

12

Maladie de Parkinson⁵⁴

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (Bower et coll., 1999). 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).

Diagnostic, traitement médical et évolution

La maladie de Parkinson est responsable d'un syndrome parkinsonien. Celui-ci est défini par l'association de quatre symptômes 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. De plus, le tremblement de repos n'est pas constant.

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., 2010).

Dans la maladie de Parkinson, il n'existe pas d'autres anomalies de l'examen neurologique témoignant d'une atteinte plus étendue du système nerveux, comme par exemple des troubles de l'oculomotricité (évoqueurs de la paralysie supranucléaire progressive), un syndrome cérébelleux ou une hypotension orthostatique (en faveur de l'atrophie multisystématisée) ou une détérioration

54. Chapitre rédigé en collaboration avec Frédéric Moisan, dans le cadre de sa thèse d'Épidémiologie (Université Paris XI) soutenue le 25 novembre 2011.

cognitive précoce (orientant vers la démence à corps de Lewy). On distingue donc la maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens neurodégénératifs qui sont caractérisés par une atteinte plus sévère et non améliorée de manière durable par le traitement.

Diagnostic

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur un recueil précis de l'histoire de la maladie et sur l'examen clinique neurologique. On retiendra le diagnostic de maladie de Parkinson en présence d'un syndrome parkinsonien d'aggravation progressive s'améliorant significativement et de manière prolongée grâce à un traitement antiparkinsonien bien conduit en l'absence d'autres causes (prise de neuroleptiques avant le début des symptômes en faveur d'un syndrome parkinsonien iatrogène, ou signes en faveur d'une atteinte plus étendue du système nerveux).

Des examens complémentaires (par exemple, résonance magnétique cérébrale, bilan du cuivre) peuvent être utiles au cas par cas, le plus souvent pour éliminer d'autres causes de syndrome parkinsonien. Les méthodes d'imagerie sophistiquées, comme la tomographie par émission de positons ou la tomographie d'émission monophotonique, qui mettent en évidence la dénervation striatale, ne permettent pas d'en identifier la cause (Seibyl et coll., 2004). Ainsi, aucun examen complémentaire ne permet d'établir le diagnostic avec certitude en dehors de l'examen anatomopathologique du cerveau. De nombreuses études tentent d'identifier des biomarqueurs : si certains résultats comme le dosage d'oligomères de l' α -synucléine dans le liquide céphalo-rachidien semblent prometteurs (Tokuda et coll., 2010), leur utilisation comme test diagnostique est débattue (Ballard et Jones, 2010).

Traitement médical et prise en charge

Le traitement de la maladie de Parkinson est avant tout médical et symptomatique, et vise à améliorer les symptômes de la maladie ; il repose principalement sur deux types de molécules, la levodopa et les agonistes dopaminergiques. Deux médicaments (sélégiline, rasagiline) sont utilisés dans une indication de neuroprotection mais leur efficacité reste discutée.

En France, la maladie de Parkinson donne droit à une demande d'affection longue durée (ALD N°16). La demande de prise en charge à 100 % des soins et prestations formulée conjointement par le médecin et l'assuré est soumise à l'avis du médecin conseil qui se base sur des critères médicaux définis réglementairement. Depuis janvier 2011, toute maladie de Parkinson traitée depuis au moins six mois peut faire l'objet d'une mise en ALD (décret N° 2011-77 du 19 janvier 2011). Au 31 décembre 2008, 82 711 personnes étaient en ALD

pour maladie de Parkinson au sein du régime général, soit une prévalence de 1,45 pour 1 000 (Assurance Maladie Cnamts, DSES, 2008). Une prévalence plus élevée de 4,0 pour 1 000, avec 14 200 affiliés en ALD pour maladie de Parkinson, était estimée en France métropolitaine au 31 décembre 2007 par la Mutualité Sociale Agricole (MSA, 2011). Cette prévalence plus élevée est expliquée, au moins en partie, par l'âge plus élevé de la population couverte par la MSA (Moisan et coll., 2011). Il est à noter que tous les patients traités pour maladie de Parkinson ne sont pas en ALD et qu'il n'est pas possible d'estimer la fréquence de la maladie de manière précise uniquement à partir de ces sources.

Évolution et histoire naturelle

La maladie de Parkinson est une maladie chronique d'évolution progressive. Différentes complications peuvent apparaître au cours de l'évolution : déclin cognitif et démence, psychose et hallucinations, chutes.

Les études d'imagerie cérébrale montrent que l'apparition des signes moteurs est précédée d'une période pré-clinique (estimée de 3 à 7 ans) durant laquelle la perte neuronale dopaminergique progresse au niveau de la substance noire pour atteindre environ 70 % lorsque les signes moteurs apparaissent (Cory-Slechta et coll., 2005 ; Hawkes, 2008). 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 20 ans avant l'apparition des signes moteurs (Hawkes, 2008 ; Savica et coll., 2010). Des études anatomopathologiques montrent également que les corps de Lewy peuvent être présents dans d'autres structures, en particulier le système nerveux autonome digestif (Braak et coll., 2006 ; Minguéz-Castellanos et coll., 2007). Ces résultats soulignent la difficulté qu'il y a à définir une fenêtre de susceptibilité (cf. paragraphe « Difficultés méthodologiques »).

Malgré le traitement symptomatique, les patients parkinsoniens ont un risque de décès 1,5 à 2,0 fois plus élevé que des personnes indemnes, de même âge et sexe (Elbaz et coll., 2003 ; Herlofson et coll., 2004). Les principales caractéristiques cliniques associées à une plus grande mortalité incluent la sévérité des symptômes moteurs (D'Amelio et coll., 2006) et la présence d'une démence (Herlofson et coll., 2004).

Incidence et prévalence

L'incidence globale de la maladie de Parkinson est habituellement comprise entre 5 et 20 pour 100 000 personnes-années. Exceptionnelle avant 50 ans, sa fréquence augmente avec l'âge avec une incidence d'environ 50 à 200

pour 100 000 personnes-années après 60 ans. Plusieurs études montrent une incidence un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes à tous les âges (Twelves et coll., 2003 ; von Campenhausen et coll., 2005). Le risque vie entière de maladie de Parkinson a été estimé comme étant approximativement de 2,0 % chez les hommes et 1,3 % chez les femmes, après prise en compte de la différence d'espérance de vie entre les deux sexes (Elbaz et coll., 2002).

La prévalence de la maladie de Parkinson est généralement comprise entre 100 et 200 pour 100 000 habitants (von Campenhausen et coll., 2005). Elle augmente avec l'âge et elle est comprise entre 1 000 et 1 500 pour 100 000 personnes après 60 ans.

À titre de comparaison, l'incidence d'autres syndromes parkinsoniens neuro-dégénératifs comme la paralysie supranucléaire progressive et l'atrophie multisystématisée est d'environ 1,0 pour 100 000 personnes-années (Bower et coll., 1997), avec une prévalence de l'ordre de 1 à 10 pour 100 000 personnes (Nath et coll., 2001).

Les différences de prévalence et d'incidence de la maladie de Parkinson entre les pays sont souvent difficiles à interpréter en raison de la diversité des méthodologies employées. Une étude collaborative incluant les enquêtes de cinq pays européen (Espagne, France, Hollande, Italie) reposant sur une méthodologie et des critères diagnostiques similaires n'a pas montré de différence de prévalence entre ces pays européens (de Rijk et coll., 1997). En revanche, une méta-analyse de six études retrouve une prévalence plus faible en Afrique qu'en Europe ou en Amérique du nord (Okubadejo et coll., 2006). D'après une revue d'études menées en Asie, la prévalence de la maladie de Parkinson serait légèrement plus faible que dans les pays occidentaux (Muangpaisan et coll., 2009), même si certaines études retrouvent des estimations similaires (Zhang et coll., 2005). Toutefois, il est difficile de savoir si ces différences sont dues à des facteurs d'ordre méthodologique (cf. « Difficultés méthodologiques ») ou environnementaux ou si elles reflètent des différences entre les populations (espérance de vie). Une étude en porte-à-porte menée dans le Mississippi (États-Unis) chez des Noirs américains et des Caucasiens et au Nigeria, et employant la même méthodologie ne retrouvait pas de différence importante de prévalence entre les deux groupes ethniques du Mississippi (341/100 000 après 40 ans), tandis qu'au Nigéria la prévalence était plus faible (67/100 000 après 40 ans) (Schoenberg et coll., 1988). Les auteurs interprétaient ces résultats comme étant en faveur du rôle de facteurs environnementaux dans la maladie de Parkinson.

Peu d'études ont porté sur les tendances temporelles de la fréquence de la maladie de Parkinson. Le diagnostic et la définition de la maladie ont changé au cours du temps et les règles de codage des certificats de décès ont évolué, ce qui rend l'interprétation des tendances temporelles difficiles (Goldacre et

coll., 2010). Une étude a néanmoins montré la stabilité de l'incidence de la maladie de Parkinson sur une courte période (1976-1990) dans une petite région (comté d'Olmsted) de l'État du Minnesota (Rocca et coll., 2001) où il existe une agriculture principalement céréalière. Il semble donc que dans cette région du nord des États-Unis, aucun facteur de risque environnemental de la maladie de Parkinson ne soit intervenu au cours de cette courte période. En revanche, une étude finlandaise indique une augmentation de l'incidence de la maladie de Parkinson entre 1971 et 1992 chez les hommes (14,9/100 000 personnes-années en 1971 et 21,5/100 000 personnes-années en 1992) tandis que l'incidence a diminué chez les femmes (16,1/100 000 personnes-années en 1971 et 11,0/100 000 personnes-années en 1992) (Kuopio et coll., 1999a).

Peu de données sur la fréquence de la maladie de Parkinson sont disponibles en France. Une étude en population générale parmi des personnes âgées de 65 ans et plus menée en Gironde et Dordogne estime, en 1994, une prévalence de 1 400 cas pour 100 000 personnes dans cette classe d'âge (Tison et coll., 1994). Dans cette même région, l'incidence de la maladie de Parkinson a été estimée dans l'étude Paquid (Perez et coll., 2010) ; après 15 ans de suivi, 68 cas incidents de maladie de Parkinson ont été identifiés chez les participants âgés de plus de 65 ans à l'inclusion correspondant à une incidence de 263/100 000 personnes-années, similaire à celle observée dans d'autres pays européens. Une autre étude réalisée en 2000 à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie, incluant les bénéficiaires du régime général âgés de 65 ans et plus, rapporte une prévalence de la maladie de Parkinson de 1 250 pour 100 000 personnes (Bertin et coll., 2005). À l'aide d'un modèle prédictif établi à partir des remboursements des médicaments antiparkinsoniens sur un an (2007) des affiliés à la Mutualité Sociale Agricole dans 5 départements français et validé sur un sous-ensemble de cette population (cf. partie « Difficultés méthodologiques »), une étude récente a estimé une prévalence standardisée sur la population française de 2007 de 293 pour 100 000 ; elle était de 1 525 pour 100 000 après 65 ans (Moisan et coll., 2011b).

Étiologie et facteurs de risque

En dehors de rares formes familiales liées à des mutations de gènes majeurs, les causes de la maladie de Parkinson sont inconnues. Cette pathologie est généralement considérée comme étant une maladie multifactorielle résultant dans la majorité des cas de l'effet de facteurs multiples, qu'ils soient génétiques ou environnementaux (Bronstein et coll., 2009).

Les études de jumeaux retrouvent une concordance faible et similaire chez les jumeaux monozygotes (0-20 %) et dizygotes (5-12 %), même lorsque ceux-ci ont été suivis de manière longitudinale (Tanner et coll., 1999 ; Wirdefeldt et

coll., 2004 et 2011b). Elles suggèrent que la composante génétique ne joue pas un rôle majeur dans la maladie de Parkinson sauf pour les cas à début précoce chez qui elle joue un rôle plus important. Par exemple, dans une étude américaine, parmi 16 paires de jumeaux dont la maladie de Parkinson avait commencé avant 50 ans pour au moins l'un d'entre eux, la concordance était de 100 % pour les jumeaux monozygotes (4 paires) contre 17 % chez les jumeaux dizygotes (12 paires) (Tanner et coll., 1999). De même, les études d'agrégation familiale montrent que le risque de maladie de Parkinson chez les apparentés de patients parkinsoniens est plus élevé lorsque la maladie a débuté à un âge précoce (Thacker et Ascherio, 2008).

À ce jour, 17 formes monogéniques de maladie de Parkinson ont été associées à une transmission mendélienne de la maladie et 13 gènes ont été identifiés (Hardy, 2010). Elles ne concernent qu'une minorité de patients et ont souvent des caractéristiques particulières, notamment un âge de début précoce (Hardy, 2010 ; Wirdefeldt et coll., 2011a). En plus de ces formes mendéliennes, plusieurs gènes de susceptibilité sont incriminés dans les formes sporadiques avec des *odds ratio* (OR) compris approximativement entre 0,7 et 3,0⁵⁵.

De nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques apportent des résultats importants en faveur du rôle de l'environnement. Un groupe d'experts a récemment classé les expositions environnementales associées à la maladie de Parkinson suivant les niveaux de preuve de l'*Institute of Medicine* à partir de la littérature scientifique disponible jusqu'en 2007 (Bronstein et coll., 2009). À cette date, le groupe d'experts avait retenu un niveau de preuve « suffisant » uniquement pour le tabagisme et la consommation de café.

Une relation inverse entre la consommation de tabac et le risque de maladie de Parkinson a été trouvée dans de nombreuses études. Une méta-analyse de 44 études cas-témoins et quatre études de cohorte retrouve une diminution du risque de maladie de Parkinson d'environ 40 % (OR=0,59 ; IC 95 % [0,50-0,63]) parmi les fumeurs ou les ex-fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (Hernan et coll., 2002). Une étude plus récente réalisée à partir des données individuelles de huit études cas-témoins et de trois études de cohorte conduites aux États-Unis retrouve également une association inverse entre le tabagisme et la maladie de Parkinson (Ritz et coll., 2007). Cette association existe aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Ritz et coll., 2007 ; Chen et coll., 2010). Plusieurs études rapportent une relation dose-effet en fonction du nombre de paquets-années ou du nombre d'années de tabagisme (Hernan et coll., 2002 ; Ritz et coll., 2007). Plus récemment, une étude de cohorte a cherché à distinguer le rôle respectif de la durée et de l'intensité du tabagisme. Dans cette étude, la durée du tabagisme semblait plus déterminante que l'intensité (Chen et coll., 2010).

Malgré ces résultats, la causalité de cette association reste discutée et plusieurs hypothèses alternatives ont été émises : causalité inverse, existence d'un facteur de risque génétique commun au tabagisme et à la maladie de Parkinson, rôle de traits de personnalité (Morens et coll., 1995). Une seule étude cas-témoins s'est intéressée au rôle du tabagisme passif, qui est moins susceptible d'être affecté par des facteurs génétiques, la personnalité ou d'autres comportements. Cette étude retrouvait une association inverse à la limite de la significativité entre la maladie de Parkinson et le fait de vivre ou de travailler avec des fumeurs (Mellick et coll., 2006).

Les mécanismes biologiques qui pourraient expliquer cette relation ne sont pas élucidés. Une étude a montré que la monoamine oxydase B est inhibée dans le cerveau des fumeurs, ce qui pourrait contribuer à expliquer un effet protecteur du tabagisme sur les neurones dopaminergiques (Fowler et coll., 1996). D'autres auteurs ont évoqué les propriétés antioxydantes de la nicotine (Ross et Petrovitch, 2001). Une étude a montré que parmi cinq composés de la fumée de cigarette (anabasine, cotinine, hydroquinone, nicotine et nor-nicotine), la nicotine et l'hydroquinone entraînent une inhibition marquée de l'agrégation de l' α synucléine (Hong et coll., 2009). Cependant, les études toxicologiques sur le tabagisme restent difficiles puisque la fumée de cigarette comprend plus de 4 000 molécules différentes.

La caféine et certains de ses métabolites (théophylline, paraxanthine) sont des antagonistes du récepteur de l'adénosine A2 et des études *in vivo* ont démontré leur capacité à diminuer les effets neurotoxiques induits par le 1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP) (Schwarzschild et coll., 2003). Une méta-analyse de huit études cas-témoins et de quatre études de cohorte sur la relation entre la consommation de café et la maladie de Parkinson retrouve une diminution du risque de maladie de Parkinson de 30 % (OR=0,69 ; IC 95 % [0,59-0,80]) parmi les buveurs de café par rapport à ceux n'en consommant pas (Hernan et coll., 2002). Cette relation est indépendante du tabagisme et la diminution de risque est d'autant plus importante que le nombre de tasses de café consommées par jour augmente.

D'autres études ont estimé les apports totaux en caféine en prenant en compte, en plus du café, le thé, le cola et le chocolat. Une méta-analyse de 26 études (18 études cas-témoins, sept études de cohorte et une étude transversale) rapporte une association inverse entre la maladie de Parkinson et la consommation de caféine (OR=0,75 ; IC 95 % [0,69-0,82]) (Costa et coll., 2010). Il existe une relation dose-effet avec un risque d'autant plus faible que la consommation de caféine est élevée. Cette association n'est pas expliquée par le tabagisme puisque la majorité des études ont pris en compte le tabagisme. L'association entre la consommation de caféine et la maladie de Parkinson a également été observée parmi les participants ne consommant pas de café et pour qui les sources de caféine étaient principalement le thé et le cola (Ross et coll., 2000). Quelques études ont évalué séparément le rôle du

café avec et sans caféine et aucune association entre la maladie de Parkinson et la consommation de café décaféiné n'est observée (Ascherio et coll., 2001 ; Paganini-Hill, 2001). De même, une étude chinoise retrouve une association entre le thé noir contenant de la caféine et la maladie de Parkinson, tandis qu'il n'existait pas de relation avec le thé vert qui ne contient pas de caféine (Tan et coll., 2008). Ainsi, parmi toutes les molécules contenues dans le café, la caféine semble être celle qui pourrait expliquer le mieux la relation entre la consommation de café et la maladie de Parkinson.

Difficultés méthodologiques des études épidémiologiques

Plusieurs facteurs importants, et plus particulièrement les critères diagnostiques et les méthodes utilisées pour identifier les patients et caractériser les expositions, sont à prendre en compte pour interpréter les résultats des études épidémiologiques.

Critères diagnostiques et méthodes pour identifier les patients parkinsoniens

Compte tenu du caractère purement clinique du diagnostic de maladie de Parkinson, il existe un risque d'erreur diagnostique avec les autres syndromes parkinsoniens neurodégénératifs (comme la paralysie supranucléaire progressive, l'atrophie multisystématisée, ou la dégénérescence corticobasale) ou liés à la prise de neuroleptiques, et avec le tremblement essentiel. Le recours à un avis spécialisé permet de réduire le risque d'erreur diagnostique (Hughes et coll., 2002 ; Newman et coll., 2009a). L'examen anatomopathologique des patients montre les bonnes performances du diagnostic établi par des neurologues (valeur prédictive positive=90 %) (Hughes et coll., 2001), en particulier si le neurologue est spécialisé dans les mouvements anormaux (valeur prédictive positive=98 %) (Hughes et coll., 2002). Toutefois, ces études ont été réalisées dans des centres spécialisés dans la prise en charge des patients parkinsoniens et il est probable que ces résultats ne puissent être généralisés à la population générale. Les estimations de la fréquence de la maladie de Parkinson varient selon les critères diagnostiques retenus et leur stringence (de Rijk et coll., 1997a ; Bower et coll., 2000). Par ailleurs, les études épidémiologiques qui reposent sur un diagnostic déclaré ou sur des codes issus de bases administratives sans validation ultérieure comportent un plus important risque d'erreur de classement.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour identifier les patients parkinsoniens comme les études en porte-à-porte (Zhang et coll., 2005), les certificats de décès (Mylne et coll., 2009), les services hospitaliers, les registres (Strickland et Bertoni, 2004), les bases de données administratives (Errea et

coll., 1999) ou la consommation de médicaments antiparkinsoniens. Ces différentes méthodes peuvent avoir un impact important sur les résultats obtenus.

Les études dites en porte-à-porte représentent la méthode de référence ; toutes les personnes d'une population donnée sont dépistées pour la maladie, le plus souvent à l'aide d'un questionnaire et/ou d'une épreuve physique, et les personnes dépistées positivement sont ensuite examinées par un médecin afin d'établir un diagnostic. Elles nécessitent donc un outil de dépistage sensible et simple à utiliser. Ces études ont l'avantage d'identifier des patients non diagnostiqués, en particulier aux âges les plus avancés. Une des limites de cette méthodologie est liée au refus de participer qui peut entraîner un biais de sélection si la participation est associée à l'état de santé. Par ailleurs, elles sont coûteuses, difficiles à mettre en œuvre et ne détectent habituellement qu'un petit nombre de patients compte tenu de la fréquence de la maladie de Parkinson.

Plusieurs études ont montré que l'utilisation des certificats de décès est peu sensible car ils mentionnent la maladie de Parkinson dans environ la moitié des cas (Phillips et coll., 1999 ; Beyer et coll., 2001) ; des études comparables ne sont pas disponibles en France. Les études qui reposent sur des cas identifiés dans des services hospitaliers comportent un risque de biais de sélection puisqu'elles concernent des patients souvent plus jeunes avec une plus grande fréquence d'antécédents familiaux et qui ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des patients parkinsoniens. Quelques études scandinaves reposent sur des causes d'hospitalisation mais la maladie de Parkinson n'est pas fréquemment la cause principale d'hospitalisation, en particulier pendant les premières années d'évolution d'où une sous-estimation du nombre de patients et une surévaluation de l'âge de diagnostic.

D'autres études reposent sur la consommation de médicaments antiparkinsoniens et leurs résultats sont variables en fonction des médicaments pris en compte (de Pedro-Cuesta et Rosenqvist, 1984 et 1985 ; Aquilonius et Hartvig, 1986 ; Menniti-Ippolito et coll., 1995 ; Chio et coll., 1998 ; van de Vijver et coll., 2001 ; Lai et coll., 2003 ; Yesavage et coll., 2004 ; Brandt-Christensen et coll., 2006 ; Newman et coll., 2009a ; Szumski et Cheng, 2009 ; Masalha et coll., 2010). Une étude réalisée dans cinq départements français parmi les affiliés de la Mutualité Sociale Agricole a montré que cette approche avait une sensibilité et une spécificité correctes, en particulier après prise en compte de l'ensemble des médicaments, de leur dose et de la régularité des prescriptions (Moisan et coll., 2011a).

Méthodes utilisées pour caractériser les expositions

L'évaluation des expositions et la définition de fenêtres d'exposition pertinentes dans le cadre d'une maladie neurodégénérative se développant progressivement sur de nombreuses années sont difficiles. Compte tenu de

la fréquence relativement faible de la maladie de Parkinson, la plupart des résultats ont d'abord été obtenus dans le cadre d'études cas-témoins ayant inclus des cas prévalents. Dans ces études, les données d'exposition sont recueillies de manière rétrospective chez des personnes âgées ; ces données, surtout pour les périodes anciennes, peuvent être inexactes ou peu précises. De plus, le déclin cognitif présent chez certains patients, en particulier ceux présentant des formes avancées de la maladie de Parkinson, peut entraîner un biais de rappel différentiel. Ce n'est que récemment que de grandes études de cohorte ont pu identifier un nombre suffisant de cas incidents de maladie de Parkinson, avec les avantages habituels de ce type d'étude par rapport aux études cas-témoins. Toutefois, certaines de ces études ont reposé sur l'inclusion de sujets âgés de 65 ans et plus au début de l'étude qui étaient pour la plupart retraités et pouvaient également avoir des difficultés à se remémorer les expositions les plus anciennes.

Le recours à des marqueurs biologiques d'exposition aux pesticides appelle également quelques remarques. D'une part, les niveaux des pesticides dans le sang ne reflètent pas les niveaux antérieurs pour de très nombreuses molécules et seuls les insecticides organochlorés et leurs métabolites ont un intérêt dans le cadre d'études rétrospectives. D'autre part, compte tenu de la longue période de latence évoquée pour la maladie de Parkinson (cf. paragraphe « Évolution et histoire naturelle »), il est important de faire la part entre des marqueurs biologiques associés au risque de la maladie et ceux qui témoignent de son évolution (causalité inverse). Par exemple, il est fréquent d'observer une perte de poids dans la maladie de Parkinson qui débute souvent quelques années avant les symptômes moteurs (Chen et coll., 2003). Or, la perte de poids est associée avec une libération d'organochlorés stockés dans le tissu adipeux ce qui peut conduire à modifier la concentration plasmatique de ces marqueurs. Il est donc nécessaire de disposer d'études avec un délai suffisamment long entre la mesure initiale et la détection des cas incidents.

Une difficulté supplémentaire est liée à la définition de la fenêtre d'exposition pertinente pour évaluer les expositions environnementales. L'hypothèse selon laquelle l'apparition de la maladie est le résultat d'une perte progressive de neurones suggère qu'il est important d'évaluer les expositions sur de longues périodes (Cory-Slechta et coll., 2005). L'existence d'une période pré-symptomatique (cf. paragraphe « Évolution et histoire naturelle ») suggère que les expositions dans les années précédant le début de maladie ne jouent pas un rôle dans sa survenue. Bien que la durée de cette période pré-symptomatique ne soit pas connue avec précision, il est habituel dans les études épidémiologiques d'exclure de l'analyse les expositions survenant dans les trois à sept ans avant le début de la maladie. Les études plus récentes qui ont identifié des symptômes pré-moteurs jusqu'à 20 ans avant l'apparition des signes moteurs suggèrent qu'il existe déjà probablement à la date de leur survenue un ou des facteurs de risque. Toutefois, une grande partie des personnes qui présentent

ces signes pré-moteurs ne développent pas la maladie de Parkinson et il est peut-être trop simpliste de supposer qu'il existe une évolution linéaire depuis leur survenue jusqu'à l'apparition de la maladie. Il est par exemple possible d'envisager une évolution par paliers au cours desquels d'autres facteurs de risque se surajoutent tout au long de la vie (Savica et coll., 2010).

Exposition professionnelle aux pesticides et maladie de Parkinson

L'hypothèse d'un lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides a été émise au début des années 1980 suite à la survenue de plusieurs cas de syndrome parkinsonien parmi des toxicomanes qui s'étaient injecté par voie intraveineuse du 1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP) (Langston et coll., 1983). Le MPTP est métabolisé en 1-méthyle-4-phénylpyridinium (MPP+), un inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale possédant des propriétés neurotoxiques sur les cellules dopaminergiques (cf. chapitre « Mécanismes d'action neurotoxique des pesticides »). Cette molécule a une structure chimique proche de celle du paraquat. Commercialisé depuis les années 1960, le paraquat est un herbicide non sélectif qui a été très largement utilisé dans le monde. Son utilisation est interdite dans les pays membres de l'Union Européenne depuis 2007, mais il est encore utilisé dans certains pays en voie de développement. C'est donc cette observation accidentelle et la similarité entre les deux molécules qui ont motivé les études sur le rôle de l'exposition aux pesticides dans la maladie de Parkinson.

Dix revues récentes ont traité des études épidémiologiques et/ou toxicologiques sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides. L'une, financée en partie par *CropLife America*, a été publiée en 2005 (Li et coll., 2005). Une seconde revue commandée par le *Department for Environment, Food, and Rural Affairs* anglais a été publiée en 2006 (Brown et coll., 2006). Une troisième a été réalisée par un groupe d'experts qui ont classé les expositions suivant les niveaux de preuve de l'*Institute of Medicine* à partir de la littérature scientifique disponible jusqu'en 2007 (Bronstein et coll., 2009). Une quatrième plus récente, portant sur l'ensemble des caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Parkinson et financée par un fabricant de pesticides, *Syngenta Crop Protection*, consacre plusieurs paragraphes au rôle des pesticides et présente des tableaux résumant les résultats des études sur cette exposition (Wirdefeldt et coll., 2011). Une revue financée par *Syngenta Crop Protection* s'est intéressée exclusivement aux études épidémiologiques portant sur le paraquat et la roténone (Mandel et coll., 2012), tandis qu'une autre rapporte les études épidémiologiques et toxicologiques impliquant le paraquat (Berry et coll., 2010). Une revue publiée en 2012 rassemble les études parues entre 2000 et 2011 portant aussi bien sur les expositions professionnelles qu'environnementales (Freire et Koifman, 2012) ;

deux autres revues sur ce même sujet sont disponibles (Dick, 2006 ; Moisan et Elbaz, 2011). Enfin, une revue a traité exclusivement les mécanismes toxicologiques évoqués pour expliquer la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (Hatcher et coll., 2008). Globalement, ces revues concluent à l'existence d'un lien générique (c'est-à-dire pour l'exposition aux pesticides dans leur ensemble) entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides avec des difficultés pour étudier le rôle de produits plus spécifiques, mais certaines d'entre elles concluent à l'absence d'arguments suffisants pour conclure à une relation causale et non expliquée par des biais (Li et coll., 2005 ; Bronstein et coll., 2009 ; Wirdefeldt et coll., 2011). Au total, ces revues recommandent la poursuite d'études avec en particulier une meilleure évaluation de l'exposition. La revue sur le paraquat et la roténone souligne la difficulté d'étudier le rôle de substances spécifiques et d'aboutir à une conclusion sur le rôle de ces deux substances à partir des seules études épidémiologiques (Mandel et coll., 2012).

Trois méta-analyses sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides ont été réalisées. La première portait sur 19 études publiées entre 1989 et 1999 (Priyadarshi et coll., 2000). Elle rapportait un *odds ratio* de 1,94 (IC 95 % [1,49-2,53]) mais elle retrouvait une hétérogénéité importante entre les études. Une méta-analyse publiée en 2012 a porté uniquement sur les études de cohorte sur le rôle de l'exposition aux pesticides et de métiers impliquant une exposition aux pesticides (agriculteurs, jardiniers) (Van Maele-Fabry et coll., 2012). Elle a identifié 12 études publiées entre 1985 et 2011 et concluait à une association (risque relatif=1,28 ; IC 95 % [1,03-1,59]) malgré l'existence d'une hétérogénéité importante entre les études (cf. paragraphe « Études de cohorte »). Une autre méta-analyse publiée en 2012 a inclus 46 études (39 études cas-témoins, 4 études de cohorte, 3 études transversales) réalisées jusqu'en novembre 2010 ; le tableau 12.I présentent les caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse est disponible en fin de chapitre (d'après Van der Mark et coll., 2012). La plupart des études incluses dans cette méta-analyse portait sur la maladie de Parkinson, mais trois études concernaient les syndromes parkinsoniens (Engel et coll., 2001 ; Duzcan et coll., 2003 ; Tanner et coll., 2009) : l'article de Engel et coll. (2001) n'a pas été pris en compte dans l'expertise car les critères utilisés pour définir les cas ont conduit à en identifier un grand nombre dont la plupart n'avaient pas la maladie de Parkinson, tandis que qu'on été pris en compte les publications de Duzcan et coll. (2003) et de Tanner et coll. (2009) car d'après les renseignements fournis pas les auteurs la plupart des cas avaient une maladie de Parkinson. Parmi les 46 études de la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012), 40 portaient sur les pesticides sans distinction, tandis que 15 portaient sur les herbicides, 15 sur les insecticides et 9 sur les fongicides. Dans cette étude, un travail important a été réalisé pour identifier les sources potentielles d'hétérogénéité entre les études. C'est donc principalement cette méta-analyse qui sera décrite dans les paragraphes suivants tout en apportant

des éléments de discussion complémentaires sur certains points précis ou sur des études qu'il a semblé intéressant d'individualiser.

Le tableau 12.I et les figures 12.1 et 12.2 (voir en fin de chapitre) synthétisent respectivement les caractéristiques et les principaux résultats de toutes les études sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides, dans l'ensemble et par grande famille, dont la très grande majorité sont incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012). Un certain nombre d'études n'ont pas été identifiées par cette méta-analyse ou n'ont pas été incluses car publiées après 2010 ; elles sont indiquées par un astérisque. Lorsque des *odds ratio* ou des risques relatifs n'étaient pas disponibles, ils ont été calculés à partir des effectifs disponibles dans les publications. Lorsque des *odds ratio* ou des risques relatifs ajustés étaient disponibles, ils ont été inclus préférentiellement. L'étude de Dhillon et coll. (2008) n'a pas été incluse car les expositions prises en compte sont celles survenues dans l'année précédant l'interrogatoire et, compte tenu de l'inclusion de cas prévalents, elles ne peuvent donc jouer un rôle étiologique. L'étude de Tanner et coll. (2011) dans l'AHS, n'est pas présentée dans les figures car elle ne fournit pas d'estimation de l'*odds ratio* pour l'exposition aux pesticides, aux fongicides, aux herbicides ou aux insecticides, mais seulement pour des produits particuliers. Enfin, les résultats de quelques études dont les participants ont été inclus dans plusieurs publications sont présentés.

Les études écologiques ou semi-écologiques n'ont pas été incluses dans les trois méta-analyses et leurs résultats sont résumés rapidement. Une prévalence plus élevée de la maladie de Parkinson a été observée dans les régions avec une forte utilisation de pesticides au Canada en 1987 (Barbeau et coll., 1987). Au Nebraska (États-Unis), une étude reposant sur des données de mortalité et la consommation de médicaments antiparkinsoniens et des données d'utilisation de pesticides par comté, retrouvait une association entre les ventes d'antiparkinsoniens et différentes activités agricoles comme l'utilisation d'engrais, l'utilisation de pesticides pour désherber ou d'insecticides pour le foin (Strickland et coll., 1996). En Californie, la mortalité liée à la maladie de Parkinson entre 1984 et 1994 était plus élevée dans les régions caractérisées par une forte utilisation de pesticides et une proportion élevée de surface traitée par insecticides (Ritz et Yu, 2000). Dans cinq départements français en 2007, la prévalence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole (MSA) était environ 1,2 fois plus élevée dans les cantons caractérisés par une forte densité en arbres fruitiers et cultures permanentes d'après les données du recensement agricole de 1988 (Moisan et coll., 2011b). À partir des ventes de pesticides (2001) et des hospitalisations entre 1998 et 2005, après ajustement sur l'âge et le sexe, une étude dans le sud de l'Espagne ne retrouvait pas de différence de prévalence en fonction de l'utilisation de pesticides, mais la méthode d'identification des patients rend difficile l'interprétation de cette étude (Parron et coll., 2012).

En s'appuyant sur la méta-analyse de Van der Mark et coll. (2012), les résultats sont analysés dans les paragraphes suivants pour l'exposition aux pesticides considérés dans leur ensemble, puis en fonction des familles d'utilisation (herbicides, insecticides, fongicides) et de quelques substances actives plus précises ; un paragraphe indépendant est consacré à l'*Agricultural Health Study*.

Exposition aux pesticides (sans distinction)

Méta-analyse (Van der Mark et coll. 2012) et études complémentaires

La plupart des études sur la relation entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson repose sur une méthode sommaire d'évaluation de l'exposition (exposition auto-déclarée, définition binaire de type oui/non) et n'ont pas considéré les familles ou types de produits. Quelques études seulement ont utilisé des méthodes plus détaillées comme des matrices emploi-exposition (Baldi et coll., 2003a et b ; Dick et coll., 2007b) ou l'expertise individuelle des questionnaires d'exposition par des experts (Elbaz et coll., 2009 ; Rugbjerg et coll., 2011). Dans un peu plus de la moitié des études, l'exposition professionnelle et non-professionnelle n'étaient pas distinguées, tandis que d'autres portaient exclusivement sur l'exposition professionnelle. De plus, la grande majorité de ces études n'ont pas porté sur des populations agricoles et le nombre de sujets exposés était généralement faible.

La méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) a estimé que le risque de maladie de Parkinson était 1,62 (IC 95 % [1,40-1,88]) fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie (van der Mark et coll., 2012). Il existait toutefois une hétérogénéité importante entre les études ($I^2=63,7$ % ; $p<0,001$). Cette hétérogénéité ne semblait pas liée au type d'exposition puisqu'il n'y avait pas de différence importante entre les études regroupant l'exposition professionnelle et non-professionnelle (OR=1,69 ; IC 95 % [1,38-2,06]) et celles portant uniquement sur l'exposition professionnelle (OR=1,52 ; IC 95 % [1,23-1,89]). L'origine des témoins (hospitaliers, population générale, autres) dans les études cas-témoins, la région d'étude (Amérique du Nord, Europe, autre) ou la prise en compte de facteurs de confusion (analyses multivariées) n'expliquaient pas non plus l'hétérogénéité. Plusieurs études ont notamment pris en compte le tabagisme et/ou la consommation de café et ont retrouvé des associations indépendamment de ces facteurs (Petrovitch et coll., 2002 ; Baldi et coll., 2003a ; Ascherio et coll., 2006 ; Kamel et coll., 2007 ; Dick et coll., 2007b ; Elbaz et coll., 2009). L'*odds ratio* était de 1,67 (IC 95 % [1,43-1,96]) pour les études cas-témoins tandis qu'il était un peu plus faible, quoique non significativement différent mais fondé sur 4 études seulement, pour les études de cohorte (RR=1,39 ; IC 95 % [0,92-2,10]). Le seul facteur qui semblait expliquer une partie de l'hétérogénéité entre les études était la méthode d'évaluation de l'exposition ;

L'*odds ratio* était de 1,50 (IC 95 % [1,26-1,78]) pour les études avec une définition binaire (oui/non) de l'exposition auto-déclarée tandis qu'il était de 1,71 (IC 95 % [1,30-2,25]) pour les études sur l'exposition fréquente aux pesticides (auto-déclarée), et de 2,50 (IC 95 % [1,54-4,05]) pour trois études qui avaient défini l'exposition à partir du codage des métiers et dont les résultats ne dépendaient donc pas des déclarations des participants. Toutefois, ces différences n'étaient pas significatives, en partie à cause du faible nombre d'études avec une méthode d'évaluation plus précise. Ces résultats sont donc en faveur d'une association générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. L'absence de différence en fonction de la prise en compte ou pas de l'exposition non-professionnelle suggère que l'exposition non-professionnelle est également associée à la maladie de Parkinson, ou que, plus vraisemblablement, l'exposition professionnelle représente la principale source d'exposition dans les études qui n'ont pas fait la distinction entre les deux types d'exposition. Les différences des résultats en fonction du type de méthode d'évaluation de l'exposition suggèrent que les méthodes les moins précises pourraient conduire à un biais de classement non-différentiel et qu'il s'agit de l'un des aspects qui pourrait être amélioré dans des études futures.

Une étude cas-témoins canadienne (403 cas, 405 témoins) non comprise dans la méta-analyse car publiée en 2011, a récemment abordé cette question parmi des cas prévalents âgés de 40 à 69 ans au moment de l'étude (Rugbjerg et coll., 2011). Dans cette étude, les *odds ratio* diminuaient lorsque l'exposition était définie par un expert par rapport à une exposition auto-rapportée, sauf pour les expositions liées à l'épandage. À noter que le taux d'acceptation de participation dans cette étude était relativement faible (32 % chez les témoins et 51 % chez les cas).

Dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012), les auteurs ont également réalisé des graphiques en entonnoir et les tests statistiques correspondants (test d'egger) qui suggèrent que pour les pesticides ($p=0,057$) les études de plus petite taille estimaient les *odds ratios* les plus importants ce qui, d'après les auteurs, pourrait contribuer à surestimer les associations ; les tests correspondants étaient de $p=0,338$ pour les herbicides, $p=0,208$ pour les insecticides et de $p=0,680$ pour les fongicides.

Parmi les études qui reposent sur une évaluation plus détaillée de l'exposition aux pesticides, une étude cas-témoins collaborative réalisée dans cinq pays européens (767 cas, 1 989 témoins) a évalué l'exposition à différents produits chimiques dont les pesticides, d'après une classification à trois modalités (aucune exposition, exposition faible, exposition élevée) en utilisant une matrice emploi-exposition (Dick et coll., 2007b). Bien qu'aucune association avec la maladie de Parkinson ne soit retrouvée quand on considère l'ensemble des sujets exposés par rapport aux non exposés, une association est observée pour les participants dont les intensités d'exposition annuelle aux pesticides sont les plus élevées (OR=1,39 ; IC 95 % [1,021,89]).

En France, une étude cas-témoins (224 cas, 557 témoins), réalisée auprès des affiliés de la MSA et donc fortement exposés aux pesticides, pour laquelle l'exposition aux pesticides a été évaluée en utilisant une procédure en deux étapes (entretiens avec des médecins du travail puis expertise au cas par cas des questionnaires d'exposition), retrouve une association entre la maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle aux pesticides (OR=1,7 ; IC 95 % [1,0-2,9]) avec une relation dose-effet en fonction du nombre d'années ou du nombre d'heures d'exposition (Elbaz et coll., 2009).

Études de cohorte

Cinq études de cohorte ont étudié la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides dans leur ensemble (Petrovitch et coll., 2002 ; Baldi et coll., 2003b ; Ascherio et coll., 2006 ; Kamel et coll., 2007 ; Feldman et coll., 2011). Les quatre premières ont été incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) qui a estimé un risque relatif de 1,39 (IC 95 % [0,92-2,10]) ; la dernière étude n'a pas été prise en compte car publiée en 2011. Les principaux résultats de ces études sont résumés ci-dessous. Parmi ces études, n'ont pas été inclus les cohortes ayant identifié les cas de maladie de Parkinson à partir des certificats de décès (Hofmann et coll., 2006 ; Tomenson et coll., 2011), celles qui disposaient uniquement de l'information sur le métier agricole et non sur l'exposition aux pesticides (Tuchsen et Jensen, 2000 ; Li et coll., 2009 ; Kenborg et coll., 2011) ou celles qui n'ont pas distingué les cas de maladie de Parkinson des syndromes parkinsoniens (Engel et coll., 2001) ; ces études ont en revanche été prises en compte dans la méta-analyse de van Maele-Fabry et coll. (2012).

Parmi près de 8 000 hommes japonais à Hawaii, 116 ont développé une maladie de Parkinson au cours d'un suivi de 30 ans (Petrovitch et coll., 2002). L'incidence de la maladie de Parkinson augmentait significativement avec le nombre d'années de travail dans une plantation ; le risque était près de deux fois plus élevé pour les hommes ayant travaillé plus de 20 ans dans une plantation par rapport à ceux n'y ayant pas travaillé. L'exposition aux pesticides a été évaluée 6 ans après le début de l'étude (entre 1971 et 1974). L'incidence de la maladie de Parkinson était 1,6 fois plus élevée chez les participants exposés pendant plus de trois ans aux pesticides par rapport aux non exposés, mais cette relation n'était pas statistiquement significative ($p=0,10$) et il n'existait pas de relation dose-effet en fonction du nombre d'années d'exposition (Petrovitch et coll., 2002).

En France, une matrice emploi-exposition a été utilisée pour évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides dans l'étude Paquid en Gironde chez 1 507 sujets âgés de 65 ans et plus en 1987 et suivis entre 1992 et 1998 ; 24 cas (10 hommes, 14 femmes) incidents de maladie de Parkinson ont été identifiés au cours du suivi et le risque de développer la maladie de Parkinson

était 5,6 (IC 95 % [1,5-21,6]) fois plus élevé chez les hommes considérés comme ayant été exposés d'après la matrice (Baldi et coll., 2003b), tandis qu'aucune association n'était retrouvée chez les femmes (RR=1,0 ; IC 95 % [0,2-4,8]), après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation et le tabagisme. Cette différence pourrait être expliquée par une faible fréquence de l'utilisation professionnelle de pesticides et/ou une exposition de nature différente chez les femmes.

Une étude de cohorte conduite aux États-Unis parmi plus de 140 000 participants à la *Cancer Prevention Study (CPS) II Nutrition Cohort*, a montré une association entre la maladie de Parkinson (413 cas incidents) et l'exposition aux pesticides (professionnelle ou non) avec un risque relatif de 1,8 (IC 95 % [1,3-2,5]). Aucune association n'était retrouvée pour 11 autres expositions, parmi lesquelles l'amiante, les colorants, ou les solvants (Ascherio et coll., 2006).

L'*Agricultural Health Study (AHS)* (cf. paragraphe « *Agricultural Health Study* ») ne retrouvait pas d'augmentation du risque de maladie de Parkinson lorsque les participants exposés aux pesticides étaient comparés aux non exposés (Kamel et coll., 2007). En revanche, elle mettait en évidence une relation entre le risque de maladie de Parkinson incidente et le nombre de jours passés à utiliser des pesticides (préparation et application) avec un risque 2,3 (IC 95 % [1,2-4,5]) fois plus élevé de maladie de Parkinson pour les participants ayant passé le plus grand nombre de jours à utiliser des pesticides. Aucune relation n'était observée pour les cas prévalents.

Seule une étude de cohorte suédoise s'appuyant sur un registre de jumeaux (14 169 hommes, 204 cas incidents) n'a pas retrouvé d'association avec l'exposition aux pesticides déterminée à partir d'une matrice emploi-exposition (OR=0,9 ; IC 95 % [0,5-1,3]) (Feldman et coll., 2011). Toutefois, cette étude présente plusieurs limites : historique professionnel incomplet, évaluation de l'exposition aux pesticides reposant sur la profession exercée vers l'âge de 35 ans qui n'était pas disponible pour environ 25 % des participants, et le diagnostic de maladie de Parkinson défini principalement à partir du codage des causes de décès et d'hospitalisation, alors que la valeur prédictive positive du diagnostic de maladie de Parkinson dans ces bases est de l'ordre de 70 % (Feldman et coll., 2012).

En résumé, d'après la méta-analyse Van der Mark et coll. 2012, le risque de maladie de Parkinson était 1,62 (IC 95 % [1,40-1,88]) fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie. L'*odds ratio* n'est pas significativement différent entre les études cas-témoins et les études de cohorte. Si l'évaluation de l'exposition est effectuée à partir du codage des métiers (elle est donc indépendante des déclarations des participants), l'*odds ratio* atteint 2,50 (IC 95 % [1,54-4,05]) pour trois études.

Exposition aux herbicides

Certaines familles chimiques ou substances actives ont été associées avec la maladie de Parkinson (Brown et coll., 2006 ; van der Mark et coll., 2012). Les études les plus anciennes ont porté sur le rôle des herbicides. La méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) estime un risque de maladie de Parkinson associé à l'exposition aux herbicides de 1,40 (IC 95 % [1,08-1,81]) (van der Mark et coll., 2012). Une étude a été exclue des calculs de cette méta-analyse, car elle rapportait un *odds ratio* pour l'augmentation d'une année d'exposition aux herbicides (Taylor et coll., 1999), tandis que les autres études avaient généralement considéré des expositions cumulées sur l'ensemble de la vie. Il est important de noter que l'exposition à d'autres pesticides, comme les insecticides, n'était pas prise en compte dans certaines de ces études.

Parmi les substances actives, une association entre la maladie de Parkinson et l'exposition au paraquat a été observée dans deux études (Liou et coll., 1997 ; Tanner et coll., 2011), notamment pour de longues périodes d'exposition (≥ 20 ans) (Liou et coll., 1997). Quatre autres études n'ont pas retrouvé d'association avec cette substance (Hertzman et coll., 1994 ; Tanner et coll., 2009 ; Elbaz et coll., 2009 ; Firestone et coll., 2010).

L'exposition au 2,4-D (agricole ou non) a été associée à la maladie de Parkinson dans une étude cas-témoins conduite en Amérique du Nord (Tanner et coll., 2009). Toutefois, parmi les 23 participants (16 cas, 7 témoins) exposés à cette substance, plusieurs étaient également exposés à d'autres pesticides (paraquat, perméthrine) qui étaient associés, mais non significativement, à la maladie de Parkinson. Deux autres études ne mettent pas en évidence d'association avec le 2,4-D (Elbaz et coll., 2009 ; Tanner et coll., 2011).

En résumé, à partir des études incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) on estime que le risque de maladie de Parkinson est 1,40 (IC 95 % [1,08-1,81]) fois plus élevé chez les personnes exposées aux herbicides. Deux études rapportent une association pour l'exposition au paraquat mais elle n'est pas confirmée dans quatre autres études

Exposition aux insecticides

Plusieurs études montrent une association entre l'exposition aux insecticides et la maladie de Parkinson et la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) a estimé un *odds ratio* de 1,50 (IC 95 % [1,07-2,11]) (van der Mark et coll., 2012).

Organochlorés

448 Parmi les insecticides, une association avec la famille des organochlorés a été observée dans trois études cas-témoins (Seidler et coll., 1996 ; Hancock et coll.,

2008 ; Elbaz et coll., 2009). En Allemagne, 380 cas de maladie de Parkinson hospitaliers ont été appariés à 379 témoins de voisinage et à 376 témoins régionaux (Seidler et coll., 1996). L'exposition aux pesticides résidentielle et professionnelle était déclarée par les participants ; ils étaient également interrogés sur une liste de produits. Il n'existait pas d'association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur, mais il existait une association avec l'exposition aux herbicides et insecticides plus marquée pour les comparaisons des cas aux témoins régionaux ; il existait également une association significative avec les organochlorés, mais sans relation dose-effet en fonction du nombre d'années d'exposition, qui reposait sur un petit nombre de cas (7) et de témoins (5 de voisinage, 2 régionaux) exposés. Aux États-Unis, une étude a comparé 319 cas à 296 témoins recrutés parmi la fratrie, les parents et les conjoints des cas ; l'exposition aux pesticides professionnelle ou résidentielle était rapportée par les participants (Hancock et coll., 2008). L'*odds ratio* pour l'exposition aux pesticides dans leur ensemble était de 1,8 (IC 95 % [1,2-2,7]) tandis qu'il était de 2,0 (IC 95 % [1,1-3,6]) pour les organochlorés (13 % des cas et 7 % des témoins exposés) et 1,9 (IC 95 % [1,1-3,3]) pour les organophosphorés (17 % des cas et 10 % des témoins exposés), ce qui témoigne de la difficulté à distinguer les associations avec ces deux familles. Dans l'étude cas-témoins menée en France (Elbaz et coll., 2009), auprès d'affiliés de la MSA, il existait, chez les hommes, une association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation des insecticides, en particulier les organochlorés (45 % des cas et 36 % des témoins exposés) avec un *odds ratio* de 1,9 ; IC 95 % [1,1-3,5]. Cette association était caractérisée par une relation dose-effet avec un risque d'autant plus important que le nombre d'années d'utilisation d'organochlorés était élevé.

Une première analyse des données de l'AHS, réalisée en 2007 à partir de 83 cas prévalents et 78 cas incidents ne retrouvait pas d'association significative pour 7 organochlorés. L'exposition au lindane était associée, uniquement pour les cas incidents, à un *odds ratio* de 1,4 (IC 95 % [0,8-2,5]) considéré comme élevé par les auteurs, tandis que l'*odds ratio* était de 1,0 (IC 95 % [0,5-1,9]) pour les cas prévalents (Kamel et coll., 2007). Dans une deuxième analyse des données de l'AHS réalisée en 2011 à partir de 110 cas prévalents, il n'existait pas d'association pour le DDT et l'aldrine, tandis que l'*odds ratio* était de 1,6 (IC 95 % [0,7-3,3]) pour la dieldrine en considérant l'ensemble des sujets, de 1,8 (IC 95 % [0,8-4,0]) chez les hommes et de 2,5 (IC 95 % [0,9-6,8]) pour ceux exposés le plus longtemps (Tanner et coll., 2011). En Finlande, il n'existait pas d'association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation de DDT (OR=1,04 ; IC 95 % [0,68-1,60]), mais le contexte d'exposition n'était pas précisé (Kuopio et coll., 1999b). Dans une étude canadienne, après confirmation de l'exposition par un hygiéniste, l'*odds ratio* associé aux organochlorés était de 0,62 (IC 95 % [0,19-2,00]) mais seuls 6 cas et 6 témoins étaient exposés (Rugbjerg et coll., 2011).

Quelques études ont utilisé des dosages biologiques pour évaluer l'exposition aux insecticides organochlorés. Dans une étude menée au Texas, une concentration

significativement plus élevée de bêta-hexachlorocyclohexane (β -HCH) a été mesurée dans le sérum de 50 patients parkinsoniens par rapport à 43 témoins et 20 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, tandis qu'il n'existait pas de différence pour la concentration sérique de p,p'-DDE (Richardson et coll., 2009). Les mêmes auteurs ont confirmé ces résultats sur un échantillon de plus grande taille (149 cas, 134 témoins) : l'augmentation d'un ng de β -HCH / mg de cholestérol était associée à un *odds ratio* de 1,03 (IC 95 % [1,00-1,07]) (Richardson et coll., 2011). Une association avec la concentration de β -HCH a également été rapportée aux îles Féroé parmi 79 cas et 154 témoins (Petersen et coll., 2008). Dans une étude *post-mortem*, une quantité plus importante de dieldrine et de lindane (β -HCH) a été détectée dans la substance noire de 10 patients parkinsoniens que dans celle des témoins ou des patients atteints de maladie d'Alzheimer, tandis qu'il n'y avait pas de différence significative pour d'autres polluants persistants (p,p'-DDE ou l'hexachlorobenzène, HCB) (Corrigan et coll., 2000). Deux autres études ont retrouvé des concentrations plus importantes de dieldrine dans le cerveau de patients parkinsoniens par rapport à des témoins (Fleming et coll., 1994 ; Corrigan et coll., 1998) ou des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Fleming et coll., 1994). Rappelons que dans toutes ces études, les niveaux mesurés peuvent être le marqueur de l'exposition à l'ensemble des pesticides, puisqu'il s'agit de la seule famille qui peut être mesurée des années après l'exposition (Hatcher et coll., 2008). Il est à noter qu'aucune de ces études, en particulier celles réalisées à partir de dosages plasmatiques, n'a pris en compte la perte de poids des patients parkinsoniens comme facteur de confusion potentiel, or le relargage dans la circulation des organochlorés accumulés dans la graisse lié à l'amaigrissement pourrait conduire à surestimer les différences entre cas et témoins.

Une seule étude cas-témoins nichée dans une cohorte finlandaise avec un suivi de plus 30 ans a mesuré les organochlorés dans le sang prélevé à l'inclusion dans l'étude chez 101 cas incidents (et donc avant le début de la maladie) qui ont été appariés à 349 témoins. L'augmentation de la concentration plasmatique de la dieldrine mesurée à l'inclusion (1966-1972) était associée à une augmentation du risque de développer la maladie de Parkinson au cours du suivi, tandis qu'il n'existait pas d'association avec d'autres organochlorés (β -HCH, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB) (Weisskopf et coll., 2010). L'*odds ratio* associé à l'augmentation d'une étendue inter-quartile (28,2 ng/g de lipides) de la dieldrine était à la limite de la significativité dans l'ensemble (OR=1,28 ; IC 95 % [0,97-1,69]), mais il augmentait chez les non-fumeurs (OR=1,95 ; IC 95 % [1,26-3,02]), (ce que les auteurs interprétaient comme un possible biais de confusion résiduel lié au tabac), chez les patients dont l'âge de début de la maladie de Parkinson était supérieur à 66 ans (OR=1,69 ; IC 95 % [1,19-2,39], et qui étaient aussi non-fumeurs (OR=2,55 ; IC 95 % [1,48-4,39]). Les auteurs précisait qu'en Finlande à cette période, l'exposition aux organochlorés était essentiellement d'origine non agricole (utilisation domestique, dans les entrepôts et dans les refuges pour animaux).

La famille chimique des insecticides organophosphorés a également été étudiée avec des résultats contradictoires (Firestone et coll., 2005 ; Hancock et coll., 2008 ; Elbaz et coll., 2009). Toutefois, il est souvent difficile de distinguer l'effet de l'exposition aux organochlorés de celui de l'exposition aux organophosphorés car, compte tenu des longues périodes d'exposition, il est fréquent que les mêmes travailleurs aient été exposés aux deux types de pesticides.

En résumé, la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) a estimé un *odds ratio* de 1,50 (IC 95 % [1,07-2,11]) pour les insecticides. Parmi les insecticides, plusieurs études retrouvent des arguments en faveur d'une association avec les insecticides organochlorés. L'étude cas-témoins menée en France auprès d'affiliés de la MSA, rapporte un *odds ratio* de 1,9 (IC 95 % [1,1-3,5]) pour cette famille de produits. Le risque était d'autant plus important que le nombre d'années d'utilisation d'organochlorés était élevé.

Exposition aux fongicides

Seules neuf études ont évalué l'exposition à cette catégorie de produits et les fongicides ne semblent pas fortement associés à la maladie de Parkinson puisque aucune association n'a été retrouvée dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) (OR=0,99 ; IC 95 % [0,71-1,40]). Bien que l'étude conduite parmi les affiliés de la MSA retrouvait chez les hommes une association entre la maladie de Parkinson et les dithiocarbamates, cette association ne persistait pas après prise en compte de l'exposition à d'autres pesticides (Elbaz et coll., 2009).

Une étude suédoise s'est intéressée à un groupe de 284 travailleurs de l'industrie du papier exposés à un fongicide (diphényl) qui imprégnait le papier entre 1954 et 1970. Le diagnostic de maladie de Parkinson a été confirmé par un neurologue pour 5 travailleurs et la prévalence était 5,6 (IC 95 % [1,8-13,0]) fois plus élevée qu'attendue par rapport à la prévalence en Suède (Wastensson et coll., 2006).

En résumé, bien que la méta-analyse ne retrouve pas d'association (*odds ratio* = 0,99), les études disponibles sont insuffisantes pour permettre de conclure à l'absence d'association avec les fongicides.

Exposition aux matières actives dans l'*Agricultural Health Study*

Dans l'AHS, les résultats de deux études sur la maladie de Parkinson sont disponibles. Dans une première étude publiée en 2007 (Kamel et coll., 2007), les auteurs avaient identifié, à partir d'un diagnostic auto-déclaré de maladie

de Parkinson, 83 cas prévalents à l'inclusion (1993-1997) et 78 cas incidents à la fin du suivi (1999-2003). Leur diagnostic n'avait pas été validé par un examen neurologique standardisé. L'exposition des cas a été comparée à celle des participants sans maladie de Parkinson (79 557 à l'inclusion et 55 931 à la fin du suivi). Il existait un risque augmenté de maladie de Parkinson incidente pour les participants qui avaient utilisé des pesticides le plus longtemps, tandis qu'il n'existait aucune association pour les cas prévalents (cf. paragraphe « Exposition aux pesticides (sans distinction »). Les auteurs étudiaient également l'exposition à 43 pesticides spécifiques avec au moins 4 cas exposés et retrouvaient des *odds ratio* considérés comme élevés ($\geq 1,4$) pour certains produits, mais avec des différences entre les cas prévalents (pendiméthaline, paraquat, cyanazine) et incidents (dicamba, trifuralin, 2,4,5-T, butylate, lindane, phorate, chlorothalonil, benomyl) sans explication évidente. Le nombre de cas et témoins exposés était toutefois relativement faible dans chacun des groupes, ce qui pourrait contribuer à expliquer des résultats peu robustes pour les analyses par type de pesticides. Cette étude est la seule à avoir utilisé dans le cadre de la maladie de Parkinson un modèle de régression logistique hiérarchique. Il s'agit d'une méthode statistique permettant d'inclure dans le même modèle de nombreuses variables, en particulier lorsqu'elles sont corrélées (Momoli et coll., 2010). L'intérêt de cette approche dans le cadre des études sur les pesticides mériterait d'être étudié plus en détail.

Une deuxième analyse publiée en 2011 a pris en considération l'exposition aux pesticides en les regroupant en fonction des mécanismes toxicologiques impliqués dans la maladie de Parkinson définis *a priori* (stress oxydant, inhibition du complexe I mitochondrial). Ainsi 31 pesticides relevant de ces mécanismes ont été identifiés à partir d'une revue de la littérature et de bases de données toxicologiques. Dix-huit pesticides auxquels plus de 10 participants étaient exposés ont été retenus pour les analyses (Tanner et coll., 2011). Dans cette étude, le diagnostic auto-déclaré de maladie de Parkinson a été confirmé par un neurologue et 110 cas prévalents de maladie de Parkinson ont été identifiés et appariés à 358 témoins. Un risque 2,0 (IC 95 % [1,2-3,6]) fois plus élevé de maladie de Parkinson est observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 (IC 95 % [1,0-2,8]) fois plus élevé chez celles ayant utilisé un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial. De plus, dans chacun de ces deux groupes, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat (OR=2,5 ; IC 95 % [1,4-4,7]) et la roténone (OR=2,5 ; IC 95 % [1,3-4,7]) respectivement. Il existait une relation dose-effet en fonction du nombre de jours cumulés pour le paraquat mais pas pour la roténone. La roténone est un insecticide dérivé de substances naturelles, autorisé en France pour certaines cultures jusqu'en 2011 et aussi utilisé en agriculture biologique et pour des usages domestiques et le jardinage. Peu d'études épidémiologiques disposent de données sur la relation entre l'exposition à la roténone et la maladie de Parkinson et leurs résultats sont difficiles à interpréter en raison du petit nombre de sujets exposés (Kamel et

coll., 2007 ; Dhillon et coll., 2008 ; Tanner et coll., 2009). Par ailleurs, cette molécule a été utilisée pour créer un modèle animal de maladie de Parkinson (cf. chapitre « Mécanismes d'action neurotoxique des pesticides »).

En résumé, d'après les analyses réalisées dans le cadre de l'*Agricultural Health Study*, un risque deux fois plus élevé de maladie de Parkinson est observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 fois plus élevé chez celles ayant utilisé un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial (deux mécanismes impliqués dans la maladie de Parkinson). Dans chaque groupe, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat (OR=2,5 IC 95 % [1,4-4,7]) et la roténone (OR=2,5 IC 95 % [1,3-4,7]) respectivement.

Exposition non professionnelle aux pesticides

L'évaluation de l'exposition non professionnelle aux pesticides est difficile et peu de travaux ont pu étudier la relation entre ce type d'exposition et la maladie de Parkinson. Une étude cas-témoins conduite entre 1994 et 1995 dans le nord de la Californie a montré une association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation d'herbicides ou d'insecticides dans le cadre du jardinage (Stephenson, 2000). Une étude cas-témoins plus récente, également menée en Californie, a évalué l'exposition environnementale aux pesticides en combinant les lieux de résidence et de travail avec un registre d'utilisation de pesticides, grâce à des SIG (Système d'Information Géographique) (Costello et coll., 2009). La région de l'étude (*Central Valley of California*) est une région agricole et la majorité des traitements est réalisée par voie aérienne. L'exposition environnementale aux pesticides a été définie à partir de l'ensemble des traitements pesticides réalisés chaque année dans un rayon de 500 mètres autour du lieu d'habitation. Les participants exposés à la fois au paraquat 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. Les mêmes auteurs ont récemment rapporté une association entre la maladie de Parkinson et la coexposition au paraquat, manèbe et ziram (fongicide dithiocarbamate pouvant inhiber une enzyme du complexe protéasome-ubiquitine), 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). Ces résultats suggèrent la possibilité d'effets synergiques dans le cadre de la neurotoxicité liée aux pesticides.

À notre connaissance, aucune étude n'a étudié la relation entre l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides et la maladie de Parkinson. Une étude cas-témoins conduite dans les îles Féroé, où la prévalence de la maladie de

Parkinson est élevée, a retrouvé une association entre cette pathologie et la consommation de viande de baleine (Petersen et coll., 2008). Les auteurs de cette étude évoquent la bioaccumulation de substances neurotoxiques, comme les polychlorobiphényles (PCB) chez la baleine, pour expliquer cette association. Le même phénomène pourrait être évoqué pour certains pesticides comme les organochlorés. Deux études de cohorte ont rapporté une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les hommes ayant une forte consommation de produits laitiers (Park et coll., 2005 ; Chen et coll., 2007). Parmi les hypothèses avancées, la contamination des produits laitiers par certains pesticides a été émise mais elle reste à confirmer.

De même, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le lien entre des expositions aux pesticides *in utero* ou pendant l'enfance et la maladie de Parkinson.

Autres variables liées à l'habitat rural ou au métier d'agriculteur

D'autres variables comme le fait d'habiter en zone rurale ou le métier d'agriculteur ont été associées avec la maladie de Parkinson. Une méta-analyse réalisée en 2001 et incluant 16 études estimait que les patients parkinsoniens déclaraient plus souvent avoir vécu en zone rurale que les témoins (OR=1,56 ; IC 95 % [1,17-2,07]) (Priyadarshi et coll., 2001).

De nombreuses études ont retrouvé une association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur. Une méta-analyse de 12 études cas-témoins a estimé que les participants parkinsoniens travaillaient plus souvent dans une exploitation agricole que les témoins (OR=1,42 ; IC 95 % [1,05-1,91]) (Priyadarshi et coll., 2001). Des études postérieures à cette méta-analyse retrouvent une association similaire (Elbaz et coll., 2009 ; Tanner et coll., 2009 ; Rugbjerg et coll., 2011). Certains travaux agricoles précis ont été associés à la maladie de Parkinson : les grandes cultures ou cultures céréalières (Semchuk et coll., 1992), l'élevage (Lee et coll., 2002 ; Vlajinac et coll., 2010), l'horticulture (Tuchsen et Jensen, 2000) ou les cultures fruitières ou légumières (Hertzman et coll., 1990 ; Vlajinac et coll., 2010). Dans une étude, le travail agricole et l'exposition aux pesticides étaient des facteurs de risque indépendants de maladie de Parkinson (Gorell et coll., 1998), tandis que dans une autre, l'association entre la maladie de Parkinson et le métier agricole était expliquée par l'exposition professionnelle aux pesticides (Liou et coll., 1997) et, qu'à l'inverse, dans une étude canadienne, la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides diminuait après ajustement sur le métier d'agriculteur qui lui restait significativement associé à la maladie (Rugbjerg et coll., 2011) ; les auteurs de cette étude interprétaient ce résultat comme en faveur du rôle d'un facteur présent dans le milieu agricole et distinct des pesticides.

La consommation d'eau issue de puits privés a également été associée à la maladie de Parkinson dans six études cas-témoins (Priyadarshi et coll., 2001). Une étude cas-témoins conduite en Californie a identifié les puits potentiellement contaminés par des pesticides après des applications agricoles à l'aide d'un SIG et a retrouvé une association avec la maladie de Parkinson, indépendante de l'exposition environnementale ou professionnelle aux pesticides (Gatto et coll., 2009).

L'exposition aux pesticides pourrait être un marqueur d'une autre exposition présente en milieu rural (biais de confusion). Par exemple, un inhibiteur naturel du protéasome synthétisé par des bactéries du sol (l'époxomicine) a été utilisé pour générer un modèle animal de maladie de Parkinson (McNaught et coll., 2004), mais ce modèle n'a pas été répliqué de manière satisfaisante dans plusieurs autres laboratoires (Bove et coll., 2006 ; Schapira et coll., 2006 ; Kordower et coll., 2006 ; Manning-Bog et coll., 2006 ; Zeng et coll., 2006). Une étude plus récente suggère qu'une bactérie du sol (*Streptomyces venezuelae*) produit un métabolite pouvant perturber le fonctionnement du protéasome et entraînerait ainsi une perte des neurones dopaminergiques chez le nématode (*Caenorhabditis elegans*) (Caldwell et coll., 2009). Ces résultats doivent être approfondis, en particulier par l'étude de la relation entre les caractéristiques agricoles, l'utilisation de pesticides et la présence de ces bactéries.

En résumé, de nombreuses études ont retrouvé une association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur. Des travaux agricoles précis ont été évoqués (grandes cultures ou cultures céréalières, élevage, horticulture, cultures fruitières ou légumières...). Concernant, l'exposition non-professionnelle aux pesticides, des résultats obtenus en Californie grâce à un registre d'utilisation des pesticides et des systèmes d'information géographiques sont en faveur d'une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les personnes vivant ou travaillant à proximité de champs traités par pesticides, le plus souvent par voie aérienne. Cette étude suggère également la possibilité d'effets synergiques des pesticides. Enfin, il faut souligner, l'absence de connaissance sur le lien entre des expositions aux pesticides *in utero* ou pendant l'enfance et le risque ultérieur de maladie de Parkinson.

Interactions gène-environnement

Toutes les personnes exposées aux pesticides ne développent pas la maladie de Parkinson et des facteurs comme la durée ou l'intensité de l'exposition peuvent jouer un rôle. Il est également possible que la susceptibilité génétique intervienne comme facteur modulateur (Lecouteur et coll., 1999). En effet, des polymorphismes de certains gènes pourraient expliquer une susceptibilité particulière aux facteurs environnementaux (interaction gène-environnement),

d'autant plus qu'un grand nombre de protéines intervient dans le métabolisme et le transport des pesticides (Hodgson, 2001 et 2003).

Quelques études se sont intéressées à cette question et ont montré que des polymorphismes génétiques de certains gènes impliqués dans le métabolisme ou le transport des xénobiotiques (*ABCB1*, *GSTP*, *CYP2D6*, *PON1*) pourraient modifier l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (Menegon et coll., 1998 ; Elbaz et coll., 2004 ; Manthripragada et coll., 2010 ; Dutheil et coll., 2010). Toutefois, ces résultats n'ont pas toujours été répliqués (Dick et coll., 2007). Le séquençage du génome humain et le développement des études pangénomiques rendent maintenant possibles des études à plus large échelle. Même si celles-ci présentent un certain nombre de difficultés méthodologiques, elles permettront d'aborder la question des interactions gène-environnement dans le futur. Au-delà de l'intérêt des résultats de ces études pour la compréhension des mécanismes impliqués dans la cause de la maladie de Parkinson, ces approches posent néanmoins des questions éthiques qui nécessitent d'être discutées (Kaye et coll., 2010).

En résumé, quelques études ont exploré l'hypothèse d'interactions gènes-pesticides. Certaines d'entre elles ont rapporté des résultats préliminaires qui restent à répliquer à plus grande échelle sur l'implication potentielle de certains polymorphismes (*ABCB1*, *GSTP*, *CYP2D6*, *PON1*).

En conclusion, de nombreuses études ont mis en évidence un lien générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson et certaines d'entre elles ont retrouvé une relation dose-effet. D'après la méta-analyse la plus récente, (2012) un excès de risque significatif de 62 % est rapporté chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie. Les études épidémiologiques sont en faveur d'une association avec la maladie de Parkinson pour les insecticides et les herbicides ; peu d'études ont porté sur les fongicides et des études complémentaires sur cette catégorie de produits sont nécessaires. Le rôle de substances actives spécifiques est moins bien connu, mais leur étude est complexe en raison des longues périodes d'exposition et de la multiplicité des produits utilisés et des mélanges de produits. Parmi les herbicides, certaines études ont retrouvé une association avec le paraquat ou le 2,4-D, mais ces résultats n'ont pas toujours été confirmés. Parmi les insecticides, plusieurs études retrouvent des arguments en faveur d'une association avec les insecticides organochlorés.

L'exposition des agriculteurs à de multiples substances actives complique considérablement l'analyse des études épidémiologiques. L'amélioration des connaissances toxicologiques sur les effets des pesticides et de la compréhension des mécanismes impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques pourrait permettre d'identifier des produits à étudier de manière plus spécifique. Des analyses réalisées dans le cadre de l'*Agricultural Health Study* ont

pris en considération l'exposition aux pesticides en les regroupant en fonction des mécanismes toxicologiques impliqués dans la maladie de Parkinson. Un risque deux fois plus élevé de maladie de Parkinson est observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 fois plus élevé chez celles ayant utilisé un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial. De plus, dans chaque groupe, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat et la roténone respectivement.

Peu d'études rapportent des résultats séparément chez les hommes et chez les femmes, or les différences de niveau d'exposition en fonction du sexe nécessitent de pouvoir distinguer ces deux groupes. Le rôle de l'exposition en fonction de l'âge de début de la maladie mérite également d'être étudié. Quelques études récentes ont rapporté des résultats préliminaires qui restent à répliquer à plus grande échelle sur l'implication potentielle de certains polymorphismes (*ABCBI*, *GSTP*, *CYP2D6*, *PON1*).

Peu d'études de cohorte sont disponibles et elles nécessiteraient d'être développées, mais la fréquence de la maladie implique de suivre des cohortes de très grande taille pendant de nombreuses années avant d'identifier un nombre suffisant de cas. La qualité du diagnostic apparaît également comme un élément important. D'après la méta-analyse de 2012 regroupant la plupart des études disponibles, de nombreuses études ont été réalisées en Amérique du Nord et en Europe tandis que moins d'études sont disponibles dans d'autres régions du monde, en particulier dans les pays en voie de développement. Cette méta-analyse a identifié l'existence d'une hétérogénéité importante entre les études qui pourrait être expliquée, au moins en partie, par des différences dans les méthodes d'évaluation de l'exposition. L'amélioration des méthodes d'évaluation de l'exposition aux pesticides apparaît comme un aspect important pour les études à mener dans le futur. Le type d'agriculture, les produits autorisés, les quantités utilisées et les modes d'épandage varient fortement entre les pays et en fonction du temps, ce qui pourrait également contribuer à expliquer certaines des différences entre les études réalisées dans des contextes dissemblables.

BIBLIOGRAPHIE

AQUILONIUS SM, HARTVIG P. A Swedish county with unexpectedly high utilization of anti-parkinsonian drugs. *Acta Neurol Scand* 1986, **74** : 379-382

ASCHERIO A, ZHANG SM, HERNAN MA, KAWACHI I, COLDITZ GA, et coll. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001, **50** : 56-63

ASCHERIO A, CHEN H, WEISSKOPF MG, O'REILLY EJ, MCCULLOUGH ML, et coll. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006, **60** : 197-203

ASSURANCE MALADIE (CNAMTS - DSES). Données statistiques affection de longue durée (ALD) - Fréquence des ALD au 31/12/2008. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2008.php> 2008

BALDERESCHIM, DI CARLO A, VANNI P, GHETTI A, CARBONIN P, et coll. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand*, 2003, **108** : 239-44

BALDI I, CANTAGREL A, LEBAILLY P, TISON F, DUBROCA B, et coll. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology* 2003a, **22** : 305-310

BALDI I, LEBAILLY P, MOHAMMEDBRAHIM B, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, et coll. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003b, **157** : 409-414

BALLARD CG, JONES EL. CSF alpha-synuclein as a diagnostic biomarker for Parkinson disease and related dementias. *Neurology* 2010, **75** : 1760-1761

BARBEAU A, ROY M, BERNIER G, CAMPANELLA G, PARIS S. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci* 1987, **14** : 36-41

BEHARI M, SRIVASTAVA AK, DAS RR, PANDEY RM. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci* 2001, **190** : 49-55

BERRY C, LA VECCHIA C, NICOTERA P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ* 2010, **17** : 1115-1125

BERTIN N, CHANTELOU M, VALLIER N, WEILL A, FENDER P, et coll. The prevalence of Parkinson's disease and its cost to the French national health fund in metropolitan France in 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2005, **36** : 113-122

BEYER MK, HERLOFSON K, ARSLAND D, LARSEN JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001, **103** : 7-11

BOVE J, ZHOU C, JACKSON-LEWIS V, TAYLOR J, CHU Y, et coll. Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling. *Ann Neurol* 2006, **60** : 260-264.

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999, **52** : 1214-1220

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997, **49** : 1284-1288

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000, **15** : 819-825

BRAAK H, DE VOS RA, BOHL J, DEL TK. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006, **396** : 67-72

- BRANDT-CHRISTENSEN M, KVIST K, NILSSON FM, ANDERSEN PK, KESSING LV. Use of antiparkinsonian drugs in Denmark: results from a nationwide pharmacoepidemiological study. *Mov Disord* 2006, **21** : 1221-1225
- BRIGHINA L, FRIGERIO R, SCHNEIDER NK, LESNICK TG, DE AM, et coll. Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease : a case-control study. *Neurology* 2008, **70** : 1461-1469
- BRONSTEIN J, CARVEY P, CHEN H, CORY-SLECHTA D, DIMONTE D, et coll. Meeting Report: Consensus Statement-Parkinson's Disease and the Environment: Collaborative on Health and the Environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) Conference 26-28 June 2007. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 117-121
- BROWN TP, RUMSBY PC, CAPLETON AC, RUSHTON L, LEVY LS. Pesticides and Parkinson's disease-is there a link? *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 156-164
- BUTTERFIELD PG, VALANIS BG, SPENCER PS, LINDEMAN CA, NUTT JG. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 1993, **43** : 1150-1158
- CALDWELL KA, TUCCI ML, ARMAGOST J, HODGES TW, CHEN J, et coll. Investigating bacterial sources of toxicity as an environmental contributor to dopaminergic neurodegeneration. *PLoS One* 2009, **4** : e7227
- CHAN DK, WOO J, HO SC, PANG CP, LAW LK, et coll. Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, **65** : 781-784
- CHATURVEDI S, OSTBYE T, STOESSL AJ, MERSKEY H, HACHINSKI V. Environmental exposures in elderly Canadians with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1995, **22** : 232-234
- CHAUDHURI KR, HEALY DG, SCHAPIRA AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 235-245
- CHEN H, ZHANG SM, HERNAN MA, WILLETT WC, ASCHERIO A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003, **53** : 676-679
- CHEN H, O'REILLY E, MCCULLOUGH ML, RODRIGUEZ C, SCHWARZSCHILD MA, et coll. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 998-1006
- CHEN H, HUANG X, GUO X, MAILMAN RB, PARK Y, et coll. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010, **74** : 884
- CHIO A, MAGNANI C, SCHIFFER D. Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: Comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Mov Disord* 1998, **13** : 400-405
- CORRIGAN FM, MURRAY L, WYATT CL, SHORE RF. Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1998, **150** : 339-342
- CORRIGAN FM, WIENBURG CL, SHORE RF, DANIEL SE, MANN D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health A* 2000, **59** : 229-234
- CORY-SLECHTA DA, THIRUCHELVAM M, BARLOW BK, RICHFIELD EK. Developmental pesticide models of the Parkinson disease phenotype. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1263-1270

COSTA J, LUNET N, SANTOS C, SANTOS J, VAZ-CARNEIRO A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010, **20** Suppl 1 : S221-S238

COSTELLO S, COCKBURN M, BRONSTEIN J, ZHANG X, RITZ B. Parkinson's Disease and Residential Exposure to Maneb and Paraquat From Agricultural Applications in the Central Valley of California. *Am J Epidemiol* 2009, **169** : 919-926

D'AMELIO M, RAGONESE P, MORGANTE L, REGGIO A, CALLARI G, et coll. Long-term survival of Parkinson's disease A population-based study. *J Neurol* 2006, **253** : 33-37

DAS K, GHOSH M, NAG C, NANDY SP, BANERJEE M, et coll. Role of familial, environmental and occupational factors in the development of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2011, **8** : 345-351

DE PALMA G, MOZZONI P, MUTTI A, CALZETTI S, NEGROTTI A. Case-control study of interactions between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *Lancet* 1998, **352** : 1986-1987

DE PEDRO-CUESTA J, ROSENQVIST U. Tracers for paralysis agitans in epidemiological research. I. Analysis of swedish drug-use registers and tracer selection. *Neuroepidemiology* 1984, **3** : 82-96

DE PEDRO-CUESTA J, ROSENQVIST U. Tracers for paralysis agitans in epidemiological research. III. Refinement of the model for estimation of the prevalence of the disease. *Neuroepidemiology* 1985, **4** : 161-175

DERIJK MC, ROCCA WA, ANDERSON DW, MELCON MO, BRETELER MM, et coll. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* 1997a, **48** : 1277-1281

DERIJK MC, TZOURIO C, BRETELER MMB, DARTIGUES JF, AMADUCCIL, et coll. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997b, **62** : 10-15

DHILLON AS, TARBUTTON GL, LEVIN JL, PLOTKIN GM, LOWRY LK, et coll. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine* 2008, **13** : 37-48

DICK FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull* 2006, **79-80** : 219-231

DICK FD, DE PALMA G, AHMADI A, OSBORNE A, SCOTT NW, et coll. Gene-environment interactions in parkinsonism and Parkinson's disease: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007a, **64** : 673-680

DICK FD, DE PALMA G, AHMADI A, SCOTT NW, PRESCOTT GJ, et coll. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007b, **64** : 666-672

DONG JQ, ZHANG ZX, ZHANG KL. Parkinson's disease and smoking : an integral part of PD's etiological study. *Biomed Environ Sci* 2003, **16** : 173-179

DUTHEIL F, BEAUNE P, TZOURIO C, LORIOT MA, ELBAZ A. Interaction Between ABCB1 and Professional Exposure to Organochlorine Insecticides in Parkinson Disease. *Archives of Neurology* 2010, **67** : 739-745

- DUZCAN F, ZENCIR M, OZDEMIR F, CETIN GO, BAGCI H, et coll. Familial influence on parkinsonism in a rural area of Turkey (Kizilcaboluk-Denizli) : A community-based case-control study. *Mov Disord* 2003, **18** : 799-804
- ELBAZ A, BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, PETERSON BJ, et coll. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002, **55** : 25-31
- ELBAZ A, BOWER JH, PETERSON BJ, MARAGANORE D, MCDONNELL SK, et coll. Survival study of Parkinson Disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 2003, **60** : 91-96
- ELBAZ A, LEVECQUE C, CLAVEL J, VIDAL JS, RICHARD F, et coll. CYP2D6 polymorphism, pesticides exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004, **55** : 430-434
- ELBAZ A, CLAVEL J, RATHOUZ PJ, MOISAN F, GALANAUD JP, et coll. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2009, **66** : 494-504
- ENGEL LS, CHECKOWAY H, KEIFER MC, SEIXAS NS, LONGSTRETH WT, et coll. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Medicine* 2001, **58** : 582-589
- ERREA JM, ARA JR, AIBAR C, DEPEDROCUESTA J. Prevalence of Parkinson's disease in Lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999, **14** : 596-604
- FALL PA, FREDRIKSON M, AXELSON O, GRANERUS AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease : A case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999, **14** : 28-37
- FELDMAN AL, JOHANSSON AL, NISE G, GATZ M, PEDERSEN NL, et coll. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord* 2011, **17** : 677-682
- FELDMAN AL, JOHANSSON AL, GATZ M, FLENSBURG M, PETZINGER GM, et coll. Accuracy and sensitivity of Parkinsonian disorder diagnoses in two Swedish national health registers. *Neuroepidemiology* 2012, **38** : 186-193
- FIRESTONE JA, SMITH-WELLER T, FRANKLIN G, SWANSON P, LONGSTRETH WT, JR., et coll. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005, **62** : 91-95
- FIRESTONE JA, LUNDIN JI, POWERS KM, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM, et coll. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med* 2010, **53** : 217-223
- FLEMING L, MANN JB, BEAN J, BRIGGLE T, SANCHEZ-RAMOS JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 1994, **36** : 100-103
- FONG CS, WU RM, SHIEH JC, CHAO YT, FU YP, et coll. Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 2007, **378** : 136-141
- FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996, **379** : 733-736
- FREIRE C, KOIFMAN S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2012.05.011>

FRIGERIO R, SANFT KR, GROSSARDT BR, PETERSON BJ, ELBAZ A, et coll. Chemical exposures and Parkinson's disease : a population-based case-control study. *Mov Disord* 2006, **21** : 1688-1692

GATTO NM, COCKBURN M, BRONSTEIN J, MANTHRIPRAGADA AD, RITZ B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1912-1918

GOLBE LI, FARRELL TM, DAVIS PH. Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990, **5** : 66-70

GOLDACRE MJ, DUNCAN M, GRIFFITH M, TURNER MR. Trends in death certification for multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease and epilepsy in English populations 1979-2006. *J Neurol* 2010, **257** : 706-715

GORELL JM, JOHNSON CC, RYBICKI BA, PETERSON EL, RICHARDSON RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998, **50** : 1346-1350

HANCOCK DB, MARTIN ER, MAYHEW GM, STAJICH JM, JEWETT R, et coll. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: A family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008, **8** : 6

HARDY J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease. *Neuron* 2010, **68** : 201-206

HATCHER JM, DELEA KC, RICHARDSON JR, PENNELL KD, MILLER GW. Disruption of dopamine transport by DDT and its metabolites. *Neurotoxicology* 2008, **29** : 682-690

HAWKES CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008, **23** : 1799-1807

HERISHANU YO, MEDVEDOVSKI M, GOLDSMITH JR, KORDYSH E. A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *Can J Neurol Sci* 2001, **28** : 144-147

HERLOFSON K, LIE SA, ARSLAND D, LARSEN JP. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology* 2004, **62** : 937-942

HERNAN MA, TAKKOUCHE B, CAAMANOISORNA F, GESTALOTERO JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002, **52** : 276-284

HERTZMAN C, WIENS M, BOWERING D, SNOW B, CALNE D. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 1990, **17** : 349-355

HERTZMAN C, WIENS M, SNOW B, KELLY S, CALNE D. A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia. *Mov Disord* 1994, **9** : 69-75

HO SC, WOO J, LEE CM. Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* 1989, **39** : 1314-1318

HODGSON E. In vitro human phase I metabolism of xenobiotics I: pesticides and related chemicals used in agriculture and public health, September 2001. *J Biochem Mol Toxicol* 2001, **15** : 296-299

- HODGSON E. In vitro human phase I metabolism of xenobiotics I: pesticides and related chemicals used in agriculture and public health, May 2003. *J Biochem Mol Toxicol* 2003, **17** : 201-206
- HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 321-328
- HONG DP, FINK AL, UVERSKY VN. Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta* 2009, **1794** : 282-290
- HUBBLE JP, CAO T, HASSANEIN RE, NEUBERGER JS, KOLLER WC. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993, **43** : 1693-1697
- HUGHES AJ, DANIEL SE, LEES AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001, **57** : 1497-1499
- HUGHES AJ, DANIEL SE, BENSLOMO Y, LEES AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002, **125** : 861-870
- JIMENEZ-JIMENEZ FJ, MATEO D, GIMENEZ-ROLDAN S. Exposure to well water and pesticides in Parkinson's disease : a case-control study in the Madrid area. *Mov Disord* 1992, **7** : 149-152
- KAMEL F, TANNER C, UMBACH D, HOPPIN J, ALAVANJA M, et coll. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 364-374
- KAYE J, BODDINGTON P, DE VJ, HAWKINS N, MELHAM K. Ethical implications of the use of whole genome methods in medical research. *Eur J Hum Genet* 2010, **18** : 398-403
- KENBORG L, LASSEN CF, LANDER F, OLSEN JH. Parkinson's disease among gardeners exposed to pesticides - a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2011, doi: 10.5271/sjweh.3176
- KOLLER W, VETERE-OVERFIELD B, GRAY C, ALEXANDER C, CHIN T, et coll. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990, **40** : 1218-1221
- KORDOWER JH, KANAAN NM, CHU Y, SURESH BR, STANSELL J, III, et coll. Failure of proteasome inhibitor administration to provide a model of Parkinson's disease in rats and monkeys. *Ann Neurol* 2006, **60** : 264-268
- KUOPIO AM, MARTTILA RJ, HELENIUS H, RINNE UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999a, **52** : 302-308
- KUOPIO AM, MARTTILA RJ, HELENIUS H, RINNE UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999b, **14** : 928-939
- LAI BC, SCHULZER M, MARION S, TESCHKE K, TSUI JK. The prevalence of Parkinson's disease in British Columbia, Canada, estimated by using drug tracer methodology. *Parkinsonism Relat Disord* 2003, **9** : 233-238
- LANGSTON JW, BALLARD P, TETRUD JW, IRWIN I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983, **219** : 979-980

LECOUTEUR DG, MCLEAN AJ, TAYLOR MC, WOODHAM BL, BOARD PG. Pesticides and Parkinson's disease. *Biomed Pharmacotherapy* 1999, **53** : 122-130

LEE E, BURNETT CA, LALICH N, CAMERON LL, SESTITO JP. Proportionate mortality of crop and livestock farmers in the United States, 1984-1993. *Am J Ind Med* 2002, **42** : 410-420

LI AA, MINK PJ, MCINTOSH LJ, TETA MJ, FINLEY B. Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 1059-1087

LI X, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. Socioeconomic and occupational groups and Parkinson's disease: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 235-241

LIU HH, TSAI MC, CHEN CJ, JENG JS, CHANG YC, et coll. Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case- control study in Taiwan. *Neurology* 1997, **48** : 1583-1588

MANDEL JS, ADAMI HO, COLE P. Paraquat and Parkinson's disease: an overview of the epidemiology and a review of two recent studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012, **62** : 385-392

MANNING-BOG AB, REANEY SH, CHOU VP, JOHNSTON LC, MCCORMACK AL, et coll. Lack of nigrostriatal pathology in a rat model of proteasome inhibition. *Ann Neurol* 2006, **60** : 256-260

MANTHRIPRAGADA AD, COSTELLO S, COCKBURN MG, BRONSTEIN JM, RITZ B. Paraoxonase 1, Agricultural Organophosphate Exposure, and Parkinson Disease. *Epidemiology* 2010, **21** : 87-94

MASALHA R, KORDYSH E, ALPERT G, HALLAK M, MORAD M, et coll. The prevalence of Parkinson's disease in an Arab population, Wadi Ara, Israel. *Isr Med Assoc J* 2010, **12** : 32-35

MCCANN SJ, LECOUTEUR DG, GREEN AC, BRAYNE C, JOHNSON AG, et coll. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998, **17** : 310-317

MCNAUGHT KS, PERL DP, BROWNELL AL, OLANOW CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004, **56** : 149-162

MELICK GD, GARTNER CE, SILBURN PA, BATTISTUTA D. Passive smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 2006, **67** : 179-180

MENEGON A, BOARD PG, BLACKBURN AC, MELICK GD, LECOUTEUR DG. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 1998, **352** : 1344-1346

MENNITI-IPPOLITO F, SPILA-ALEGIANI S, VANACORE N, BONIFATI V, DIANA G, et coll. Estimate of parkinsonism prevalence through drug prescription histories in the Province of Rome, Italy. *Acta Neurol Scand* 1995, **92** : 49-54

MINGUEZ-CASTELLANOS A, CHAMORRO CE, ESCAMILLA-SEVILLA F, ORTEGA-MORENO A, REBOLLO AC, et coll. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology* 2007, **68** : 2012-2018

MOISAN F, ELBAZ A. Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. *Environnement, risques et santé* 2011, **10** : 372-384

MOISAN F, GOURLET V, MAZURIE JL, DUPUPET JL, HOUSSINOT J, et coll. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol* 2011a, **174** : 354-363

MOISAN F, SPINOSI J, DUPUPET JL, DELABRE L, MAZURIE JL, et coll. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Mov Disord* 2011b, **26** : 271-279

MOMOLI F, ABRAHAMOWICZ M, PARENT ME, KREWSKI D, SIEMIATYCKI J. Analysis of multiple exposures: an empirical comparison of results from conventional and semi-bayes modeling strategies. *Epidemiology* 2010, **21** : 144-151

MORANO A, JIMENEZ-JIMENEZ FJ, MOLINA JA, ANTOLIN MA. Risk-factors for Parkinson's disease : case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurol Scand* 1994, **89** : 164-170

MORENS DM, GRANDINETTI A, REED D, WHITE LR, ROSS GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995, **45** : 1041-1051

MSA. Les affections longue durée au régime agricole - Incidence 2007 et prévalence au 31/12/2007. 2011

MUANGPAISAN W, HORI H, BRAYNE C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 2009, **19** : 281-293

MYLNE AQ, GRIFFITHS C, ROONEY C, DOYLE P. Trends in Parkinson's disease related mortality in England and Wales, 1993-2006. *Eur J Neurol* 2009, **16** : 1010-1016

NATH U, BEN-SHLOMO Y, THOMSON RG, MORRIS HR, WOOD NW, et coll. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 2001, **124** : 1438-1449

NEWMAN EJ, BREEN K, PATTERSON J, HADLEY DM, GROSSET KA, et coll. Accuracy of Parkinson's disease diagnosis in 610 general practice patients in the West of Scotland. *Mov Disord* 2009a, **24** : 2379-2385

NEWMAN EJ, GROSSET KA, GROSSET DG. Geographical difference in Parkinson's disease prevalence within West Scotland. *Mov Disord* 2009b, **24** : 401-406

NUTI A, CERAVOLO R, DELL'AGNELLO G, GAMBACCINI G, BELLINI G, et coll. Environmental factors and Parkinson's disease : a case-control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism Relat Disord* 2004, **10** : 481-485

OKUBADEJO NU, BOWER JH, ROCCA WA, MARAGANORE DM. Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord* 2006, **21** : 2150-2156

PAGANINI-HILL A. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001, **20** : 118-124

PARK M, ROSS GW, PETROVITCH H, WHITE LR, MASAKI KH, et coll. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005, **64** : 1047-1051

PARRÓN T, REQUENA M, HERNÁNDEZ AF, ALARCÓN R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011, **256** : 379-85

PEREZ F, HELMER C, DARTIGUES JF, AURIACOMBE S, TISON F. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, **81** : 742-746

PETERSEN MS, HALLING J, BECH S, WERMUTH L, WEIHE P, et coll. Impact of dietary exposure to food contaminants on the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2008, **29** : 584-590

PETROVITCH H, ROSS GW, ABBOTT RD, SANDERSON WT, SHARP DS, et coll. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002, **59** : 1787-1792

PHILLIPS NJ, REAY J, MARTYN CN. Validity of mortality data for Parkinson's disease. *J Epidemiol Community Health* 1999, **53** : 587-588

PREUX PM, CONDET A, ANGLADE C, DRUET-CABANAC M, DEBROCK C, et coll. Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France. *Neuroepidemiology* 2000, **19** : 333-337

PRIYADARSHI A, KHUDER SA, SCHAUB EA, SHRIVASTAVA S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000, **21** : 435-440

PRIYADARSHI A, KHUDER SA, SCHAUB EA, PRIYADARSHI SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* 2001, **86** : 122-127

RICHARDSON JR, SHALAT SL, BUCKLEY B, WINNIK B, O'SUILLEABHAIN P, et coll. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009, **66** : 870-875

RICHARDSON JR, ROY A, SHALAT SL, BUCKLEY B, WINNIK B, et coll. beta-Hexachlorocyclohexane levels in serum and risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2011, **32** : 640-645

RITZ B, YU F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol* 2000, **29** : 323-329

RITZ B, ASCHERIO A, CHECKOWAY H, MARDER KS, NELSON LM, et coll. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007, **64** : 990-997

ROCCA WA, BOWER JH, MCDONNELL SK, PETERSON BJ, MARAGANORE DM. Time trends in the incidence of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 2001, **57** : 462-467

- ROSS GW, PETROVITCH H. Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drug Aging* 2001, **18** : 797-806
- ROSS GW, ABBOTT RD, PETROVITCH H, MORENS DM, GRANDINETTI A, et coll. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000, **283** : 2674-2679
- RUGBJERG K, HARRIS MA, SHEN H, MARION SA, TSUI JK, TESCHKE K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease--a population-based case-control study evaluating the potential for recall bias. *Scand J Work Environ Health* 2011, **37** : 427-436
- SAVICA R, ROCCA WA, AHLKOG JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* 2010, **67** : 798-801
- SCHAPIRA AH, CLEETER MW, MUDDLE JR, WORKMAN JM, COOPER JM, KING RH. Proteasomal inhibition causes loss of nigral tyrosine hydroxylase neurons. *Ann Neurol* 2006, **60** : 253-255
- SCHOENBERG BS, OSUNTOKUN BO, ADEUJA AO, BADEMOSI O, NOTTIDGE V, et coll. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology* 1988, **38** : 645-646
- SCHWARZSCHILD MA, XU K, OZTAS E, PETZER JP, CASTAGNOLI K, et coll. Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *Neurology* 2003, **61** (suppl 6) : S55-S61
- SEIBYL J, JENNINGS D, TABAMO R, MAREK K. Neuroimaging trials of Parkinson's disease progression. *J Neurol* 2004, **251** (suppl 7) : 9-13
- SEIDLER A, HELLENBRAND W, ROBRA BP, VIEREGGE P, NISCHAN P, et coll. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996, **46** : 1275-1284
- SEMCHUK KM, LOVE EJ, LEE RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992, **42** : 1328-1335
- SEMCHUK KM, LOVE EJ, LEE RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993, **43** : 1173-1180
- STEPHENSON J. Exposure to home pesticides linked to Parkinson disease. *JAMA* 2000, **283** : 3055-3056
- STRICKLAND D, BERTONI JM, PFEIFFER RF. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease through proxy measures. *Can J Neurol Sci* 1996, **23** : 279-84
- STRICKLAND D, BERTONI JM. Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Mov Disord* 2004, **19** : 318-323
- SZUMSKI NR, CHENG EM. Optimizing algorithms to identify Parkinson's disease cases within an administrative database. *Mov Disord* 2009, **24** : 51-56
- TAN LC, KOH WP, YUAN JM, WANG R, AU WL, et coll. Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2008, **167** : 553-560

TANNER CM, OTTMAN R, GOLDMAN SM, ELLENBERG J, CHAN P, et coll. Parkinson disease in twins - An etiologic study. *JAMA* 1999, **281** : 341-346

TANNER CM, ROSS GW, JEWELL SA, HAUSER RA, JANKOVIC J, et coll. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol* 2009, **66** : 1106-1113

TANNER CM, KAMEL F, ROSS GW, HOPPIN JA, GOLDMAN SM, et coll. Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 866-872

TAYLOR CA, SAINTHILAIRE MH, CUPPLES LA, THOMAS CA, BURCHARD AE, et coll. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: A new England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 742-749

THACKER EL, ASCHERIO A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord* 2008, **23** : 1174-1183

TISON F, DARTIGUES JF, DUBES L, ZUBER M, ALPEROVITCH A, et coll. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994, **90** : 111-115

TOKUDA T, QURESHI MM, ARDAH MT, VARGHESE S, SHEHAB SA, et coll. Detection of elevated levels of {alpha}-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010, **75** : 1766-1772

TOMENSON JA, CAMPBELL C. Mortality from Parkinson's disease and other causes among a workforce manufacturing paraquat: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2011, **1** : e000283

TUCHSEN F, JENSEN AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health* 2000, **26** : 359-362

TWELVES D, PERKINS KSM, COUNSELL C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003, **18** : 19-31

VAN DE VIJVER DA, STRICKER BH, BRETELER MM, ROOS RA, PORSIUS AJ, et coll. Evaluation of antiparkinsonian drugs in pharmacy records as a marker for Parkinson's disease. *Pharm World Sci* 2001, **23** : 148-152

VAN DER MARK M, BROUWER M, KROMHOUT H, NIJSSEN P, HUSS A, et coll. Is pesticide use related to Parkinson's disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 340-347

VAN MAELE-FABRY G, HOET P, VILAIN F, LISON D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012, **46** : 30-43

VLAJINAC HD, SIPETIC SB, MAKSIMOVIC JM, MARINKOVIC JM, DZOLJIC ED, et coll. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia. *Int J Neurosci* 2010, **120** : 361-367

VON CAMPENHAUSEN S, BORNSCHEIN B, WICK R, BÖTZEL K, SAMPAIO C, et coll. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, **15** : 473-490

- WANG A, COSTELLO S, COCKBURN M, ZHANG Z, BRONSTEIN J, et coll. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2011, **26** : 547-555
- WASTENSSON G, HAGBERG S, ANDERSSON E, JOHNELS B, BARREGARD L. Parkinson's disease in diphenyl-exposed workers-a causal association? *Parkinsonism Relat Disord* 2006, **12** : 29-34
- WEISSKOPF MG, KNEKT P, O'REILLY EJ, LYYTINEN J, REUNANEN A, et coll. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010, **74** : 1055-1061
- WERNECK AL, ALVARENGA H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq Neuropsiquiatr* 1999, **57** : 347-355
- WIRDEFELDT K, GATZ M, SCHALLING M, PEDERSEN NL. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology* 2004, **63** : 305-311
- WIRDEFELDT K, ADAMI HO, COLE P, TRICHOPOULOS D, MANDEL J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011a, **26** (suppl 1) : S1-58
- WIRDEFELDT K, GATZ M, REYNOLDS CA, PRESCOTT CA, PEDERSEN NL. Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2011b, **32** : 1923. e1-e8
- WONG GF, GRAY CS, HASSANEIN RS, KOLLER WC. Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991, **48** : 287-289
- WRIGHT JM, KELLER-BYRNE J. Environmental determinants of Parkinson's disease. *Arch Environ Occup Health* 2005, **60** : 32-38
- YESAVAGE JA, SHEIKH J, NODA A, MURPHY G, O'HARA R, et coll. Use of a VA pharmacy database to screen for areas at high risk for disease: Parkinson's disease and exposure to pesticides. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, **17** : 36-38
- ZAYED J, DUCIC S, CAMPANELLA G, PANISSET JC, ANDRE P, et coll. Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1990, **17** : 286-291
- ZENG BY, BUKHATWA S, HIKIMA A, ROSE S, JENNER P. Reproducible nigral cell loss after systemic proteasomal inhibitor administration to rats. *Ann Neurol* 2006, **60** : 248-252
- ZHANG ZX, ROMAN GC, HONG Z, WU CB, QU QM, et coll. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet* 2005, **365** : 595-597
- ZORZON M, CAPUS L, PELLEGRINO A, CAZZATO G, ZIVADINOV R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease : a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002, **105** : 77-82

Tableau 12.1 : Caractéristiques des études mesurant l'association entre maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (partiellement adapté de Van der Mark et coll., 2012)

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Ho et coll., 1989 Hong Kong	Cas-Témoins ^c	35 patients MP 65-87 ans	105 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	—
Hertzman ^a et coll., 1990 Canada	Cas-Témoins ^d	57 patients MP	122 appariés sur âge	SR-E/N Occ uniq. P, paraquat	—	—
Koller et coll., 1990 États-Unis	Cas-Témoins ^b	150 patients MP 39-87 ans Âge moyen: 66 ans	150 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ uniq. P	—	OR calculés à partir des données présentées
Golbe et coll., 1990 États-Unis	Cas-Témoins ^c	106 patients MP Âge non renseigné	106 époux	SR-R Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des données présentées
Zayed et coll., 1990 Canada	Cas-Témoins ^d	42 patients MP Âge non renseigné	84 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	Âge, sexe	—
Wong et coll., 1991 États-Unis	Cas-Témoins ^b	38 patients MP Âge moyen: 70 ans	38 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des données présentées
Stern et coll., 1991 États-Unis	Cas-Témoins ^c	80 patients MP, diagnostiqués après l'âge de 60 ans Âge non renseigné	80 appariés sur âge/sexe/ race/centre participant	SR-E/N Non-Occ uniq. H, I	—	—
Jiménez-Jiménez et coll., 1992 Espagne	Cas-Témoins ^b	128 patients MP Âge moyen : 66,8 ans	256 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des données présentées

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Semchuk et coll., 1992, 1993 Canada	Cas-Témoins ^d	130 patients MP 36-97 ans Âge moyen : 68,5 ans Participation : 88 %	260 appariés sur âge/sexe Participation : 76 %	SR-E/N Occ uniq. P, H, I, F	—	OR herbicides ajustés sur histoire familiale de maladie de Parkinson et traumatisme crânien
Hubble et coll., 1993 États-Unis	Cas-Témoins ^e	63 patients MP Âge moyen : patients urbains, 69,3 ans ; patients ruraux patients, 69,0 ans	75 avec âge moyen similaire	SR-R Occ/Non-Occ P	Âge < 65 ans ; homme ; mode de vie ; origine ethnique ; histoire familiale ; consommation de produits frais ; historique familial de traumatisme crânien, dépression ou infection SNC	—
Butterfield et coll., 1993 États-Unis	Cas-Témoins ^e	63 patients MP, diagnostiqués avant l'âge de 51 ans 35-72 ans Âge moyen : 49 ans Participation : 69 %	68, appariement de fréquence sur âge/sexe/ année de diagnostic Participation : 41 %	SR-R Occ/Non-Occ H, I, F	Âge, sexe, race, âge au diagnostic, éducation, histoire familiale	IC 95 % calculés à partir des ORs et des p-values F-OR n'est pas ajusté
Morano et coll., 1994 Espagne	Cas-Témoins ^b	74 patients MP Âge moyen : 68,4 ans	148 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des chiffres présentés

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Hertzman et coll., 1994 Canada	Cas-Témoins ^d	142 patients MP Âge moyen : 70,4 ans	124 témoins âgés de 45- 80 ans Participation : 61 %	SR-E/N Occ uniq. P, H, I, F	—	Les résultats présentés ont été poolés pour les homes et les femmes Un 2 nd groupe témoin composé de témoins hospitaliers n'a pas été utilisé dans cette méta- analyse
Chatuverdi ^a et coll., 1995 Canada	Cas-Témoins ^d	87 patients MP	2070 témoins	SR-E/N Occ uniq. P	Age, sexe	—
Seidler et coll., 1996 Allemagne	Cas-Témoins ^d	379 patients MP < 66 ans Âge moyen : 56,2 ans Participation : 71 %	379 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ H, I	Tabac, éducation	Les résultats présentés pour les catégories d'exposition ont été poolés. Un 2 nd groupe témoin composé de témoins de voisinage n'a pas été utilisé dans cette méta- analyse.
Liou et coll., 1997 Taïwan	Cas-Témoins ^b	120 patients MP 37-91 ans Âge moyen : 63,1 ans	240 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	—
De Palma et coll., 1998 Italie	Cas-Témoins ^b	100 patients MP Âge moyen : 66,6 ans	200 témoins, âge et sexe similaires	JT Occ/Non-Occ P	—	Certaines activités de loisir ont été prises en compte dans l'exposition

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Chan et coll., 1998 Hong Kong	Cas-Témoins ^b	215 patients MP < 60 ans : 13,5 % 60-69 ans : 33,5 % 70-79 ans : 33,5 % ≥ 80 ans : 19,5 %	313 appariés sur âge/sexe/ hôpital	SR-E/N Occ uniq. P	Tabac ; histoire familiale ; vie rurale ; boire l'eau du puits ; agriculture ; consommation de thé, fruits, légumes, vitamines, suppléments d'huile de foie de morue	Différence importante entre OR des analyses ajustées et non ajustées OR non ajustés=1,80 ; IC 95 % [0,90-3,58]
McCann et coll., 1998 Australie	Cas-Témoins ^c	224 patients MP Âge moyen : 70,3 ans	310 appariés sur âge/sexe/ origine ethnique/lieu de résidence/site de recueil	SR-R Occ uniq. P	—	—
Gorell et coll., 1998 États-Unis	Cas-Témoins ^d	144 patients MP, ≥ 50 ans 50-59 ans : 9,0 % 60-69 ans : 30,6 % 70-79 ans : 46,5 % ≥ 80 ans : 13,9 % Participation : 81 %	464, appariement de fréquence sur âge/sexe/race Participation : 65 %	SR-E/N Occ uniq., et Non-Occ uniq. H, I, F	Âge, sexe, race, tabac	—
Werneck et Alvarenga 1999, Brésil	Cas-Témoins ^b	92 patients MP 55-78 ans Âge moyen : 70,6 ans	110 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	—
Fall et coll., 1999 Suède	Cas-Témoins ^d	113 patients MP 40-75 ans Âge moyen : 63,9 ans Participation : 90 %	263 de la même catégorie d'âge Participation : 82 %	SR-E/N Occ uniq. P, I	Tabac, alcool, café, consommation de viande rôtie/bouillie, charpentiers, ébénistes	Seuls les résultats pour les hommes sont présentés I-OR n'est pas ajusté.

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Kuopio ^a et coll., 1999b Finlande	Cas-Témoins ^d	123 patients MP Âge moyen : 69,3 ans	246 appariés sur âge/sexe/ lieu de résidence	SR-E/N Occ uniq P, H, DDT	—	Les résultats présentés pour « pesticides » ne comprennent pas les herbicides et ne sont pas inclus dans la méta-analyse de Van der Mark et coll., 2012
Taylor ^a et coll., 1999 Etats-Unis	Cas-Témoins ^b	140 patients MP	147 témoins	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H	Année de naissance, sexe	—
Preux et coll., 2000 France	Cas-Témoins ^b	140 patients MP Âge moyen : 71,1 ans	280 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des chiffres présentés
Herishanu et coll., 2001 Israël	Cas-Témoins ^b	93 patients MP Âge non renseigné	93 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	Tabac, pays de naissance, ulcère de l'estomac, travail dans la construction ou dans industrie de mécanique	—
Engel et coll., 2001a États-Unis	Transversale	65 patients atteints de syndrome parkinsonien Âge non renseigné	310 parmi les 1 300 hommes ayant participé à une étude de cohorte	SR-E/N Occ uniq. P, H, I, F	Âge, tabac	Étude menée chez les homes uniquement
Behari et coll., 2001 Inde	Cas-Témoins ^b	377 patients MP 24-86 ans Âge moyen : 56,8 ans Participation : 100 %	377 appariés sur âge Participation : 100 %	SR-E/N Occ/Non-Occ H, I	—	ORs calculés à partir des chiffres présentés
Zorzon et coll., 2002 Italie	Cas-Témoins ^b	136 patients MP Âge moyen : 70,0 ans	272 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	Tabac

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Petrovitch et coll., 2002 Hawaii	Cohorte	99 patients MP après 30 ans de suivi Âge médian au diagnostic : 73,7 ans 54-89 ans	Référence : 7 986 hommes japonais à Hawaii	SR-R Occ/Non-Occ P	—	RR calculés à partir des chiffres d'incidence présentés
Duzcan et coll., 2003 Turquie	Cas-Témoins ^d	36 patients atteints de syndrome parkinsonien < 50 ans 50-59 ans : 11,1 % 60-69 ans : 30,6 % 70-79 ans : 47,2 % ≥ 80 ans : 11,1 %	108 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	—
Baldereschi et coll., 2003 Italie	Transversale	113 patients MP Âge moyen : 78,1 ans	Étude parmi 4 496 personnes âgées sélectionnées aléatoirement	SR-E/N Occ uniq. P	Âge, sexe, éducation, tabac	Avoir une licence d'utilisation de pesticide a été utilisé comme proxy pour l'usage de pesticides
Baldi et coll., 2003a France	Cas-Témoins ^d	84 patients MP, > 69 ans Âge moyen : 75,6 ans	252 appariés sur âge/sexe	JT Occ uniq. P	Âge, sexe, tabac, éducation	—
Baldi et coll., 2003b France	Cohorte	24 patients MP après 5 ans de suivi Âge non renseigné	Référence : 1 507 personnes, âgées de 65 ans et +, habitant dans la même région que les cas	JT Occ uniq. P	Tabac, éducation	Les résultats présentés pour les hommes et les femmes ont été poolés
Dong et coll., 2003 Chine	Cas-Témoins ^d	114 patients MP	205 appariés sur âge/sexe/ lieu de résidence	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H	Age, sexe, tabac, thé, alcool, eau de puits, métier d'agriculteur, traumatisme crânien, solvants	—

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Nuti et coll., 2004 Italie	Cas-Témoins ^d	190 patients MP Âge moyen : 63,9 ans	190 appariés sur âge/sex/ facteurs socioculturels	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	ORs calculés à partir des chiffres présentés
Wright ^a et coll., 2005 États-Unis	Cas-Témoins ^d	102 patients MP	133 appariés sur âge/origine ethnique	SR-E/N Occ uniq P	Statut marital, tabac, habitat rural, MP familiale, tremblement essentiel familial, traumatisme crânien, employé de verger, utilisation domestique de pesticides	—
Frigerio et coll., 2006 États-Unis	Cas-Témoins ^d	149 patients MP 41-97 ans Âge moyen : 70,0 années Participation : 76 %	129 appariés sur âge/sex Participation : 66 %	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H, I	Âge, sexe	Résultats aussi pour une exposition professionnelle uniquement (agriculture)
Ascherio et coll., 2006 États-Unis	Cohorte	413 patients MP après 9 ans de suivi Âge moyen à l'apparition: 70 ans	Référence : 184 190 personnes	SR-R Occ/Non-Occ P	Âge, sexe, tabac, café, NSAIDs, éducation, activité physique	—
Kamel et coll., 2007 États-Unis	Cohorte	78 patients MP après 5 ans de suivi ≤ 50 ans : 9 % 51-60 ans : 40 % 61-70 ans : 41 % > 70 ans : 10 %	Référence : 84 738 personnes qui ont demandé une licence pour l'utilisation de pesticides ainsi que leurs épouses	SR-E/N Occ/Non-Occ P	Âge, État, applicateur ou épouse	—
Dick et coll., 2007 Écosse, Suède, Roumanie, Italie, Malte	Cas-Témoins ^a	767 patients MP Âge moyen : 69,8 ans Participation : 77 %	1 989 appariés sur âge/ sexe/pays Participation : 59 %	SR-E/N (+ JT) Occ/Non-Occ P	Âge, sexe, pays, tabac, histoire familiale, n'avoir jamais perdu connaissance	—

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Fong et coll., 2007 Taiwan	Cas-Témoins ^b	153 patients MP Âge moyen : 71,7 ans	155 appariés sur âge/sexe/ lieu de naissance	SR-R Occ uniq. P	Âge, sexe, tabac	—
Brighina et coll., 2008 États-Unis	Cas-Témoins ^c	833 patients MP 32-91 ans Âge médian : 67,7 ans	361 appariés sur âge/sexe/ région et 472 frères et sœurs	SR-R Occ/Non-Occ P, H, I, F	Âge, sexe	—
Hancock et coll., 2008 États-Unis	Cas-Témoins ^c	319 patients MP 29-94 ans Âge moyen : 65,6 ans	296 membres de famille et époux	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H, I	Âge, sexe, tabac, consommation de caféine	—
Petersen et coll., 2008 Îles Féroé	Cas-Témoins ^d	79 patients MP Âge moyen : 74,4 years	154 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ uniq. P	Tabac	Les OR sont présentés uniquement chez les hommes car il n'y a pas de femmes exposées dans l'étude.
Elbaz et coll., 2009 France	Cas-Témoins ^d	224 patients MP < 76 ans Âge médian : 69,0 ans Participation : 83 %	557 appariés sur âge/sexe/ région Participation : 75 %	SR-E/N Occ uniq., et Non-Occ uniq. P, H, I, F	Tabac, <i>Mini Mental State Examination score</i>	Les I-OR, H-OR, et F-OR présentés pour les hommes et les femmes ont été poolés. L'OR pour Non-Occ uniq. n'est pas ajusté.
Tanner et coll., 2009 États-Unis	Cas-Témoins ^c	519 patients atteints de syndrome parkinsonien 30-88 ans Âge médian : 65 ans	511, appariement de fréquence sur âge/sexe/lieu	SR-E/N Occ uniq. P	Âge, sexe, origine ethnique, tabac, alcool, caféine, blessure à la tête	—
Vlajinac et coll., 2010 Serbie	Cas-Témoins ^b	110 patients MP Âge moyen : 60,8 ans Participation : 100 %	220 appariés sur âge/sexe/ vie en milieu urbain ou rural Participation : 100 %	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H, I, F	I-OR est ajusté pour jardinage, vie en milieu rural, boire l'eau du puits ou de source, exposition aux colorants ou au naphte, travail dans le secteur tertiaire	OR, H-OR et F-OR calculés à partir des chiffres présentés

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Firestone et coll., 2005, 2010 États-Unis	Cas-Témoins ^b	404 patients MP 29-88 ans Âge médian : 69 ans Participation : 70 %	526, appariement de fréquence sur âge/sexe Participation : 60 %	SR-E/N Occ uniq., et Non-Occ uniq. P, H, I, F	Âge, origine ethnique, tabac	Les résultats présentés pour tous les pesticides ont été poolés pour les hommes et les femmes Seuls les résultats pour les hommes sont présentés pour les sous-groupes pour Occ uniq.
Manthripragada et coll., 2010 États-Unis	Cas-Témoins ^d	351 patients MP ≤ 60 ans : 22 % > 60 ans : 78 %	363 témoins de la même région	SR-E/N (+ JT) Occ uniq. P	Âge, sexe, origine ethnique, tabac, éducation, comté	—
Rugbjerg ^a et coll., 2011 Canada	Cas-Témoins ^d	403 patients MP	405 appariés sur âge/sexe/ région	SR-E/N (+ JT) hygiéniste industriel Occ uniq P, H, I, F, OP, OC, DDT	Sexe, année de naissance, tabac	—
Das ^a et coll., 2011 Inde	Cas-Témoins ^b	345 patients MP	370 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P, I	—	—
Feldman ^a et coll., 2011 Suède	Cohorte	204 hommes MP	Référence : 14169 hommes	Occ uniq (+ JT) P	Age, éducation, tabac	Registre de jumeaux

^a Études non incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012)

^b Étude cas-témoins avec témoins hospitaliers ;

^c Étude cas-témoins avec témoins d'autres sources ou d'une combinaison d'autres sources;

^d Étude cas-témoins avec témoins de population

F : Fongicides ; I : Insecticides ; JT : Intitulé de la profession (job title) ; MP : Maladie de Parkinson ; Non-occ uniq. : Uniquement l'exposition non professionnelle incluse dans le groupe exposé (only nonoccupational exposure included in the exposed group) ; NSAIDs : NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs ; Occ uniq. : Uniquement l'exposition professionnelle incluse dans le groupe exposé (only occupational exposure included in the exposed group) ; Occ/Non-Occ : Exposition non professionnelle incluse dans le groupe exposé (non occupational exposure included in the exposed group) ; OC : organochloré ; OP : organophosphoré ; P : Pesticides ; SNC : Système nerveux central ; SR-E/N : Auto-rapporté oui/non ; SR-R : Auto-rapporté régulier

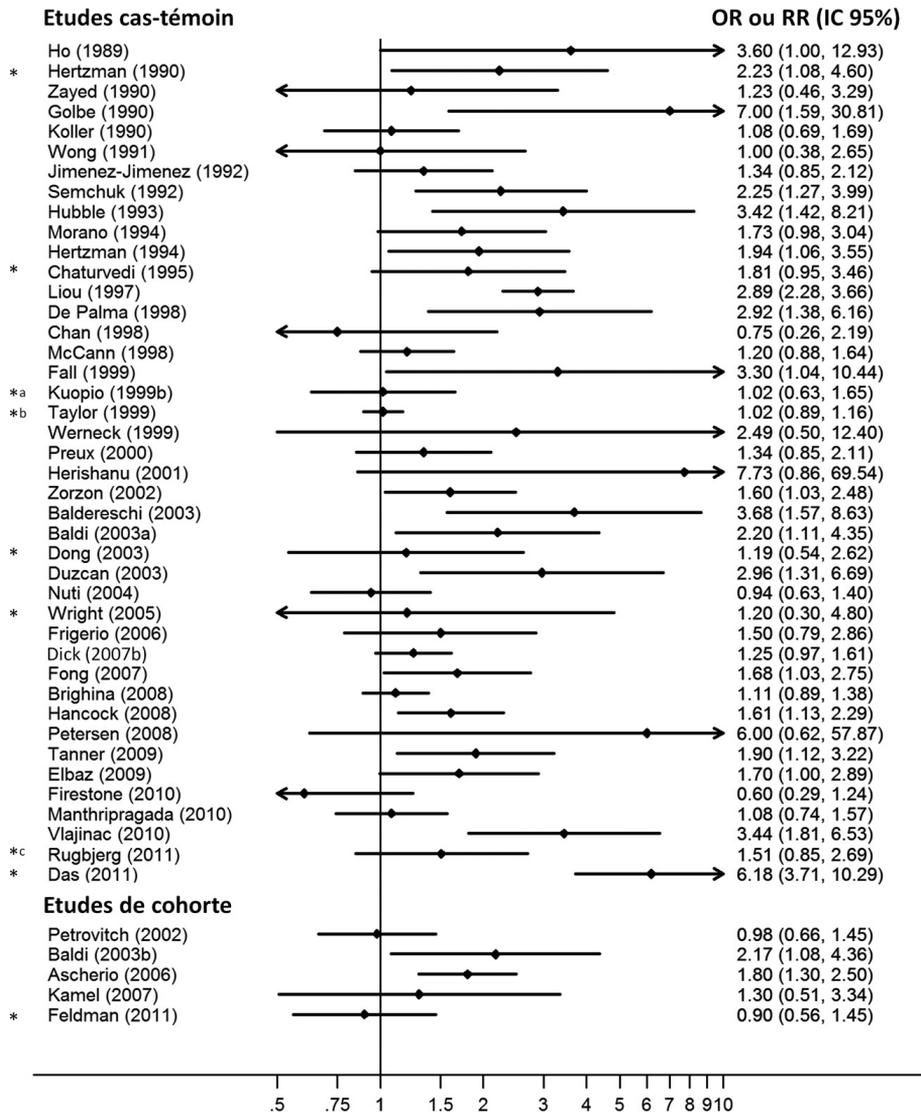


Figure 12.1 : Odds ratio (études cas-témoins) et risques relatifs (études de cohorte) mesurant l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides

Les résultats statistiquement significatifs sont ceux pour lesquels l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1

* Études non incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012).

^a Tous pesticides à l'exception des herbicides ; ^b L'odds ratio correspond à l'augmentation du risque de maladie de Parkinson pour une augmentation d'une année d'exposition ;

^c Cette étude présente des estimations des associations pour différentes méthodes d'évaluation de l'exposition. Nous avons retenu les odds ratio estimés pour les expositions confirmées après avis d'un hygiéniste quelle que soit la tâche exposante.

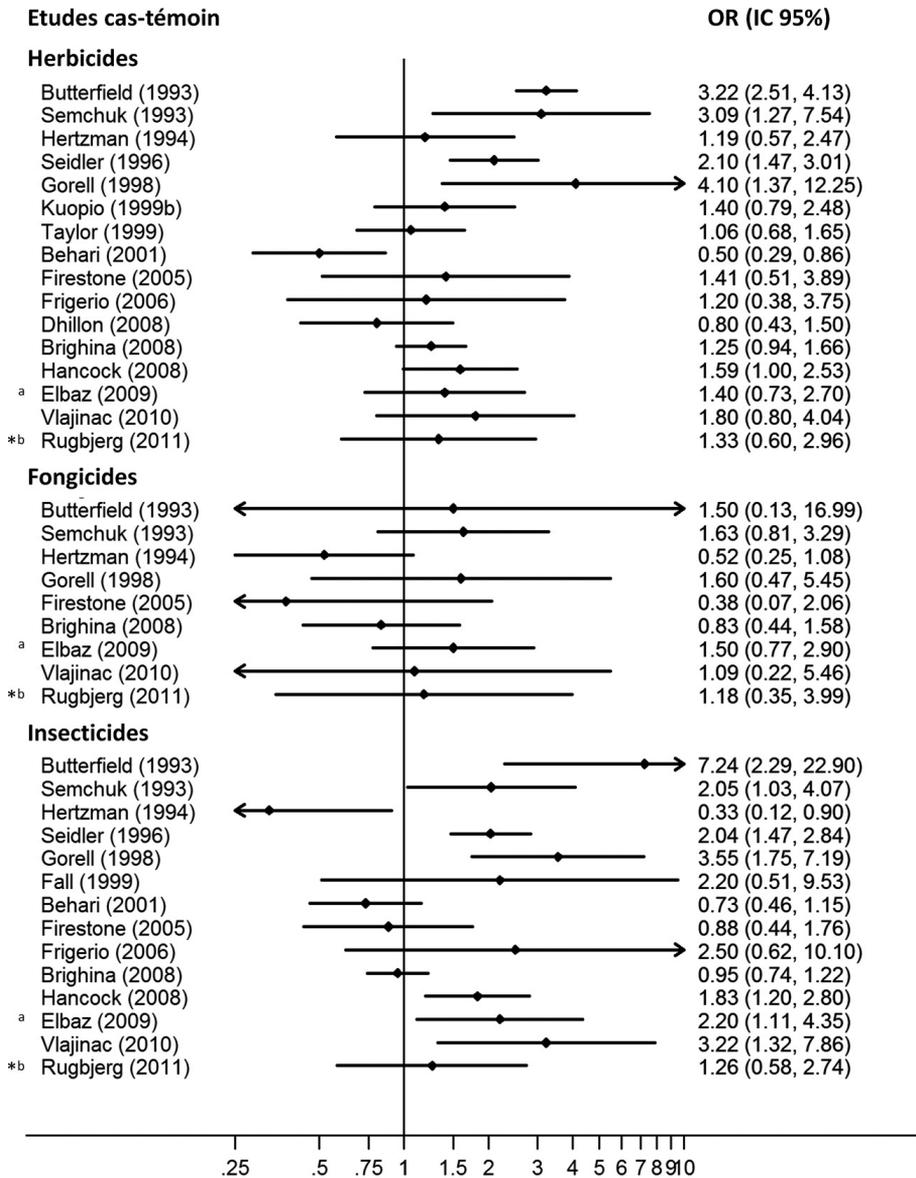


Figure 12.2 : Odds ratio (études cas-témoins) mesurant l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux herbicides, insecticides et fongicides

Les résultats statistiquement significatifs sont ceux pour lesquels l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1

* Études non incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012)

^a Chez les hommes ; ^b Cette étude présente des estimations des associations pour différentes méthodes d'évaluation de l'exposition. Nous avons retenu les *odds ratio* estimés pour les expositions confirmées après avis d'un hygiéniste quelle que soit la tâche exposante.