 2015). Les concentrations de pesticides dans les eaux souterraines au lieu de résidence ont été estimées grâce à un modèle spatial à partir de dosages de pesticides (atrazine, simazine, alachlore, métolachlore) dans 286 prélèvements d'eau réalisés entre 2000 et 2007. Après ajustement sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique, la prévalence de la maladie de Parkinson augmentait de 3 % (OR = 1,03 ; IC 95 % [1,02-1,04]) pour une augmentation de 10 µg/l de pesticides dans les eaux souterraines. Cette étude montre donc une relation entre l'importance de la contamination des eaux souterraines par les pesticides et la prévalence de la maladie de Parkinson, mais ne permet pas de suggérer un rôle

causal des pesticides mesurés compte tenu de l'estimation de l'exposition. En effet, seuls quatre pesticides traceurs ont été mesurés et des facteurs de confusion comme le tabagisme n'ont pas été pris en compte. De plus, l'identification des cas de maladie de Parkinson dans des bases médico-administratives avec un algorithme très simple dont la validité n'est pas connue expose à un risque d'erreur de classement sur le diagnostic ; la prévalence qu'ils retrouvent est d'ailleurs plus faible qu'attendue aux États-Unis et des algorithmes plus précis ont été publiés récemment pour l'identification des cas de maladie de Parkinson dans les données Medicare (Ton et coll., 2014 ; Searles Nielsen et coll., 2017). De plus, s'agissant de cas prévalents de maladie de Parkinson, un biais de survie et la migration pourraient influencer les résultats ; les auteurs précisent néanmoins que les personnes de la tranche d'âge étudiée et vivant en zone rurale ont peu migré sur cette période dans le Colorado. Enfin, les concentrations des pesticides ont été estimées entre 2000 et 2007, soit après le début de la maladie pour de nombreux cas ; les auteurs précisent qu'elles ont eu tendance à diminuer par rapport à des périodes plus anciennes.

Dans l'État de Washington, également aux États-Unis, une étude a estimé la relation entre l'exposition aux pesticides au domicile et la mortalité prématurée par la maladie de Parkinson (définie comme survenant avant 75 ans) entre 2011 et 2015. Les auteurs ont combiné des données géospatiales d'utilisation des sols et des données d'application de pesticides obtenues par enquête auprès d'agriculteurs (2011-2015) pour définir une matrice culture-exposition (Caballero et coll., 2018). Les personnes habitant au moment du décès à moins de 1 000 mètres d'un terrain traité par pesticides étaient considérées exposées. Les auteurs ont sélectionné 4 pesticides : glyphosate, diazinon, atrazine, paraquat. Les analyses ont été ajustées sur le sexe, l'origine ethnique, le statut marital et le niveau d'éducation. Les expositions des décès précoces (≤ 74 ans, $n = 659$) ont été comparées à celles des décès tardifs (≥ 75 ans, $n = 3\,932$). Aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'exposition aux pesticides (tous types confondus) et la mortalité prématurée par maladie de Parkinson (OR = 1,19 ; IC 95 % [0,98-1,44]). L'association était significative pour l'exposition résidentielle au glyphosate (RR = 1,33 ; IC 95 % [1,06-1,67]) mais pas pour l'atrazine (OR = 1,21 ; IC 95 % [0,84-1,74]), le diazinon (OR = 1,07 ; IC 95 % [0,85-1,34]) ou le paraquat (OR = 1,22 ; IC 95 % [0,99-1,51]) ; des modèles multivariés tenant compte de l'exposition à plusieurs pesticides n'ont pas été réalisés. Comme cela est mentionné plus haut, la principale limite de cette étude est le recours aux certificats de décès pour identifier les cas de maladie de Parkinson, car on sait que le diagnostic de maladie de Parkinson est indiqué sur les certificats de décès pour environ 50 % des patients parkinsoniens qui décèdent (Paulson et Gill, 1995 ; Goldacre et coll., 2010 ; Benito-León et coll., 2014).

De plus, la comparaison des taux de décès par âge nécessiterait de prendre en compte des facteurs de confusion dont la fréquence a considérablement changé au cours du temps, comme le tabagisme ou l'activité physique. Enfin, seuls 4 pesticides ont été sélectionnés sans que le choix des auteurs ne soit explicite. Il n'est pas possible de conclure quant au rôle spécifique de l'un des pesticides évalués puisqu'il pourrait agir comme marqueur d'une exposition à d'autres produits.

Dans l'État américain du Nebraska, un registre sur la maladie de Parkinson existe et a permis d'identifier 6 557 cas incidents entre 1997 et 2008 et de réaliser une analyse écologique (Wan et Lin, 2016). L'occupation du sol de 19 cultures agricoles a été déterminée à partir d'images satellites (2005) et les 5 majoritaires dans cet État ont été retenues. L'utilisation de pesticides pour chaque culture a été déterminée à partir de plusieurs types de sources, incluant des données publiques (*US Geological Survey*, *National Center for Food and Agricultural Policy*) et des enquêtes auprès d'agriculteurs. Vingt pesticides (15 herbicides, 5 insecticides dont 2 carbamates et 3 organophosphorés), pour lesquels les données étaient considérées suffisamment complètes par les auteurs, ont été retenus pour les analyses. Un système d'information géographique a été utilisé pour ensuite déterminer la distribution spatiale de l'exposition à ces pesticides. Après ajustement sur l'âge, l'incidence de la maladie de Parkinson dans les comtés de l'État n'était pas associée à l'exposition aux pesticides. Toutefois, après exclusion du groupe de référence des comtés qui présentaient l'incidence la plus élevée de maladie de Parkinson et étaient caractérisés par une faible exposition aux pesticides, l'incidence était plus élevée dans les comtés fortement exposés à l'atrazine, bromoxynil, alachlore, métribuzine et glyphosate. Dans un modèle multi-ajusté qui prenait en compte les cinq produits et la densité des cultures, seul l'alachlore était significatif. L'analyse écologique au niveau des comtés, qui sont des unités géographiques de relativement grande taille, et l'absence d'ajustement sur des facteurs de confusion autre que l'âge, sont des limites de cette étude. Les relations mises en évidence n'apparaissaient qu'après exclusion a posteriori des comtés qui présentaient l'incidence la plus élevée et qui d'après les auteurs sont des comtés caractérisés par une forte présence d'élevage mais pas d'autres cultures. Toutefois, l'incidence élevée dans ces comtés demeure inexpliquée.

Dans une étude écologique israélienne dans la région de Néguev (139 localités), les cas de maladie de Parkinson affiliés à un régime d'assurance maladie (*Clalit Health Services*) qui couvre environ 70 % des habitants ont été identifiés entre 2000 et 2012 (Yitshak Sade et coll., 2015). Les caractéristiques des affiliés à ce régime d'assurance maladie sont similaires à celles des affiliés à trois autres régimes couvrant les 30 % restants de la population, à

l'exception de leur âge plus élevé. Les cas ont été identifiés à l'aide d'un algorithme reposant sur les achats de médicaments antiparkinsoniens qui a été validé par rapport à un examen clinique (Chillag-Talmor et coll., 2011). L'occupation du sol a été déterminée à partir de statistiques de l'État d'Israël (terres agricoles, terres désertes, habitat, zones industrielles). Les taux d'incidence et de prévalence de maladie de Parkinson, ajustés sur l'âge (≤ 65 ans, > 65 ans) et le pourcentage d'hommes, ont été calculés pour 4 types de localités. Les taux standardisés d'incidence étaient plus élevés en médiane dans les localités définies comme « juives rurales » par rapport aux localités « juives urbaines », « bédouines temporaires » ou « bédouines permanentes » et les analyses ont été limitées à ces localités par la suite. Les taux standardisés d'incidence étaient plus élevés dans les localités « juives rurales » à proximité de terres agricoles. La nature écologique de l'analyse et l'absence de prise en compte de facteurs de confusion, de même que l'ajustement peu précis sur l'âge en deux classes, représentent des limites de l'étude. De plus, les auteurs ne disposaient pas d'un historique résidentiel et n'ont pas pu prendre en compte d'éventuels déménagements.

Honolulu-Asia aging study (Hawaii, États-Unis)

Un paragraphe indépendant est consacré à l'étude de cohorte *Honolulu-Asia aging study* car il s'agit d'un contexte spécifique, avec une exposition importante à un produit, l'heptachlore, utilisé pour les cultures d'ananas à Hawaii. De plus, c'est l'une des premières à avoir identifié des cas incidents de maladie de Parkinson et à avoir mis en évidence l'importance des signes pré-moteurs (Ross et coll., 2012).

Il s'agit d'une étude de cohorte ayant recruté, en 1965, 8 006 hommes d'origine japonaise âgés entre 45 et 68 ans, vivant sur l'île de Oahu, Hawaii, et chez qui le diagnostic de maladie de Parkinson au cours du suivi a été validé par examen neurologique. Dans des analyses antérieures au sein de cette cohorte, les auteurs avaient montré que le risque de maladie de Parkinson était augmenté chez les hommes ayant travaillé dans une plantation (canne-à-sucre, ananas), avec une relation dose-effet pour la durée ; il existait une élévation du risque, mais non significative, pour l'exposition aux pesticides (professionnelle ou domestique) auto-rapportée (Petrovitch et coll., 2002). Comme dans d'autres études de cohorte sur la maladie de Parkinson (Jiang et coll., 2014), il existe dans cette étude une association positive entre la consommation de lait, indépendante de l'apport en calcium, et l'incidence de la maladie (Park et coll., 2005). L'une des explications possibles pourrait être la contamination du lait par des substances neurotoxiques. En étudiant les cerveaux de 449 hommes décédés entre 1992 et 2004, ces auteurs ont mis

en évidence une relation inverse entre la consommation de lait journalière (> à 450 ml/j) entre 1965 et 1968 et la densité des neurones dans la *substantia nigra*, uniquement chez les non-fumeurs, y compris après exclusion des patients parkinsoniens ; il n'existait pas d'association chez les fumeurs (Abbott et coll., 2016). De plus, il existait une corrélation positive entre la consommation de lait et la présence de résidus d'heptachlore, un insecticide organochloré. Après la Seconde Guerre mondiale et jusqu'à son interdiction en 1988, l'heptachlore a été utilisé à Hawaï en grande quantité pour la culture des ananas. Un épisode de contamination du lait distribué sur l'île par un de ses métabolites, l'heptachlore époxyde, a été rapporté en 1982 ; il avait été attribué à l'inclusion de feuilles d'ananas traitées par heptachlore dans l'alimentation des vaches. De plus, le sol volcanique de Hawaï est poreux et faciliterait la contamination par les pesticides des eaux souterraines. Ces auteurs ont ensuite étudié la relation entre la détection de 15 insecticides organochlorés dans le lobe occipital du cerveau des participants décédés (mesures effectuées par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse sur 705 cerveaux) et la présence de corps de Lewy dans plusieurs régions du cerveau (Ross et coll., 2019). Environ un quart des cerveaux présentaient des corps de Lewy, et leur prévalence était près de deux fois plus importante pour les échantillons avec des niveaux détectables d'heptachlore époxyde, d'hexachlorobenzène et de α -chlordan. Cette association demeurait significative uniquement pour l'heptachlore époxyde dans un modèle multivarié et après exclusion des cas de maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy. L'heptachlore était détecté dans 57 % des cerveaux. Il fait partie de la même famille que la dieldrine (cyclodiènes) qui a souvent été prise comme modèle pour les études toxicologiques dans la maladie de Parkinson (Kitazawa et coll., 2001 ; Kitazawa et coll., 2003 ; Kanthasamy et coll., 2005 ; Sun et coll., 2005 ; Hatcher et coll., 2008). Bien que seul l'heptachlore demeure significatif dans l'analyse multi-ajustée, les auteurs n'éliminent pas qu'il puisse exister une association également pour d'autres organochlorés, notamment l'hexachlorobenzène ou le α -chlordan car très peu de sujets étaient uniquement exposés à seulement l'un d'entre eux en raison des expositions corrélées.

Conclusion

Les études publiées depuis la précédente expertise collective Inserm de 2013 confirment l'existence d'une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson. Quelques études ont mis en évidence des relations dose-effet, notamment en fonction de la durée d'évolution, mais

au moins une étude a montré l'importance de prendre en compte l'intensité de l'exposition. Il reste difficile de mettre en évidence le rôle de produits ou de familles de produits spécifiques. Plusieurs études ont néanmoins identifié avec des approches différentes les insecticides organochlorés comme étant associés à la maladie de Parkinson et les résultats des travaux réalisés à Hawaï sont en faveur du rôle de l'exposition aux insecticides organochlorés dans les mécanismes qui conduisent à la maladie de Parkinson. Les autres études dont on dispose se sont intéressées souvent à des matières actives différentes, et donc ne se recoupent que partiellement, et les analyses statistiques ne prennent pas toujours bien en compte la question des expositions corrélées à plusieurs produits. Néanmoins, hormis les autres substances déjà identifiées en 2013 (paraquat, roténone, dieldrine), deux nouvelles méta-analyses récentes confirment le lien avec le paraquat et les nouvelles études évoquent des associations avec les familles ou matières actives suivantes : insecticides organophosphorés, fongicides dithiocarbamates (mancozèbe, manèbe, zinèbe, zirame, mancopper) et carbamates (bénomyl). Ces associations avec des substances actives méritent d'être confirmées par des études complémentaires notamment pour mieux prendre en compte la question des corrélations entre produits.

Même si l'exposition environnementale aux pesticides est vraisemblablement plus faible que l'exposition professionnelle, le nombre de personnes concernées est plus important. Par rapport à la précédente expertise collective, le nombre d'études sur le rôle de l'exposition environnementale a augmenté. Plusieurs études, réalisées dans des pays différents, tendent à retrouver des arguments en faveur d'une augmentation du risque de maladie de Parkinson en relation avec l'exposition environnementale aux pesticides (résidence dans des régions agricoles ou à forte densité d'un type de culture) ou l'habitat ou lieu de travail à proximité de terrains agricoles traités. Toutefois, il s'agit souvent d'études écologiques avec des indicateurs d'exposition peu précis et des études complémentaires, idéalement à partir de données individuelles, sont encore nécessaires.

Enfin, on remarque qu'aucune étude épidémiologique n'a abordé le rôle des expositions précoces aux pesticides, que cela soit pendant la grossesse ou dans l'enfance, en raison de difficultés méthodologiques liées à l'âge tardif de la survenue de la maladie.

Tableau 7.1 : Résultats des principales méta-analyses publiées depuis la précédente expertise collective de 2013

Référence	Nombre total d'études et type d'études	Exposition aux pesticides ou population exposée	Nombre d'études	Effet Taille d'effet, RR ou OR [IC 95 %]	Hétérogénéité I ²
Allen et Levy, 2013	1 cohorte, 28 cas-témoins	Population totale Population professionnelle Population résidentielle (domicile)	29 20 6	1,42 [1,32-1,52] 1,49 [1,34, 1,66] 1,34 [1,09, 1,65]	74,0 % p = 0,001 40,0 % p = 0,02 27,0 % p = 0,85
Pezzoli et Cereda, 2013	6 études prospectives et 83 cas-témoins	Pesticides Herbicides Insecticides Fongicides Organochlorés Organophosphorés Paraquat Manèbe/mancozèbe DDT	51 19 18 12 5 7 7 4 5	1,76 [1,56-2,04] 1,33 [1,08-1,65] 1,53 [1,12-2,08] 0,97 [0,69-1,38] 1,39 [0,77-2,50] 1,27 [0,82-1,98] 2,19 [1,48-3,26] 1,49 [0,85-2,63] 1,03 [0,80-1,34]	67,3 % 55,0 % p = 0,805 78,8 % p = 0,245 35,4 % p = 0,597 60,6 % 68,9 % 51,1 % p = 0,003 13,8 % 0,0 %
Breckenridge et coll., 2016	105 études dont la majorité sont des études cas-témoins	Utilisation <i>versus</i> non-utilisation Pesticides Herbicides Fongicides Insecticide Paraquat	49 18 10 17 13	1,56 [1,37-1,77] 1,20 [1,00-1,43] 0,96 [0,74-1,25] 1,46 [1,01-2,11] 1,69 [1,44-1,98]	77,4 % p < 0,0001 41,2 % p = 0,0352 12,8 % p = 0,3256 81,0 % p < 0,0001 69,9 % p = 0,0001
Ahmed et coll., 2017	64 études cas-témoins	Pesticides		1,46 [1,21-1,77]	74 % p<0,01
Gunnarsson et Bodin, 2017	23 études (15 cas-témoins et 8 registres/cohorte avec haut standard de qualité)	Exposition professionnelle	23	1,67 [1,42-1,97]	75,0 %, p<0,001
Yan et coll., 2018	2 études de cohortes et 8 cas-témoins	Pesticides : 1 année d'exposition 5 années d'exposition 10 années d'exposition	10 10 10	1,01 [1,00-1,02] 1,05 [1,02-1,09] 1,11 [1,05-1,18]	53,8 % p = 0,022 50,5 % p = 0,033 50,9 % p = 0,032
Gunnarsson et Bodin, 2019	66 études	Exposition professionnelle	24	1,66 [1,42-1,94]	74,2 %, p = 0,000
Vaccari et coll., 2019	10 études cas-témoins et 1 cohorte	Paraquat Exposition professionnelle et environnementale Exposition longue (>20 ans) Exposition paraquat et autres dithiocarbamates	10 9 (GRADE) 9 (GRADE) 2	1,43 [1,06-1,91] 1,25 [1,01-1,55] 1,75 [1,28-2,39] 1,64 [1,15-2,35]	56 % p = 0,02 23 % p = 0,04 3 % p = 0,0004 24 % p = 0,006
Tangamornsuksan et coll., 2019	13 études cas-témoins et 1 cohorte	Paraquat Exposition professionnelle et environnementale	14	1,64 [1,27-2,13]	24,8 %

RÉFÉRENCES

- Étude financée par un industriel des phytosanitaires

Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, *et al.* Midlife milk consumption and substantia nigra neuron density at death. *Neurology* 2016 ; 86 : 512-9.

Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, *et al.* Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother* 2017 ; 90 : 638-49.

Allen MT, Levy LS. Parkinson's disease and pesticide exposure – a new assessment. *Crit Rev Toxicol* 2013 ; 43 : 515-34.

Anses. *Exposition des travailleurs agricoles aux pesticides - Volume 2 : Analyse de la littérature pour les situations françaises*. Anses. Maisons-Alfort, 2016 : 180 p.

Baldi I, Carles C, Blanc-Lapierre A, *et al.* A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017 ; 27 : 56-63.

Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, *et al.* Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012 ; 22 : 593-600.

Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, *et al.* Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016 ; 23 : 1-9.

Benito-León J, Louis ED, Villarejo-Galende A, *et al.* Under-reporting of Parkinson's disease on death certificates: a population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci* 2014 ; 347 : 188-92.

Borghammer P. How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Mov Disord* 2018 ; 33 : 48-57.

Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, *et al.* Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0151841. •

Brouwer M, Kromhout H, Vermeulen R, *et al.* Assessment of residential environmental exposure to pesticides from agricultural fields in the Netherlands. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2018 ; 28 : 173-81.

Brouwer M, Huss A, van der Mark M, *et al.* Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands. *Environ Int* 2017 ; 107 : 100-10.

Brouwer M, Koeman T, van den Brandt PA, *et al.* Occupational exposures and Parkinson's disease mortality in a prospective Dutch cohort. *Occup Environ Med* 2015 ; 72 : 448-55.

Caballero M, Amiri S, Denney JT, *et al.* Estimated residential exposure to agricultural chemicals and premature mortality by Parkinson's disease in Washington State. *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15 : 2885.

- Cao F, Souders Li CL, Perez-Rodriguez V, *et al.* Elucidating conserved transcriptional networks underlying pesticide exposure and Parkinson's disease: a focus on chemicals of epidemiological relevance. *Front Genet* 2018 ; 9 : 701.
- Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, *et al.* A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet* 2017 ; 49 : 1511-6.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 235-45.
- Chillag-Talmor O, Giladi N, Linn S, *et al.* Use of a refined drug tracer algorithm to estimate prevalence and incidence of Parkinson's disease in a large israeli population. *J Parkinsons Dis* 2011 ; 1 : 35-47.
- Choi J, Polcher A, Joas A. Systematic literature review on Parkinson's disease and Childhood Leukaemia and mode of actions for pesticides. *Efsa Supporting Publications* 2016 ; EN-955 : 1-256.
- Costello S, Cockburn M, Bronstein J, *et al.* Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009 ; 169 : 919-26.
- Elbaz A. Prodromal symptoms of Parkinson's disease: Implications for epidemiological studies of disease etiology. *Rev Neurol (Paris)* 2016 ; 172 : 503-11.
- Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Cockburn M, *et al.* Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease. *Neurology* 2014 ; 82 : 419-26.
- Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Lulla A, *et al.* Aldehyde dehydrogenase inhibition as a pathogenic mechanism in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; 110 : 636-41.
- Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 2012 ; 33 : 947-71.
- Furlong M, Tanner CM, Goldman SM, *et al.* Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environ Int* 2015 ; 75 : 144-50.
- Goldacre MJ, Duncan M, Griffith M, *et al.* Trends in death certification for multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease and epilepsy in English populations 1979-2006. *J Neurol* 2010 ; 257 : 706-15.
- Gunnarsson L-G, Bodin L. Occupational exposures and neurodegenerative diseases-A systematic literature review and meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 : E337.
- Gunnarsson L-G, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health* 2017 ; 43 : 197-209.
- Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, *et al.* Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008 ; 8 : 6.

Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008 ; 29 : 322-9.

Hernandez AF, Gonzalez-Alzaga B, Lopez-Flores I, *et al.* Systematic reviews on neurodevelopmental and neurodegenerative disorders linked to pesticide exposure: Methodological features and impact on risk assessment. *Environ Int* 2016 ; 92-93 : 657-79.

Inserm. *Pesticides : Effets sur la santé*. Collection Expertise collective. Paris : Inserm, 2013 : 1001 p.

James KA, Hall DA. Groundwater pesticide levels and the association with Parkinson disease. *Int J Toxicol* 2015 ; 34 : 266-73.

Jiang W, Ju C, Jiang H, *et al.* Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2014 ; 29 : 613-9.

Kab S, Spinosi J, Chaperon L, *et al.* Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol* 2017a ; 32 : 203-16.

Kab S, Moisan F, Elbaz A. Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study. *Eur J Neurol* 2017b ; 24 : 1191-5.

Kanthasamy A, Jin H, Charli A, *et al.* Environmental neurotoxicant-induced dopaminergic neurodegeneration: a potential link to impaired neuroinflammatory mechanisms. *Pharmacol Ther* 2019 ; 197 : 61-82.

Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, *et al.* Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* 2005 ; 26 : 701-19.

Kitazawa M, Anantharam V, Kanthasamy AG. Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase Cdelta in dopaminergic cells: relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration. *Neuroscience* 2003 ; 119 : 945-64.

Kitazawa M, Anantharam V, Kanthasamy AG. Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. *Free Radic Biol Med* 2001 ; 31 : 1473-85.

Mandel JS, Adami H-O, Cole P. Paraquat and Parkinson's disease: an overview of the epidemiology and a review of two recent studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012 ; 62 : 385-92. •

Moisan F, Wanneveich M, Kab S, *et al.* Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; 8-9 : 128-40.

Moisan F, Kab S, Mohamed F, *et al.* Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; 87 : 952-7.

Moisan F, Spinosi J, Delabre L, *et al.* Association of Parkinson's disease and its subtypes with agricultural pesticide exposures in men: a case-control study in France. *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 1123-9.

- Moisan F, Gourlet V, Mazurie J-L, *et al.* Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol* 2011 ; 174 : 354-63.
- Moretto A, Colosio C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. *Toxicology* 2013 ; 307 : 24-34.
- Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health* 2016 ; 13.
- Narayan S, Liew Z, Bronstein JM, *et al.* Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. *Environ Int* 2017 ; 107 : 266-73.
- Narayan S, Liew Z, Paul K, *et al.* Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 2013 ; 42 : 1476-85.
- Ntzani EE, Chondrogiorgi M, Ntritsos G, *et al.* Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. *Efsa Supporting Publications* 2013 ; EN-497 : 1-159.
- Park M, Ross GW, Petrovitch H, *et al.* Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005 ; 64 : 1047-51.
- Paulson GW, Gill WM. Are death certificates reliable to estimate the incidence of Parkinson's disease ? *Mov Disord* 1995 ; 10 : 678.
- Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, *et al.* Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1787-92.
- Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013 ; 80 : 2035-41.
- Polito L, Greco A, Seripa D. Genetic profile, environmental exposure, and their interaction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2016 ; 2016 : 6465793.
- Pouchieu C, Piel C, Carles C, *et al.* Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol* 2018 ; 47 : 299-310.
- Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, *et al.* A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000 ; 21 : 435-40.
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, *et al.* Association of brain heptachlor epoxide and other organochlorine compounds with lewy pathology. *Mov Disord* 2019 ; 34 : 228-35.
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, *et al.* Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012 ; 18 Suppl 1 : S199-202.
- Savica R, Bradley BF, Mielke MM. When do α -synucleinopathies start? An epidemiological timeline: a review. *JAMA Neurol* 2018 ; 75 : 503-9.
- Scheperjans F, Derkinderen P, Borghammer P. The gut and Parkinson's disease: hype or hope? *J Parkinsons Dis* 2018 ; 8 : S31-S39.
- Searles Nielsen S, Warden MN, Camacho-Soto A, *et al.* A predictive model to identify Parkinson disease from administrative claims data. *Neurology* 2017 ; 89 : 1448-56.

Sun F, Anantharam V, Latchoumycandane C, *et al.* Dieldrin induces ubiquitin-proteasome dysfunction in alpha-synuclein overexpressing dopaminergic neuronal cells and enhances susceptibility to apoptotic cell death. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 ; 315 : 69-79.

Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Sruamsiri R, *et al.* Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Environ Occup Health* 2019 ; 74 : 225-38.

Tanner CM, Kamel F, Ross GW, *et al.* Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 866-72.

Ton TGN, Biggs ML, Comer D, *et al.* Enhancing case ascertainment of Parkinson's disease using Medicare claims data in a population-based cohort: the Cardiovascular Health Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014 ; 23 : 119-27.

Vaccari C, El Dib R, Gomaa H, *et al.* Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2019 ; 22 : 172-202.

van der Mark M, Vermeulen R, Nijssen PCG, *et al.* Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2014 ; 71 : 757-64.

van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, *et al.* Is pesticide use related to Parkinson disease ? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2012 ; 120 : 340-7.

Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, *et al.* Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012 ; 46 : 30-43.

Wang A, Cockburn M, Ly TT, *et al.* The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occup Environ Med* 2014 ; 71 : 275-81.

Wang A, Costello S, Cockburn M, *et al.* Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2011 ; 26 : 547-55.

Wan N, Lin G. Parkinson's disease and pesticides exposure: new findings from a comprehensive study in Nebraska, USA. *J Rural Health* 2016 ; 32 : 303-13.

Wanneveich M, Moisan F, Jacqmin-Gadda H, *et al.* Projections of prevalence, life-time risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France. *Mov Disord* 2018 ; 33 : 1449-55.

Yan D, Zhang Y, Liu L, *et al.* Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ; 96 : 57-63.

Yitshak Sade M, Zlotnik Y, Kloog I, *et al.* Parkinson's disease prevalence and proximity to agricultural cultivated fields. *Parkinsons Dis* 2015 ; 2015 : 576564.