# Professional exposure to pesticides and Parkinson disease

Elbaz et al, Ann Neurol, 2009 : 66: 494-504

Etude cas-témoin (225 cas, 557 témoins), sélectionnés parmi adhérents MSA, avec analyse détaillée de l'exposition aux pesticides, en distinguant 29 familles chimiques différentes.

Les auteurs concluent à une association positive entre exposition aux pesticides en général et Parkinson (OR= 1,8, CI 95% = 1,1/3,1), avec effet dose. Association plus nette encore pour les insecticides, en particulier les organo-chlorés (OR= 2,4, CI 95% = 1,2/5,0),

## Rappel du contexte :

Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont déjà montré que la MP a une prévalence plus élevée chez les agriculteurs que dans la moyenne de la population. Ce point peut désormais être considéré comme acquis, il faut maintenant identifier ses causes. Plusieurs hypothèses (qui ne s'excluent pas mutuellement) peuvent être envisagées a priori :

- Hypothèse 1: l'exposition aux pesticides. C'est bien sûr une hypothèse prioritaire, puisque les agriculteurs sont la catégorie socio-professionnelle (CSP) la plus exposée, et que de nombreux pesticides, en particulier insecticides, ont un mode d'action neurotoxique.
- Hypothèse 2 : une cause environnementale non identifiée, liée à la profession d'agriculteur, mais autre que l'exposition aux pesticides.
- Hypothèse 3 : une cause génétique. LA MP est connue pour avoir une composante génétique (en particulier pour les cas précoces). Des études américaines ont montré que sa prévalence est plus élevée aux USA chez les populations d'origine européenne. Comme les agriculteurs des pays développés ont généralement des origines géographiques moins diversifiées que les populations urbaines des mêmes pays, cela pourrait entrainer un risque génétique plus élevé
- Hypothèse 4: un biais statistique lié à la différence de morbidité entre les agriculteurs et le reste de la population. Les agriculteurs sont connus pour avoir une espérance de vie plus élevée que la moyenne, ce qui les expose davantage aux pathologies liées à l'âge comme la MP. Par ailleurs, les études épidémiologiques déjà citées ont montré qu'ils ont une prévalence nettement plus faible que les populations urbaines pour plusieurs pathologies très répandues (cancers du tube digestif et des voies respiratoires par exemple). Cela entraine mécaniquement une augmentation apparente de la prévalence des autres maladies, dans une proportion difficile à chiffrer faute de modèle adapté.

### Le protocole

Cette étude représente un travail considérable de par la taille de la population détaillée et l'enquête très détaillée sur l'exposition aux pesticides. Comme la population étudiée comprend à la fois des affiliés MSA non agriculteurs, des agriculteurs non utilisateurs de pesticides et des agriculteurs utilisateurs de pesticides, elle devrait logiquement permettre d'isoler l'effet « pesticide » d'un éventuel effet « agriculteur » non lié aux pesticides (hypothèse 2). De plus, les enquêteurs ont également collecté des informations permettant de contrôler l'effet éventuel d'autres biais :

- La fréquence de cas familiaux de Parkinson, indice de risque génétique (hypothèse 3)
- La tabagie, pouvant causant un biais en défaveur des agriculteurs (elle est associée à un risque réduit de Parkinson, or les agriculteurs fument moins que la population générale)
- La consommation d'eau de puits, incriminées par certaines études sur la MP

Le protocole expérimental est donc excellent, et aurait dû permettre d'infirmer ou confirmer la plupart des hypothèses envisagées pour expliquer la surréprésentation de la MP chez les agriculteurs.

Le seul défaut notable du protocole d'étude (mais il aurait pu être corrigé facilement) est la possibilité d'un biais dans le recrutement des deux populations étudiées, qui ont été sélectionnées non pas dans la totalité des fichiers MSA des régions enquêtées, mais seulement parmi les personnes ayant fait une demande de remboursement de soin pendant une période de deux ans. Ce mode de recrutement élimine donc de la population témoin les personnes n'ayant demandé aucun soin pendant cette période, qui pourtant sont a priori en excellente santé. Mais surtout, il peut créer des biais si l'on compare des CSP ayant des comportements différenciés par rapport à l'offre de soins : une CSP qui aurait tendance à moins consulter que la moyenne pour des pathologies bénignes se trouverait ainsi sous-représentée dans la population témoin. Or il y a au moins deux raisons pour supposer que les agriculteurs puissent être dans ce cas :

- Ils habitent généralement dans des régions rurales à faible densité médicale
- étant le plus souvent des travailleurs indépendants, ils n'ont pas besoin d'obtenir des arrêts de maladie pour des maladies bénignes, contrairement à la population salariée de la MSA

Si cette hypothèse est juste, les agriculteurs risquent d'être sous-représentés dans la population témoin. Ce biais n'existe pas pour la population atteinte, car la MP est une maladie assez invalidante pour obliger ses victimes à consulter régulièrement, quels que soient leur statut professionnel et leur éloignement par rapport au médecin traitant. En conséquence, on risque d'augmenter artificiellement l'OR des agriculteurs.

En toute rigueur, il faudrait pour contrôler ce biais vérifier la proportion des agriculteurs affiliés à la MSA n'ayant pas demandé aucun remboursement pendant le période de recrutement, et la comparer à celle des non-agriculteurs. Cette information est probablement difficile à acquérir, à défaut, il aurait fallu vérifier au moins la fréquence moyenne des remboursements chez les agriculteurs et les non-agriculteurs, données qui doit être plus facile à calculer.

# Interprétation et présentation des résultats

Le contraste est très frappant entre la qualité du protocole d'enquête et la médiocrité de l'interprétation des résultats. On a vu que l'enquête réalisée aurait dû permettre une comparaison fiable entre le risque MP chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides et les utilisateurs. Très curieusement, la présentation des résultats ne permet pas faire cette comparaison. Les Odds Ratios (OR) présentés sont toujours rapportés à l'ensemble de la population étudiée, qui comprend des affiliés MSA non agriculteurs, dont on peut supposer d'après le postulat de base qu'ils ont un risque de MP réduit par rapport à celui des agriculteurs. Le résultat de l'analyse globale (tableau 1) revient donc seulement à broder sur le fait, déjà connu que la MP, est plus fréquente chez les agriculteurs.

De plus, ce tableau 1 montre un résultat particulièrement troublant, qui, exposé sans commentaire, tend à contredire toute la suite de l'étude: on y voit que les agriculteurs en général (« Ever farming », soit 580 personnes) ont un OR aussi élevé (1,9) que les utilisateurs professionnels de pesticides (332 individus, avec un OR de 1,8). Cela laisse donc supposer que les agriculteurs non utilisateurs de pesticides (qui sont au moins 248, c'est à-dire en nombre suffisant pour étudier leur cas) ont un risque MP aussi élevé que les utilisateurs professionnels de pesticides. Cette question n'est abordée nulle part dans la discussion des résultats.

Dans la suite, les auteurs montrent par ailleurs que des OR encore plus élevés sont associés à l'exposition à des familles chimiques précises, en particulier celle des insecticides organo-chlorés. Cette famille chimique ayant été retirée du marché français pendant les années 90, cela amène deux questions :

- Une fraction croissante des agriculteurs d'aujourd'hui n'a jamais utilisé cette famille chimique. D'un point de vue de santé publique, il serait donc important de connaître l'OR des agriculteurs exposés aux pesticides, mais pas aux organo-chlorés. Cela risque d'amener d'ailleurs à des résultats paradoxaux : comme les utilisateurs de pesticides semblent avoir le même OR (1,8) que les agriculteurs non utilisateurs de pesticides (1,9), et que les utilisateurs d'organochlorés ont par contre un OR beaucoup plus élevé, il est très probable que les utilisateurs de pesticides n'ayant jamais utilisé d'organochlorés ont un OR plus faible que les agriculteurs non utilisateurs de pesticides. Ceci explique peut être que ce résultat n'ait pas été publié!
- Une forte exposition à ces produits est forcément corrélée à un âge plus élevé que la moyenne. La série de graphiques de la figure 3 serait donc plus concluante si elle était comparée à des courbes similaires, réalisées sur la population agricole non utilisatrice de pesticides, avec en abscisse la période de travail agricole (au lieu de la période d'exposition aux pesticides).

Autre curiosité, le tableau 3 montre que la famille chimique la plus liée à la MP, et de loin, est celle des herbicides nitriles. Ce résultat aurait normalement dû être le plus inquiétant, car les OR de cette famille chimique sont plus de 2 fois plus élevés que ceux associés aux organo-chlorés, et ces herbicides sont encore largement employés, contrairement aux OC. Mais les auteurs n'approfondissent pas ce résultat.

Les aspects génétiques sont également traités de façon très étrange : les auteurs indiquent uniquement, dans le tableau 1, que les cas familiaux de MP sont plus fréquents dans le groupe MP que dans le groupe témoin. Cela ne fait que confirmer l'existence unanimement reconnue d'une composante génétique dans le risque MP. Vu le but de l'étude, le résultat intéressant aurait été de vérifier si les cas familiaux sont plus fréquents chez les agriculteurs que les non-agriculteurs. Mais ce résultat n'est présenté nulle part.

Finalement, les seules hypothèses autres que les pesticides, traitées correctement par les auteurs, sont les effets éventuels du tabagisme et de la consommation d'eau de puits, tous deux écartés.

#### Conclusion

Cet article présente une discordance très forte entre :

- l'écriture du protocole d'enquête, qui laissait présager d'un traitement objectif des causes possible de la MP chez les agriculteurs
- et le traitement des résultats, qui occulte la plupart des hypothèses alternatives aux pesticides

Cette incohérence laisse penser que les résultats complets de l'étude n'ont pas donné les résultats attendus par les auteurs. Ceux-ci n'ont pas cherché à évaluer les effets éventuels :

- d'un facteur environnemental autre que les pesticides, qui serait associé au métier d'agriculteur
- d'un biais génétique
- d'un biais lié au mode de recrutement de la population témoin.

alors que la quantité et la qualité des données recueillies aurait normalement permis de lever la plupart de ces doutes.

Cette impression est d'autant plus forte qu'un résultat majeur (l'OR des agriculteurs en général, qui est identique à celui des utilisateurs de pesticides) est totalement occulté.

### **Actions possibles:**

Demander aux auteurs d'indiquer :

- Pour le biais potentiel de recrutement :
  - o la fréquence comparée des demandes de remboursement MSA chez les agriculteurs d'une part, et chez les affiliés MSA non agriculteurs d'autre part ? (si les auteurs ne coopèrent pas, ce résultat pourrait être demandé en direct à la MSA)

- Pour le biais génétique éventuel :
  - o les proportions respectives des cas familiaux de MP chez les agriculteurs et non agriculteurs
- Pour isoler l'effet « agriculteur » de l'effet « pesticide »
  - o l'OR des agriculteurs utilisateurs de pesticides, comparés aux agriculteurs non utilisateurs de pesticides
  - o l'OR des agriculteurs non utilisateurs de pesticides, par rapport aux non-agriculteurs non utilisateurs de pesticides
- Pour faire des comparaisons à âge égal, dans le cas des organo-chlorés :
  - Les courbes équivalentes aux figures 3 a et b, pour les agriculteurs non utilisateurs de pesticides, en remplaçant en abscisse la période d'exposition des pesticides par la période d'activité professionnelle agricole ?
- Pour le fun (les résultats ont de bonnes chances d'être amusant...) :
  - o l'OR des agriculteurs utilisateurs de pesticides, mais n'ayant jamais utilisé d'organochlorés, par rapport aux agriculteurs non utilisateurs de pesticides ?

Philippe STOOP

Mél: philippe.stoop(a)wanadoo.fr