



HAL
open science

Prévalence et facteurs de risque professionnels de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole

Frédéric Moisan

► **To cite this version:**

Frédéric Moisan. Prévalence et facteurs de risque professionnels de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA11T083 . tel-00703143

HAL Id: tel-00703143

<https://theses.hal.science/tel-00703143>

Submitted on 1 Jun 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS XI
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD
École Doctorale de Santé Publique (ED 420)

Année 2011

N° attribué par la bibliothèque

||_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI

Discipline : Épidémiologie et Intervention en Santé Publique

présentée et soutenue publiquement par

Frédéric MOISAN

le 25/11/2011

**Prévalence et facteurs de risque professionnels de la maladie de Parkinson
parmi les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole.**

Directeur de thèse : Dr Alexis ELBAZ

Composition du jury :

Madame Jacqueline CLAVEL

Présidente

Madame Sylvaine CORDIER

Rapporteur

Monsieur Gérard LASFARGUES

Rapporteur

Madame Pascale TUBERT-BITTER

Examineur

Monsieur Walter ROCCA

Examineur

Monsieur Alexis ELBAZ

Directeur de thèse

« Aussi longtemps que chaque médecin n'avait pas eu connaissance de plus de deux ou trois cas, personne n'avait pensé à bouger. Mais, en somme, il suffit que quelqu'un songeât à faire l'addition. »

Albert Camus – La peste

REMERCIEMENTS

Avant de présenter mon travail de thèse, j'aimerais prendre le temps de remercier toutes les personnes qui m'ont aidé directement ou indirectement à mener à bien ce projet.

Tout d'abord, je remercie M. Alexis Elbaz qui en tant que directeur de thèse m'a encadré au cours de ces quatre années. Je le remercie de m'avoir apporté une formation riche et précise, de m'avoir laissé un espace pour faire mûrir mes réflexions et d'avoir été présent et aidant face aux difficultés. Je le remercie pour ce qu'il m'a transmis.

Je remercie M. Christophe Tzourio, directeur de l'unité 708 de l'Inserm, pour son accueil dans l'unité.

Je remercie la présidente du jury (Mme Jacqueline Clavel), les rapporteurs (Mme Sylvaine Cordier et M. Gérard Lasfargues) et les examinateurs (Mme Pascale Tubert-Bitter et M. Walter Rocca) d'avoir accepté de juger mon travail et de s'être montrés disponibles.

Je remercie les différentes personnes qui ont participé à la mise en place et à la réalisation de l'étude Partage :

- Les membres du comité de pilotage : M. Jean-Luc Dupupet, M. Omar Tarsissi, M. Jean-Louis Mazurie, Mme Joëlle Févotte, M. Marcel Goldberg, Mme Ellen Imbernon, Mme Marie Vidailhet
- Les enquêtrices : Mme Estelle Seguin, Mme Viviane Palleau, Mme Frédérique Pelerin, Mme Sophie Sinibaldi, Mme Véronique Dumay ;
- Les neurologues : Mme Irina Balaboi, Mme Isabelle Benatru, Mme Elsa Krim, Mme Danièle Ranoux, M. Julien Dumurgier ;
- Les personnes en charge des requêtes à la Mutualité Sociale Agricole ;
- Mme Aïcha Soumaré, M. Yann Hamon et Mme Virginie Viaggio pour la coordination et la logistique ;
- Mme Laurène Delabre et M. Johan Spinosi pour leur expertise dans la relecture des dossiers ;
- Et bien sûr les participants de l'étude.

Je remercie le Ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur, ainsi que les personnes ayant réalisé des dons à la Fondation pour la Recherche Médicale de m'avoir financé.

Je remercie Mme Véronique Gourlet pour son travail sur les consommations de médicaments et la définition des orientations technico-économiques.

Je remercie M. Basile Chaix et Mme Chantal Guihenneuc-Jouyaux pour leurs précieux conseils dans les analyses spatiales.

Je remercie les membres et ex-membres de l'unité 708 : Dominique, Virginie, Véronique, Marion, Aïcha, Audrey, Ismaïl, Cécilia, Shajahal, Ophélie, Carole, Claire et Chahinez. Plus particulièrement, je remercie Julien et Claudia pour avoir partagé mon bureau et entendu mes « talents » de chanteur.

Je remercie le groupe dynamique du M2 de santé publique dont les contacts encore réguliers permettent d'échanger nos différentes expériences ; merci à Delphine, Alexandra, Julie, Cédric, Etienne, Aurélie, Florence et Pénélope.

Bien sûr, je remercie Jérémy, notamment pour ses approvisionnements réguliers en profiteroles.

Je remercie Alexandre, Antonin, Anthony, FP, Sébastien, Nam, Matthieu et Edouard, car après une semaine très chargée, dont les fréquences ont augmenté à l'approche de la date de soutenance, les vendredis soir étaient salutaires.

Je remercie Rozenn pour m'avoir démontré qu'on peut réaliser une thèse en trois ans, je remercie Aline pour m'avoir témoigné que les choses auraient pu être plus difficiles. Je remercie Cécile pour m'avoir montré qu'un manuscrit de thèse pouvait être plus épais que le bottin parisien.

Je remercie Aurélie, Amandine, Anne-Laure, Hafida, Stéphanie et Thomas pour leur amitié.

Je remercie Paméla, car après tout, Julien l'Apostat aurait pu lui aussi aimer les statistiques.

Je remercie tout particulièrement Clémence et Aintzané car la compagnie d'esprits différents apporte, par diffusion, un regard différent.

Enfin, je remercie les membres de « la meute » qui, je pense, ressentiront, à juste titre, une part de fierté dans le travail que j'ai réalisé et le chemin que j'ai parcouru.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES CARTES.....	14
LISTE DES ANNEXES	15
RÉSUMÉ	17
PRODUCTION SCIENTIFIQUE.....	18
ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS	20
1. INTRODUCTION.....	21
1.1. La maladie de Parkinson.....	23
1.1.1. Définition clinique.....	23
1.1.2. Mécanismes biologiques	23
1.1.3. Diagnostic.....	24
1.1.4. Histoire naturelle	24
1.1.5. Traitement antiparkinsonien.....	26
1.1.5.1. Traitement médical symptomatique	26
1.1.5.2. Traitement neuroprotecteur	27
1.1.5.3. Traitement chirurgical	27
1.1.5.4. Prise en charge.....	28
1.2. Epidémiologie de la maladie de Parkinson.....	29
1.2.1. Aspects méthodologiques.....	29
1.2.1.1. Diagnostic et identification des patients.....	29
1.2.1.2. Evaluation des expositions	30
1.2.2. Epidémiologie descriptive.....	31
1.2.3. Facteurs de risque ou protecteurs de la maladie de Parkinson.....	33
1.2.3.1. Maladie de Parkinson : une maladie multifactorielle	33
1.2.3.2. Exposition aux pesticides	36
1.2.3.2.1. Déterminants des niveaux d'exposition aux pesticides	36
1.2.3.2.2. Méthodes d'évaluation des expositions	38
1.2.3.2.3. Etudes écologiques	40
1.2.3.2.4. Etudes cas-témoins	40
1.2.3.2.5. Etudes de cohorte.....	42
1.2.3.2.6. Exposition non-professionnelle	44
1.2.3.2.7. Etudes toxicologiques	45
1.2.3.3. Autres variables agricoles.....	46

1.2.3.4. Autres facteurs environnementaux.....	48
1.2.3.4.1. Tabagisme.....	48
1.2.3.4.2. Consommation de café	49
2. OBJECTIFS.....	51
3. ETUDE PARTAGE.....	55
3.1. La Mutualité Sociale Agricole	57
3.2. Objectifs généraux	57
3.3. Bases de données médico-administratives de la MSA	59
4. DEVELOPPEMENT DES MODELES PREDICTIFS	61
4.1. Matériels et méthodes.....	63
4.1.1. Validation du diagnostic de maladie de Parkinson	63
4.1.2. Définition des prédicteurs	64
4.1.3. Démarche pour développer les modèles prédictifs	67
4.1.3.1. Inspection des données.....	68
4.1.3.2. Codage des prédicteurs et spécification du modèle.....	68
4.1.3.3. Estimation des coefficients du modèle.....	69
4.1.3.4. Evaluation des performances du modèle.....	69
4.1.3.5. Validation interne du modèle	71
4.1.4. Description des différents modèles prédictifs	71
4.2. Résultats.....	73
4.2.1. Inclusion des participants.....	73
4.2.2. Caractéristiques des participants	75
4.2.3. Modèles prédictifs.....	79
4.2.1. Performances des modèles prédictifs	81
4.2.2. Description des faux-négatifs et des faux-positifs	85
4.2.3. Influence de la durée	85
4.3. Discussion	86
4.3.1. Facteurs influençant les performances du modèle prédictif.....	86
4.3.2. Erreurs de classement.....	87
4.3.3. Estimation de la prévalence de la MP à partir du modèle prédictif	88
4.3.4. Autres applications possibles des modèles prédictifs	89
4.3.5. Limites des modèles prédictifs.....	90

5. ETUDE DE PREVALENCE	93
5.1. Matériels et méthodes	95
5.1.1. Population d'étude.....	95
5.1.2. Définition des cas	95
5.1.3. Calcul de la prévalence.....	95
5.1.4. Description spatiale de la prévalence	96
5.1.4.1. Echelle géographique	96
5.1.4.2. Cartographie de la prévalence	96
5.1.4.3. Auto-corrélation spatiale	96
5.1.4.4. Recherche de clusters	96
5.1.5. Etude de la relation entre la prévalence de maladie de Parkinson et les caractéristiques agricoles.....	97
5.1.5.1. Définitions des variables agricoles	97
5.1.5.2. Analyses statistiques.....	98
5.1.5.3. Analyses de sensibilité.....	100
5.2. Résultats	103
5.2.1. Description de la population.....	103
5.2.2. Comparaison des cas et des affiliés.....	103
5.2.3. Prévalence de la maladie de Parkinson	105
5.2.1. Distribution spatiale de la prévalence de la maladie de Parkinson	107
5.2.1. Prévalence de la maladie de Parkinson et caractéristiques agricoles	111
5.2.1.1. Analyses de sensibilité.....	115
5.3. Discussion.....	117
5.3.1. Distribution spatiale de la prévalence de la maladie de Parkinson	117
5.3.1.1. Choix de l'unité spatiale de référence	117
5.3.1.2. Interprétation du cluster identifié	117
5.3.1.3. Limites	118
5.3.2. Prévalence de la maladie de Parkinson et environnement agricole.....	118
5.3.2.1. Utilisation de pesticides dans les vergers et cultures permanentes	118
5.3.2.2. Erreur de mesure liée à l'exposition	119
5.3.2.3. Erreur de classement de la maladie	121
5.3.2.4. Facteurs de confusion	121
5.3.2.5. Autres biais potentiels	121
5.3.2.6. Forces.....	122

6. ETUDE CAS-TEMOINS.....	123
6.1. Matériels et méthodes.....	125
6.1.1. Cas.....	125
6.1.2. Sous-types cliniques de la maladie de Parkinson.....	125
6.1.3. Témoins.....	125
6.1.4. Recueil des données	126
6.1.5. Définition des variables d'exposition aux pesticides	127
6.1.6. Classification des exploitations.....	128
6.1.7. Autres variables.....	129
6.1.8. Analyses statistiques	129
6.2. Résultats.....	133
6.2.1. Inclusion des cas	133
6.2.2. Inclusion des témoins.....	135
6.2.3. Caractéristiques des participants	135
6.2.1. Exposition professionnelle aux pesticides	137
6.2.1.1. Comparaison des expositions aux pesticides chez les cas et témoins	138
6.2.1. Comparaison des environnements agricoles	143
6.2.2. Analyses de sensibilité : temps de latence variable	145
6.2.3. Analyses par sous-type clinique.....	147
6.3. Discussion	151
6.3.1. Rôle du type d'exposition	151
6.3.2. Définition du groupe de référence	152
6.3.3. Différences entre l'étude de prévalence et l'étude cas-témoins.....	153
6.3.4. Effet des pesticides suivant les sous-types cliniques	153
6.3.5. Erreur de mesure liée à l'exposition	154
6.3.6. Prise en compte des facteurs de confusion.....	154
6.3.7. Forces et limites de l'étude cas-témoins	155
7. SYNTHÈSE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION.....	157
7.1. Synthèse des principaux résultats	159
7.2. Perspectives	160
7.3. Conclusion	161
REFERENCES	162
8. ANNEXES	182

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Médicaments antiparkinsoniens disponibles en France en 2007^a.

Tableau 2 : Classement par un groupe d'experts des expositions environnementales associées à la MP suivant les niveaux de preuve de l'*Institute of Medicine* (adapté de Bronstein et al. 2009⁶⁶).

Tableau 3 : Equivalent de dose de lévodopa (EDL) des médicaments antiparkinsoniens disponibles en France en 2007.

Tableau 4 : Caractéristiques des participants de l'échantillon utilisé pour développer les modèles prédictifs.

Tableau 5 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens consommés pendant un an.

Tableau 6 : Performances du modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

Tableau 7 : Diagnostics des vrais négatifs^a et des faux positifs^a d'après le modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

Tableau 8 : Liste des orientations technico-économiques des exploitations.

Tableau 9 : Caractéristiques des affiliés au 1^{er} juin 2007 avec et sans la maladie de Parkinson en utilisant le modèle prédictif doses cumulées.

Tableau 10 : Fréquence des 16 orientations technico-économiques en 1988 dans les cinq départements de l'étude.

Tableau 11 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson au 1^{er} juin 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les cinq départements de l'étude en utilisant le modèle prédictif doses cumulées pour définir les cas.

Tableau 12 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson au 1^{er} juin 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les cinq départements de l'étude : modèles multivariés.

Tableau 13 : Caractéristiques des participants à l'étude cas-témoins.

Tableau 14 : Caractéristiques de l'exposition professionnelle aux pesticides.

Tableau 15 : Association entre l'exposition professionnelle aux pesticides (tous types confondus) et la maladie de Parkinson chez les hommes agriculteurs.

Tableau 16 : Association entre l'exposition professionnelle à différents types de pesticides et la maladie de Parkinson chez les hommes agriculteurs^a.

Tableau 17 : Répartition des agriculteurs et des applications de pesticides en fonction des orientations technico-économiques (OTEX).

Tableau 18 : Association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson suivant les orientations technico-économiques des exploitations (OTEX).

Tableau 19 : Association entre la maladie de Parkinson et le nombre moyen d'applications de fongicides ou d'insecticides par an pour différentes périodes de latence.

Tableau 20 : Caractéristiques des sous-types cliniques de maladie de Parkinson.

Tableau 21 : Association entre les sous-types de maladie de Parkinson et le nombre moyen d'applications par an chez les hommes agriculteurs^a.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de la MP par âge et par sexe en France.

Figure 2 : Structure d'âge par sexe de la population de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) dans les cinq départements de l'étude et de l'ensemble de la population française majeure (hommes en gris clair et femmes en gris foncé).

Figure 3 : Démarche pour développer les modèles prédictifs.

Figure 4 : Inclusion des participants pour le développement des modèles prédictifs.

Figure 5 : Courbe ROC (A) et boîtes à moustaches des probabilités prédites (B) par le modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

Figure 6 : Courbe de calibration du modèle prédictif de maladie de Parkinson développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

Figure 7 : Pyramides des âges des affiliés à la Mutualité Sociale Agricole au 1^{er} juin 2007 en Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne et Mayenne.

Figure 8 : Prévalence de la maladie de Parkinson estimée au 1^{er} juin 2007 à partir du modèle prédictif doses cumulées.

Figure 9 : Corrélogramme des taux de prévalence standardisés (SPR) non-lissés de maladie de Parkinson par canton au 1er juin 2007 en Charente-Maritime (A), Côte-d'Or (B), Gironde (C), Haute-Vienne (D), Mayenne (E).

Figure 10 : Calcul des différents indicateurs d'expositions aux pesticides.

Figure 11 : Identification et inclusion des cas dans l'étude cas-témoins.

LISTE DES CARTES

Carte 1 : Occupation des sols des cinq départements de l'étude PARTAGE en 2006 (données CORINE Land Cover).

Carte 2 : Taux de prévalence standardisé (SPR) bruts et lissés de maladie de Parkinson par canton au 1er juin 2007 en Charente-Maritime (A), Côte-d'Or (B), Gironde (C), Haute-Vienne (D), Mayenne (E).

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Définition des doses moyennes journalières pour chaque classe de médicaments antiparkinsoniens.

Annexe 2 : Définition de la proportion de temps traité avec un antiparkinsonien.

Annexe 3 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson développé à partir des remboursements de médicaments antiparkinsoniens pendant un an et codés comme des variables binaires.

Annexe 4 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir des prescriptions de médicaments antiparkinsoniens reçues pendant un an.

Annexe 5 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir du nombre de boîtes de médicaments antiparkinsoniens reçues pendant un an.

Annexe 6 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir des doses moyennes journalières de médicaments antiparkinsoniens reçues pendant un an.

Annexe 7 : Performances des modèles développés à partir des variables binaires ou d'autres variables quantitatives pour caractériser la consommation de médicaments antiparkinsoniens.

Annexe 8 : Sensibilité et spécificité du modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens suivant le seuil utilisé pour appliquer le modèle parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

Annexe 9 : Capacité de discrimination de chaque médicament antiparkinsonien (variable binaire) parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

Annexe 10 : Performances de différents modèles prédictifs développés à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens pour différentes durées de suivi.

Annexe 11 : Exemple de classification d'une exploitation agricole selon les orientations technico-économiques des exploitations.

Annexe 12 : Location du cluster identifié en Charente-Maritime.

Annexe 13 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Charente-Maritime en 1988 (échelle : 1 cm = 34 km).

Annexe 14 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Côte-d'Or en 1988 (échelle : 1 cm = 30 km).

Annexe 15 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Gironde en 1988 (échelle : 1 cm = 37 km).

Annexe 16 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Haute-Vienne en 1988 (échelle : 1 cm = 26 km).

Annexe 17 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Mayenne en 1988 (échelle : 1 cm = 24 km).

Annexe 18 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les 5 départements de l'étude (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) chez les hommes.

Annexe 19 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les 5 départements de l'étude (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) chez les femmes.

Annexe 20 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes par canton en fonction du seuil d'application du modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

Annexe 21 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les 5 départements de l'étude (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) en utilisant la consommation de lévodopa et l'affection longue durée pour définir les cas.

Annexe 22 : Caractéristiques des hommes participant à l'étude cas-témoin (n = 577).

Annexe 23 : Caractéristiques des femmes participant à l'étude cas-témoin (n = 414).

Annexe 24 : Caractéristiques des participants (hommes et femmes) définis comme agriculteurs/agricultrices et non agriculteurs/non agricultrices.

Annexe 25 : Effectif des expositions parmi les hommes agriculteurs (n = 461).

Annexe 26 : Effectif du nombre du nombre d'applications par an parmi les hommes agriculteurs (n = 461) suivant les sous-types cliniques.

Annexe 27 : Articles originaux en rapport avec la thèse.

RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est l'une des principales pathologies neurodégénératives, mais il existe peu de données françaises sur sa fréquence. Des études antérieures suggèrent que l'exposition aux pesticides est un facteur de risque de maladie de Parkinson ; la population agricole représente donc une population particulièrement intéressante. Nous avons étudié l'intérêt d'une méthode utilisant les remboursements de médicaments antiparkinsoniens pour identifier les patients parkinsoniens parmi les affiliés de la Mutualité Sociale Agricole dans cinq départements en 2007 en développant, à partir de 1 114 consommateurs de médicaments antiparkinsoniens, un modèle prédictif dont nous avons estimé les performances (sensibilité = 92,5 %, spécificité = 86,4 %, statistique $c = 0,953$ %). A partir de ce modèle, nous estimons que la prévalence de la maladie de Parkinson dans les cinq départements est de 6,20 ‰ après 18 ans et de 2,76 ‰ après standardisation sur l'âge et le sexe (population française de 2007 comme référence). La prévalence est 1,3 fois plus élevée dans les cantons où la densité en exploitations spécialisées en vergers et autres cultures permanentes est la plus élevée ; ce type d'exploitation est caractérisé par une utilisation intensive de pesticides, notamment d'insecticides. Des informations détaillées sur l'utilisation professionnelle de pesticides ont été recueillies dans une étude cas-témoins (331 cas, 660 témoins). Nous observons une association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation intensive (nombre élevé d'applications par an) de fongicides et d'insecticides. Parmi les différents types d'exploitations, une association avec la maladie de Parkinson est uniquement retrouvée pour l'utilisation de pesticides dans les exploitations viticoles. Enfin, l'association avec l'exposition professionnelle aux pesticides semble plus marquée pour la présentation clinique de la maladie caractérisée par la présence d'un tremblement de repos.

Mots-clés : épidémiologie, maladie de Parkinson, pesticides, agriculture, modèles prédictifs, étude cas-témoins, environnement.

ABSTRACT

Parkinson's disease is one the main neurodegenerative diseases, but there are little French data on its frequency. Previous studies suggest that pesticide exposure is a risk factor for Parkinson's disease; the agricultural population is therefore particularly interesting. We studied the value of a method using antiparkinsonian drugs claims to identify Parkinson's disease patients among members of the *Mutuality Sociale Agricole* in five districts in 2007 by developing, based on 1,114 antiparkinsonian drugs users, a predictive model and estimating its performances (sensitivity = 92.5%, specificity = 86.4%, c -statistic = 0.953). Based on this model, we estimate that the prevalence of Parkinson's disease in the five districts is of 6.20 ‰ after 18 years and 2.76 ‰ after standardization on the age- and sex-distribution of the 2007 French population. The prevalence is 1.3 times higher in cantons where the density of farms specialized in orchards and other permanent crops is highest; this activity is characterized by intensive use of pesticides, especially insecticides. Detailed information on professional use of pesticides were collected in a case-control study (331 cases, 660 controls). We observed an association between Parkinson's disease and intensive use (high number of applications per year) of fungicides and insecticides. Among different types of farms, an association with Parkinson's disease is only found for pesticide use in vineyards. Finally, the association with occupational exposure to pesticides seems more pronounced for the clinical presentation of the disease characterized by the presence of resting tremor.

Keywords : epidemiology, Parkinson's disease, pesticides, agriculture, prediction model, case-control study, environment.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Articles originaux en rapport avec la thèse

Moisan F, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C, Elbaz A. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. Am. J. Epidemiol. 2011 ; 174 : 354-63.

Moisan F, Spinosi J, Dupupet JL, Delabre L, Mazurie JL, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C, Elbaz A. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. Mov. Disord. 2011 ; 26 : 271-9.

Article en préparation

Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C, Elbaz A. Risk of Parkinson's disease and agricultural pesticide exposure.

Rapports

Moisan F, Goldberg M, Imbernon E, Elbaz A. Maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole dans cinq départements : Modèle prédictif à partir des bases de remboursement de médicaments. INVS. 2011. Sous presse.

Articles de revue

Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. Environnement, risques & santé. 2011. Sous presse.

Elbaz A, Moisan F. Maladie de Parkinson : une maladie à forte composante environnementale ? Rev Neurol. 2010 ; 166 : 757-63.

Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. Current Opinion in Neurology. 2008 ; 21 : 454-60.

Chapitre d'ouvrage

Moisan F, Elbaz A. Parkinson's disease and environmental exposures. Chapitre 17, volume IV. Praeger Handbook of Environmental Health. 2011.

Communications affichées

Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C, Elbaz A. Risk of Parkinson's disease and agricultural pesticide exposure - 23rd Annual Conference of the International Society of Environmental Epidemiology – Barcelone. Environ. Health. Perspect. 2011 ; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.isee2011>.

Moisan F, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C, Elbaz A. Prediction Model of Parkinson's Disease Using Antiparkinsonian Drug Claims - 62nd American Academy of Neurology Annual Meeting - Toronto. Neurology. 2010 ; 74 suppl 2 : A53-4.

Moisan F, Dupupet JL, Delabre L, Mazurie JL, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C, Elbaz A. Prevalence of Parkinson's disease in five French districts and its relation with type of farming – 14th International congress of Parkinson's disease and movements disorders – Paris. Mov Disord. 2009 ; 28 suppl 1 : S128.

ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

2,4-D	Acide (dichloro-2,4 phénoxy) acétique
2,4-MCPA	Acide (chloro-4- méthyl-2 phénoxy) acétique
AHS	<i>Agricultural Health Study</i>
ALD	Affection longue durée
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CIP	Code identifiant de présentation
COMT	Catéchol-O-méthyl transférase
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DST	Département santé-travail
EDL	Équivalent de dose de lévodopa
EPI	Équipement de protection individuel
GAEC	Groupe agricole d'exploitation en commun
HCH	Hexachlorocyclohexane
IC	Intervalle de confiance
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INVS	Institut de veille sanitaire
MAO	Monoamine oxydase
MBS	Marge brute standard
MFP	<i>Multivariable fractional polynomial</i>
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>
MP	Maladie de Parkinson
MPP+	1-méthyle-4-phénylpyridinium
MPTP	1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine
MSA	Mutualité sociale agricole
OR	Odds ratio
ORL	Oto-rhino-laryngologiques
OTEX	Orientation technico-économique des exploitations agricoles
PCB	Polychlorobiphényles
PF	Polynômes fractionnaires
Q	Quartile
Réf.	Référence
SIG	Système d'information géographique
SJSR	Syndrome des jambes sans repos
SPR	Taux de prévalence standardisés
T	Tertile
UPDRS	<i>Unified Parkinson's disease rating scale</i>

1. INTRODUCTION

1.1. La maladie de Parkinson

1.1.1. Définition clinique

Décrite par James Parkinson en 1817, la maladie de Parkinson (MP) est une maladie chronique neurodégénérative. Les principaux symptômes de la maladie sont des symptômes moteurs : tremblement de repos, bradykinésie (lenteur du mouvement), hypertonie extrapyramidale (raideur), instabilité posturale. Les symptômes non moteurs sont également fréquents mais plus variables en fonction des patients et de la durée d'évolution : symptômes neuropsychiatriques (dépression, troubles cognitifs et démence, hallucinations), troubles du sommeil paradoxal, symptômes neurovégétatifs (troubles sphinctériens, hypotension orthostatique), symptômes gastro-intestinaux (constipation, hypersalivation), symptômes sensoriels (douleurs, anosmie).¹

La MP est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien. D'autres pathologies neurodégénératives, comme l'atrophie multisystématisée ou la paralysie supranucléaire progressive, sont également caractérisées par la présence d'un syndrome parkinsonien ; elles se distinguent de la MP par la présence de symptômes associés et la mauvaise réponse au traitement. Ces pathologies sont rares et leurs facteurs de risque ont été rarement étudiés. La prise de neuroleptiques représente une autre cause fréquente de syndrome parkinsonien et doit toujours être recherchée.

Bien que le terme « maladie de Parkinson » réfère à une seule maladie, une hétérogénéité clinique est souvent évoquée et pourrait être expliquée par des mécanismes physiopathologiques différents.² On distingue habituellement la MP à début précoce des formes à début plus tardif et les formes avec tremblement prédominant des formes à tremblement non prédominant (encore appelées avec instabilité posturale et troubles de la marche).²⁻⁶

1.1.2. Mécanismes biologiques

Les symptômes de la maladie résultent principalement de la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire entraînant une diminution du niveau de dopamine dans le striatum et une perturbation du contrôle de la motricité. Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la perte des neurones dopaminergiques ; les principaux sont, très sommairement, une diminution de l'activité du complexe I mitochondrial,⁷ le stress oxydant auquel les neurones dopaminergiques sont particulièrement

sensibles,^{8,9} un dysfonctionnement du protéasome¹⁰ et des mécanismes inflammatoires.¹¹ Dans les neurones restants, des inclusions neuronales intracytoplasmiques, ou corps de Lewy, riches en α -synucléine, sont observées et représentent l'une des principales caractéristiques anatomopathologiques de la MP.

1.1.3. Diagnostic

En dehors de l'examen anatomo-pathologique du cerveau, il n'existe actuellement aucun examen complémentaire permettant d'établir le diagnostic de MP avec certitude. Ce dernier est donc uniquement clinique et repose sur l'histoire médicale du patient et une évaluation neurologique détaillée. Des examens complémentaires, comme la résonance magnétique cérébrale ou un bilan du cuivre, peuvent être utilisés au cas par cas, le plus souvent pour éliminer d'autres causes de syndrome parkinsonien. Des méthodes d'imagerie sophistiquées, comme la tomographie par émission de positons ou la tomographie d'émission monophotonique, permettent de mettre en évidence la dénervation striatale mais ne permettent pas d'en identifier la cause.¹² De nombreuses recherches ont pour objectif d'identifier des biomarqueurs ; même si certains résultats semblent prometteurs, comme le dosage d'oligomères de l' α -synucléine dans le liquide cérébro-spinal,¹³ leur utilisation comme test diagnostique est débattue.¹⁴

1.1.4. Histoire naturelle

La MP est une maladie chronique d'évolution progressive. Au cours de l'évolution, les symptômes moteurs s'aggravent et sont responsables d'une perte d'autonomie ; différentes complications peuvent apparaître : déclin cognitif et démence, psychose et hallucinations, chutes.

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.^{15,16} Les principales caractéristiques cliniques associées à une plus grande mortalité incluent la sévérité des symptômes moteurs¹⁷ et la présence d'une démence.¹⁶ D'après certains auteurs, la progression de la maladie serait influencée par les caractéristiques cliniques des patients : les patients du sous-type clinique avec tremblement non prédominant présenteraient un déclin moteur plus rapide que les patients avec tremblement prédominant^{2,18} ; cette hétérogénéité pourrait traduire des mécanismes physiopathologiques différents.³

L'apparition des signes moteurs est précédée par une période pré-clinique. L'imagerie cérébrale par tomographie par émission de positons montre que les signes moteurs

n'apparaissent que lorsque la perte neuronale dopaminergique au niveau de la substance noire est déjà importante (~ 70 %) ¹⁹ ; elle débute entre trois et sept années avant l'apparition des signes moteurs. ²⁰ Des études de cohorte montrent également que certains symptômes pré-moteurs (anosmie, constipation, troubles du sommeil paradoxal) qui traduisent une atteinte d'autres structures (respectivement : bulbe olfactif, tube digestif, *locus coeruleus*) peuvent exister 20 ans avant l'apparition des signes moteurs. ^{20,21}

Tableau 1: Médicaments antiparkinsoniens disponibles en France en 2007^a.

Famille	Molécule	Principaux médicaments
Agonistes dopaminergiques	Pramipéxole	Sifrol
	Ropinirole	Requip
	Pergolide	Celance
	Apomorphine	Apokinon
	Bromocriptine	Parlodel
	Lisuride	Dopergine
Amantadine	Amantadine	Mantadix
Anticholinergiques	Trihexyphenidyl	Artane
	Bipéridène	Akineton
	Tropatépine	Lepticur
Inhibiteurs de la COMT	Entacapone	Comtan
	Tolcapone	Tasmar
Inhibiteurs de la MAO	Sélégiline	Sélégiline
Lévodopa	Lévodopa +/- Carbidopa / Bensérazide	Modopar, Sinemet
Piribédil	Piribédil	Trivastal

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; MAO, monoamine oxydase.

^aL'étude sur laquelle repose ce travail de thèse a été réalisée en 2007.

1.1.5. Traitement antiparkinsonien

1.1.5.1. Traitement médical symptomatique

Le traitement de la MP est avant tout médical et symptomatique. Il vise à améliorer les symptômes de la maladie, mais ne permet pas de ralentir son évolution. Des médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques peuvent être utilisés, souvent en association (Tableau 1). Aucun d'entre eux n'est spécifique de la MP et ils peuvent être utilisés pour traiter d'autres pathologies ; dans ce cas, la dose utilisée est généralement inférieure et les traitements sont prescrits moins régulièrement.^{22,23} L'ensemble des médicaments cités dans ce paragraphe sont regroupés sous le terme « médicaments antiparkinsoniens » et ne peuvent pas être obtenus sans prescription médicale en France.

La *lévodopa* est le traitement de référence car le plus efficace. Son utilisation prolongée s'accompagne d'un risque de complications motrices (dyskinésies, fluctuations) qui peuvent être très gênantes. La *lévodopa* peut, plus rarement, être utilisée pour traiter d'autres maladies, comme certaines formes rares de dystonie sensible à la *levodopa*. De plus, les autres syndromes parkinsoniens neurodégénératifs peuvent, parfois et pendant une période de temps limitée, être améliorés partiellement par la *levodopa*, ce qui explique que ce médicament est très souvent utilisé pour traiter ces pathologies puisqu'aucun autre traitement n'est efficace.

Les *inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase* (COMT) sont uniquement prescrits en association avec la *lévodopa* afin de prolonger la durée de son effet en inhibant sa transformation périphérique.

Les *agonistes dopaminergiques* sont une alternative intéressante à l'utilisation de la *lévodopa*. Ils ne sont pas indiqués en priorité après 70 ans car leurs effets secondaires sont plus fréquents après cet âge. En revanche, il existe un consensus pour utiliser ce type de traitement en priorité chez les patients les plus jeunes (avant 60 ans) afin de retarder la mise sous *lévodopa* et la survenue des complications motrices ; si son effet est insuffisant, on peut y associer de la *lévodopa*, mais à une dose plus faible que si elle avait été prescrite seule.²⁴ La dysrégulation dopaminergique est un effet secondaire relativement fréquent de cette classe de médicaments et nécessite d'être dépistée afin de diminuer la dose ou de changer de médicament. Plusieurs agonistes existent. Certains, comme le ropinirole ou le pramipexole, sont souvent utilisés dans la MP. Ces deux médicaments sont également utilisés pour traiter une autre pathologie, d'ailleurs plus fréquente que la MP, le syndrome des jambes sans repos (SJSR). Dans ce cas, la dose utilisée est plus faible que dans la maladie de Parkinson et prescrite généralement en une seule prise avant le coucher. D'autres agonistes sont plus

rarement utilisés dans la MP tandis qu'ils sont souvent utilisés dans d'autres indications : c'est par exemple le cas de la bromocriptine, principalement utilisée pour inhiber la lactation après la grossesse ou comme traitement de certaines tumeurs cérébrales associées à une hyperprolactinémie ; de même, le lisuride et la cabergoline sont rarement utilisés dans la MP. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique avec une courte demi-vie d'élimination qui est généralement injecté par voie sous-cutanée, en particulier chez des patients présentant des formes évoluées avec des complications motrices.

Le *piribédil* est un médicament faisant partie des agonistes dopaminergiques mais dont les modalités de prescription sont très différentes. Il a des indications variées : « vieillissement cérébral », artériopathie des membres inférieurs, pathologies ORL, manifestations ischémiques en ophtalmologie. Il peut être utilisé dans la MP mais à des doses plus élevées.

Les *anticholinergiques* peuvent être utilisés dans la MP, en particulier dans les formes avec un tremblement marqué, mais leur usage est limité en raison d'effets secondaires importants, en particulier cognitifs. Ils sont en revanche souvent utilisés pour corriger les effets secondaires des neuroleptiques chez les patients psychotiques.

L'*amantadine* est exceptionnellement utilisé de nos jours pour traiter la MP, sauf dans des cas particuliers (dyskinésies). Il est également prescrit dans d'autres indications comme la prophylaxie de la grippe ou le traitement de la fatigue dans la sclérose en plaques.

Au cours de l'évolution de la maladie, le traitement devient généralement plus compliqué, associant plusieurs classes thérapeutiques, et la dose de chaque médicament augmente en fonction de la sévérité des symptômes.

1.1.5.2. Traitement neuroprotecteur

Deux médicaments sont utilisés dans cette indication et leur usage est limité à la MP. La *sélégiline* a été le premier d'entre eux et son efficacité n'a pas été démontrée mais elle est toujours commercialisée. La *rasagiline* a récemment été commercialisée en France suite à un essai thérapeutique suggérant qu'à la dose d'un milligramme par jour ce traitement permettrait de ralentir l'évolution de la maladie²⁵ ; elle n'était pas disponible au moment de l'étude sur laquelle repose ce travail.

1.1.5.3. Traitement chirurgical

La *stimulation cérébrale profonde* est un traitement chirurgical de développement récent qui est principalement proposé à des patients jeunes chez qui le traitement médical est associé à

des complications motrices invalidantes et sans contre-indications à ce type de traitement. Elle est pratiquée dans un nombre limité de centres spécialisés et reste un traitement cher dont les indications sont limitées. Lorsqu'elle est pratiquée, le traitement symptomatique médicamenteux reste indispensable, quoiqu'à des doses généralement inférieures. Elle peut être pratiquée pour d'autres indications, comme la dystonie généralisée ou le tremblement essentiel.

1.1.5.4. Prise en charge

En France, la MP donne droit à une demande d'affection longue durée (ALD) (N°16). La prise en charge à 100 % des soins et prestations est demandée conjointement par le médecin et l'assuré et elle est soumise à l'avis du médecin conseil qui se base sur des critères médicaux définis réglementairement. Jusqu'en 2011, l'ALD était attribuée en cas de MP jugée « invalidante », ce qui expliquait une certaine hétérogénéité dans la demande et l'attribution de l'ALD en raison d'un critère subjectif ; depuis janvier 2011, toute MP 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 MP au sein du régime général, soit une prévalence de 1,45 pour 1 000.²⁶ Une prévalence plus élevée de 4,0 pour 1 000, avec 14 200 affiliés en ALD pour MP, était estimée en France métropolitaine au 31 décembre 2007 par la Mutualité Sociale Agricole (MSA)²⁷ ; cette prévalence plus élevée est expliquée, au moins en partie, par l'âge plus élevé de la population couverte par la MSA.

1.2. Épidémiologie de la maladie de Parkinson

1.2.1. Aspects méthodologiques

1.2.1.1. Diagnostic et identification des patients

Deux facteurs importants (méthodes diagnostiques et d'identification des patients) sont à prendre en compte pour interpréter les résultats des études épidémiologiques.

Compte tenu du caractère purement clinique du diagnostic de MP, il existe un risque d'erreur diagnostique. Comparé au diagnostic définitif obtenu lors de l'examen anatomopathologique des patients, le diagnostic établi par des neurologues montre malgré tout de bonnes performances (valeur prédictive positive = 90 %),²⁸ en particulier si le neurologue est spécialisé dans les mouvements anormaux (valeur prédictive positive = 98 %).²⁹ Différents critères diagnostiques ont été définis et ils peuvent avoir un impact sur les estimations de la fréquence de la MP en fonction de leur caractère plus ou moins strict.^{30,31} De plus, les études qui reposent sur un diagnostic déclaré de MP ou sur des codes issus de bases administratives sans validation ultérieure comportent un risque d'erreur de classement plus important.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour identifier les patients parkinsoniens comme les études en porte-à-porte,³² les bases de données administratives,³³ les certificats de décès,³⁴ les registres,³⁵ la consommation de médicaments antiparkinsoniens ou les services hospitaliers. Ces différentes méthodes peuvent avoir un impact important sur les résultats obtenus. Les études en porte-à-porte représentent la méthode de référence ; toutes les personnes d'une population donnée sont dépistées pour la MP, le plus souvent à l'aide d'un questionnaire, et les personnes dépistées positives sont examinées par un médecin dans un deuxième temps afin d'établir un diagnostic. Elles nécessitent donc un outil de dépistage sensible et simple à utiliser. Ces études ont l'avantage de permettre d'identifier des personnes qui ne sont pas diagnostiquées mais elles sont coûteuses et difficiles à mettre en œuvre. De plus, compte tenu de la fréquence de la MP, elles ne détectent habituellement qu'un petit nombre de patients. Une limite de ces études est liée au refus de participer qui peut entraîner un biais de sélection si la participation est associée à l'état de santé. Les certificats de décès sont peu sensibles puisque plusieurs études ont montré que la MP était mentionnée sur les certificats de décès dans environ la moitié des cas.^{36,37} 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.

Plusieurs études ont utilisé la consommation de médicaments antiparkinsoniens comme « traceur » de la MP pour estimer sa fréquence. Une des premières études, conduite dans les années 80, montrait que la lévodopa était le médicament qui permettait le mieux d'identifier les cas parkinsoniens à cette époque.³⁸ Par la suite, plusieurs études ont considéré uniquement la consommation ou les ventes de lévodopa pour estimer la prévalence de MP.³⁹⁻⁴³ Une étude a comparé le diagnostic établi à partir de la consommation de lévodopa avec celui de l'examen clinique. Elle montrait que la majorité des patients parkinsoniens recevaient de la lévodopa (sensibilité = 88 %), mais qu'un quart des consommateurs de lévodopa n'avaient pas la MP (valeur prédictive positive = 75 %).⁴³ Pour tenter d'améliorer la sensibilité, certaines études ont utilisé la consommation de sélégiline⁴⁴ ou d'autres antiparkinsoniens en plus de celle de lévodopa.⁴⁵⁻⁴⁸ Toutefois, ces définitions étaient associées à une valeur prédictive positive plus faible (60 %) par rapport à la seule consommation de lévodopa.⁴⁶ Des performances diagnostiques différentes sont d'ailleurs observées entre les différents médicaments antiparkinsoniens.⁴⁹

Une seule étude a développé un modèle prédictif incluant l'ensemble des médicaments antiparkinsoniens comme des variables indépendantes dans le modèle.⁵⁰ Cette étude montrait que cette approche permettait d'améliorer les performances diagnostiques avec une spécificité de 99,9 % et une valeur prédictive positive de 92,2 %. En revanche, la sensibilité était faible (66,2 %) dans cette étude en porte-à-porte car un tiers des cas parkinsoniens n'étaient pas traités.

1.2.1.2. Evaluation des expositions

Compte tenu de la fréquence relativement faible de la MP, la plupart des résultats ont d'abord été obtenus dans le cadre d'études cas-témoins ayant inclus des cas prévalents. Dans ces études, le recueil de données d'exposition a lieu chez des personnes âgées et de manière rétrospective ; les données recueillies, surtout pour les périodes anciennes, risquent d'être inexactes et d'inclure des valeurs manquantes. De plus, la MP peut être responsable d'un déclin cognitif chez certains sujets, en particulier ceux avec des formes plus avancées de la maladie, ce qui peut entraîner un biais de rappel différentiel.

Ce n'est que plus récemment que de grandes études de cohorte ont pu identifier un nombre suffisant de cas incidents de MP, avec les avantages habituels de ce type d'étude par rapport aux études cas-témoin. Toutefois, plusieurs 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. Dans ce contexte, il est également difficile d'avoir recours à des biomarqueurs d'exposition. D'une part, dans le cadre de l'exposition aux pesticides, les niveaux des pesticides dans le sang ne reflètent pas les niveaux antérieurs pour de très nombreuses molécules ; d'autre part, compte tenu de la longue durée de gestation évoquée pour la MP (cf. 1.1.4. Histoire naturelle), il est possible que les dosages réalisés à cet âge puissent déjà être affectés par la maladie (causalité inverse) et des études avec une longue période de suivi sont nécessaires.

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 ou évoluant par à coups au cours de la vie suggère qu'il est important d'évaluer les expositions sur de longues périodes et même « vie entière ».¹⁹ L'existence d'une période pré-symptomatique (cf. 1.1.4. Histoire naturelle) suggère que les expositions survenues 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.

1.2.2. Epidémiologie descriptive

Avec une incidence habituellement comprise entre 0,1 et 0,2 pour 1 000 personnes-années, la MP est la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer.⁵¹ Sa prévalence est généralement comprise entre 1,0 et 2,0 cas pour 1 000 personnes.⁵²

La fréquence de la maladie varie considérablement en fonction de l'âge. Elle est rare avant 50 ans, mais sa fréquence augmente fortement à partir de l'âge de 60 ans. Ainsi, après 60 ans, l'incidence est d'environ 3,5 pour 1 000 personnes-années et la prévalence est comprise entre 12,8 et 15,0 pour 1 000 personnes.⁵² En raison du vieillissement de la population dans de nombreux pays, des projections estiment que le nombre de personnes atteintes de MP aura doublé en 2030.⁵³

La MP est habituellement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio d'environ 1,5 hommes pour une femme.^{54,55} En tenant compte des différences d'espérance de vie entre les hommes et les femmes, le risque vie entière de MP a été estimé, aux Etats-Unis, comme étant de 2,0 % chez les hommes et de 1,3 % chez les femmes.⁵⁶ Cette

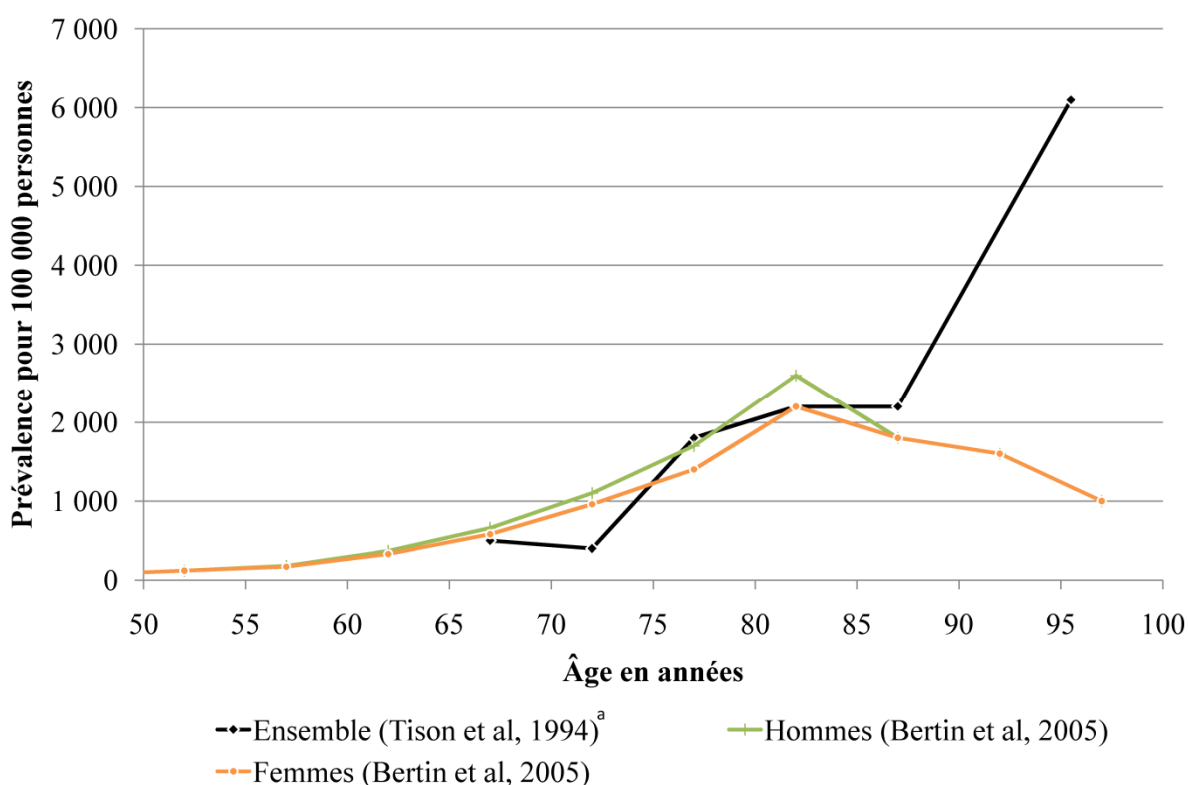
différence pourrait être due à certaines expositions professionnelles plus fréquentes chez les hommes, à l'effet neuroprotecteur des œstrogènes ou à un facteur génétique.

Des différences de prévalence et d'incidence de la MP ont été observées dans différents pays, mais elles sont souvent difficiles à interpréter en raison de différences méthodologiques entre les études. Une étude collaborative incluant cinq études européennes (Espagne, France, Hollande, Italie) ayant utilisé une méthodologie et des critères diagnostiques similaires n'a pas mis en évidence de différence de prévalence entre ces pays.⁵⁷ En revanche, une méta-analyse de six études retrouve une prévalence plus faible en Afrique qu'en Europe ou en Amérique du nord.⁵⁸ D'après une revue d'études menées en Asie, la prévalence de la MP serait légèrement plus faible en Asie par rapport aux pays occidentaux,⁵⁹ même si certaines études retrouvent des estimations similaires.³² Toutefois, il est difficile de savoir si ces différences sont dues à des facteurs environnementaux ou s'ils reflètent des différences entre les populations (espérance de vie) ou des différences d'ordre méthodologique (cf. 1.2.1. Aspects méthodologiques). Une étude en porte-à-porte a utilisé la même méthodologie pour estimer la prévalence de la MP dans le Mississippi (Etats-Unis) chez des Noirs américains et des Caucasiens et au Nigéria.⁶⁰ Cette étude ne retrouvait pas de différence importante entre les deux groupes ethniques du Mississippi, tandis que la prévalence était plus faible au Nigéria. Les auteurs interprétaient ces résultats comme étant en faveur du rôle de facteurs environnementaux dans la MP.

Peu d'études se sont intéressées aux tendances temporelles dans la fréquence de la MP. 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.⁶¹ Une étude réalisée dans le Minnesota a néanmoins montré la stabilité de l'incidence de la MP sur une courte période (1976-1990).⁶² Il semble donc que dans cette région du nord des Etats-Unis, aucun facteur de risque environnemental de la MP ne soit intervenu au cours de cette courte période. En revanche, dans une étude finlandaise l'incidence de la MP augmentait entre 1971 et 1992 chez les hommes.⁶³

Peu de données sur la fréquence de la MP sont disponibles en France (Figure 1). Une étude en population générale parmi des personnes âgées de 65 ans et plus en Gironde et en Dordogne estime, en 1994, une prévalence de 1 400 cas pour 100 000 personnes dans cette classe d'âge.⁶⁴ 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 MP de 1 250 cas pour 100 000 personnes.⁶⁵

Figure 1 : Prévalence de la MP par âge et par sexe en France.



^aLes prévalences par sexe ne sont pas présentées dans l'article.

1.2.3. Facteurs de risque ou protecteurs de la maladie de Parkinson

1.2.3.1. Maladie de Parkinson : une maladie multifactorielle

En dehors de formes familiales rares liées à des mutations de gènes majeurs, les causes de la MP sont inconnues. La MP est généralement considérée comme étant une maladie multifactorielle résultant dans la plupart des cas de l'effet de facteurs multiples, qu'ils soient génétiques ou environnementaux.⁶⁶

Les études de jumeaux retrouvent une concordance faible et similaire chez les jumeaux monozygotes (0-20 %) et dizygotes (5-12 %), même lorsque les jumeaux ont été suivis de manière longitudinale⁶⁷⁻⁶⁹ ; elles suggèrent que la composante génétique ne joue pas un rôle majeur dans la MP. Celle-ci semble toutefois plus importante parmi les patients diagnostiqués avant 50 ans, en raison d'une concordance de 100 % parmi des jumeaux monozygotes contre 17 % chez des jumeaux dizygotes.⁶⁷ De même, les études d'agrégation familiale montrent que le risque de MP chez les apparentés de patients parkinsoniens est plus élevé lorsque la maladie a débuté à un âge précoce.⁷⁰

A ce jour, 11 formes monogéniques de MP (cinq gènes dominants et six récessifs) associées à une transmission mendélienne de la maladie ont été identifiées.⁷¹ Elles ne concernent qu'une minorité de patients et ont souvent des caractéristiques particulières, notamment un âge de début précoce.^{71,72} En plus de ces formes mendéliennes, plusieurs gènes de susceptibilité ont été incriminés dans les formes sporadiques^{73,74} avec des odds ratio (OR) compris entre 0,75 et 3,36.⁷⁵

Parallèlement, de nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques apportent des résultats importants en faveur du rôle de l'environnement (Tableau 2).⁶⁶ Parmi les facteurs environnementaux étudiés, l'exposition professionnelle aux pesticides, le tabagisme et la consommation de café sont ceux pour lesquels les résultats des études épidémiologiques sont les plus cohérents.

Tableau 2 : Classement par un groupe d'experts des expositions environnementales associées à la MP suivant les niveaux de preuve de l'*Institute of Medicine* (adapté de Bronstein et al. 2009⁶⁶).

Catégorie	Définition	Expositions environnementales
Preuves suffisantes suggérant une association	Les données des études disponibles sont suffisantes pour conclure à l'existence d'une association. Plusieurs études retrouvent une association entre l'exposition et la maladie avec suffisamment de certitude pour exclure l'effet possible de biais ou de facteurs de confusion.	Tabagisme Consommation de café
Preuves limitées suggérant une association	Les données des études disponibles suggèrent une association entre l'exposition et la maladie mais le niveau de preuve est limité par l'incapacité d'exclure avec certitude l'effet possible de biais ou de facteur de confusion.	Apport alimentaire de produits laitiers chez les hommes Métiers agricoles Exposition aux pesticides
Preuves insuffisantes pour déterminer s'il existe une association	Les données des études disponibles sont en nombre insuffisant, de qualités limités ou inconsistantes pour permettre une conclusion sur l'association entre l'exposition et la maladie.	Apport alimentaire d'acides gras polyinsaturés Apport alimentaire d'acide urique Métaux lourds
Preuves limitées suggérant l'absence d'association	Les données des études disponibles sont suffisantes pour ne pas mettre en évidence une association entre l'exposition et la maladie, quelque soit les niveaux d'exposition. Une conclusion de non-association est nécessairement limitée aux conditions des études disponibles (niveau et durée d'exposition). La possibilité d'une très faible augmentation de risque après une exposition ne peut pas être exclue.	Métier de soudeur
Aucun consensus sur la catégorie d'association	L'ensemble du comité n'était pas d'accord sur une conclusion.	Vitamine E, vitamine C et caroténoïdes Apport alimentaire d'acides gras saturés

1.2.3.2. Exposition aux pesticides

L'hypothèse d'un lien entre la MP et l'exposition aux pesticides a été émise au début des années 80 suite à l'apparition 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).⁷⁶ Le MPTP est métabolisé en 1-méthyle-4-phenylpyridinium (MPP+) qui est un inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale et a des propriétés neurotoxiques sur les cellules dopaminergiques. Cette molécule a une structure chimique proche de celle du paraquat. Commercialisé depuis les années 60, le paraquat est un herbicide non sélectif très largement utilisé dans le monde. Son utilisation a été interdite dans les pays membres de l'Union Européenne depuis 2007.

Par la suite, plusieurs études ont porté sur le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides dans la MP et une partie de ce travail de thèse est consacrée à cette question ; dans les deux paragraphes suivants nous discuterons certaines difficultés méthodologiques associées à l'évaluation de ce type d'exposition, puis nous présenterons les principaux résultats épidémiologiques et toxicologiques en faveur de cette association.

Le terme de « pesticide » est employé dans le langage courant pour nommer les substances actives ou les produits commerciaux destinés à éliminer les organismes nuisibles (plantes, animaux, champignons, bactéries) dans un contexte agricole ou non agricole. Ce terme regroupe donc les produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires définis par le règlement européen N° 1107/2009 comme les « produits [...] destinés à [...] protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci [...] ; exercer une action sur les processus vitaux des végétaux [...] ; assurer la conservation des produits végétaux [...] détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables [...] ; freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux [...] » et les produits biocides, c'est-à-dire les pesticides à usage non agricole définis par la directive européenne 98/8/CE. Le contexte de ce travail de recherche est agricole et il se concentre donc sur l'utilisation des produits phytosanitaires, cependant le terme de « pesticide » est utilisé comme synonyme de produit phytosanitaire.

1.2.3.2.1. Déterminants des niveaux d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides est complexe. Les pesticides regroupent de nombreuses substances (environ 550 en 1989 et 479 en 2009) avec des propriétés physico-chimiques et des comportements dans l'environnement différents. De plus, les solutions commerciales

vendues sur le marché peuvent contenir différentes substances actives et les co-expositions sont fréquentes. Connaître l'ensemble des substances actives auxquelles un agriculteur a été exposé au cours de sa vie professionnelle est difficile, d'autant plus que les substances actives disponibles pour l'agriculture ont considérablement évolué avec les différentes réglementations européennes concernant les produits autorisés sur le marché des pesticides (directive 79/117/CEE, directive 91/414/CEE et règlement N° 1107/2009). Par exemple, parmi les 834 substances disponibles au niveau européen avant 1993, seulement 25% étaient encore disponibles en 2009.⁷⁷

La principale voie d'exposition aux pesticides est cutanée et de nombreux paramètres influencent le niveau d'exposition lors de l'utilisation de pesticides.⁷⁸⁻⁸¹ Le type de culture et l'objectif agronomique du traitement (désherbage, traitement contre les maladies, traitement contre les insectes...) conditionnent la nature et la quantité de produit utilisé et sa concentration d'épandage. Plusieurs études ont mesuré les doses internes (urine et sang) de certains pesticides (acide dichloro-2,4 phénoxy acétique (2,4-D), mécoprop, dicamba, chlorpyrifos, acide chloro-4- méthyl-2 phénoxy acétique (2,4-MCPA), alachlor, atrazine) et observent des concentrations variables de pesticides en fonction du matériel d'épandage (portatif, buses) ou du port d'équipements de protection individuel (EPI).⁸¹⁻⁸⁴ De plus, parmi les différentes tâches agricoles impliquant une exposition directe ou indirecte aux pesticides, il semble que certaines situations soient d'avantages exposantes (lavage du matériel, préparation de la bouillie). En revanche, d'autres paramètres, comme la quantité de produit utilisé, la superficie traitée ou la durée d'application, n'ont pas été associées aux doses internes de pesticides dans certaines études.^{81,84,85}

En France, une étude réalisée en Gironde chez 38 travailleurs d'exploitations viticoles en 2001-2002 observe, en comparant les tâches réalisées lors de l'utilisation d'un dithiocarbamate, que l'application est la tâche la plus exposante, suivie du nettoyage de l'équipement d'épandage et de la préparation de la bouillie.⁷⁸ Cette étude met également en évidence l'importance du type d'équipement, avec de plus fortes expositions pour le matériel d'épandage tracté à l'arrière ou les tracteurs à cabine ouverte. Des expositions plus élevées sont aussi observées pour les exploitants par rapport aux salariés. Une autre étude française réalisée en 2001-2002 dans le Calvados, chez 39 agriculteurs travaillant principalement dans des cultures annuelles, retrouve également des niveaux d'exposition à l'isoproturon différents suivant le type de matériel d'épandage.⁷⁹ Des concentrations plus élevées sont mesurées parmi les agriculteurs utilisant des appareils portés à l'arrière comparés à ceux utilisant des appareils tractés. Dans cette étude, le type de matériel dépend de la spécialisation de

l'exploitation : les grandes exploitations spécialisées dans les cultures annuelles sont équipées en matériel tracté tandis que les exploitations spécialisées dans l'élevage sont équipées en matériel porté à l'arrière.

Malgré ces résultats, les déterminants du niveau d'exposition professionnelle aux pesticides restent mal connus car une proportion importante de la variance des expositions reste inexpliquée dans certaines études (entre 34 et 84 %).⁸¹⁻⁸³ Plusieurs facteurs non mesurés pourraient modifier les niveaux d'exposition : les conditions météorologiques lors de l'épandage (température, vent, humidité), le conditionnement du produit (formulation, taille du bidon, présence d'une valve de prise d'air, informations de bonnes pratiques au niveau de l'emballage...), la survenue d'incidents lors de l'épandage ou de la préparation, les expositions indirectes (ré-entrées dans les cultures, contacts avec des animaux traités...), et l'utilisateur (formation, connaissances des tâches à risque...). De plus, les études portent sur un petit nombre de travailleurs et de nombreux scénarii d'exposition ne sont probablement pas pris en compte. Enfin, les études n'ont considéré qu'un nombre limité de substances actives (principalement des herbicides et des fongicides) et des résultats différents peuvent être attendus suivant les substances.⁸²

1.2.3.2.2. Méthodes d'évaluation des expositions

Différentes méthodes, essentiellement rétrospectives, ont été utilisées dans les études épidémiologiques pour caractériser l'exposition aux pesticides.⁸⁶⁻⁸⁹ Le choix d'une méthode est important, car des effets différents peuvent être estimés suivant la méthode utilisée.⁸⁹

La méthode la plus simple et la plus courante est l'utilisation d'informations déclarées à partir de questionnaires structurés de complexité variable. Des informations détaillées sur les caractéristiques de l'exposition (durée, fréquence, mode d'épandage) peuvent être recueillies afin d'évaluer quantitativement l'exposition aux pesticides. Cependant, le recueil de ces informations dépend de la perception individuelle, ce qui peut entraîner des erreurs de classement, surtout quand l'exposition concerne de nombreux produits. La fiabilité des informations fournies par ces questionnaires sont bonnes pour des informations qualitatives (avoir été exposé) et un peu moins bonnes pour des informations quantitatives (durée, fréquence).^{90,91} La qualité des informations déclarées peut également être différente suivant les pesticides.⁸² Dans le contexte de la MP, la grande majorité des études ont recueilli et analysé les données d'exposition aux pesticides par classe d'usage (herbicides, fongicides, insecticides). L'une des principales raisons est qu'elles ont le plus souvent été conduites parmi des populations peu exposées ce qui ne permettait pas une analyse plus fine. Quelques études

ont spécifiquement interrogé les participants sur l'utilisation de certains produits pour lesquels il existait une hypothèse *a priori*. Ce n'est que plus récemment qu'un petit nombre d'études réalisées parmi des populations avec une forte prévalence de l'exposition ont réalisé des analyses plus systématiques des différentes familles de pesticides.^{120,140}

L'expertise des informations recueillies auprès des participants est considérée comme la méthode de référence en l'absence de mesures biologiques ou environnementales directes.⁸⁹ La relecture par des experts permet de vérifier les erreurs, d'homogénéiser les données et de demander des compléments d'information. Les corrections apportées dépendent de la qualité et de la quantité d'informations recueillies et de l'expérience des experts.

Plusieurs travaux ont cherché à définir des index quantitatifs d'exposition aux pesticides à partir de caractéristiques agricoles ou de déterminants de l'exposition.⁹²⁻⁹⁴ La comparaison de ces algorithmes avec des dosages urinaires ou des mesures environnementales a montré de grandes différences dans leur validité en fonction des pesticides considérés, de la personne interrogée (applicateur ou observateur extérieur) ou du type de culture.⁹⁵⁻⁹⁸ Ainsi, il n'existe pas actuellement d'indicateur validé pour évaluer quantitativement l'exposition aux pesticides.

Une méthode alternative consiste à combiner les informations déclarées avec des matrices emplois-expositions ou cultures-expositions.⁹⁹⁻¹⁰² Ces matrices, développées par des experts, informent sur la probabilité d'utilisation de différents pesticides suivant le métier (ou la culture) réalisé ; cette probabilité peut dépendre de la période ou de la zone géographique. Cette approche est particulièrement adaptée pour des études de grande taille, car elle permet d'estimer l'exposition aux pesticides à partir d'informations plus faciles à collecter (métier ou culture). En revanche, elle tend à réduire la variabilité d'exposition entre des personnes ayant exercé le même métier ou cultivé les mêmes cultures.

L'essor des systèmes d'information géographique (SIG) a permis de développer de nouvelles méthodes d'évaluation de l'exposition aux pesticides, principalement environnementale.¹⁰³ En effet, plusieurs études conduites aux Etats-Unis retrouvent une association entre l'habitat à proximité de cultures et des mesures de pesticides au domicile.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Bien que le mode d'épandage des pesticides soit différent en France par rapport aux Etats-Unis, où l'épandage aérien est fréquent, une étude française (Cher, Gironde) a permis de détecter la présence de pesticides dans l'air à une distance de 250 mètres des cultures traitées, même plusieurs semaines après les traitements.¹⁰⁷ Plusieurs études ont utilisé les SIG pour combiner des informations comme l'historique des lieux de résidence, l'utilisation des sols, des données de recensement ou des images satellites, afin d'évaluer

l'exposition environnementale aux pesticides.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Un travail intéressant a été réalisé en Californie en combinant l'utilisation des sols avec les déclarations obligatoires d'utilisation de pesticides qui décrivent le type et les quantités de produits utilisés depuis 1974.¹¹¹⁻¹¹⁴ L'intérêt de ces approches indirectes pour évaluer l'exposition aux pesticides est lié à la possibilité de les utiliser à grande échelle et au fait qu'elles sont moins dépendantes du rappel des participants.

L'utilisation de mesures directes (dosages urinaires ou sanguins, mesures dans l'air, patches) est limitée dans les études sur la MP, car les études sont le plus souvent rétrospectives. Seules les substances avec une toxicocinétique connue et qui s'accumulent dans l'organisme comme les insecticides organochlorés peuvent être évaluées grâce à des dosages dans le contexte de la MP.

1.2.3.2.3. Etudes écologiques

Une prévalence plus élevée de la MP a été observée dans les régions avec une forte utilisation de pesticides au Canada en 1987.¹¹⁵ En Californie, la mortalité liée à la MP entre 1984 et 1994 était plus élevée dans les régions caractérisées par une forte utilisation de pesticides et une proportion élevée de surface traitée avec des insecticides.¹¹⁶

1.2.3.2.4. Etudes cas-témoins

Les pesticides sont principalement utilisés pour des activités agricoles (90 % en France).¹¹⁷ La grande majorité des études se sont donc intéressées au lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la MP et plus de trente études cas-témoins ont été conduites sur ce sujet ; la majorité d'entre elles ont utilisé une méthode sommaire d'évaluation de l'exposition (oui/non) et n'ont pas évalué le rôle de familles de produits. Une méta-analyse, réalisée en 2011, à partir de 33 études conduites entre 1989 et 2010, a estimé que le risque de MP est 1,67 fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie¹¹⁸ ; il existait toutefois une hétérogénéité importante entre les études ($I^2 = 62,7\%$) et le principal facteur explicatif était la méthode d'évaluation de l'exposition.

Quelques études ont évalué l'exposition aux pesticides de façon plus détaillée. Une étude cas-témoins collaborative réalisée dans cinq pays européens 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.¹¹⁹ Bien qu'aucune association avec la MP n'est retrouvée pour 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 [1,02-1,89]). Une étude cas-témoins réalisée en France auprès des affiliés de la MSA dans laquelle l'exposition aux pesticides a été évaluée en utilisant une procédure en deux étapes (entretiens avec des médecins du travail et expertise au cas par cas) retrouve une association entre la MP et l'exposition professionnelle aux pesticides (OR = 1,7 [1,0-2,9]) avec une relation dose-effet en fonction du nombre d'années ou du nombre d'heures d'exposition (OR = 2,0 [1,0-3,5] pour les participants exposés plus de 38 ans).¹²⁰

Certaines familles chimiques ou substances actives ont été associées avec la MP.^{118,121} Les études les plus anciennes ont porté sur le rôle des herbicides. A partir de 14 études, la méta-analyse de 2011 estime un risque de MP associé à l'exposition aux herbicides de 1,40 [1,08-1,81].¹¹⁸ Une étude a été exclue des calculs de la méta-analyse, car elle rapportait un odds ratio pour l'augmentation d'une année d'exposition aux herbicides (OR = 1,06 [0,68-1,65]).¹²² Deux autres études n'ont pas été identifiées par la méta-analyse ; la première retrouve une association entre la MP et l'exposition professionnelle aux herbicides (OR = 4,10 [1,37-12,23]),¹²³ tandis que la seconde ne met pas en évidence d'association (OR = 0,8 [0,4-1,4]).¹²⁴ 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 MP et l'exposition au paraquat a été observée dans deux études, notamment pour de longues périodes d'exposition (≥ 20 ans).^{125,126} Quatre autres études n'ont pas retrouvée d'association avec cette substance.^{120,127-129} L'exposition au 2,4-D (agricole ou non) a été associée à la MP dans une étude cas-témoins conduite en Amérique du Nord.¹²⁹ Toutefois, parmi les 23 participants exposés à cette substance, plusieurs étaient également exposés à d'autres pesticides (paraquat, perméthrine) qui étaient associés, mais non significativement, à la MP. Deux autres études ne mettent pas évidence d'association avec cette substance.^{120,126}

D'autres études ont montré une association entre l'exposition aux insecticides et la MP ; la méta-analyse de 2011 a estimé, à partir de 14 études, un odds ratio de 1,50 [1,07-2,11].¹¹⁸ Parmi les insecticides, une association avec la famille des organochlorés a été observée dans trois études parmi quatre ayant évalué spécifiquement cette famille chimique.^{120,130,131} Dans une étude cas-témoins menée en France auprès d'affiliés de la MSA, il existait une association entre la MP et l'utilisation des insecticides, en particulier organochlorés, chez les hommes.¹²⁰ 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. Quelques études ont utilisé des dosages biologiques pour évaluer l'exposition aux insecticides organochlorés. Une concentration plus élevée en

hexachlorocyclohexane (HCH) dans le sérum de patients parkinsoniens a été observée par rapport à des témoins au Texas.¹³² Dans une étude post-mortem, une quantité plus importante de dieldrine a été détectée dans le cerveau de patients parkinsoniens par rapport à des témoins.¹³³ Des concentrations plus importantes de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et de ses métabolites ont également été mesurées chez des patients parkinsoniens,^{133,134} mais les niveaux mesurés pourraient être le marqueur de l'exposition aux pesticides en général.¹³⁵ La famille chimique des insecticides organophosphorés a également été étudiée avec des résultats contradictoires.^{120,131,136} Toutefois, il est difficile de distinguer l'exposition aux organochlorés et organophosphorés, car l'utilisation des deux familles chimiques est très fréquemment associée.

Les fongicides ne semblent pas fortement associés à la MP puisqu'aucune association n'a été retrouvée dans la méta-analyse de 2011 à partir de neuf études (OR = 0,99 [0,71-1,40]).¹¹⁸ Bien que l'étude conduite parmi les affiliés de la MSA retrouvait chez les hommes une association entre la MP et les dithiocarbamates, cette association ne persistait pas après prise en compte de l'exposition à d'autres pesticides.¹²⁰

Une étude cas-témoins récente réalisée dans le cadre de l'*Agricultural Health Study* a analysé l'exposition aux pesticides en regroupant les pesticides suivant des mécanismes toxicologiques impliqués dans la MP.¹²⁶ Un risque deux fois plus élevé de MP est observé chez les personnes ayant utilisé un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 fois plus élevé chez celle 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. La roténone est un insecticide naturel, pouvant être utilisé en agriculture biologique et autorisé pour certaines cultures (vigne, arboriculture) jusqu'en 2011 et qui a été utilisé pour créer un modèle animal de MP (cf. 1.2.3.2.7. Etudes toxicologiques).

1.2.3.2.5. Etudes de cohorte

Cinq études de cohorte ont étudié la relation entre la MP et l'exposition aux pesticides.¹³⁷⁻¹⁴¹ Quatre d'entre elles ont été incluses dans la méta-analyse de 2011 qui a estimé un risque relatif de 1,39 [0,92-2,10], non statistiquement différent de l'odds ratio des études cas-témoins.¹¹⁸ Parmi près de 8 000 hommes suivis pendant 30 ans à Hawaii, une incidence plus élevée de MP était observée chez les participants exposés pendant plus de trois ans aux pesticides, mais il n'existait pas de relation dose-effet en fonction du nombre d'années d'exposition.¹³⁷

En France, une matrice emploi-exposition a été utilisée pour évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides dans l'étude Paquid en Gironde entre 1992 et 1998 ; le risque de développer la MP était 5,63 fois plus élevé chez les hommes considérés comme étant exposés d'après la matrice,¹³⁸ tandis qu'aucune association n'était retrouvée chez les femmes. Cette différence pourrait peut-être 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 personnes a montré une association entre la MP et l'exposition aux pesticides (professionnelle ou non) avec un risque relatif de 1,8 [1,3-2,5] ; aucune association n'était retrouvée pour 11 autres expositions, comme l'amiante, les colorants, ou les solvants.¹³⁹

L'*Agricultural Health Study* ne retrouvait pas d'augmentation du risque de MP lorsque les participants exposés aux pesticides étaient comparés aux non exposés.¹⁴⁰ En revanche, elle mettait en évidence une relation entre le risque de MP incidente et le nombre de jours passés à utiliser des pesticides (préparation et application) avec un risque 2,3 fois plus élevé de MP pour les participants ayant passé le plus grand nombre de jours à utiliser des pesticides. Aucune relation n'était observée pour les cas prévalents. Cette étude retrouvait également une certaine hétérogénéité des résultats pour des types spécifiques de pesticides en fonction du caractère prévalent ou incident des cas sans explication évidente, mais le nombre de cas était relativement faible dans chacun des groupes.

Seule une étude de cohorte suédoise n'a pas retrouvé d'association avec l'exposition aux pesticides déterminée à partir d'une matrice emploi-exposition (OR = 0,9 [0,5-1,3]).¹⁴¹ Toutefois, l'historique professionnel complet n'était pas disponible dans cette étude et l'évaluation de l'exposition aux pesticides reposait sur la profession exercée vers l'âge de 35 ans, qui n'était pas disponible par ailleurs pour environ 25 % des participants.

Dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte finlandaise avec un suivi de 30 ans, l'augmentation de la concentration plasmatique de dieldrine (organochloré) mesurée à l'inclusion (1966-1972) était associée à une augmentation du risque de développer la MP au cours du suivi, tandis qu'il n'y avait pas d'association pour d'autres organochlorés.¹⁴² Les auteurs précisaient 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).

1.2.3.2.6. Exposition non-professionnelle

L'évaluation de l'exposition non professionnelle aux pesticides est difficile et peu d'études ont pu évaluer s'il existe un lien entre ce type d'exposition et la MP. Une étude conduite entre 1994 et 1995 dans le nord de la Californie a montré une association entre la MP et l'utilisation d'herbicides ou d'insecticides dans le cadre du jardinage.¹⁴³ Egalement en Californie, une étude cas-témoins a évalué l'exposition environnementale aux pesticides en combinant les lieux de résidence avec un registre d'utilisation de pesticides, grâce à des SIG¹¹¹ ; la région de l'étude (*Central Valley of California*) est une région agricole et la majorité des traitements sont réalisés 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 plus élevé de MP par rapport aux participants non exposés, tandis qu'il n'existait pas d'association en cas d'exposition à seulement l'un des deux produits. Les mêmes auteurs ont récemment rapporté une association entre la MP et la co-exposition au paraquat, manèbe et zirame (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.¹⁴⁴ Ces résultats suggèrent la possibilité d'effets synergiques dans le cadre de la neurotoxicité liée aux pesticides.

Aucune étude n'a étudié la relation entre l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides et la MP. Une étude cas-témoins conduite dans les îles Féroé, où la prévalence de la MP est élevée, a retrouvé une association entre la MP et la consommation de viande de baleine.¹⁴⁵ 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 MP chez les hommes ayant une forte consommation de produits laitiers.¹⁴⁶ 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 MP.

1.2.3.2.7. Etudes toxicologiques

Les résultats des études épidémiologiques ont motivé des études toxicologiques dont quelques résultats marquants sont résumés ci-dessous.¹⁴⁷

Des études *in vivo* ont montré la capacité du paraquat à reproduire certaines caractéristiques de la MP chez la souris, comme la perte de neurones dopaminergiques, l'agrégation d' α -synucléine¹⁴⁸ ou une diminution de l'activité locomotrice.¹⁴⁹ Pourtant, malgré leur ressemblance structurelle, le paraquat et le MPP+ semblent avoir des effets neurotoxiques qui ne sont pas identiques, car le paraquat ne semble pas inhiber l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale.¹⁵⁰ De plus, la capacité du paraquat à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) est controversée. Certaines propriétés pharmacocinétiques du paraquat (excrétion dans les urines importante) suggèrent que le paraquat ne traverse pas la BHE. D'après une étude chez le rat, la majorité du paraquat qui atteint le cerveau se trouve dans des structures hors de la BHE (glande pinéale, ventricule cérébral) ou dans des zones du cerveau où la BHE est perméable (bulbe olfactif, hypothalamus).¹⁵¹ Toutefois, une autre étude a montré que la pénétration du paraquat dans le cerveau ne résulte pas d'une destruction de la BHE mais d'un transport par l'intermédiaire d'un transporteur d'acide aminé¹⁵² ; cette étude a été réalisée chez de jeunes animaux et, dans ce cas, le passage du paraquat dans le cerveau pourrait être dû à des changements de la BHE liés à l'âge. D'autres études se sont intéressées aux effets du paraquat en association avec un fongicide, le manèbe, car les deux substances ont des zones d'utilisation comparables aux Etats-Unis.¹⁵³ La co-exposition à ces deux substances chez la souris induit une diminution de l'activité motrice, une augmentation de la concentration de dopamine et de ses métabolites et une accumulation de dopamine dans l'espace pré-synaptique.^{153,154} Toutefois, comme certains auteurs l'ont noté, une exposition simultanée aux deux molécules est peu vraisemblable, car elles ne sont pas utilisées en même temps, et bien que le paraquat persiste dans l'environnement, sa forte affinité avec le sol ne le rend pas biologiquement disponible.¹⁴⁷ Les effets du manèbe et du paraquat lors du développement chez la souris ont également été étudiés.¹⁹ L'exposition au manèbe d'une souris entre le 10^{ème} et 17^{ème} jour de gestation entraîne une plus grande vulnérabilité au paraquat à l'âge adulte avec une diminution de la concentration de dopamine et du nombre de neurones dopaminergiques dans la substance noire. Ces résultats suggèrent que même si les expositions aux pesticides ont lieu à des moments différents, leur neurotoxicité peut être cumulative et augmenter la vulnérabilité à des agressions environnementales ultérieures.

Les insecticides sont des substances conçues pour être neurotoxiques et certaines similitudes entre le système nerveux humain et celui des insectes pourraient suggérer un effet neurotoxique chez l'homme. Parmi les insecticides, la famille chimique des organochlorés a été très utilisée en France entre 1950 et 1995 ; ces substances ont la caractéristique d'être persistantes dans l'environnement plusieurs décennies après leur utilisation. Des propriétés neurotoxiques variables ont été observées pour différentes substances appartenant à cette famille. *In vitro*, la dieldrine induit plusieurs mécanismes physiopathologiques pertinents pour la MP, comme un stress oxydant, un dysfonctionnement des mitochondries et l'agrégation d' α -synucléine.¹⁵⁵ De même, l'administration de dieldrine à des souris induit plusieurs changements neuropathologiques similaires à ceux observés dans la MP.¹⁵⁶ A l'inverse, aucun dommage au niveau du cerveau ou d'anomalies comportementales n'a été observé chez des souris exposées oralement au DDT ou à ses métabolites.¹³⁵ Quant aux insecticides organophosphorés, les effets neurotoxiques qu'ils induisent semblent moins évocateurs des mécanismes impliqués dans la MP (réversibilité des symptômes, absence de réponse à la lévodopa).¹⁴⁷ Compte tenu de son caractère lipophile, la roténone peut passer les membranes biologiques sans transporteur et traverser la BHE. La toxicité de la roténone est liée à sa capacité à inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant un stress oxydant. Le lien avec la MP a été étudié, car une diminution de 15 à 30 % de l'activité du complexe I a été observée chez des patients parkinsoniens.¹⁵⁷ L'administration chronique de roténone chez le rat entraîne des symptômes cliniques de type parkinsonien, une perte des neurones dopaminergiques, l'apparition d'inclusions cytoplasmiques contenant de l' α -synucléine et un stress oxydant.¹⁵⁸ L'absence de spécificité de la roténone vis-à-vis des neurones dopaminergiques est l'une des principales limites de ce modèle animal. De plus, il semble peu vraisemblable que la roténone contribue de manière importante à l'association entre la MP et l'exposition aux pesticides, car cette substance est peu utilisée, peu persistante dans l'environnement et une seule étude épidémiologique a retrouvée une association spécifique avec la roténone.¹²⁶

1.2.3.3. Autres variables agricoles

D'autres variables comme le fait d'habiter en zone rurale ou le métier d'agriculteur ont été associées avec la MP. 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 [1,17-2,07]).¹⁵⁹

De nombreuses études cas-témoins ont retrouvé une association entre la MP et le métier d'agriculteur ; une méta-analyse de 12 études a estimé que les participants parkinsoniens travaillaient plus souvent dans une exploitation agricole que les témoins (OR = 1,42 [1,05-1,91]).¹⁵⁹ Des études cas-témoins postérieures à cette méta-analyse retrouvent une association similaire.^{120,123} Certains travaux agricoles précis ont été associés à la MP : les grandes cultures ou cultures céréalières,¹⁶⁰ l'élevage,^{161,162} l'horticulture¹⁶³ ou les cultures fruitières ou légumières.^{162,164} Dans une étude, le travail agricole et l'exposition aux pesticides étaient des facteurs de risques indépendants de MP,¹⁶⁵ tandis que dans une autre, l'association entre la MP et le métier agricole était expliquée par l'exposition professionnelle aux pesticides.¹²⁵

La consommation d'eau issue de puits privés a également été associée à la MP dans six études cas-témoins.¹⁵⁹ Une étude cas-témoins conduite en Californie a utilisé des SIG pour identifier les puits potentiellement contaminés par des pesticides après des applications agricoles et a retrouvé une association avec la MP, indépendante de l'exposition environnementale ou professionnelle aux pesticides.¹⁶⁶

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 MP,¹⁶⁷ mais ce modèle n'a pas été répliqué dans plusieurs autres laboratoires.^{168,169} 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*).¹⁷⁰ Ces résultats doivent être approfondis, en particulier par l'étude de la relation entre les caractéristiques agricoles et la présence de ces bactéries.

D'autres expositions environnementales non agricoles sont associées avec la MP. Les deux principales sont le tabac et le café (association inverse ; cf. 1.2.3.4. Autres facteurs environnementaux). Il est peu probable que ces expositions expliquent la relation entre la MP et l'exposition aux pesticides puisque que plusieurs études rapportent une association avec l'exposition aux pesticides après ajustement sur le tabagisme et/ou la consommation de café.^{119,120,137-140}

1.2.3.4. Autres facteurs environnementaux

D'après le groupe d'experts ayant attribué des niveaux de preuve d'après les consignes de l'*Institute of Medicine* en 2009,⁶⁶ il existe un niveau de preuve suffisant pour une association entre la MP et le tabagisme ou la consommation de café (Tableau 2).

1.2.3.4.1. Tabagisme

Une relation inverse entre la consommation de tabac et le risque de MP a été retrouvée dans de nombreuses études. Une méta-analyse de 44 études cas-témoins et quatre études de cohorte retrouve une diminution du risque de MP d'environ 40 % (OR = 0,59 [0,50-0,63]) parmi les fumeurs ou les ex-fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé.¹⁷¹ Une étude plus récente à partir des données individuelles de huit études cas-témoins et trois études de cohorte conduites aux Etats-Unis retrouve également une association inverse entre le tabagisme et la MP.¹⁷² L'association est observée chez les hommes et les femmes.^{172,173}

Plusieurs études rapportent une relation dose-effet en fonction du nombre de paquets-années ou du nombre d'année de tabagisme.^{171,172} 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, puisque le nombre d'années de tabagisme était inversement associé à la MP quelle que soit l'intensité du tabagisme, tandis que l'inverse n'était pas vrai.¹⁷³

Malgré ces résultats, la causalité de cette association reste discutée et plusieurs hypothèses alternatives ont été émises pour l'expliquer : causalité inverse, existence d'un facteur de risque génétique commun au tabagisme et à la MP, rôle des traits de personnalité.¹⁷⁴ 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 MP et le fait de vivre ou de travailler avec des fumeurs.¹⁷⁵

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.¹⁷⁶ D'autres auteurs ont évoqué les propriétés antioxydantes de la nicotine.¹⁷⁷ Une étude récente 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.¹⁷⁸ Cependant, les études

toxicologiques sur le tabagisme restent difficiles puisque la fumée de cigarette comprend plus de 4 000 molécules différentes.

1.2.3.4.2. Consommation de café

La caféine et certains de ses métabolites (theophylline, 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 MPTP.¹⁷⁹ Une méta-analyse de huit études cas-témoins et quatre études de cohorte portant sur la relation entre la consommation de café et la MP retrouve une diminution du risque de MP de 30 % (OR = 0,69 [0,59-0,80]) parmi les buveurs de café par rapport à ceux n'en consommant pas.¹⁷¹ 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. Une étude de cohorte finlandaise observe, après un suivi de 22 ans et prise en compte de nombreuses caractéristiques des participants dont le tabagisme, une diminution de risque de MP de 40 % parmi les participants ayant consommé plus de trois tasses de café par jour par rapport à ceux n'en ayant jamais consommé.¹⁸⁰

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 MP et la consommation de caféine (OR = 0,75 [0,69-0,82]).¹⁸¹ Il existe une relation dose-effet avec un risque de MP d'autant plus faible que les consommations de caféine sont élevées. Ce résultat n'est pas expliqué par le tabagisme puisque la majorité des études incluses dans la méta-analyse ont pris en compte le tabagisme. L'association entre la consommation de caféine et la MP 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.¹⁸² Quelques études ont évalué séparément le rôle du café avec et sans caféine et aucune association entre la MP et la consommation de café décaféiné n'est observée.^{183,184} De même, une étude chinoise retrouve une association entre le thé noir contenant de la caféine et la MP, tandis qu'il n'existait pas de relation avec le thé vert qui ne contient pas de caféine.¹⁸⁵ 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 MP.

2. OBJECTIFS

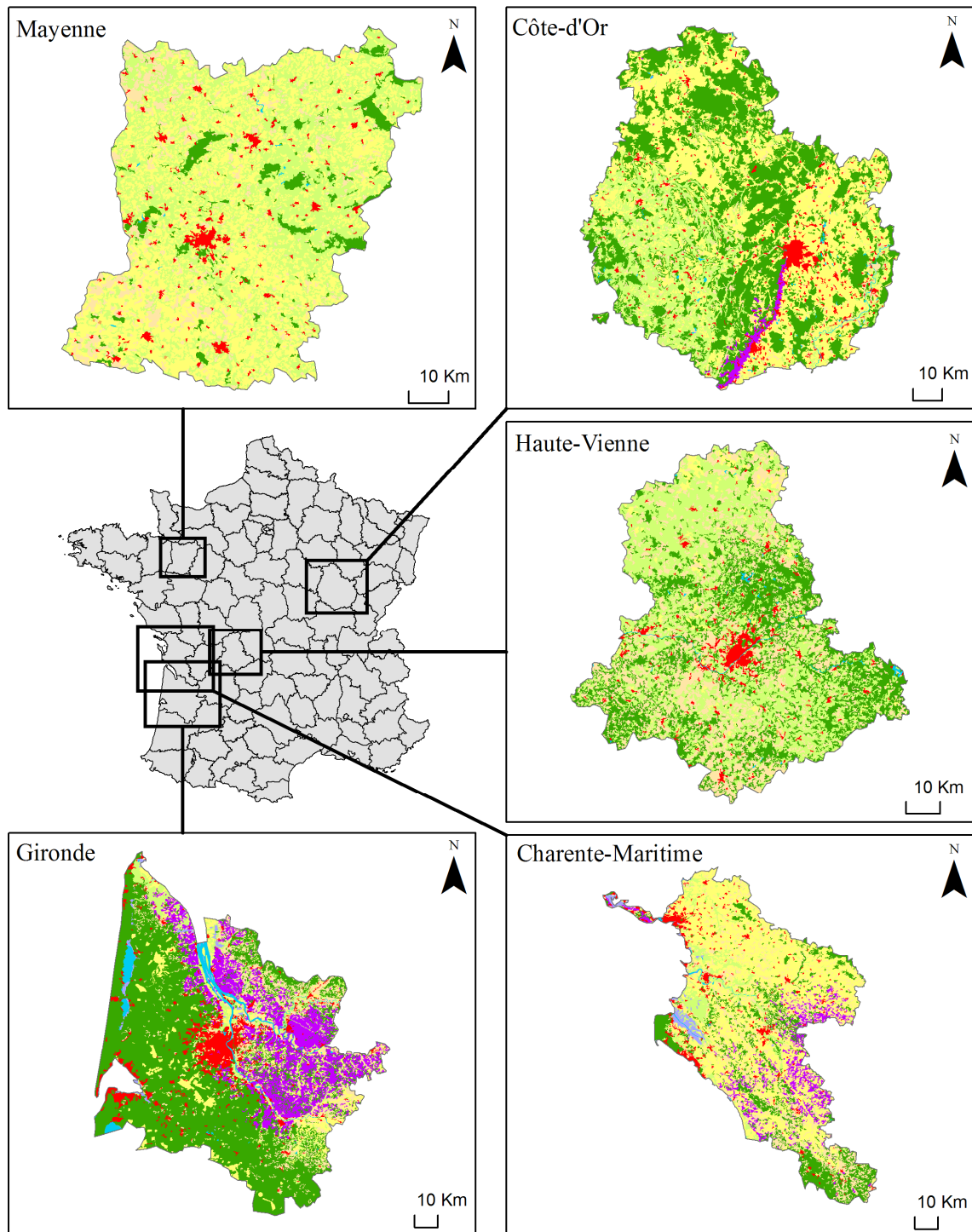
Compte tenu des difficultés méthodologiques rencontrées pour identifier les patients parkinsoniens dans les études épidémiologiques, le premier objectif de cette thèse est d'étudier l'intérêt d'une méthode utilisant les remboursements de médicaments antiparkinsoniens comme « traceur » de la MP pour estimer sa prévalence parmi les affiliés de la MSA. Nous avons comparé les profils de remboursement de médicaments antiparkinsoniens entre des personnes atteintes de MP et des personnes non atteintes, c'est à dire consommant ces médicaments pour une autre raison, afin de développer et évaluer les performances de différents modèles prédictifs du statut parkinsonien. Compte tenu de la disponibilité croissante des bases de remboursement de médicaments, cette approche permettrait d'estimer la fréquence de la MP, mais aussi d'autres pathologies, à grande échelle.

En France, il existe peu de données sur la prévalence de la MP (cf. 1.2.2. Epidémiologie descriptive) et aucune parmi une population agricole. A partir d'un modèle prédictif de la MP, le deuxième objectif est, d'une part, de décrire la prévalence de la maladie parmi les affiliés de la MSA dans cinq départements (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Mayenne, Haute-Vienne) en 2007 et, d'autre part, d'étudier sa distribution spatiale au sein des départements et de déterminer si un type d'environnement agricole, défini à partir du recensement agricole, est plus particulièrement associé à la prévalence de la MP. En effet, les activités agricoles ne sont pas réparties de façon homogène à l'intérieur des départements et de nombreux déterminants des niveaux d'expositions aux pesticides (type de produits, quantité, matériels d'épandage ...) sont très différents en fonction du type d'activité agricole. Compte tenu de la difficulté à évaluer l'exposition aux pesticides, cette approche est une alternative qui pourrait permettre d'identifier des populations travaillant dans des environnements agricoles associés à une fréquence plus importante de la MP.










Notre dernier objectif est de caractériser, à partir d'informations détaillées sur l'utilisation professionnelle de pesticides obtenues dans le cadre d'une étude cas-témoins, le type d'exposition (nature des produits, intensité et durée d'exposition, environnement agricole...) associé à la MP et d'étudier, à partir d'une classification clinique des cas, si l'exposition aux pesticides est plus particulièrement associée à certaines formes cliniques de la MP.

3. ETUDE PARTAGE

**Carte 1 : Occupation des sols des cinq départements de l'étude PARTAGE en 2006
(données CORINE Land Cover)**



Légende

- | | | |
|---|---|--|
|  Territoires artificiels |  Vergers, petits fruits |  Forêts et milieux semi-naturels |
|  Terres arables |  Prairies |  Zones humides |
|  Vignobles |  Zones agricoles hétérogènes |  Surfaces en eau |

3.1. La Mutualité Sociale Agricole

L'ensemble de notre travail repose sur l'étude PARTAGE conduite parmi les affiliés à la MSA de cinq départements français. La MSA est le régime de protection sociale du monde agricole en France. Elle était composée de 49 caisses locales en 2007 (date de l'étude) et d'une caisse centrale. La MSA couvre l'ensemble de la population agricole et leurs ayants droit, qu'ils soient salariés (d'exploitations, d'entreprises coopératives agricoles ou d'organismes professionnels agricoles comme Groupama ou le Crédit agricole) ou non salariés (exploitants, retraités). La MSA gère le remboursement des soins de santé, le versement des retraites et la médecine du travail. En 2007, la MSA constituait le deuxième régime de protection sociale en France, avec environ 3 800 000 personnes protégées en maladie.

3.2. Objectifs généraux

Les principaux objectifs de l'étude PARTAGE sont (1) d'évaluer la faisabilité d'identifier des patients parkinsoniens à partir des bases de remboursements de médicaments, et (2) d'étudier le rôle des caractéristiques du métier d'agriculteur, (3) de la susceptibilité génétique et (4) des interactions gène-environnement. Ce travail de thèse porte sur les deux premiers objectifs.

L'étude PARTAGE a été conduite entre 2006 et 2008 dans cinq départements français : Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne. Ces départements couvrent environ 6,5 % du territoire métropolitain français et présentent des caractéristiques agricoles inter- et intra-départementales différentes (Carte 1). Le choix de ces départements repose, d'une part, sur la volonté d'inclure des régions avec des environnements agricoles variés et, d'autre part, sur le volontariat des médecins-conseils des départements qui ont été sollicités par la MSA. Le nombre de départements résulte d'un compromis entre l'inclusion d'un nombre suffisant de cas et des contraintes financières.

Au 1^{er} juin 2007, 239 576 personnes majeures étaient affiliées à la MSA dans les cinq départements de l'étude. Cette population, comme la population totale de la MSA, est plus âgée et comprend plus d'hommes que la population générale dans les mêmes départements en 2007 (Figure 2).

Le protocole de l'étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et a fait l'objet d'une déclaration (N° 907012) à la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Figure 2 : Structure d'âge par sexe de la population de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) dans les cinq départements de l'étude et de l'ensemble de la population française majeure (hommes en gris clair et femmes en gris foncé).



^aPopulation française totale en 2007 d'après l'INSEE.¹⁸⁶

3.3. Bases de données médico-administratives de la MSA

Plusieurs bases médico-administratives de la MSA ont été utilisées au cours de l'étude PARTAGE :

- La liste de l'ensemble des affiliés (assurés et ayants droit) des cinq départements sans limite d'âge vivants au 1^{er} janvier 2007 et protégés en maladie. Les variables utilisées dans nos analyses sont les suivantes : numéro d'anonymat, sexe, date de naissance et commune de résidence.
- La liste des affiliés décédés entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2007.
- La liste des remboursements des médicaments antiparkinsoniens (code N04 de la classification anatomique, thérapeutique et chimique, ATC) entre le 1^{er} décembre 2006 et le 31 décembre 2007. Pour chaque remboursement d'un médicament antiparkinsonien, les variables suivantes sont disponibles : numéro d'anonymat, code ATC, code identifiant de présentation (CIP) du médicament, nombre de comprimés par boîte, dosage de substance active par comprimé, nombre de boîtes délivrées, date de délivrance, date de la prescription et spécialité du médecin prescripteur.
- La liste des personnes en ALD pour MP (ALD N° 16) au début 2006 ou pour lesquelles l'ALD a été attribuée en 2006-2007.
- La liste des personnes en ALD pour démence (ALD N° 15) ou maladie psychiatrique (ALD N° 23) au début 2006 ou pour lesquelles l'ALD a été attribuée en 2006-2007.
- La liste des remboursements de médicaments neuroleptiques (code ATC N05) entre le 1^{er} décembre 2006 et le 31 décembre 2007.

4. DEVELOPPEMENT DES MODELES PREDICITFS

4.1. Matériels et méthodes

4.1.1. Validation du diagnostic de maladie de Parkinson

A partir des bases de remboursement de médicaments antiparkinsoniens de la MSA dans les cinq départements, les personnes ayant acheté en 2007 au moins un médicament potentiellement antiparkinsonien (Tableau 1) ont été identifiées. La validation du diagnostic de MP a été réalisée parmi les personnes vérifiant les critères d'inclusion suivants :

- âge au 1^{er} janvier 2007 inférieur ou égal à 80 ans ;
- durée de la maladie inférieure ou égale à 15 ans. Ce critère était connu d'emblée uniquement pour les personnes qui étaient en ALD pour MP et dont la date de première demande d'ALD était connue ;
- pas d'ALD pour démence (N° 15) ou maladie psychiatrique (N° 23).

Parmi les personnes vérifiant ces critères, celles qui ont acheté en 2007 au moins une fois un médicament habituellement utilisé dans le traitement de la MP (lévodopa, entacapone, tolcapone, ropinirole, pramipexole, apomorphine, bromocriptine ou sélégiline) ont été contactées par téléphone et invitées à être examinées par un neurologue de l'étude afin de confirmer la MP à l'exception des situations suivantes :

- si elles déclaraient à l'enquêteur prendre de petites doses d'agonistes dopaminergiques pour un SJSR ;
- si le traitement a été définitivement interrompu au cours du premier mois de traitement ;
- s'il existait une histoire bien documentée de syndrome parkinsonien iatrogène ;
- si la durée d'évolution de la maladie était supérieure à 15 ans.

Les personnes qui ont uniquement acheté des médicaments à base de piribédil, d'amantadine ou des anticholinergiques ont d'abord été contactées par courrier afin de connaître le motif de prescription car ces médicaments sont rarement utilisés pour traiter la MP. Les personnes qui ont déclaré être traitées pour la MP ou un syndrome parkinsonien, ou qui ne connaissaient pas le motif de prescription ont été invitées à être examinées par le neurologue de l'étude.

Les femmes âgées de 50 ans ou moins et utilisant de petites doses de bromocriptine pendant de courtes périodes n'ont pas été contactées, car dans cette situation ce médicament est vraisemblablement utilisé comme inhibiteur de la lactation. Les personnes utilisant des anticholinergiques en association avec des neuroleptiques n'ont pas été contactées, car dans

cette situation les médicaments antiparkinsoniens sont vraisemblablement utilisés pour traiter un syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques (syndrome parkinsonien iatrogène).

Les sujets institutionnalisés dans des maisons de retraite avec des pharmacies à usage interne n'ont pas été identifiés, car les médicaments qui leur sont délivrés ne sont pas inclus dans les bases de consommations médicamenteuses sous leur identité.

Pour les personnes qui ont accepté de participer et qui ont été examinées par un neurologue (Drs Irina Balaboi, Isabelle Benatru, Julien Dumurgier, Alexis Elbaz, Elsa Krim, et Danièle Ranoux), le diagnostic de MP a été établi en utilisant les critères décrits par Bower et collègues⁵¹ :

- syndrome parkinsonien défini comme la présence d'au moins deux signes cardinaux sur quatre (akinésie, raideur extrapyramidale, tremblement de repos, instabilité posturale) ;
- aucune atteinte plus étendue du système nerveux ;
- absence d'une autre cause de syndrome parkinsonien (prise de neuroleptiques, traumatismes crâniens répétés, antécédents d'encéphalite) ;
- amélioration significative et prolongée par le traitement antiparkinsonien à une dose suffisante.

Nous avons ainsi constitué deux groupes de participants : d'une part, les personnes avec des remboursements de médicaments antiparkinsoniens pour la MP et, d'autre part, les personnes avec des remboursements de médicaments antiparkinsoniens pour une autre raison. C'est à partir des différences entre les profils de remboursements de médicaments de ces deux groupes que nous avons développé les modèles prédictifs de MP.

4.1.2. Définition des prédicteurs

La liste des variables que nous avons extraites des bases médico-administratives de la MSA pour construire les modèles prédictifs sont les suivantes :

- code ATC du médicament,
- dosage de substance active par comprimé,
- nombre de comprimés par boîte,
- date de délivrance,
- nombre de boîtes par prescription,
- spécialité du médecin prescripteur,
- sexe du participant,
- âge au 1^{er} janvier 2007,

- statut vital au cours de l'année 2007,
- date de décès le cas échéant.

Tableau 3 : Equivalent de dose de lévodopa (EDL) des médicaments antiparkinsoniens disponibles en France en 2007.

Classes de médicaments antiparkinsoniens	Molécules	Equivalent de dose de lévodopa (EDL) en mg pour 100 mg lévodopa^a
Agonistes dopaminergiques de type 1	Pramipéxole (forme sel)	1
	Ropinirole	5
	Pergolide	1
Agonistes dopaminergiques de type 2	Apomorphine	10
	Bromocriptine	10
	Lisuride	1
Amantadine	Amantadine	100
Anticholinergiques	Trihexyphenidyl	ND
	Bipéridène	ND
	Tropatépine	ND
Inhibiteurs de la COMT	Entacapone	ND
	Tolcapone	ND
Inhibiteurs de la MAO	Sélégiline	10
Lévodopa	Lévodopa	100 ; 75 ^d ; 133 ^e
	+/- Carbidopa / Bensérazide	
Piribédil	Piribédil	100

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; MAO, monoamine oxydase ; ND, non disponible.

^aLes équivalences de doses sont définies à partir d'une synthèse de 56 études¹⁸⁷

^bLe pramipexole, le ropinirole et le pergolide sont souvent utilisés comme traitement de la maladie de Parkinson.

^cLe lisuride, la bromocriptine et l'apomorphine sont rarement utilisés comme traitement de la maladie de Parkinson.

^dDans le cas où des inhibiteurs de la COMT sont prescrits à la même date que la lévodopa, l'équivalence de dose est multipliée par 1,3. Il s'agit exclusivement d'entacapone (aucun utilisateur de tolcapone n'a été identifié dans cette étude).

^eLibération prolongée.

A partir de ces variables, différents prédicteurs caractérisant les remboursements de médicaments ont été définis après regroupement des médicaments appartenant à la même classe d'antiparkinsoniens (Tableau 3), car les médicaments appartenant à la même classe sont habituellement utilisés de façon identique. Les agonistes dopaminergiques ont été divisés en deux groupes : ceux qui sont souvent utilisés pour traiter la MP (pramipexole, ropinirole, pergolide) et ceux qui sont rarement utilisés (apomorphine, bromocriptine, lisuride). Ces regroupements ont pour objectif de limiter le nombre de prédicteurs et de définir des variables avec un nombre suffisant de sujets exposés. Les prédicteurs que nous avons définis sont les suivants :

- Pour chaque classe d'antiparkinsonien :
 - une variable binaire (*avoir consommé au moins une fois un médicament de la classe d'antiparkinsoniens*) ;
 - *le nombre de prescriptions* pendant l'année ;
 - *le nombre de boîtes achetées* pendant l'année ;
 - *la dose cumulée annuelle* (nombre de boîtes achetées pendant l'année x le nombre de comprimés par boîte x le dosage des comprimés). Afin d'additionner des doses correspondantes à des médicaments différents, les doses de lévodopa, piribédil, pramipéxole, ropinirole, bromocriptine, apomorphine et pergolide ont été exprimées en équivalent de dose lévodopa (EDL) (Tableau 3). Les doses cumulées par classe d'antiparkinsoniens ont été calculées en EDL lorsque tous les antiparkinsoniens inclus dans la classe pouvaient être exprimés en EDL (agonistes dopaminergiques de type 1, lévodopa, piribédil) ;
 - *le délai* entre le début et la fin de chaque traitement ;
 - *la dose moyenne journalière* (dose cumulée annuelle divisée par le délai entre le début et la fin de chaque traitement). Un exemple de calcul de dose moyenne journalière est présenté en Annexe 1. Les EDL ont également été utilisés pour exprimer les doses moyennes journalières (Tableau 3).
- *La proportion de temps pendant laquelle chaque sujet a été traité* (délai entre le début du traitement et la fin du traitement ou la fin du suivi — 31 décembre 2007 — ou le décès). Cette variable permet d'évaluer la régularité de la prise d'antiparkinsoniens. Un exemple de calcul de la proportion de temps traité est présenté en Annexe 2.

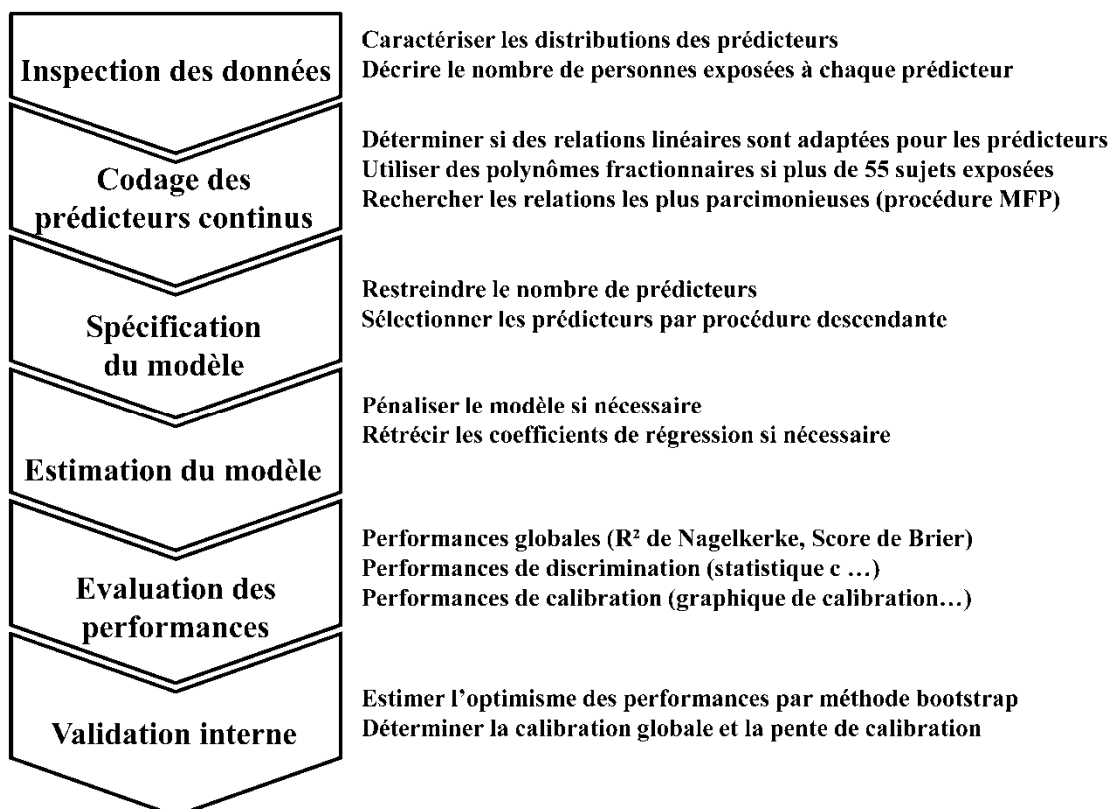
- le nombre de consultations avec un neurologue non hospitalier pendant l'année. Le codage des prescripteurs dans les bases administratives ne permet pas d'identifier les neurologues hospitaliers.
- le nombre de consultations avec un médecin généraliste pendant l'année.

A titre d'exemple, nous détaillons ci-dessous un exemple de calcul des différents prédicteurs pour un sujet. En 2007, un participant a reçu 12 délivrances (huit pour une boîte, quatre pour deux boîtes) de lévodopa. La première a eu lieu le 9 janvier et la dernière le 17 décembre ; le délai moyen entre deux prescriptions est de 25 jours et la date de fin de traitement calculée est le 11 Janvier 2008. Les boîtes contiennent 100 comprimés (100 mg / comprimé). Par conséquent, pour ce participant, le nombre de prescriptions par an est de 12, le nombre de boîtes par an est de 16 (1 x 8 + 2 x 4), la dose cumulée par an est 160 000 mg (1 x 8 x 100 x 100 + 2 x 4 x 100 x 100), la dose moyenne journalière est de 436 mg (160 000 / 367) et la proportion du temps traité est de 100 %.

4.1.3. Démarche pour développer les modèles prédictifs

Afin de développer un modèle prédictif du statut parkinsonien, nous avons utilisé la régression logistique en suivant une approche séquentielle et structurée (Figure 3).¹⁸⁸

Figure 3 : Démarche pour développer les modèles prédictifs.



4.1.3.1. Inspection des données

Nous avons examiné la distribution des différents prédicteurs afin de déterminer le nombre de sujets exposés et de vérifier la présence de valeurs aberrantes. Du fait de l'utilisation de bases médico-administratives, nous n'avons pas été confrontés à la présence de valeurs manquantes.

4.1.3.2. Codage des prédicteurs et spécification du modèle

Le codage des prédicteurs, notamment continus, représente une étape importante car il conditionne la quantité d'information utilisée pour développer le modèle et la forme supposée des relations entre les prédicteurs et l'évènement à prédire. Il est habituellement recommandé de ne pas catégoriser les prédicteurs continus car cela entraîne une perte d'information et des mesures discontinues dans les probabilités prédites.¹⁸⁹

Parmi différentes méthodes disponibles (polynômes fractionnaires, splines cubiques restreints, modèles additifs généralisés), nous avons retenu les polynômes fractionnaires. En effet, les splines et les modèles additifs généralisés sont très flexibles mais peuvent entraîner un sur-ajustement aux données (*overfitting*).¹⁹⁰ Le choix des bornes représente une difficulté supplémentaire pour les splines car il peut fortement influencer les résultats. De plus, l'expression mathématique des splines est complexe et impossible à écrire de façon concise ce qui conduit habituellement à représenter les résultats de manière graphique. Ce dernier point est un inconvénient important pour la communication et la mise en œuvre des modèles prédictifs.

Les polynômes fractionnaires sont des polynômes à un ou deux termes de la forme X^p dont l'exposant peut prendre un nombre restreint de valeurs (-2 ; -1 ; -0,5 ; 0 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 3).¹⁹¹ Les polynômes fractionnaires limitent les problèmes de sur-ajustement car le choix des polynômes se fait en considérant l'ensemble des valeurs du prédicteur et l'ajustement à une valeur donnée n'est pas influencé uniquement par les observations proches de cette valeur comme pour les splines.¹⁹² Un autre avantage est la possibilité de comparer facilement les modèles incluant différents polynômes fractionnaires à l'aide d'un test du χ^2 . Cette propriété a permis de développer une procédure cyclique, appelée MFP (*multivariable fractional polynomial*), permettant de sélectionner simultanément les polynômes fractionnaires pour plusieurs prédicteurs continus.^{192,193} Nous avons implémenté cette approche à l'aide des commandes *fracpoly* et *mfp* du logiciel Stata/IC (version 10.1) pour coder l'âge, la proportion du temps traité, les doses cumulées et moyennes journalières des médicaments, le nombre de prescriptions et le nombre de boîtes. Pour les variables caractérisant l'utilisation des

antiparkinsoniens, cette approche a été utilisée si au moins 55 personnes avaient consommé des médicaments de cette classe ; un codage binaire a été utilisé dans le cas contraire. Les variables correspondantes au nombre de consultations avec un neurologue ou un médecin généraliste ont respectivement été définies comme des variables à trois ou quatre modalités.

Dans un premier temps, tous les prédicteurs ont été inclus dans le même modèle. Les variables associées avec le statut parkinsonien ont ensuite été sélectionnées à l'aide d'une procédure de sélection descendante pas à pas avec une probabilité du test de Wald au plus égale à 20 % pour qu'un prédicteur soit maintenu dans le modèle. Pour chaque prédicteur retenu dans le modèle multivarié final, le rapport entre le coefficient de régression et son erreur standard (*Z ratio*) a été calculé afin de comparer la force de l'association des prédicteurs avec l'évènement d'intérêt.

4.1.3.3. Estimation des coefficients du modèle

Lorsque les modèles prédictifs sont développés à partir d'échantillons de petite taille et/ou lorsque le nombre d'observations par prédicteur est faible, des méthodes de rétrécissement (*shrinkage*) comme le maximum de vraisemblance pénalisé ou les régressions pénalisées (*Lasso*) peuvent être nécessaires pour corriger les valeurs des coefficients de régression afin d'obtenir de meilleures prédictions.¹⁹⁴ Le nombre d'observations par prédicteur est élevé dans tous nos modèles (au moins égal à 62 observations par prédicteur) ; le sur-ajustement aux données (*overfitting*) n'est donc pas un problème et les méthodes précédemment citées n'ont pas été nécessaires. Cette hypothèse a pu être vérifiée *a posteriori* grâce à un indicateur de sur-ajustement estimé lors de la validation interne du modèle. Nous avons donc choisi d'estimer les coefficients des modèles par la méthode du maximum de vraisemblance.

4.1.3.4. Evaluation des performances du modèle

Différentes performances des modèles ont été estimées à l'aide du package *DiagnosisMed* du logiciel R (version 2.12.2).

La performance globale du modèle reflète la différence entre les valeurs observées et les probabilités prédites. Le R^2 de Nagelkerke est une mesure de cette différence et correspond à une adaptation du R^2 des modèles de régression linéaire dans le cas d'un évènement binaire.¹⁹⁵ Il s'agit d'une estimation de la proportion de variabilité de l'évènement qui est prédite par le modèle ; elle est comprise entre 0 % et 100 %. Le *score de Brier proportionné* est une autre mesure dans laquelle les carrés des différences entre les valeurs observées et

prédites sont calculés, permettant, par rapport au R^2 de Nagelkerke, de moins pénaliser les erreurs de prédiction lorsqu'elles sont proches de 0 ou de 1.¹⁹⁶

La discrimination du modèle correspond à sa capacité à distinguer les sujets ayant ou non l'évènement d'intérêt. La *statistique c* (ou statistique de concordance) est la mesure de discrimination la plus couramment utilisée ; elle peut être interprétée comme la probabilité pour un sujet avec l'évènement d'intérêt d'avoir une probabilité prédite supérieure à celle d'un sujet sans l'évènement d'intérêt choisi au hasard. Pour des évènements binaires, elle correspond à l'aire sous la courbe ROC. Une valeur de 0,5 correspond à des prédictions aléatoires, tandis qu'une valeur de 1,0 indique une prédiction parfaite. La *sensibilité* a été calculée en divisant le nombre de vrais positifs par le nombre total de patients malades. La *spécificité* a été calculée en divisant le nombre de vrais négatifs par le nombre de sujets non malades. La *valeur prédictive positive* a été calculée en divisant le nombre de vrais positifs par le nombre de sujets classés comme atteints. La *valeur prédictive négative* a été calculée en divisant le nombre de vrais négatifs par le nombre de sujets classés comme non atteints. Ces performances (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative) peuvent être calculées pour différents seuils de probabilité du modèle prédictif. Elles ont été calculées notamment pour le seuil optimal maximisant l'indice de Youden, qui correspond à la probabilité qui maximise le nombre d'individus correctement classés.¹⁹⁷ Ces performances ont été estimées parmi l'ensemble des personnes ayant reçu un antiparkinsonien en 2007. Dans certains cas, il est intéressant de calculer la spécificité et la valeur prédictive négative pour l'ensemble de la population ; pour cela, les affiliés de la MSA des cinq départements qui n'ont reçu aucun antiparkinsonien en 2007 et qui vérifiaient les critères d'inclusion ont été considérés comme de vrais négatifs. Enfin, la *pente de discrimination* est une autre mesure simple permettant de caractériser la discrimination du modèle. Elle est calculée à partir de la différence entre les moyennes des prédictions des sujets avec ou sans l'évènement d'intérêt et mesure la séparation des prédictions entre les deux groupes.

La calibration du modèle correspond à sa capacité à prédire des valeurs proches de celles observées et donc de prédire correctement le nombre de cas. La calibration du modèle peut être évaluée graphiquement à l'aide du *graphique de calibration* qui représente les proportions observées de l'évènement par groupe de sujets définis à partir des déciles des probabilités prédites par le modèle ; un modèle aux prédictions parfaites est caractérisé par des proportions observées alignées sur la première bissectrice du graphique. A partir de ces points, une technique de lissage non paramétrique (méthode du *Lowess*) est utilisée pour représenter la relation sur l'ensemble des valeurs prédites. Le graphique a été réalisé grâce à

la fonction *val.prob.ci* implémentée dans le logiciel *R*. La validité de l'ajustement du modèle aux données (*goodness of fit*) a été évaluée en utilisant *le test de le Cessie et Van Houwelingen*.¹⁹⁸ Ce test est plus adapté que le test de Hosmer et Lemeshow dans le cas d'échantillons de grande taille.^{199,200}

4.1.3.5. Validation interne du modèle

La validation du modèle a pour objectif d'évaluer si un modèle est susceptible de prédire avec précision l'évènement d'intérêt dans une autre population.²⁰¹ Plus précisément, la validation interne permet d'évaluer le sur-ajustement (*overfitting*) du modèle aux données et l'optimisme des performances du modèle. En effet, le modèle prédictif peut refléter des particularités de l'échantillon utilisé pour le développer (sur-ajustement) et les performances du modèle dans un autre échantillon devraient être plus faibles. Afin d'estimer ces indicateurs, plusieurs méthodes de ré-échantillonnage (validation croisée, *jackknife*, *bootstrap*) sont disponibles et peuvent être implémentées à partir de l'échantillon utilisé pour développer le modèle.^{202,203}

Pour la validation interne du modèle final, nous avons utilisé la méthode du *bootstrap*.²⁰⁴ Elle consiste à tirer au sort 200 échantillons de taille n avec remplacement à partir d'un échantillon initial de taille n ; on estime ensuite l'optimisme en comparant les performances du modèle initial dans ces nouveaux échantillons à celles de nouveaux modèles qui sont développés à partir de chacun de ces échantillons. La *statistique c corrigée pour l'optimisme* a été calculée en soustrayant l'estimation de l'optimisme de la statistique c à la statistique c originale. Le R^2 de Nagelkerke corrigé pour l'optimisme a été calculé de façon similaire. La validation interne permet également d'estimer deux mesures de sur-ajustement.²⁰⁵ La *calibration globale (calibration-the-large)* est la différence entre la moyenne des valeurs observées et la moyenne des valeurs prédites par le modèle final dans les échantillons tirés au sort. Elle mesure si les prédictions sont systématiquement trop faibles ou trop élevées.²⁰⁶ La *pente de calibration (calibration slope)* est une mesure globale de sur-ajustement du modèle final. Elle est égale à un en l'absence de sur-ajustement et elle est plus faible lorsque le sur-ajustement est important.

4.1.4. Description des différents modèles prédictifs

Différents modèles prédictifs ont été développés à partir de différents prédicteurs en suivant la démarche décrite ci-dessus. Un *modèle binaire* qui, en plus du sexe et de l'âge (codé avec des polynômes fractionnaires), inclut la consommation de médicaments antiparkinsoniens, le nombre de consultations (neurologues et médecin généralistes) et la proportion de temps traité

codés comme des variables dichotomiques. Tous les autres modèles incluent le sexe, le nombre de consultations codés en classes, l'âge et la proportion de temps traité codés avec des polynômes fractionnaires mais utilisent différentes informations pour caractériser la consommation de médicaments antiparkinsoniens, également codée avec des polynômes fractionnaires : un *modèle prescriptions* à partir du nombre de prescriptions ; un *modèle boîtes* à partir du nombre de boîtes ; un *modèle doses cumulées* et un *modèle doses moyennes*.

L'intérêt de développer ces différents modèles est, d'une part, d'évaluer si les prédictions sont meilleures lorsque la consommation de médicaments est prise en compte de manière quantitative, et d'autre part, d'identifier quelles variables quantitatives sont associées à de meilleurs prédictions. De plus, dans certains cas, le modèle binaire peut être le seul modèle applicable si les informations permettant de quantifier l'utilisation des médicaments (comme la dose cumulée annuelle ou le nombre de prescriptions ou de boîtes) ne sont pas disponibles.

Dans le but d'évaluer si les prédictions sont moins bonnes lorsque les consommations d'antiparkinsoniens sont définies sur de plus courtes périodes, trois modèles prédictifs ont été développés en calculant les *doses cumulées sur une période de 3 mois, 6 mois et 9 mois*.

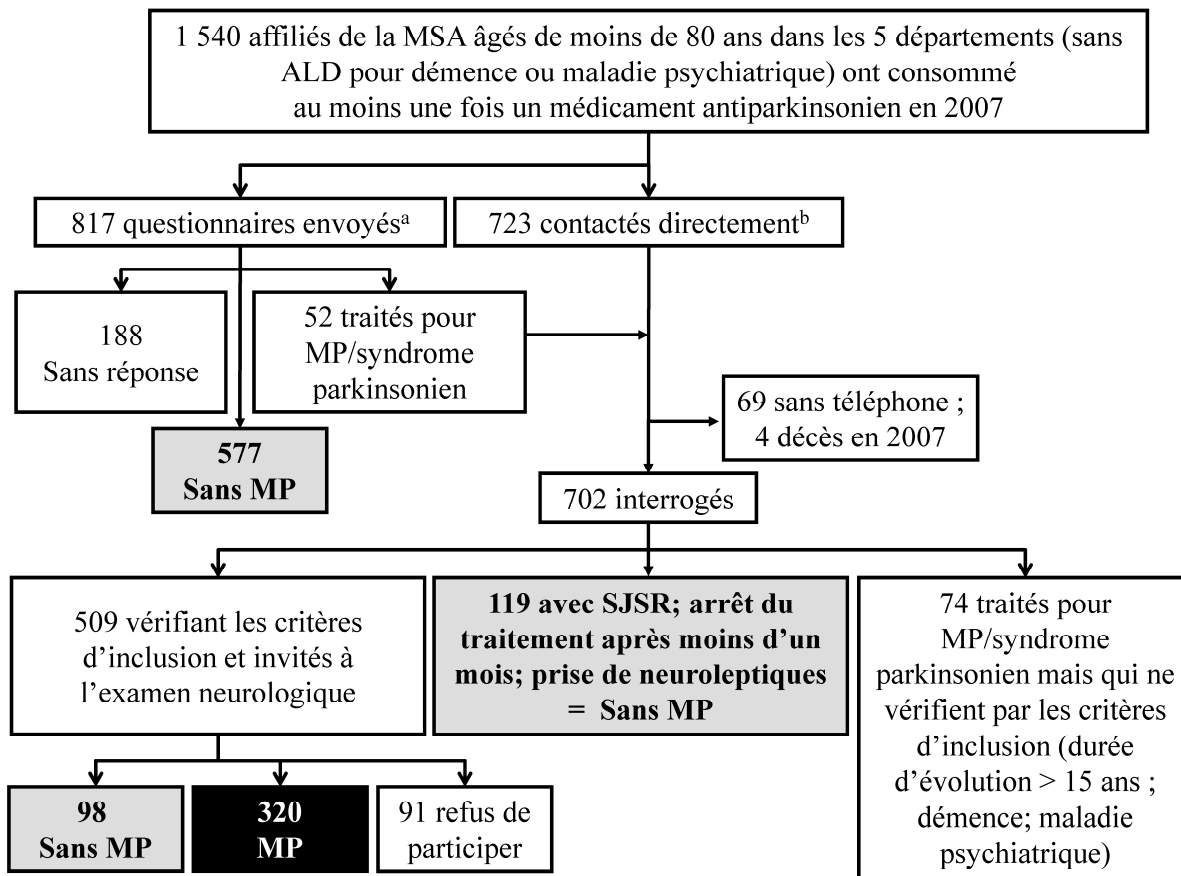
4.2. Résultats

4.2.1. Inclusion des participants

Parmi les 202 087 affiliés vérifiant les critères d'inclusion (âge < 80 ans, pas d'ALD pour démence ou maladie psychiatrique), 1 540 personnes ont consommé au moins un médicament antiparkinsonien en 2007 (Figure 4). Parmi ces 1 540 personnes, 723 personnes ont été contactées directement car elles recevaient un traitement souvent utilisé pour la MP, tandis que 817 ont été dans un premier temps contactées par courrier pour obtenir des renseignements supplémentaires. Parmi ces dernières, 52 personnes ont déclaré utiliser un traitement antiparkinsonien pour un syndrome parkinsonien ou elles ne connaissaient pas le motif de la prescription et 188 (23 %) n'ont pas répondu au courrier. Les non-répondants aux courriers sont plus jeunes (64 [écart type = 15] ans) que les répondants (68 [11] ans ; $p < 0,001$) mais ils consommaient le mêmes type d'antiparkinsoniens ($p \geq 0,579$).

Un nombre total de 775 (723 + 52) personnes ont donc été contactées pour être interrogées ; quatre personnes sont décédées avant le début de l'étude et 69 n'ont pas pu être contactées car leur numéro de téléphone n'a pas pu être obtenu. Parmi les 702 personnes restantes, 74 ne vérifiaient pas les critères d'inclusion (durée de la maladie supérieure à 15 ans ou ALD pour démence et/ou maladie psychiatrique) et 119 étaient traitées pour un SJSR ou un syndrome parkinsonien d'origine iatrogène ou avaient une durée de traitement inférieure à un mois. Ces 119 personnes ont été considérées comme non traitées pour la MP. Au total 509 personnes ont été invitées à être examinées par un neurologue de l'étude et 91 (18 %) d'entre elles ont refusé cet examen.

Figure 4 : Inclusion des participants pour le développement des modèles prédictifs.



ALD, affection longue durée ; MP, Maladie de Parkinson ; MSA, Mutualité Sociale Agricole ; SJSR, syndromes des jambes sans repos.

Les cases grisées correspondent à 794 (577 + 119 + 98) sujets considérés comme n’ayant pas la MP. La boîte noire inclus 320 sujets chez qui le neurologue de l’étude a conclu à un diagnostic de MP après examen neurologique. Par conséquent, 794 sujets sans MP et 320 sujets atteints MP ont été inclus dans l’étude.

^aSujets avec au moins une prescription de piribédil, amantadine ou anticholinergiques en 2007 et qui ont reçu aucun autre médicament antiparkinsonien.

^bSujets avec au moins une prescription de lévodopa, entacapone, tolcapone, ropinirole, pramipexole, apomorphine, bromocriptine ou sélégiline en 2007 ; parmi ces sujets, 374 sujets étaient en ALD pour la MP.

Ces personnes étaient plus âgées (75 [4] ans) que les personnes ayant accepté (72 [6] ans ; $p < 0,001$) et elles consommaient des agonistes dopaminergiques de type 1 moins fréquemment (15 % contre 29 % ; $p = 0,006$). Parmi les 418 participants restants, 320 ont reçu un diagnostic de MP après l'examen neurologique tandis qu'un autre diagnostic a été retenu pour 98 participants.

Au final, l'échantillon utilisé pour développer les modèles prédictifs comprend 1 114 participants dont 320 traités pour MP et 794 (98 + 119 + 577) traités par un antiparkinsonien pour une autre raison. Une proportion élevée (71 %) des participants qui ont reçu une prescription d'antiparkinsonien en 2007 ne sont donc pas traités pour la MP.

4.2.2. Caractéristiques des participants

Les caractéristiques des 1 114 participants sont présentées dans le Tableau 4. Les patients parkinsoniens sont plus âgés et plus souvent des hommes que les patients non parkinsoniens. Ils ont vu plus souvent un neurologue avec, de plus, un plus grand nombre de consultations par an, tandis qu'une proportion similaire de patients avec et sans MP ont vu un médecin généraliste au moins une fois par an. Toutefois, les patients parkinsoniens ont consulté plus fréquemment le généraliste que les autres participants. La proportion de temps traité est plus élevée chez les patients parkinsoniens que chez les autres patients. Les médicaments consommés sont très différents entre les deux groupes. Les patients atteints de MP sont plus souvent traités par lévodopa, amantadine, sélégiline, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs de la COMT que les patients non parkinsoniens. Ils ont également reçu un nombre de prescriptions, de boîtes, des doses cumulées ou moyennes plus élevées pour l'ensemble de ces médicaments. A l'inverse, les anticholinergiques et le piribédil sont plus souvent prescrits aux patients non parkinsoniens, mais le nombre de prescriptions, de boîtes, les doses cumulées ou moyennes de piribédil sont plus élevées chez les patients parkinsoniens.

Tableau 4 : Caractéristiques des participants de l'échantillon utilisé pour développer les modèles prédictifs.

Caractéristiques	Participants avec MP (n = 320)			Participants sans MP (n = 794)			OR ^a	IC 95 % ^a
	n	%	Moyenne (ET)	n	%	Moyenne (ET)		
Âge en années			71,7 (6,7)			68,7 (11,3)	1,4	1,2-1,7
Hommes	185	57,8		353	44,5		1,7	1,3-2,2
Consultations avec un neurologue								
≥ 1 consultation	131	40,9		36	4,5		14,6	9,8-21,8
Nb de consultations			2,4 (1,4)			1,8 (1,0)	1,8	1,1-2,9
Consultations avec un généraliste								
≥ 1 consultation	275	85,9		714	89,9		0,7	0,5-1,0
Nb de consultations			5,9 (3,1)			4,8 (3,2)	1,4	1,2-1,6
Proportion de temps traité								
= 100 %	294	91,9		483	60,8		7,3	4,8-11,1
Ensemble			98,8 (7,4)			80,7 (31,7)	5,2	3,1-8,8
Classes de médicaments antiparkinsoniens								
Agonistes dopaminergiques de type 1								
≥ 1 remboursement	110	34,4		69	8,7		5,5	3,9-7,7
Nb de prescriptions			13,5 (6,6)			6,4 (6,3)	4,5	2,7-7,6
Nb de boîtes			49,4 (36,3)			18,8 (27,2)	3,9	2,3-6,7
EDL moyennes journalières ^d			232,5 (138,4)			88,8 (123,5)	4,1	2,5-6,7
EDL cumulées ^d			81 002,1 (51 696,4)			19 467,3 (36 934,4)	6,9	3,6-13,0
Agonistes dopaminergiques de type 2 ^b								
≥ 1 remboursement	15	4,7		9	1,1		4,3	1,9-9,9
Amantadine ^b								
≥ 1 remboursement	19	5,9		8	1,0		6,2	2,7-14,3
Anticholinergiques ^c								
≥ 1 remboursement	14	4,4		83	10,5		0,4	0,2-0,7
Nb de prescriptions			9,1 (5,2)			7,8 (4,7)	1,3	0,8-2,3
Nb de boîtes			15,0 (8,7)			13,7 (12,0)	1,1	0,7-1,9

Suite du Tableau 4

Inhibiteurs de la COMT ^c									
≥ 1 remboursement	84	26,3		11	1,4		25,3	13,3-48,3	
Nb de prescriptions			9,0 (4,0)			4,6 (4,0)	3,5	1,6-7,9	
Nb de boîtes			11,3 (6,5)			4,7 (4,3)	5,8	1,9-17,9	
Inhibiteurs de la MAO ^b									
≥ 1 remboursement	40	12,5		11	1,4		10,2	5,1-20,1	
Lévodopa									
≥ 1 remboursement	277	86,6		136	17,1		31,2	21,5-45,1	
Nb de prescriptions			13,3 (7,4)			8,4 (5,5)	2,5	1,9-3,4	
Nb de boîtes			22,3 (15,8)			12,9 (10,5)	2,7	2,0-3,9	
EDL moyennes journalières ^d			466,5 (301,0)			278,4 (183,1)	2,8	2,0-4,0	
EDL cumulées ^d			162 461,8 (115 900,7)			74 796,3 (68 197,3)	3,8	2,7-5,5	
Piribédil									
≥ 1 remboursement	80	25,0		531	66,9		0,2	0,1-0,2	
Nb de prescriptions			9,6 (3,4)			7,3 (4,2)	1,9	1,4-2,5	
Nb de boîtes			27,7 (14,2)			10,1 (8,2)	4,0	3,1-5,3	
EDL moyennes journalières ^d			124,2 (51,4)			58,4 (42,7)	3,9	2,9-5,1	
EDL cumulées ^d			40 683,8 (21 793,0)			14 666,7 (11 844,5)	4,0	3,1-5,2	

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; ET, écart type ; EDL, équivalent de dose de lévodopa ; IC, intervalle de confiance ; MP, maladie de Parkinson ; OR, odds ratio.

^aLes ORs et ICs sont calculés en utilisant la régression logistique. Pour les variables continues, les ORs sont exprimés pour l'augmentation d'un écart type.

^bLes variables quantitatives ne sont pas calculées car moins de 55 personnes ont reçu le traitement.

^cAucune EDL n'est disponible pour ces familles de médicaments antiparkinsoniens.

^dLes doses (cumulées et moyennes) sont calculées parmi les personnes ayant reçu ce traitement et exprimées en milligrammes d'EDL.

Tableau 5 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens consommés pendant un an.

Caractéristiques	Coefficients (ES)	Z ratio ^a	OR ^b	IC 95 % ^b
Constante	-5,332 (1,03)	-5,2	--	--
Âge en années (PF : x)	NR	--	--	--
Sexe (homme vs femme)	0,293 (0,22)	1,3	1,3	0,9-2,1
Consultations avec un neurologue				
1 ou 2 vs 0	1,396 (0,35)	4,0	4,0	2,0-8,0
> 2 vs 0	0,171 (0,50)	0,3	1,2	0,4-3,2
Consultations avec un généraliste				
1 ou 2 vs 0	-0,502 (0,48)	-1,0	0,6	0,2-1,6
3 à 6 vs 0	-0,759 (0,44)	-1,8	0,5	0,2-1,1
> 6 vs 0	-1,245 (0,46)	-2,7	0,3	0,1-0,7
Proportion de temps traité (PF : x)	1,182 (0,29)	4,1	3,3	1,9-5,7
Classes de médicaments antiparkinsoniens				
Agonistes dopaminergiques de type 1 (PF ^c : $x + x^2$)	1,879 (0,39)	4,8	6,5	3,0-14,1
	-0,303 (0,08)	-3,9	0,7	0,6-0,9
Agonistes dopaminergiques de type 2 (oui vs non)	1,048 (0,76)	1,4	2,9	0,6-13,0
Amantadine (oui vs non)	NR	--	--	--
Anticholinergiques (oui vs non)	-0,897 (0,49)	-1,9	0,4	0,2-1,0
Inhibiteurs de la COMT (oui vs non)	0,752 (0,41)	1,9	2,1	1,0-4,7
Inhibiteurs de la MAO (oui vs non)	2,104 (0,53)	4,0	8,2	2,9-23,1
Lévodopa (PF ^c : $\log(x)$)	0,448 (0,04)	10,2	1,6	1,4-1,7
Piribédil (PF ^c : $x + \log(x)$)	1,220 (0,26)	4,7	3,4	2,0-5,2
	-0,643 (0,20)	-3,2	0,5	0,4-0,8

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; ES, erreur standard ; IC, Intervalle de confiance ; NR, non retenu dans le modèle ; OR, odds ratio ; PF, polynômes fractionnaires ; x , terme du polynôme fractionnaire (pour les médicaments antiparkinsoniens, il représente la dose cumulée).

^aLes Z ratios sont calculés en divisant les coefficients de régression par leur erreur standard.

^bLes ORs et ICs sont calculés en utilisant la régression logistique. Pour les variables continues, les ORs sont exprimés pour l'augmentation d'un écart type (ET) (proportion de temps traité, ET = 28,2 ; lévodopa, ET = 110 563,2 ; piribédil, ET = 16 141,6 ; agonistes dopaminergiques type 1, ET = 55 314,4). Nous avons utilisé une procédure de sélection descendante avec une probabilité du test de Wald au plus égale à 20 % pour que le prédicteur soit maintenu dans le modèle.

^cLes médicaments antiparkinsoniens codés avec des polynômes fractionnaires sont exprimés en milligrammes d'équivalent de dose de lévodopa.

4.2.3. Modèles prédictifs

Le Tableau 5 présente les estimations des coefficients du modèle prédictif multivarié développé à partir des doses cumulées d'antiparkinsoniens. L'âge et l'amantadine n'ont pas été retenus dans le modèle final. Les variables les plus fortement associées au statut parkinsonien sont (par *Z ratio* décroissant) : lévodopa, agonistes dopaminergiques de type 1, piribédil, la proportion de temps traité, nombre de consultations avec un neurologue et les inhibiteurs de la MAO.

Les autres modèles (binaire, prescriptions, boîtes et doses moyennes) sont présentés dans les Annexes 3 à 6. Dans le modèle construit à partir des variables binaires, la consultation d'un médecin généraliste au moins une fois, l'amantadine, les agonistes dopaminergiques de type 2 et le piribédil n'ont pas été retenus dans le modèle final. Les caractéristiques associées à la MP sont (par *Z ratio* décroissant), la lévodopa, la proportion de temps traité, la consultation d'un neurologue au moins une fois, les agonistes dopaminergiques de type 1, les inhibiteurs MAO et les inhibiteurs de la COMT. Dans tous les autres modèles, l'âge n'est pas retenu.

Tableau 6 : Performances du modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

Performances	Modèle doses cumulées
Performances globales	
R ² de Nagelkerke	71,4 %
Score de Brier standardisé	62,6 %
Discrimination	
Statistique <i>c</i> (IC 95 %)	0,953 (0,941-0,965)
Seuil optimal	0,255
Sensibilité (IC 95 %) ^a	92,5 % (89,1-94,9)
Spécificité (IC 95 %) ^a	86,4 % (83,8-88,6)
Valeur prédictive positive (IC 95 %) ^a	73,3 % (46,0-94,9)
Valeur prédictive négative (IC 95 %) ^a	96,6 % (95,0-97,7)
Pente de discrimination	0,625
Calibration	
Test de le Cessie-Van Houwelingen	<i>p</i> = 0,794
Validation interne ^b	
Optimisme du R ² de Nagelkerke	2,7 %
R ² de Nagelkerke corrigé	68,7 %
Optimisme de la statistique <i>c</i>	1,3 %
Statistique <i>c</i> corrigée	0,947
Calibration globale ^c	-3,8 %
Pente de calibration	92,2 %

IC, intervalle de confiance.

^aCalculée pour le seuil optimal qui maximise le nombre d'individus correctement classés parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

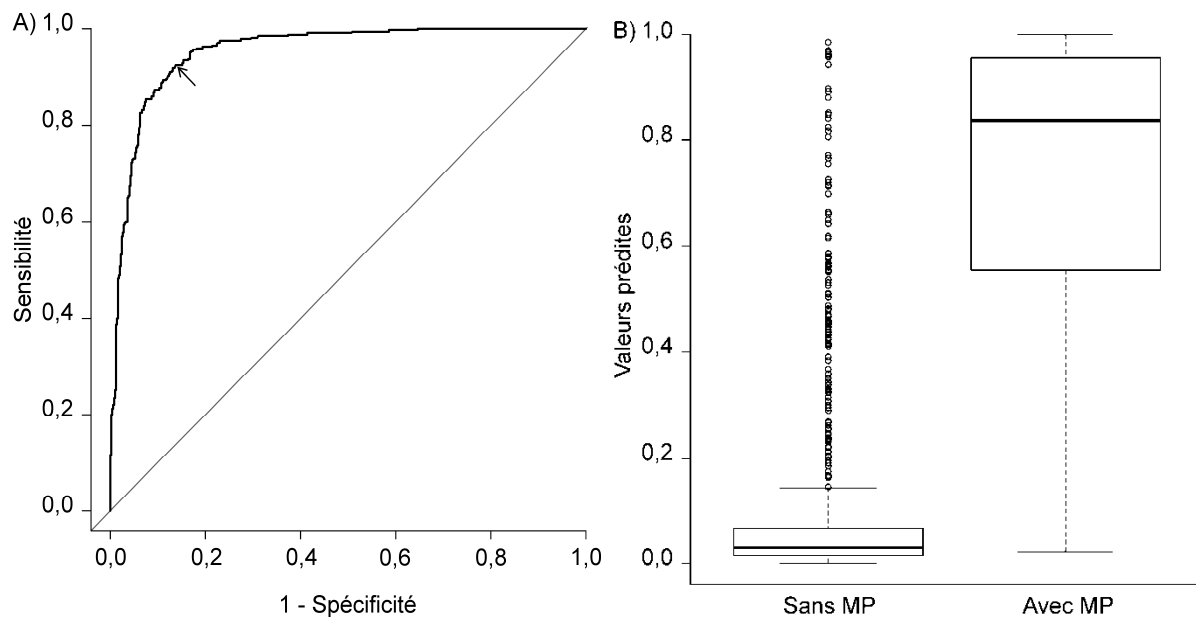
^bValidation interne réalisée par la méthode du bootstrap incluant l'étape de sélection.

^c*Calibration-in-the-large* dans la littérature anglophone.

4.2.1. Performances des modèles prédictifs

Le modèle développé à partir des doses cumulées d'antiparkinsoniens présente les meilleures performances (Tableau 6). Les performances des autres modèles sont présentées en Annexe 7. Pour le *modèle doses cumulées*, la proportion de variance expliquée (R^2 de Nagelkerke) est égale à 71,6 %. La Figure 5 représente la courbe ROC et la distribution des probabilités prédites parmi les participants avec ou sans MP. Le modèle est caractérisé par de bonnes performances en terme de discrimination (statistique $c = 0,953$; pente de discrimination = 0,625). Pour le seuil optimal ($p = 0,255$), la sensibilité est de 92,5 %, tandis que la spécificité est un peu plus faible (86,4 %). Dans l'Annexe 8, les performances de discrimination ont été calculées pour d'autres seuils de probabilité ; lorsque le seuil augmente, la spécificité croît tandis que la sensibilité diminue.

Figure 5 : Courbe ROC (A) et boîtes à moustaches des probabilités prédites (B) par le modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.



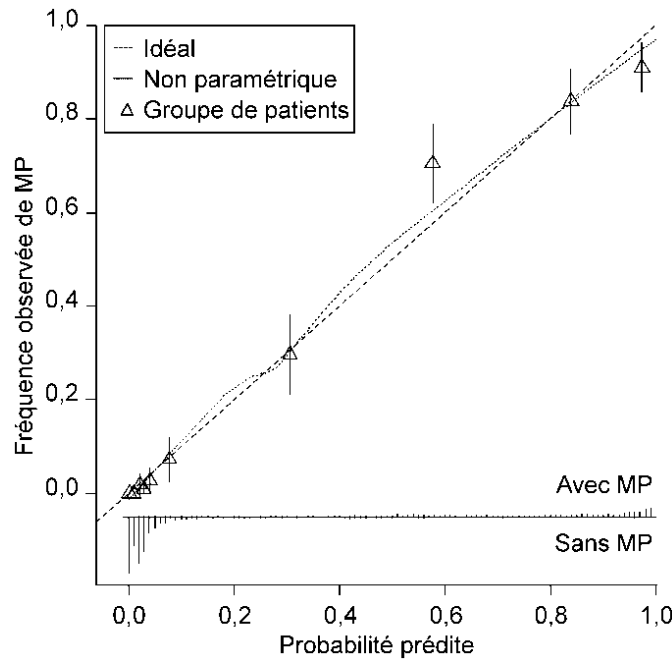
MP, maladie de Parkinson.

Dans la partie A de la figure, la statistique c (aire sous la courbe) est égale à 0,953. La sensibilité (92,5 %), la spécificité (86,4 %), la valeur prédictive positive (73,3 %) et la valeur prédictive négative (96,6 %) sont calculées pour le seuil optimal ($p = 0,255$) qui maximise le nombre d'individus correctement classés parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007 (indiqué par une flèche).

Dans la partie B de la figure, la pente de discrimination (différence absolue entre les moyennes des probabilités prédites parmi les personnes avec et sans maladie de Parkinson) est égale à 0,625.

La courbe de calibration montre qu'il existe une bonne corrélation entre les valeurs observées et prédites (Figure 6). Le test de la Cessie de Van Houwelingen montre que le modèle est caractérisé par un bon ajustement aux données ($p = 0,794$).

Figure 6 : Courbe de calibration du modèle prédictif de maladie de Parkinson développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.



MP, maladie de Parkinson.

L'optimisme du R^2 de Nagelkerke et de la statistique c estimés par la méthode bootstrap sont très faibles ($< 3\%$). Les performances du modèle sont peu modifiées après prise en compte de l'optimisme. En moyenne, les valeurs prédites et observées après la méthode bootstrap sont très proches (calibration globale = $-3,8\%$). De plus, le sur-ajustement est limité (pente de calibration = $92,2\%$).

Afin de calculer la spécificité et la valeur prédictive négative parmi l'ensemble des affiliés, les sujets qui n'ont pas utilisé d'antiparkinsonien en 2007 et qui vérifiaient les critères d'inclusion ont été considérés comme de vrais négatifs ($n = 200\ 547$). En utilisant le même seuil que précédemment, la spécificité est égale à $99,95\%$ et la valeur prédictive négative est égale à $99,99\%$ parmi l'ensemble des affiliés.

Les modèles développés à partir d'autres variables quantitatives (prescriptions, boîtes, doses moyennes) ont des performances similaires au modèle présenté ci-dessus, mais on note que le *modèle prescriptions* a de moins bonnes performances en termes de discrimination. Les

performances du modèle binaire sont légèrement inférieures à celle des modèles utilisant les variables quantitatives bien qu'elles demeurent bonnes.

Afin d'évaluer l'apport de l'approche multivariée par rapport à l'approche univariée, l'Annexe 9 présente les performances de chaque antiparkinsonien considéré séparément et codé comme une variable binaire. La lévodopa présente la meilleure combinaison de sensibilité (86,6 %) et de spécificité (82,9 %) par rapport aux autres médicaments qui sont caractérisés par une faible sensibilité (comprise entre 4,4 % et 34,4 %). Les performances associées à la lévodopa seule sont tout de même plus faibles que celles du modèle prédictif binaire incluant plusieurs antiparkinsoniens (sensibilité = 89,7 % et spécificité = 86,9 %, Annexe 7).

Tableau 7 : Diagnostics des vrais négatifs^a et des faux positifs^a d'après le modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

Diagnostics	Participants	Vrais	Faux
	sans MP	négatifs	positifs
	n	n (%)	n (%)
	n = 794	n = 686	n = 108
Syndrome parkinsonien neurodégénératif ^b	18	1 (5,6)	17 (94,4)
Syndrome parkinsonien avec démence ^c	20	2 (10,0)	18 (90,0)
Syndrome parkinsonien vasculaire	17	5 (29,4)	12 (70,6)
Syndrome parkinsonien post neuroleptique	78	72 (92,3)	6 (7,7)
Autre syndrome parkinsonien	11	1 (9,1)	10 (90,9)
Tremblement essentiel	103	76 (73,8)	27 (26,2)
Syndrome des jambes sans repos	95	87 (91,6)	8 (8,4)
Troubles de la mémoire	181	181 (100)	--
Vertiges/acouphènes/hypoacousie	147	147 (100)	--
Maladies vasculaires	37	37 (100)	--
Autres pathologies	74	69 (93,2)	5 (6,8)
Examen normal	9	6 (66,7)	3 (33,3)
Inconnu	4	3 (75,0)	1 (25,0)

MP, maladie de Parkinson.

^aDéfinis à partir du seuil optimal maximisant le nombre d'individus correctement classés parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

^bParalysie supranucléaire progressive, atrophie multi-systématisée, atrophie cortico-basale.

^cSyndromes parkinsoniens secondaires à un syndrome démentiel, maladie des corps de Lewy.

4.2.2. Description des faux-négatifs et des faux-positifs

Malgré les bonnes performances du *modèle doses cumulées*, 108 participants sans MP sont identifiés par le modèle comme ayant la MP (faux positifs). Les diagnostics de ces personnes sont présentés dans le Tableau 7. Parmi les vrais négatifs, les troubles de la mémoire, les pathologies oto-rhino-laryngologiques (ORL) (vertiges, acouphènes, hypoacousie), le tremblement essentiel, le SJSR et les syndromes parkinsoniens iatrogènes représentent plus de 80 % des diagnostics, tandis que parmi les faux positifs, le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens (à l'exception de ceux d'origine iatrogène) représentent plus de 70 % des diagnostics. Ainsi, 85 % des patients avec un syndrome parkinsonien (à l'exception de ceux d'origine iatrogène), environ 25 % des patients atteints de tremblement essentiel et 10 % des patients atteints de SJSR ou de syndrome parkinsonien iatrogène sont classés comme faux positifs, tandis que la majorité des patients atteints de troubles de la mémoire, de pathologies ORL, d'une pathologie vasculaire, ou d'autres pathologies sont classés correctement.

Vingt-quatre participants avec un diagnostic de MP ne sont pas identifiés par le modèle (faux négatifs) et leurs caractéristiques ont été comparées avec celles des 296 vrais positifs. Par rapport aux vrais positifs, les faux négatifs sont moins souvent traités par la lévodopa (25 % vs 92 %, $p < 0,001$), les inhibiteurs de la COMT (0 % vs 28 %, $p = 0,001$) et les agonistes dopaminergiques de type 1 (13 % vs 36 %, $p = 0,024$). En revanche, les faux négatifs sont plus souvent traités avec du piribédil (58 % vs 22 %, $p < 0,001$). Pour tous les médicaments, les doses cumulées reçues par les faux négatifs sont plus faibles ($p \leq 0,012$). De plus, seuls 8 % des faux négatifs avaient vu un neurologue pendant l'année contre 44 % parmi les vrais positifs ($p < 0,001$). Enfin, bien que les deux groupes ne diffèrent pas pour l'âge ($p = 0,191$), les faux négatifs ont une durée d'évolution de la MP plus faible (médiane = 4 ans) que les vrais positifs (médiane = 6 ans ; $p = 0,027$) ce qui explique en grande partie les différences de profil de consommation des médicaments.

4.2.3. Influence de la durée

Les *modèles doses cumulées* développés à partir d'une durée de suivi de trois mois (1^{er} octobre 2007 - 31 décembre 2007), six mois (1^{er} juillet 2007 - 31 décembre 2007) et neuf mois (1^{er} avril 2007 - 31 décembre 2007) sont présentés en Annexe 10. L'utilisation de durées de suivi plus courtes est associée à de moins bonnes performances.

4.3. Discussion

4.3.1. Facteurs influençant les performances du modèle prédictif

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer les performances du modèle prédictif. Tout d'abord, par définition, seuls les patients traités sont présents dans les bases de remboursement de médicaments. Cette approche nécessite donc de considérer que la majorité des patients sont traités. En France, cette hypothèse est raisonnable pour la MP, sauf chez les sujets les plus âgés. Dans une étude en population générale conduite en Gironde (Paquid, 1988-89), 11 % des patients parkinsoniens n'avaient pas été préalablement diagnostiqués et ont été identifiés au moment de l'étude alors qu'ils n'étaient pas traités ; ils étaient, pour la plupart, âgés de plus de 80 ans.⁵⁷ La difficulté d'identifier les patients parkinsoniens chez les sujets les plus âgés résulte de différents facteurs (incertitude diagnostique, comorbidités, diagnostic plus tardif et difficile, etc.).²⁰⁷ Les modèles prédictifs établis à partir de profils de consommation médicamenteuse pourraient donc être moins fiables chez les personnes les plus âgées, en particulier en raison d'une moindre sensibilité.

Deuxièmement, le modèle repose uniquement sur les données enregistrées dans les bases de remboursement. Les maladies traitées par des médicaments en vente libre ou non-remboursés ne peuvent donc pas être étudiées grâce à cette approche. De plus, les prescriptions pour certains sous-groupes de la population peuvent ne pas être incluses dans les bases de remboursement de médicaments. Dans cette étude, les personnes institutionnalisées dans des maisons de retraite avec des pharmacies à usage interne n'ont pas été identifiées. Toutefois, d'après une étude précédente, une minorité des consommateurs de médicaments antiparkinsoniens (< 2 %) est institutionnalisée dans des maisons de retraite avec des pharmacies à usage interne avant 80 ans.²⁰⁸

Troisièmement, les médicaments utilisés pour développer le modèle prédictif doivent être relativement spécifiques de la maladie étudiée. Néanmoins, même si les mêmes médicaments sont utilisés pour d'autres pathologies que la maladie d'intérêt, un modèle prédictif incluant ces médicaments peut présenter de bonnes performances si le mode d'utilisation des médicaments (par exemple en termes de dose et de fréquence de prescription) pour la maladie d'intérêt se distingue de celui des autres pathologies. Nos résultats montrent que l'inclusion dans le modèle d'informations sur la dose et la régularité des prescriptions des médicaments améliore les performances du modèle. De plus, il semble utile de caractériser les profils de consommations de médicaments (type de médicaments, doses) sur une période d'au

moins un an car les performances des modèles développés sur 3, 6 ou 9 mois sont un peu moins bonnes.

Il serait possible d'inclure dans le modèle une information sur les ALD pour MP, mais nous avons choisi de ne pas le faire pour plusieurs raisons. Tout d'abord, tous les patients atteints de la MP ne sont pas en ALD ; dans cette étude, 68 % des patients parkinsoniens bénéficiaient de l'ALD. En dehors des raisons administratives discutées ci-dessous, différentes explications peuvent être envisagées : oubli ou méconnaissance de la part des médecins traitants, choix volontaire des patients pour ne pas être pénalisés lors de la souscription d'assurances, etc. Jusqu'en 2011, l'attribution de l'ALD pour la MP n'était pas systématique et dépendait du degré d'invalidité, ce qui explique probablement une certaine hétérogénéité dans la reconnaissance en ALD en fonction des caisses d'assurance maladie. Depuis le 19 janvier 2011, l'attribution de l'ALD pour la MP est modifiée par un décret (N° 2011-77) qui stipule que toute affection comportant un syndrome parkinsonien non réversible (maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens atypiques) nécessitant l'administration d'un traitement antiparkinsonien pendant au moins six mois relève de l'exonération du ticket modérateur. Il est encore trop tôt pour savoir quel sera l'impact de cette modification législative. Enfin, nous prévoyons à l'avenir d'utiliser ce modèle prédictif pour estimer la fréquence de la MP dans différents régimes d'assurance maladie. Pour inclure l'ALD parmi les prédicteurs, il serait alors nécessaire de faire l'hypothèse que l'ALD est demandée et/ou attribuée de manière similaire pour les affiliés aux différents régimes, or aucun élément ne permet d'évaluer si cette hypothèse est raisonnable.

4.3.2. Erreurs de classement

Parmi les faux positifs identifiés par le modèle prédictif, certains diagnostics sont plus fréquents. Les patients atteints de syndrome parkinsonien neurodégénératif (paralysie supranucléaire progressive, atrophie multisystématique, dégénérescence cortico-basale, syndrome parkinsonien secondaire à un syndrome démentiel, démence à corps de Lewy) ont été incorrectement classés comme ayant la MP dans plus de 75 % des cas. En l'absence de tout autre traitement, ils reçoivent de la lévodopa aux mêmes doses que les patients parkinsoniens. De plus, certains de ces patients sont considérés comme ayant la MP par leur médecin traitant (erreur de diagnostic) et traités comme tels. De même, un certain nombre de patients atteints de tremblement essentiel sont traités comme la MP (erreur de diagnostic), et ils sont identifiés par le modèle comme ayant la MP. En conséquence, le modèle prédictif entraîne des erreurs de classement (faux positifs) plus particulièrement pour les personnes qui

ont un diagnostic erroné de MP ou pour les personnes présentant des pathologies qui sont traitées comme la MP, essentiellement les autres syndromes parkinsoniens neurodégénératifs ; ces pathologies sont toutefois considérablement plus rares que la MP.

Les faux négatifs recevaient des doses moins élevées de médicaments, étaient moins fréquemment suivis par un neurologue et avaient une durée d'évolution de la maladie plus courte. Le modèle identifie donc moins bien les patients avec des formes moins évoluées et qui nécessitent des doses moins élevées de médicaments antiparkinsoniens.

4.3.3. Estimation de la prévalence de la MP à partir du modèle prédictif

Les bases de remboursement de médicaments sont maintenant disponibles dans de nombreux pays et permettent d'étudier des questions épidémiologiques, bien qu'elles n'aient pas été conçues dans cet objectif.

Un petit nombre d'études ont estimé la prévalence de la MP à partir des profils de consommation de médicaments. Certaines études reposent sur un seul médicament antiparkinsonien (lévodopa),⁴³ tandis que d'autres considèrent plusieurs médicaments antiparkinsoniens,^{44-47,209} ou une combinaison de médicaments antiparkinsoniens et de codes définis par la classification internationale des maladies.^{49,210} Aucune de ces études n'a inclus d'information sur la dose ou à la régularité de la consommation de médicaments. De plus, le diagnostic n'a pas été vérifié dans la plupart des études : lorsqu'il a été vérifié, différentes approches ont été utilisées : examen neurologique^{43,46} ; dossiers médicaux^{47,49} ; interrogatoire des participants.²¹⁰ Un seul modèle prédictif de la MP a été développé antérieurement dans le cadre de l'étude de cohorte de Rotterdam à partir d'un petit nombre d'utilisateurs de médicaments antiparkinsoniens (n = 63).⁵⁰ Les performances en termes de discrimination ont été calculées parmi l'ensemble des participants avec une aire sous la courbe de 0,93. Aucune information quantitative sur la consommation médicamenteuse n'a été prise en compte dans le modèle et la calibration et la validité interne n'ont pas été évaluées.

La prévalence estimée par le modèle prédictif parmi les affiliés de la MSA est un peu plus élevée que la prévalence habituelle de la MP,⁵² même après correction par la sensibilité et la spécificité du modèle. Il est donc possible que cette population soit plus souvent exposée à un facteur de risque (ou moins souvent exposée à un facteur protecteur).

Les modèles prédictifs développés à partir de bases de remboursement de médicaments présentent un certain nombre d'avantages pour estimer la prévalence d'une maladie. Tout d'abord, pour des maladies comme la MP qui sont sous-déclarées dans les certificats de décès,^{36,37} les modèles prédictifs représentent une nette amélioration par rapport

aux études de mortalité ; par exemple, le taux de décès standardisé pour cause de MP était de 0,06 pour 1 000 habitants en France en 2008.²¹¹ Les modèles prédictifs sont également utiles pour des maladies qui ne peuvent être identifiées par les résultats d'examens biologiques. Enfin, par rapport aux études en porte-à-porte, les modèles prédictifs à partir des bases de remboursement de médicaments sont moins coûteux à mettre en œuvre en temps et en argent et peuvent être utilisés à plus grande échelle permettant ainsi d'identifier un plus grand nombre de patients, ce qui permet d'obtenir des estimations de fréquence plus stables et une plus grande puissance pour étudier des facteurs de risque.

4.3.4. Autres applications possibles des modèles prédictifs

Un avantage de des modèles prédictifs est qu'une fois développés et évalués, ils peuvent être utilisés de façon répétée au cours du temps si aucun changement majeur n'intervient dans le traitement de la maladie d'intérêt. En revanche, si de nouveaux médicaments sont disponibles ou si les stratégies thérapeutiques évoluent, leurs performances doivent être réévaluées. La possibilité d'utiliser les modèles prédictifs de façon répétée semble particulièrement intéressante pour la surveillance épidémiologique des maladies car elle permet d'étudier des tendances temporelles. Si le lieu de résidence est disponible dans les bases de remboursement de médicaments, la distribution spatiale des maladies et leur association avec certains facteurs environnementaux (comme les caractéristiques du milieu agricole dans notre travail) peuvent également être étudiées. Si d'autres caractéristiques individuelles, comme le sexe ou la profession, sont disponibles dans les bases de données, les différences de fréquence de la maladie en fonction de ces caractéristiques peuvent être analysées et surveillées.

Dans le cadre d'études étiologiques, les modèles prédictifs peuvent être utilisés de différentes manières. Premièrement, comme dans l'étude de prévalence que nous avons réalisée, des patients atteints d'une maladie d'intérêt peuvent être directement identifiés à l'aide du modèle prédictif et d'un seuil de probabilité donné et la relation entre l'exposition et la maladie peut être étudiée en utilisant différents plans d'étude (étude cas-témoins, rapports de prévalence). Dans le cas de la MP, le seuil maximisant la sensibilité (92,5 %) et la spécificité (86,4 %) parmi les utilisateurs d'antiparkinsoniens était de 0,255, tandis que la spécificité était supérieure à 99 % pour l'ensemble de la population. Lorsque le nombre de faux positifs pour l'évènement d'intérêt est négligeable, comme dans cet exemple, les estimations de l'association entre une exposition et la maladie d'intérêt ne sont pas biaisées sauf si l'erreur de classement dépend de l'exposition.²¹² Si la spécificité est plus faible (pour le seuil qui maximise le nombre de sujets bien classés), il est possible d'utiliser des seuils

associés à une spécificité plus élevée (Annexe 8). Enfin, si la sensibilité et la spécificité du modèle sont connues, il est possible de corriger les mesures d'association en utilisant des formules simples ou d'incorporer ces informations dans l'estimation des modèles.^{212,213}

Une approche sensiblement différente consisterait à utiliser le modèle prédictif comme outil de dépistage dans le cadre d'une étude en deux temps. Le modèle permettrait alors, dans un premier temps, d'identifier des patients avec une forte probabilité d'avoir la maladie d'intérêt et pour lesquels des informations complémentaires (par exemple, des données cliniques ou des résultats d'examen complémentaires) seraient recueillies dans un second temps, afin de confirmer le diagnostic. Cette approche est envisageable dans des situations où les bases de remboursement de médicaments ne sont pas anonymes. Elle est préférable pour des études où des phénotypes purs sont nécessaires, comme les études d'association génétique, ou lorsque l'effet attendu des expositions est faible. Il est également envisageable, suivant une approche similaire, d'utiliser les modèles prédictifs pour recruter des participants dans des essais thérapeutiques ou des études d'intervention. Les investigateurs peuvent alors sélectionner le seuil de probabilité lors de la première étape en fonction de la représentativité qu'ils souhaitent et du nombre de faux positifs acceptables en particulier en termes de coûts et de temps. Le modèle prédictif de MP présenté a une spécificité au niveau de la population générale plus élevée que les autres outils de dépistage de la MP^{214,215} et son utilisation peut donc représenter un gain considérable de temps et d'argent en raison du faible nombre de faux positifs à examiner dans un deuxième temps.

4.3.5. Limites des modèles prédictifs

Les modèles prédictifs que nous avons développés présentent un certain nombre de limites. Tout d'abord, ils ont été développés chez des personnes qui vérifiaient différents critères d'inclusion. Les cas parkinsoniens avaient une durée d'évolution de la maladie de 15 ans ou moins. Toutefois, la sensibilité du modèle est similaire parmi les cas ayant une durée d'évolution longue (entre 6 et 15 ans) ou courte (moins de 6 ans). D'autre part, le traitement ne change pas de manière considérable avant ou après 15 ans d'évolution. Il est donc peu probable que les performances du modèle diminuent pour les personnes dont la durée d'évolution est supérieure à 15 ans. Les sujets bénéficiant d'une ALD pour démence ou psychose n'ont pas été inclus dans l'échantillon qui a permis de développer le modèle. La fréquence de la démence augmente avec la durée d'évolution de la maladie et, comme indiqué ci-dessus, les résultats montrent que les performances du modèle ne diminuent pas avec la durée de la maladie. Enfin, tous les sujets étaient âgés de 80 ans ou moins. Parmi les sujets

âgés de plus de 80 ans, la lévodopa (56 %) et le piribédil (46 %) représentent les principaux médicaments antiparkinsoniens. Pour ces deux médicaments, il n'y a pas d'arguments en faveur d'une interaction avec l'âge ; il est donc peu probable que les performances du modèle soient différentes chez les sujets âgés traités. En revanche, une partie des sujets parkinsoniens institutionnalisés ne sont pas identifiés par le modèle prédictif, ce qui conduit probablement à sous-estimer la prévalence chez les personnes les plus âgées ; nous observons d'ailleurs une diminution de la prévalence après 85 ans.

Deuxièmement, une validation externe du modèle, qui nécessiterait la collecte de données similaires dans une autre population, n'a pas été réalisée. En France, toutes les personnes qui bénéficient de l'assurance maladie ont potentiellement le même accès aux soins médicaux et les affiliés des différents systèmes d'assurance maladie ont accès aux mêmes médecins, y compris les neurologues. Dans notre étude, la distribution des médicaments utilisés pour traiter les patients parkinsoniens et les doses journalières estimées sont classiques et similaires à celle habituellement observées dans les consultations spécialisées. La Haute Autorité de Santé a publié en 2000 une conférence de consensus sur le traitement et le diagnostic de la MP qui a été très largement diffusée aussi bien auprès des neurologues que des généralistes.^{24,216} Parmi les cas atteints de MP, 92 % avaient vu au moins une fois un neurologue et 78 % d'entre eux étaient suivis par un neurologue. Bien que des chiffres similaires ne soient pas disponibles parmi les affiliés aux autres régimes d'assurance maladie, ils indiquent un suivi satisfaisant. De plus, le nombre de prédicteurs inclus dans les modèles est faible par rapport au nombre de sujets et il n'y a pas d'arguments statistiques en faveur d'un surapprentissage (*overfitting*) du modèle aux données. Ces observations suggèrent qu'il est peu vraisemblable qu'une étude réalisée dans une autre population française conduirait à des résultats très différents. En revanche, il n'est pas raisonnable d'envisager qu'un modèle prédictif développé dans un pays puisse être appliqué sans modification dans un autre contexte. En effet, il existe souvent des différences quant à l'accès aux soins médicaux et à la disponibilité des médicaments entre les pays. Dans le cas de la MP, il existe des différences d'utilisation des médicaments antiparkinsoniens en Europe.^{217,218} Néanmoins, un modèle développé dans un pays pourrait aider les chercheurs à développer un modèle similaire dans un autre pays.

Troisièmement, des interactions entre les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas été prises en compte lors du développement du modèle. Il est possible que la prescription simultanée de deux médicaments soit plus fortement associée à la MP que chacun des médicaments considérés séparément. Compte tenu du grand nombre de médicaments, des

modèles plus complexes et des échantillons de plus grande taille seraient nécessaires pour réaliser les analyses correspondantes.

5. ETUDE DE PREVALENCE

5.1. Matériels et méthodes

5.1.1. Population d'étude

L'étude de prévalence a été réalisée à partir de l'ensemble des affiliés et des ayant droits de la MSA vivants au 1^{er} juin 2007 et âgés de 18 ans ou plus dans les cinq départements d'étude. Les informations disponibles pour les affiliés incluent l'année de naissance, le sexe et la commune de résidence en 2007.

5.1.2. Définition des cas

Les cas ont été définis en utilisant les bases de remboursement de médicaments à partir du modèle prédictif basé sur les doses cumulées d'antiparkinsoniens reçues en 2007. Pour chaque affilié vivant au 1^{er} juin 2007, nous avons calculé la probabilité qu'il avait d'être traité pour la MP comme l'inverse de $(1 + e^{-logit})$ où le *logit* est égal à la somme de la constante et les coefficients estimés par le modèle multipliés par la valeur de chaque variable pour chaque affilié. Les cas ont été définis en utilisant le seuil maximisant l'index de Youden. Contrairement à l'échantillon utilisé pour développer les modèles prédictifs, aucune limite d'âge n'existe pour l'échantillon utilisé pour estimer la prévalence ; nous avons donc fait l'hypothèse que les performances du modèle sont similaires avant et après 80 ans.

5.1.3. Calcul de la prévalence

A partir des cas identifiés et de la liste de l'ensemble des affiliés, la prévalence brute a été calculée. La prévalence standardisée sur l'âge et le sexe a été calculée par la méthode directe en utilisant la distribution par âge et sexe de la population française de 2007.^{186,219} Des prévalences par sexe et classe d'âge (dix ans) ont également été calculées.

Pour estimer l'impact des erreurs de classement de la maladie, un nombre de cas corrigé a été calculé en utilisant la sensibilité et la spécificité de la définition de MP par le modèle prédictif parmi les affiliés ayant eu un remboursement d'au moins un antiparkinsonien à la date de prévalence.²²⁰ Ce nombre de cas corrigé a ensuite été divisé par le nombre d'affiliés pour obtenir des prévalences corrigées prenant en compte les erreurs de classement.

5.1.4. Description spatiale de la prévalence

5.1.4.1. Echelle géographique

L'échelle géographique qui a été choisie pour étudier la distribution spatiale de la prévalence de la MP est l'échelle cantonale. Cette échelle permet de travailler sur des unités géographiques de petite taille (taille moyenne des 208 cantons égale à 176,20 km² dans les cinq départements) avec un nombre suffisant d'individus (en moyenne 1 150 affiliés par canton). De plus, cette échelle géographique nous a permis d'étudier l'association entre la prévalence de la MP et les variables définies à partir du recensement agricole.

5.1.4.2. Cartographie de la prévalence

La prévalence brute de MP a été calculée pour chacun des 208 cantons. Afin de prendre en compte les différences d'âge et de sexe entre les cantons, des taux de prévalence standardisés (SPR) pour l'âge et le sexe ont été calculés pour chaque canton grâce à la méthode indirecte en utilisant l'ensemble des affiliés de chaque département comme population de référence.

Les taux standardisés de prévalence cantonale ont été lissés à l'aide d'un modèle poisson-log-normal (modèle Besag, York et Mollié, BYM).²²¹⁻²²³ Le modèle a été estimé par l'échantillonneur de Gibbs en utilisant le logiciel Winbugs (version 1.4).^{222,224} Les SPR lissés ont été cartographiés en utilisant le logiciel ArcMap (version 9.3) en les catégorisant en quatre groupes suivant les bornes dites « naturelles » d'après l'algorithme de Fisher et Jenks.

5.1.4.3. Auto-corrélation spatiale

La structure spatiale des SPR a été étudiée à travers un corrélogramme dans chaque département et en mesurant l'auto-corrélation spatiale par le coefficient de Moran grâce à la fonction *sp.correlogram* du package *spdep* dans le logiciel R. Une mesure globale d'auto-corrélation spatiale a été obtenue à partir du modèle BYM.

5.1.4.4. Recherche de clusters

Afin d'identifier des groupes de cantons avec une prévalence de MP supérieure à celle attendue, la statistique de criblage spatial (*spatial scan statistic*) a été implémentée à l'aide du logiciel SaTScan (version 9.1.1).²²⁵

Pour décrire les clusters identifiés, nous avons utilisé les données d'occupation des sols en 1990 disponibles grâce au programme CORINE Land Cover.²²⁶ Les proportions en 39 territoires, décrivant l'ensemble des terres émergées, ont été comparées entre les

cantons se trouvant à l'intérieur du cluster et ceux hors du cluster (comparaison des médianes).

5.1.5. Etude de la relation entre la prévalence de maladie de Parkinson et les caractéristiques agricoles

5.1.5.1. Définitions des variables agricoles

Le recensement agricole est une enquête statistique réalisée en 1970, 1979, 1988 et 2000 par le Ministère de l'agriculture et de la pêche. Il a pour objectif de décrire l'état de l'agriculture française et de suivre son évolution, de produire des résultats à petite échelle géographique (cantons, communes) et d'aider aux choix stratégiques et politiques.²²⁷ Le recensement agricole est exhaustif et l'unité d'observation est l'exploitation agricole. Les exploitations sont identifiées à partir de fichiers du service statistique du Ministère et de listes fournies par les mairies. Les 4 000 enquêteurs recrutés pour ce recensement prennent soin de s'assurer de l'exhaustivité des exploitations agricoles en se déplaçant dans les communes. Lors du recensement, un chef d'exploitation par exploitation est interrogé et de nombreuses informations sont recueillies (population agricole, utilisation des sols, effectifs animaux, moyens de production...). Les enquêteurs sont encadrés par 500 moniteurs chargés de suivre les opérations de collecte et de contrôler les données afin d'assurer l'homogénéité du recueil entre les enquêteurs. Le recensement agricole relève de la loi du 7 juin 1951 sur le secret statistique et les services statistiques s'assurent que les résultats communiqués ne permettent pas d'identifier les exploitations en ne diffusant pas certaines informations au niveau communal. En contrepartie de cette garantie de confidentialité, les exploitants agricoles sont soumis à l'obligation de répondre.

Aucune information sur l'utilisation des pesticides n'est renseignée dans les recensements agricoles. Cependant, de nombreuses caractéristiques de l'exposition aux pesticides, comme la nature et la quantité des produits utilisés ou le type de matériel d'épandage, sont très différentes en fonction du type de production agricole et des niveaux d'exposition différents existent suivant la spécialisation des exploitations. Nous avons étudié la relation entre la prévalence de la MP et l'exposition professionnelle aux pesticides de manière indirecte, en utilisant la spécialisation des exploitations agricoles comme variable de substitution.

La spécialisation des exploitations est mesurée en utilisant une définition européenne : l'orientation technico-économique des exploitations (OTEX).²²⁸ Chaque exploitation agricole

est classée dans une seule OTEX parmi 16 (Tableau 8), en fonction de l'importance relative de ses différentes productions. Cette importance relative est estimée quantitativement comme la part représentée par chaque production dans la marge brute standard (MBS) totale de l'exploitation. Les MBS de chaque production sont calculées à partir des quantités produites et de valeurs de référence qui correspondent à la valeur de la production par hectare ou tête de bétail moins le coût des facteurs de production variables (MBS de référence). Un exemple de classification d'une exploitation agricole est présenté en Annexe 11.

Les OTEX sont définies depuis 1985 et électroniquement disponibles pour le recensement agricole de 1988 au niveau cantonal.²²⁷ Pour chaque canton, le nombre d'exploitations agricoles de chaque orientation est renseigné et la densité en chaque OTEX (nombre d'exploitation par 100 km²) a été calculée en divisant le nombre d'exploitations par la superficie du canton.

Tableau 8 : Liste des orientations technico-économiques des exploitations.

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)

Céréales et oléoprotéagineux
 Cultures générales
 Maraîchage
 Fleurs et horticultures diverses
 Viticulture (appellation et autre)
 Fruits et autres cultures permanentes
 Bovins lait
 Bovins viande
 Bovins lait-viande
 Ovins-caprins et autres herbivores
 Granivores
 Polyculture
 Polyélevage à orientation herbivores
 Polyélevage à orientation granivores
 Grandes cultures et herbivores
 Autres combinaisons cultures-élevage

5.1.5.2. Analyses statistiques

Nous avons étudié la relation entre la prévalence et la densité des OTEX grâce à la régression logistique car dans le cas d'une maladie rare, l'odds ratio estimé par un modèle logistique est équivalent à un rapport de prévalence.²²⁹ Dans un premier temps, un modèle logistique avec

une constante aléatoire pour chaque canton a été utilisée afin de considérer la dimension spatiale des cantons. Cependant, la corrélation intra-canton estimée est faible et non significativement différente de zéro ($\rho = 0,00644$; $p = 0,064$). En conséquence, nous avons retenu un modèle logistique classique sans effet aléatoire.

Les variables d'ajustement sont l'âge et le sexe au niveau individuel, et au niveau cantonal, le département et le revenu médian du canton en 2007 comme mesure du niveau socioéconomique. Des variations d'incidence et de prévalence de la MP suivant le niveau socioéconomique (revenu moyen des ménages d'une unité géographique) ont été rapportées.²³¹ L'ajustement sur cette variable a pour but de prendre en compte une partie des différences qui pourraient exister pour des expositions non mesurées comme le tabagisme. De plus, l'ajustement sur le niveau socioéconomique permet de prendre en compte d'éventuelles disparités socioéconomiques qui existeraient dans la prise en charge ou l'accès aux soins.²³⁰ Nous avons également ajusté sur le département afin de prendre en compte des facteurs de confusion non mesurés.

Dans un premier temps, chacune des 16 OTEX a été considérée séparément. Les densités des OTEX ont été catégorisées en quintiles définis d'après leur distribution parmi les sujets n'ayant pas la MP. Pour analyser les relations dose-effets, nous avons utilisé une variable ordinale définie à partir de la médiane de chaque catégorie.²³² Après comparaison de plusieurs codages, l'âge a été inclus comme un terme continu et un terme quadratique. Le revenu médian des cantons a été catégorisé en quintiles ; nous n'avons pas observé de différences de prévalence entre les quatre quintiles les plus élevés et nous avons utilisé un codage dichotomique afin de comparer les cantons dans le quintile inférieur à ceux des quatre autres quintiles. Les interactions ont été testées en incluant des termes multiplicatifs entre les variables.

Dans un second temps, un modèle multivarié a été développé comprenant l'ensemble des 16 densités des OTEX ainsi que les variables d'ajustement. Dans cette analyse, les densités ont été dichotomisées en regroupant les deux quintiles les plus élevées contre les trois plus faibles ; un test de tendance a également été réalisé. Cette approche peut être problématique pour estimer les effets d'expositions corrélées et une approche alternative, dite semi-bayésienne, a été utilisée.²³³ Elle permet de spécifier des distributions similaires pour certains effets du modèle. Cette approche permet d'obtenir des estimations des coefficients de régression plus précises et toutes les expositions peuvent être incluses dans un unique modèle évitant la sélection de variables et la multiplication des tests.²³³⁻²³⁵ Un modèle semi-bayésien où tous les effets des OTEX sont considérés comme échangeables a été construit en supposant

que tous les odds ratio étaient compris entre 0,5 et 5,0 (variance résiduelle de second niveau égale à 0,345).^{233,236}

Les analyses ont été conduites dans l'ensemble et séparément chez les hommes et les femmes car la MP et l'exposition professionnelle aux pesticides sont toutes deux plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

Nous ne disposions d'aucune information sur la consommation de tabac. Nous avons réalisé un ajustement externe pour évaluer si les associations observées entre les OTEX et la prévalence de la MP étaient expliquées par un biais de confusion lié au tabagisme ; pour cela nous avons utilisé les données recueillies dans l'étude cas-témoins (cf. 6.1.4. Recueil des données) pour obtenir une estimation de la fréquence du tabagisme en fonction de l'exposition (OTEX) et de la relation entre le tabagisme et la maladie.²¹²

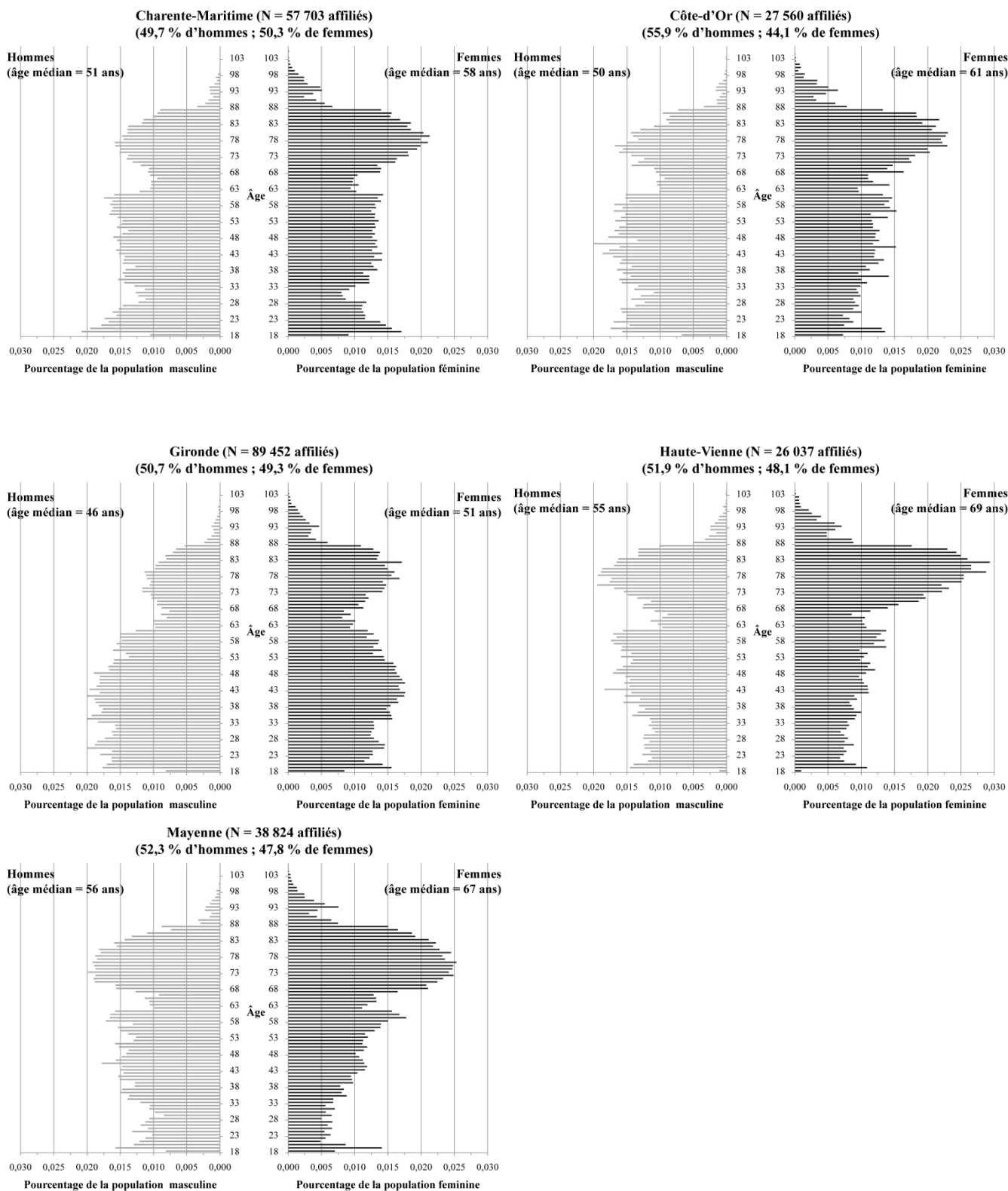
Afin d'évaluer l'impact du choix du seuil du modèle prédictif utilisé pour définir les patients parkinsoniens sur les relations observées, nous avons étudié la relation entre la densité des OTEX et la prévalence de la MP en utilisant différents seuils associés à des performances différentes en termes de discrimination (sensibilité, spécificité). Pour évaluer l'impact de l'erreur de classement de la maladie sur nos résultats, nous avons estimé l'association entre les variables agricoles et la prévalence de la MP en intégrant la sensibilité et la spécificité dans le calcul de la vraisemblance du modèle.²¹³

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.2) et le logiciel Stata/IC (version 10.1). Les tests réalisés ont été bilatéraux avec un niveau de signification de 0,05.

5.1.5.3. Analyses de sensibilité

Nous avons conduit les mêmes analyses en utilisant une définition plus simple de la MP ; les cas sont définis comme les affiliés ayant reçu au moins une fois de la lévodopa dans les six mois précédant et suivant la date de prévalence et/ou les personnes en ALD pour la MP à la date de prévalence.

Figure 7 : Pyramides des âges des affiliés à la Mutualité Sociale Agricole au 1^{er} juin 2007 en Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne et Mayenne.



5.2. Résultats

5.2.1. Description de la population

Au 1^{er} juin 2007, les cinq départements comptaient 239 576 affiliés âgés de plus de 18 ans (âge médian égal à 54 ans) dont 51,5 % étaient des hommes. Le département le plus représenté est la Gironde (89 453 affiliés, 37,3 %) suivi par la Charente-Maritime (57 703 affiliés, 24,1 %), la Mayenne (38 824 affiliés, 16,2 %), la Côte-d'Or (27 560 affiliés, 11,5 %) et la Haute-Vienne (26 037 affiliés, 10,9 %). Les structures de population sont présentées par département dans la Figure 7. L'âge médian des femmes (compris entre 51 et 69 ans) est supérieur à celui des hommes (compris entre 46 et 56 ans) dans tous les départements. A l'exception de la Charente-Maritime, les affiliés sont plus souvent des hommes que des femmes. Le département de Gironde est celui dont les affiliés sont les plus jeunes (âge médian chez les hommes de 46 ans et de 51 ans chez les femmes) tandis que le département de Haute-Vienne est celui dont les affiliés sont les plus âgés (âge médian chez les hommes de 55 ans et de 69 ans chez les femmes).

5.2.2. Comparaison des cas et des affiliés

En utilisant le modèle prédictif développé à partir des doses cumulées délivrées pendant un an, 1 485 personnes sont identifiées comme ayant la MP. La comparaison de ces cas avec les affiliés non atteints est présentée dans le Tableau 9. Les cas sont plus âgés que le reste des affiliés (79,9 ans vs 53,6 ans). Après prise en compte de l'âge, les cas sont plus souvent des hommes ($OR_{\text{homme vs femme}} = 1,6$) et ils vivent plus souvent dans les départements de Haute-Vienne et de Mayenne que le reste des affiliés ($OR > 1,2$).

Tableau 9 : Caractéristiques des affiliés au 1^{er} juin 2007 avec et sans la maladie de Parkinson en utilisant le modèle prédictif doses cumulées.

	Affiliés avec MP (n = 1 485)		Affiliés sans MP (n = 238 091)		Modèle multivarié	
	n	%	n	%	OR ^a	IC ^a 95%
Sexe						
Homme	713	48,0	115 577	48,5	1,0	
Femme	772	52,0	122 514	51,5	1,6	1,4-1,7
Âge en année						
entre 18 et 49	6	0,4	106 826	44,9	15,8 ^b	11,0-22,9
entre 50 et 59	28	1,9	34 443	14,5	0,9 ^b	0,9-0,9
entre 60 et 69	128	8,6	27 158	11,4		
entre 70 et 79	592	39,9	38 445	16,2		
entre 80 et 89	635	42,8	26 620	11,1		
Plus de 90	96	6,5	4 599	1,9		
Département						
Gironde	380	25,6	89 072	37,4	1,0	
Charente-Maritime	386	26,0	57 317	24,1	1,2	1,0-1,4
Côte-d'Or	163	11,0	27 397	11,5	1,1	0,9-1,3
Haute-Vienne	227	15,3	25 810	10,8	1,2	1,0-1,4
Mayenne	329	22,2	38 495	16,2	1,3	1,1-1,4
Revenu médian des ménages du canton ^c						
Elevé	1 079	72,7	191 551	80,4	1,0	
Faible	406	27,3	46 540	19,6	1,2	1,1-1,4

IC, intervalle de confiance ; MP, maladie de Parkinson ; OR, odds ratio.

^aOR et IC d'un modèle logistique multivarié incluant le sexe, l'âge (terme continu et quadratique), le département et le revenu médian des ménages du canton de résidence.

^bOR pour une augmentation de cinq ans de l'âge.

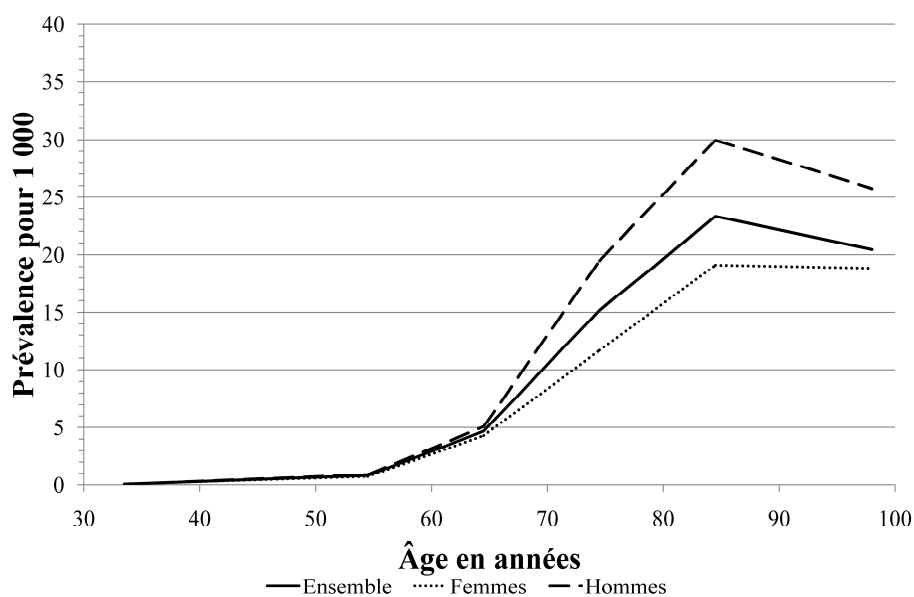
^cLe revenu élevé des ménages a été défini en regroupant les quatre quintiles les plus élevés et le revenu faible a été défini comme le quintile le plus bas.

5.2.3. Prévalence de la maladie de Parkinson

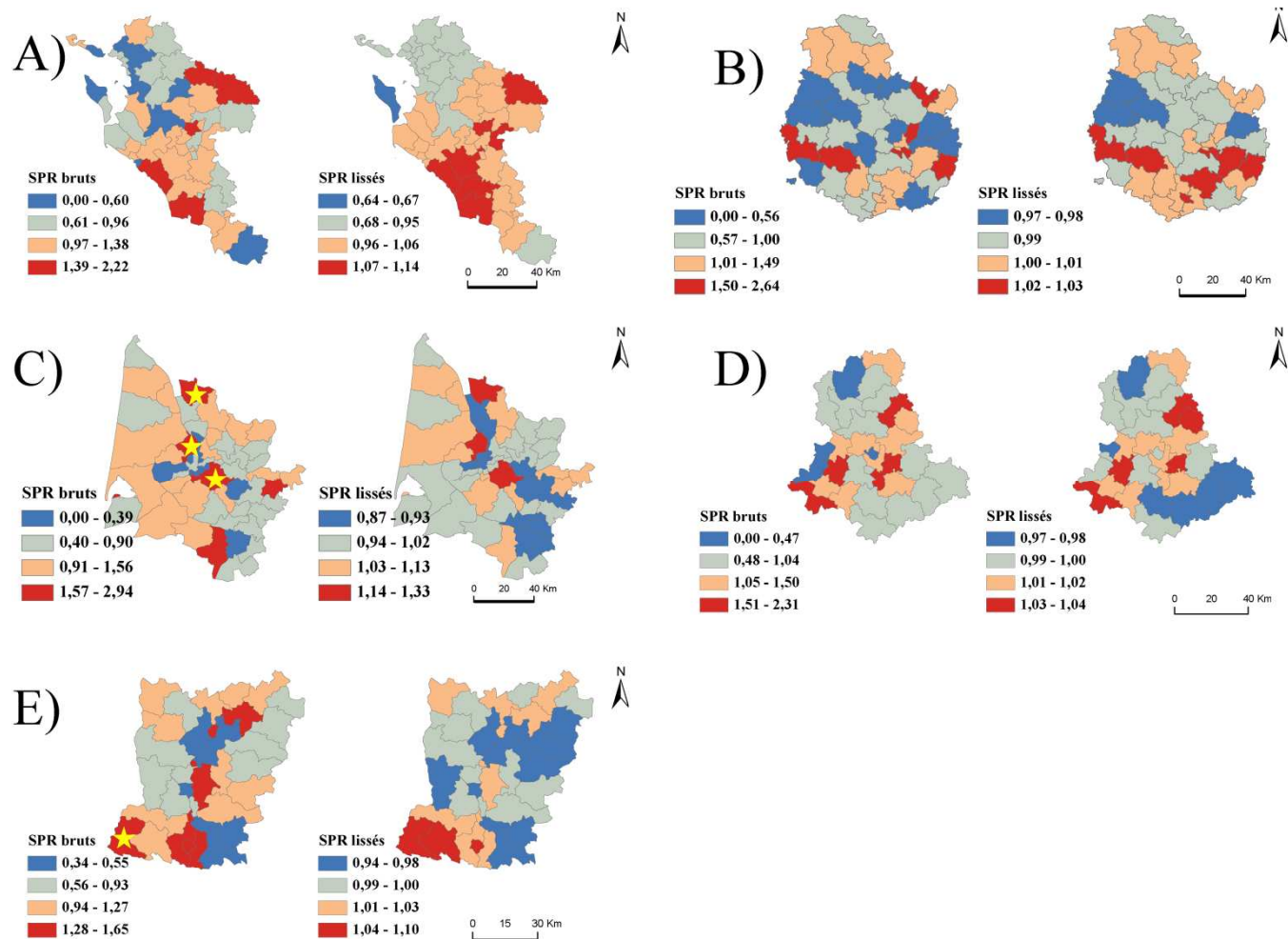
La prévalence brute parmi les affiliés majeurs est égale à 6,20 pour 1 000. Elle est égale à 5,52 pour 1 000 après correction par la sensibilité (92,5 %) et la spécificité (86,4 %) du modèle. En utilisant la population française majeure de 2007 comme référence, la prévalence standardisée est égale à 3,55 pour 1 000 ; en faisant l'hypothèse qu'aucun cas parkinsonien n'existe parmi les personnes de moins de 18 ans, la prévalence standardisée est égale à 2,76 pour 1 000 en utilisant l'ensemble de la population française de 2007 comme référence. La différence entre la prévalence brute et standardisée est expliquée par la différence d'âge entre la population de la MSA et la population générale (Figure 2). Parmi les personnes âgées de 65 ans et plus, la différence entre la prévalence brute (16,69 pour 1 000) et standardisée (15,25 pour 1 000) est plus faible.

La prévalence de la MP augmente fortement avec l'âge mais elle a tendance à diminuer après 85 ans et elle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Figure 8). Des prévalences plus élevées sont observées en Mayenne et en Haute-Vienne que dans les autres départements et dans les cantons dont les revenus médians des ménages sont les plus faibles (Tableau 9).

Figure 8 : Prévalence de la maladie de Parkinson estimée au 1^{er} juin 2007 à partir du modèle prédictif doses cumulées.



Carte 2 : Taux de prévalence standardisé (SPR) bruts et lissés de maladie de Parkinson par canton au 1er juin 2007 en Charente-Maritime (A), Côte-d'Or (B), Gironde (C), Haute-Vienne (D), Mayenne (E).

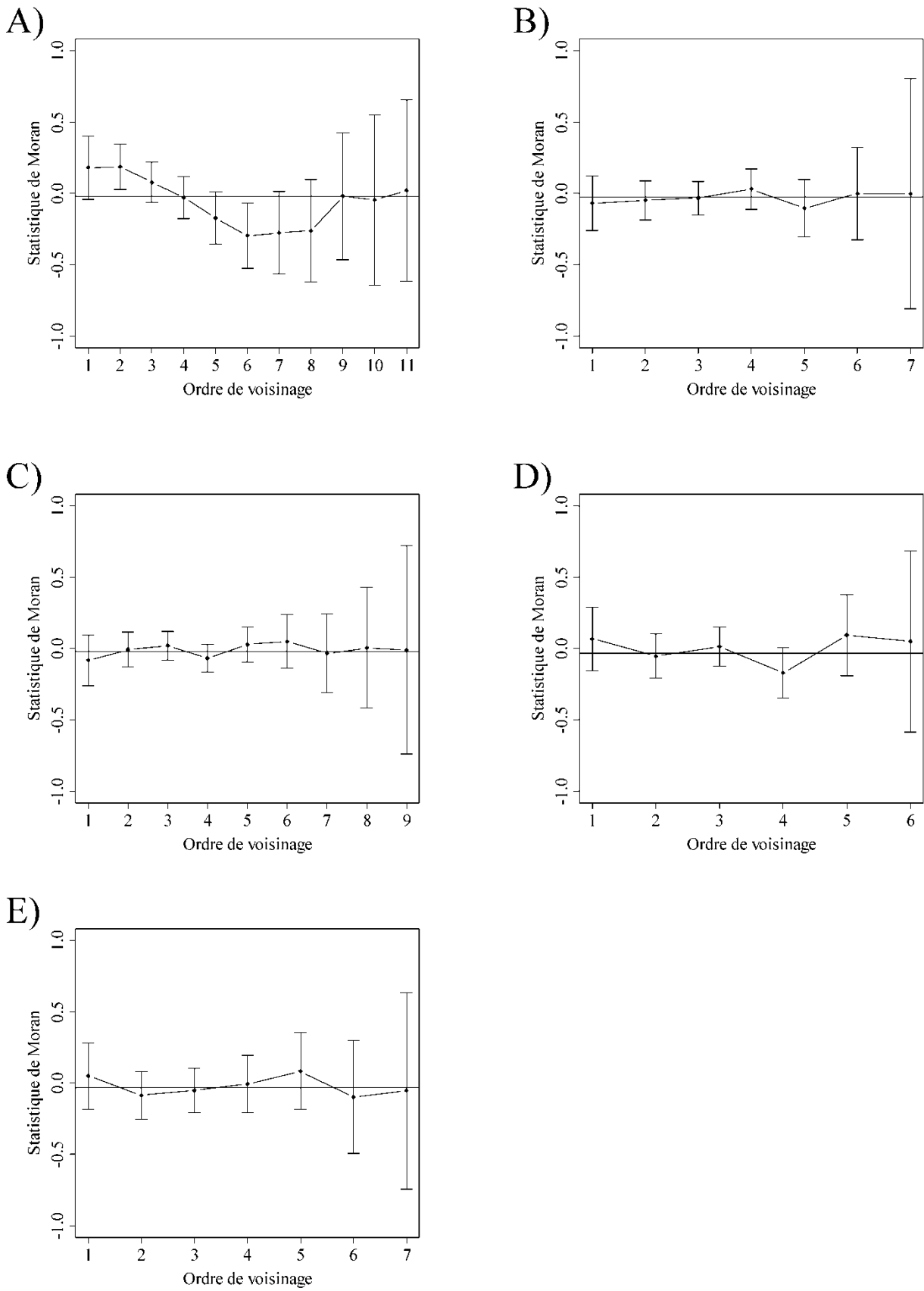


Les étoiles indiquent les cantons où les SPR sont significativement différents de un.

5.2.1. Distribution spatiale de la prévalence de la maladie de Parkinson

Les SPR de MP par canton dans chacun des cinq départements sont représentés dans la Carte 2. Une prévalence supérieure à celle attendue est retrouvée dans quatre cantons identifiés par une étoile (un en Mayenne et trois en Gironde), mais ces différences disparaissent après lissage des SPR. L'étendue des SPR calculés est faible après lissage, ce qui rend l'interprétation des cartes difficile et aucune structure spatiale de la distribution des SPR n'est identifiée. Seuls les cantons du sud-ouest de la Charente-Maritime semblent constituer une zone avec une prévalence supérieure par rapport à l'ensemble du département, même si les différences ne sont pas significatives.

Figure 9 : Corrélogramme des taux de prévalence standardisés (SPR) non-lissés de maladie de Parkinson par canton au 1er juin 2007 en Charente-Maritime (A), Côte-d'Or (B), Gironde (C), Haute-Vienne (D), Mayenne (E).



A partir du corrélogramme des prévalences cantonales (Figure 9), une autocorrélation positive est observée en Charente-Maritime entre les cantons voisins d'ordre un et deux (statistique de Moran d'ordre un = 0,18 ; $p = 0,066$; statistique de Moran d'ordre deux = 0,19 ; $p = 0,009$). Dans les autres départements, aucune autocorrélation n'est observée.

La même différence entre les départements est observée quand le rapport de la variance à structure spatiale sur la variance à structure aléatoire est calculé à partir du modèle BYM. En Charente-Maritime, la variance à structure spatiale est 40 fois plus élevée que la variance à structure aléatoire (rapport = 40,6) tandis que les variances spatiales et aléatoires sont davantage similaires dans les autres départements (rapports de 9,3 ; 8,2 ; 10,5 et 11,4 pour la Côte-d'Or, la Gironde, la Haute-Vienne, et la Mayenne respectivement).

Un cluster avec un risque relatif égal à 1,46 ($p = 0,040$) est identifié en Charente-Maritime dans le sud-ouest du département, là où les SPR lissés sont les plus élevés (Annexe 12). En utilisant les données d'occupation des sols, une différence est observée uniquement pour les vergers et cultures de petits fruits ; les cantons situés dans le cluster ont une plus grande proportion de leur territoire alloué à ces cultures que les autres cantons ($p = 0,014$). Aucun autre cluster n'est identifié dans les autres départements.

Tableau 10 : Fréquence des 16 orientations technico-économiques en 1988 dans les cinq départements de l'étude.

Orientation technico-économique des exploitations (OTEX)	Ensemble		Charente- Maritime		Côte-d'Or		Gironde		Haute-Vienne		Mayenne	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Céréales et oléoprotéagineux	2 790	4,0	955	6,1	743	9,0	697	3,8	56	0,5	339	1,9
Cultures générales	5 261	7,5	2 813	17,8	1 614	19,5	310	1,7	55	0,5	469	2,7
Maraîchage	965	1,4	320	2,0	184	2,2	392	2,1	46	0,4	23	0,1
Fleurs et horticulture diverse	455	0,6	124	0,8	56	0,7	180	1,0	46	0,4	49	0,3
Viticulture (appellation et autre)	15 080	21,5	3 071	19,5	1 529	18,5	10 479	57,1	1	0,1	0	0,0
Fruits et autres cultures permanentes	695	1,0	153	1,0	128	1,5	299	1,6	60	0,6	55	0,3
Bovins lait	9 068	12,9	412	2,6	157	1,9	436	2,4	573	5,2	7 490	42,9
Bovins viande	8 192	11,7	239	1,5	870	10,5	492	2,7	3 975	38,1	2 616	15,0
Bovins lait-viande	2 063	2,9	123	0,8	192	2,3	92	0,5	222	2,1	1 434	8,2
Ovins-caprins et autres herbivores	8 346	11,9	595	3,8	588	7,1	1 069	5,8	3 998	38,4	2 096	12,0
Granivores	506	0,7	85	0,5	40	0,5	99	0,5	38	0,4	244	1,4
Polyculture	6 319	9,0	4 027	25,5	349	4,2	1 720	9,4	91	0,9	132	0,8
Polyélevage à orientation herbivores	3 112	4,4	605	3,8	324	3,9	673	3,7	788	7,6	722	4,1
Polyélevage à orientation granivores	751	1,1	23	0,1	27	0,3	39	0,2	56	0,5	606	3,5
Grandes cultures et herbivores	4 088	5,8	1249	7,9	1 236	15,0	413	2,3	260	2,5	930	5,3
Autres combinaisons cultures-élevage	2 555	3,6	972	6,2	230	2,8	958	5,2	153	1,5	242	1,4
Total	70 246	100	15 766	100	8 267	100	18 348	100	10 418	100	17 447	100

5.2.1. Prévalence de la maladie de Parkinson et caractéristiques agricoles

Parmi les 70 246 exploitations agricoles recensées en 1998, il existe une importante variabilité des densités des différentes OTEX entre les départements et à l'intérieur des départements (Tableau 10 et Annexes 13 à 17). Les orientations les plus fréquentes sont la viticulture (21,5 %) puis l'élevage de bovins-lait (12,9 %) et d'ovins, caprins et autres herbivores (11,9 %).

Les résultats des analyses portant sur la relation entre la prévalence de MP et les densités des OTEX sont présentés dans le Tableau 11. Après prise en compte du sexe, de l'âge, du département et du revenu médian cantonal, une relation dose-effet est observée entre la prévalence de MP et les exploitations spécialisées dans les fruits et autres cultures permanentes ($p_{\text{tendance}} = 0,001$) ; la prévalence est 1,3 fois plus élevée dans les cantons ayant plus de quatre exploitations pour 100 km² (5^{ème} quintile ; OR = 1,32 [1,10-1,58]) par rapport aux cantons n'ayant pas ce type d'exploitations (groupe de référence). Bien que la densité de cette orientation varie entre les cinq départements, la relation entre la prévalence de la MP et la densité est similaire entre les départements ($p_{\text{interaction}} = 0,854$) et l'association persiste même en excluant les affiliés de Charente-Maritime ($p_{\text{tendance}} = 0,008$). Par ailleurs, la prévalence de MP reste plus élevée en Haute-Vienne (OR_{Haute-Vienne vs Gironde} = 1,28 [1,07-1,53]) et en Mayenne (OR_{Mayenne vs Gironde} = 1,38 [1,17-1,62]) qu'en Gironde après prise en compte de la densité en exploitations spécialisées dans les fruits et autres cultures permanentes ce qui suggère que d'autres facteurs, en plus du type d'agriculture, expliquent les différences de prévalence entre les départements. Nos analyses montrent également une augmentation de la prévalence de la MP pour certaines des catégories de densités en exploitations spécialisées en viticulture. Toutefois, aucune augmentation de prévalence n'est observée parmi les affiliés des cantons avec la plus forte densité, et le test de tendance entre la prévalence et la densité n'est pas significatif ($p_{\text{tendance}} = 0,892$).

Tableau 11 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson au 1^{er} juin 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les cinq départements de l'étude en utilisant le modèle prédictif doses cumulées pour définir les cas.

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km ²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %) ^a	p ^b
Céréales et oléoprotéagineux	1	0-1	319 (21,48)	46 848 (19,68)	1,00	
	2	2-4	280 (18,86)	48 087 (20,20)	1,00 (0,84-1,20)	
	3	4-8	240 (16,16)	45 681 (19,19)	1,05 (0,86-1,29)	
	4	8-14	330 (22,22)	48 831 (20,51)	1,19 (0,99-1,44)	
	5	14-81	316 (21,28)	48 644 (20,43)	1,03 (0,84-1,26)	0,784
Cultures générales	1	0-0	222 (14,95)	47 424 (19,92)	1,00	
	2	0-2	323 (21,75)	47 257 (19,85)	1,01 (0,85-1,21)	
	3	2-8	290 (19,53)	48 024 (20,17)	0,86 (0,71-1,05)	
	4	9-26	298 (20,07)	46 847 (19,68)	0,94 (0,76-1,16)	
	5	26-106	352 (23,70)	48 539 (20,39)	1,02 (0,80-1,28)	0,431
Maraîchage	1	0-0	489 (32,93)	68 472 (28,76)	1,00	
	2	0-1	277 (18,65)	42 213 (17,73)	0,96 (0,82-1,12)	
	3	1-2	285 (19,19)	42 226 (17,74)	1,14 (0,96-1,35)	
	4	2-6	224 (15,08)	42 175 (17,71)	1,02 (0,84-1,24)	
	5	6-349	210 (14,14)	43 005 (18,06)	0,95 (0,80-1,14)	0,373
Fleurs et horticulture Diverse	1	0-0	334 (22,49)	46 434 (19,50)	1,00	
	2	0-1	321 (21,62)	47 881 (20,11)	1,03 (0,88-1,20)	
	3	1-2	335 (22,56)	48 372 (20,32)	1,05 (0,89-1,24)	
	4	2-3	238 (16,03)	47 092 (19,78)	0,98 (0,82-1,17)	
	5	3-47	257 (17,31)	48 312 (20,29)	1,07 (0,90-1,27)	0,537
Viticulture (appellation et autre)	1	0-0	672 (45,25)	87 522 (36,76)	1,00	
	2	0-24	185 (12,46)	36 152 (15,18)	1,01 (0,78-1,31)	
	3	24-76	246 (16,57)	37 907 (15,92)	1,40 (1,06-1,85)	
	4	78-203	225 (15,15)	36 830 (15,47)	1,30 (1,01-1,67)	
	5	213-565	157 (10,57)	39 680 (16,67)	1,09 (0,83-1,43)	0,892
Fruits et autres cultures permanentes	1	0-0	269 (18,11)	47 278 (19,86)	1,00	
	2	0-1	279 (18,79)	47 660 (20,02)	1,10 (0,93-1,31)	
	3	1-2	339 (22,83)	47 436 (19,92)	1,04 (0,88-1,22)	
	4	2-4	313 (21,08)	47 467 (19,94)	1,26 (1,06-1,49)	
	5	4-31	285 (19,19)	48 250 (20,27)	1,32 (1,10-1,58)	0,001
Bovins lait	1	0-1	220 (14,81)	46 664 (19,60)	1,00	
	2	1-3	294 (19,80)	45 909 (19,28)	1,22 (1,02-1,45)	
	3	3-6	265 (17,85)	50 278 (21,12)	1,02 (0,85-1,22)	
	4	6-19	328 (22,09)	47 635 (20,01)	1,09 (0,90-1,31)	
	5	19-331	378 (25,45)	47 605 (19,99)	1,02 (0,77-1,34)	0,697
Bovins viande	1	0-1	296 (19,93)	47 465 (19,94)	1,00	
	2	1-4	246 (16,57)	47 470 (19,94)	0,89 (0,75-1,06)	
	3	4-7	224 (15,08)	47 610 (20,00)	0,81 (0,67-0,96)	
	4	8-39	276 (18,59)	44 663 (18,76)	0,87 (0,72-1,05)	
	5	40-129	443 (29,83)	50 883 (21,37)	0,93 (0,73-1,19)	0,950

Suite du Tableau 11

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km ²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %) ^a	<i>p</i> ^b
Bovins lait-viande	1	0-0	363 (24,44)	69 562 (29,22)	1,00	
	2	0-1	227 (15,29)	41 624 (17,48)	1,09 (0,91-1,29)	
	3	1-2	247 (16,63)	42 095 (17,68)	0,94 (0,80-1,11)	
	4	2-9	303 (20,40)	41 519 (17,44)	1,00 (0,84-1,19)	
	5	9-58	345 (23,23)	43 291 (18,18)	0,78 (0,58-1,06)	0,105
Ovins-caprins et autres herbivores	1	0-4	236 (15,89)	46 967 (19,73)	1,00	
	2	4-8	293 (19,73)	47 570 (19,98)	1,07 (0,89-1,28)	
	3	8-14	225 (15,15)	48 211 (20,25)	0,90 (0,74-1,09)	
	4	14-34	315 (21,21)	47 715 (20,04)	1,08 (0,89-1,30)	
	5	36-210	416 (28,01)	47 628 (20,00)	1,05 (0,81-1,36)	0,896
Granivores	1	0-0	350 (23,57)	65 619 (27,56)	1,00	
	2	0-1	248 (16,70)	43 060 (18,09)	0,98 (0,83-1,16)	
	3	1-1	254 (17,10)	43 097 (18,10)	0,97 (0,83-1,15)	
	4	1-2	296 (19,93)	43 093 (18,10)	1,07 (0,91-1,26)	
	5	2-12	337 (22,69)	43 222 (18,15)	1,09 (0,91-1,31)	0,271
Polyculture	1	0-1	321 (21,62)	47 240 (19,84)	1,00	
	2	1-5	346 (23,30)	47 516 (19,96)	1,07 (0,92-1,25)	
	3	5-18	240 (16,16)	47 225 (19,83)	1,20 (0,99-1,46)	
	4	19-39	252 (16,97)	47 980 (20,15)	1,10 (0,88-1,39)	
	5	42-133	326 (21,95)	48 130 (20,21)	1,24 (0,97-1,58)	0,168
Polyélevage à orientation herbivores	1	0-3	230 (15,49)	47 115 (19,79)	1,00	
	2	3-5	256 (17,24)	47 556 (19,97)	1,12 (0,92-1,35)	
	3	5-9	282 (18,99)	47 069 (19,77)	0,97 (0,80-1,17)	
	4	10-15	341 (22,96)	47 737 (20,05)	1,03 (0,85-1,24)	
	5	15-61	376 (25,32)	48 614 (20,42)	1,01 (0,84-1,22)	0,795
Polyélevage à orientation granivores	1	0-0	560 (37,71)	101 423 (42,60)	1,00	
	2	0-1	206 (13,87)	33 776 (14,19)	0,99 (0,84-1,17)	
	3	1-1	189 (12,73)	34 569 (14,52)	0,96 (0,81-1,14)	
	4	1-4	236 (15,89)	34 138 (14,34)	1,00 (0,84-1,19)	
	5	4-27	294 (19,80)	34 185 (14,36)	1,14 (0,80-1,61)	0,472
Grandes cultures et Herbivores	1	0-2	187 (12,59)	47 006 (19,74)	1,00	
	2	2-4	276 (18,59)	48 307 (20,29)	1,10 (0,90-1,33)	
	3	4-8	362 (24,38)	47 567 (19,98)	1,07 (0,88-1,32)	
	4	8-16	332 (22,36)	47 393 (19,91)	1,05 (0,85-1,28)	
	5	16-53	328 (22,09)	47 818 (20,08)	0,98 (0,79-1,22)	0,305
Autres combinaisons cultures-élevage	1	0-3	333 (22,42)	46 868 (19,68)	1,00	
	2	3-5	324 (21,82)	47 160 (19,81)	0,98 (0,82-1,15)	
	3	5-10	270 (18,18)	48 429 (20,34)	1,16 (0,96-1,39)	
	4	10-16	283 (19,06)	47 106 (19,78)	1,06 (0,86-1,29)	
	5	16-44	275 (18,52)	48 528 (20,38)	1,07 (0,88-1,30)	0,748

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio ; Q, quartile.

^aOR et ICs sont ajustés sur le sexe, l'âge (terme linéaire et quadratique), le département et le revenu médian des ménages du canton.

^bTest de tendance des OR.

Tableau 12 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson au 1er juin 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les cinq départements de l'étude : modèles multivariés.

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Modèle multivarié standard ^a		Modèle multivarié semi-bayésien ^b	
	OR (IC 95%) ^c		OR (IC 95 %) ^c	
	4+5 vs 1+2+3 quintiles	<i>p</i> ^d	4+5 vs 1+2+3 quintiles	<i>p</i> ^d
Céréales et oléoprotéagineux	1,06 (0,89-1,26)	0,149	1,06 (0,93-1,21)	0,060
Cultures générales	0,99 (0,82-1,20)	0,091	0,99 (0,85-1,15)	0,027
Maraîchage	0,91 (0,78-1,06)	0,024	0,91 (0,81-1,03)	0,003
Fleurs et horticulture diverse	0,99 (0,86-1,14)	0,231	0,99 (0,89-1,10)	0,119
Viticulture (appellation et autre)	0,92 (0,76-1,12)	0,197	0,93 (0,80-1,07)	0,092
Fruits et autres cultures permanentes	1,30 (1,13-1,50)	0,002	1,30 (1,17-1,45)	< 0,001
Bovins lait	1,04 (0,86-1,26)	0,453	1,04 (0,90-1,20)	0,332
Bovins viande	0,95 (0,76-1,18)	0,808	0,95 (0,81-1,12)	0,752
Bovins lait-viande	0,95 (0,76-1,18)	0,122	0,98 (0,85-1,13)	0,044
Ovins-caprins et autres herbivores	1,17 (0,95-1,45)	0,656	1,17 (0,99-1,37)	0,562
Granivores	1,10 (0,96-1,26)	0,331	1,10 (0,99-1,22)	0,202
Polyculture	1,01 (0,81-1,25)	0,418	1,00 (0,85-1,19)	0,291
Polyélevage à orientation herbivores	1,00 (0,85-1,18)	0,814	1,00 (0,88-1,13)	0,759
Polyélevage à orientation granivores	0,95 (0,80-1,13)	0,539	0,95 (0,83-1,09)	0,423
Grandes cultures et herbivores	0,92 (0,79-1,06)	0,998	0,92 (0,82-1,03)	0,997
Autres combinaisons cultures-élevages	0,89 (0,75-1,05)	0,477	0,89 (0,78-1,01)	0,354

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio.

^aModèle logistique incluant toutes les OTEX dans un même modèle et ajusté sur le sexe, l'âge, le département et le revenu médian des ménages.

^bModèle logistique semi-bayésien incluant toutes les OTEX supposées échangeables avec une variance *a priori* de 0,345 et ajusté sur le sexe, l'âge, le département et le revenu médian des ménages.

^cOR comparant les deux quintiles de densités les plus élevés aux trois quintiles les plus faibles.

^dTest de tendance.

Les modèles multivariés incluant toutes les OTEX sont présentés dans le Tableau 12. Le modèle multivarié standard et le modèle semi-bayésien donnent des résultats similaires que ceux décrits précédemment. Une prévalence 1,3 fois plus élevée de MP est estimée parmi les affiliés des cantons avec les densités des exploitations spécialisées dans les fruits et autres cultures permanentes les plus élevées et une tendance significative est observée. Dans le modèle semi-bayésien, une tendance est également observée pour les densités en cultures générales, maraîchage et bovins lait-viande mais les densités les plus élevées ne sont pas associées avec la prévalence de MP.

Les analyses chez les hommes et les femmes sont présentées dans les Annexes 18 et 19 respectivement. La prévalence de MP augmente chez les hommes avec la densité en exploitations spécialisées dans les fruits et autres cultures permanentes ($p_{\text{tendance}} = 0,001$). Chez les femmes, une prévalence plus élevée de MP est observée parmi celles vivant dans les cantons avec une densité élevée en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes, mais sans relation dose-effet ($p_{\text{tendance}} = 0,125$). Le test d'interaction ne met pas en évidence une différence des OR en fonction du sexe ($p_{\text{interaction}} = 0,115$).

La relation entre la prévalence de MP et la densité en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes n'est pas modifiée par l'âge ($p_{\text{interaction}} = 0,353$). Afin d'évaluer si la relation observée avec les densités peut être expliquée par un biais de survie, la corrélation entre la densité de ces exploitations et la durée d'ALD a été calculée pour les personnes en ALD pour MP ($n = 995$). Aucune association n'est observée entre la durée d'évolution de la maladie et la densité en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes ($p = 0,312$).

Enfin, la relation entre la prévalence de MP et la densité en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes est plus forte dans le modèle prenant en compte la sensibilité et la spécificité de la définition des cas (OR = 1,37 [1,13-1,65] pour le 5^{ème} quintile ; $p_{\text{tendance}} = 0,001$). De plus, l'association est moins forte pour un seuil associé à une spécificité du modèle plus faible (seuil = 0,005 ; OR = 1,19 [1,05-1,35] pour le 5^{ème} quintile) tandis que la relation augmente pour un seuil associé à un modèle moins sensible mais plus spécifique (seuil = 0,705 ; OR = 1,44 [1,07-1,95] pour le 5^{ème} quintile) (Annexe 20).

5.2.1.1. Analyses de sensibilité

En utilisant la consommation de lévodopa et les ALD, 1 659 affiliés sont identifiés comme parkinsoniens, la prévalence brute est égale à 6,92 pour 1 000 et à 6,80 pour 1 000 après

correction par la sensibilité (90,6 %) et la spécificité (84,6 %) de cette définition. La prévalence standardisée sur l'ensemble de la population française est égale à 3,87 pour 1 000. Des résultats similaires sont observés en utilisant cette définition pour la relation entre la prévalence de MP et les variables agricoles (Annexe 21 et 27) ; la prévalence est 1,2 fois plus élevée dans les cantons avec les densités les plus importantes en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes avec une relation dose-effet ($p_{\text{tendance}} = 0,008$).

5.3. Discussion

5.3.1. Distribution spatiale de la prévalence de la maladie de Parkinson

5.3.1.1. Choix de l'unité spatiale de référence

Dans les analyses spatiales, le choix du niveau géographique est important car il détermine comment vont être résumées les informations individuelles. Dans le cadre de l'étude PARTAGE, l'information la plus précise pour le lieu de résidence était l'adresse. Toutefois, le géocodage des adresses est coûteux et pourrait avoir une précision différente en fonction du caractère rural ou urbain des adresses.²³⁷ L'échelle communale peut être directement utilisée, sans nécessité d'un géocodage complémentaire, mais le nombre attendu de cas dans chaque commune est très faible et plusieurs variables agricoles ne sont pas disponibles au niveau communal (secret statistique du recensement agricole) : par exemple, la superficie en vigne en 1988 n'est pas communiquée pour environ 13 % des communes des cinq départements. Ces raisons nous ont conduit à choisir le canton comme unité spatiale de référence.

5.3.1.2. Interprétation du cluster identifié

Nos résultats suggèrent qu'un ou des facteurs de risque de MP pourraient être présents dans les cantons du sud-est de la Charente-Maritime. Les cantons de ce cluster ont une proportion de leur sol occupé par des vergers et des cultures de petits fruits plus élevée qu'hors du cluster. Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse d'un effet de l'exposition professionnelle aux pesticides dans la MP puisque que ces cultures sont caractérisées par une utilisation intensive de pesticides.²³⁸

Dans les autres départements, aucune hétérogénéité spatiale de la prévalence cantonale de la MP n'est mise en évidence, ce qui suggère qu'il n'existe pas de différence importante dans la distribution spatiale de l'ensemble des causes de la maladie au niveau cantonal. Pourtant, des vergers et des cultures de petits fruits sont également présents dans ces départements et de manière importante pour certains d'entre eux. Plusieurs hypothèses pourraient être proposées pour expliquer l'absence de cluster ou d'hétérogénéité spatiale dans ces départements. Premièrement, il existe des différences dans l'utilisation de pesticides dans les vergers et les cultures de petits fruits entre les départements. De telles différences ont été décrites pour d'autres cultures (blé tendre, maïs...) et pourraient être attribuées aux conditions pédo-climatiques différentes et aux conseils agricoles qui varient suivant les régions, mais

aucune donnée de ce type n'est publiée pour les vergers et les petits fruits.²³⁹ Deuxièmement, la distribution spatiale des vergers et cultures de petits fruits pourrait être plus ou moins homogène en fonction des départements. Par exemple, 78,2 % des cantons de Gironde comptent au moins une exploitation spécialisée en vergers et autres cultures permanentes contre 68,1 % en Charente-Maritime. Troisièmement, nous n'avons pas mis en évidence d'hétérogénéité à cause de l'absence de prise en compte d'un facteur de confusion important. Quatrièmement, les affiliés de ces départements exposés aux vergers et cultures de petits fruits ont plus souvent déménagé. Enfin, les méthodes d'analyse spatiale présentent des performances différentes entre les départements à cause de différences dans leur forme et taille.

5.3.1.3. Limites

Les différences d'âge et de sexe des populations des cantons sont prises en compte dans les analyses spatiales ; en revanche, nous n'avons pas pu prendre en compte, faute de données, des informations sur la fréquence du tabagisme. Les résultats observés pourraient être expliqués par un phénomène de confusion si la consommation de tabac était plus faible dans les cantons identifiés dans le cluster et si la relation entre le tabagisme et la MP est réellement de nature causale. Les taux de mortalité par cancer de la trachée, des bronches et du poumon ne sont pas plus élevés dans le sud-est de la Charente-Maritime que dans le reste du département, ce qui n'est pas en faveur d'une exposition au tabagisme beaucoup plus forte.²⁴⁰

Nous avons utilisé le canton de résidence en 2007 pour calculer les prévalences cantonales. Nous faisons donc l'hypothèse que les cas parkinsoniens ont développé leur maladie dans les mêmes cantons où ils résidaient en 2007 et qu'ils n'ont pas déménagé. L'historique professionnel de l'étude cas-témoins montre que 74,9 % des cas et 75,3 % des témoins ($p = 0,938$) avaient le même code postal de résidence en 2007 que celui où ils avaient travaillé le plus longtemps. Pour ceux dont les codes postaux étaient différents, la distance entre les deux était petite (17 km) et similaire entre cas et témoins ($p = 0,793$). Ces résultats suggèrent qu'il s'agit d'une population relativement sédentaire.

5.3.2. Prévalence de la maladie de Parkinson et environnement agricole

5.3.2.1. Utilisation de pesticides dans les vergers et cultures permanentes

Les fruits de vergers (pommes, poires, cerises, abricots, prunes et pêches), les citrons, les kiwis, les fruits à coques (noix, noisettes...), les petits fruits (cassis, framboise...) et les arbres

de pépinières représentent les principales productions des exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes. En 1989, ces exploitations étaient la seconde orientation en termes de coûts alloués à la protection des cultures après les exploitations spécialisées dans l'horticulture et le maraichage.²⁴¹ En 1992, les exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes (sans les petits fruits et les pépinières) utilisaient trois fois plus d'herbicides, cinq fois plus de fongicides et neuf fois plus d'insecticides par hectare que les autres exploitations, et elles étaient les exploitations qui utilisaient le plus d'herbicides et d'insecticides.²⁴² En 1998, bien que les exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes (sans les pépinières) représentaient 1 % de la superficie agricole utilisée française, elles représentaient 21 % du marché total des insecticides.²³⁸

En plus de la quantité et du type de pesticides, les cultures arboricoles sont caractérisées par l'utilisation de matériels d'épandage spécifiques, notamment de buses. Des buses à jet porté sont utilisées dans ces exploitations pour améliorer la pulvérisation du produit et créer une dérive afin d'assurer une bonne pénétration dans la végétation.²³⁸ Ces buses entraînent, même avec un matériel bien réglé, des pertes dans l'air comprises entre 10 % et 20 % tandis que ces pertes sont au maximum égales à 10 % avec les buses à jet projeté utilisées dans les autres cultures. Ces pertes ont lieu, de surcroît, dans un espace confiné causé par la végétation. Enfin, l'utilisation de matériels d'épandage équipés de cabines est difficile à cause de l'espace limité entre les rangs de la culture. En conséquence, les personnes appliquant des pesticides dans ce type d'exploitation sont probablement plus fortement exposées aux pesticides, en particulier aux insecticides, que dans d'autres exploitations.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude cas-témoins qui retrouve un risque augmenté de MP parmi les travailleurs des vergers¹⁶⁴ et avec une étude qui observe une prévalence plus élevée de MP dans les régions avec une forte utilisation de pesticides.¹¹⁵ De plus, le profil d'utilisation des pesticides dans ces exploitations est en accord avec plusieurs études qui soulignent le rôle de l'exposition aux insecticides dans la MP.¹¹⁸

Ce résultat permet d'identifier plus particulièrement une population de travailleurs agricoles qui pourrait faire l'objet d'études ultérieures aussi bien sur le plan épidémiologique, que clinique ou toxicologique.

5.3.2.2. Erreur de mesure liée à l'exposition

Les analyses sur la relation entre les caractéristiques agricoles et la prévalence de la MP reposent sur une approche semi-individuelle : le même niveau d'exposition (c'est-à-dire les

mêmes densités d'OTEX) est attribué à tous les affiliés d'un même canton. Dans le contexte de notre étude, cette approche entraîne une erreur de mesure de l'exposition, dite erreur de mesure « de Berkson ». ²⁴³ Lors de la régression logistique, l'erreur de Berkson biaise l'estimation de l'association entre la maladie et l'exposition vers l'effet nul. Cependant, des simulations montrent que le biais induit est faible lorsque la valeur utilisée pour résumer l'information au niveau géographique repose sur un nombre important de mesures et la variabilité de l'exposition à l'intérieur d'une unité géographique est faible. ²⁴⁴ Ces deux conditions semblent raisonnables dans le cas du recensement agricole. D'une part, le recensement est exhaustif et inclut toutes les exploitations de chaque canton ; la valeur utilisée dans les analyses pour chaque canton repose donc sur un nombre important d'exploitations (médiane = 317). D'autre part, les cantons sont des unités géographiques de petite taille et les orientations dépendent de paramètres variant à des échelles plus importantes (type de sol, climat ou histoire agronomique) ; la variabilité des orientations entre les exploitations d'un même canton est vraisemblablement limitée.

Les densités des OTEX ont été définies en utilisant le recensement de 1988. L'exposition à certaines orientations sont peut-être erronées pour les affiliés qui ne travaillaient pas en 1988. Cependant, l'erreur de mesure est identique pour les cas et les témoins d'un âge similaire et l'association entre la MP et cette densité n'est pas modifiée par l'âge.

Pour définir l'exposition des participants, nous avons utilisé leur canton de résidence à la date de prévalence ; nous avons donc fait l'hypothèse que les affiliés travaillaient en 1988 dans le même canton que celui où ils vivaient en 2007. Nous avons pu vérifier cette hypothèse à partir de l'historique professionnel agricole des participants de l'étude cas-témoins. Parmi les cas et témoins ayant travaillé dans une exploitation agricole en 1988, la majorité (84 % des cas et 83 % des témoins ; $p = 0,529$) résidait en 2007 dans le même canton que celui de l'exploitation où ils travaillaient en 1988. De plus, pour la majorité des cas (78 %) et des témoins (79 % ; $p = 0,664$) ce canton était également celui où se trouvait l'exploitation agricole où ils avaient travaillé le plus longtemps. En conséquence, l'erreur de mesure liée à un changement de domicile ne semble pas majeure et est du même ordre pour les cas et les témoins ; elle conduirait donc à sous-estimer les associations.

En raison de ces difficultés, nous ne pouvons pas éliminer que nous n'avons pas pu mettre en évidence une association entre la prévalence de la MP et d'autres OTEX, en particulier pour des associations moins fortes ou des OTEX moins fréquentes. A l'inverse, à nous ne pouvons pas exclure que certaines des associations mises en évidence soient dues au hasard en raison des tests multiples effectués. Cependant, le nombre de tests est limité

(n = 16 variables d'exposition) et l'utilisation d'un modèle semi-bayésien permet de limiter la multiplication des tests en estimant un seul modèle multivarié.²³⁴

5.3.2.3. Erreur de classement de la maladie

Dans l'étude de prévalence, le diagnostic des cas n'a pas été confirmé par un neurologue. En revanche, les cas ont été identifiés par un modèle prédictif dont la sensibilité et la spécificité sont connues. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une erreur de classement du diagnostic dépendante de la densité des OTEX ; en conséquence, l'erreur de classement est vraisemblablement non différentielle. Nous avons par ailleurs réalisé différentes analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de l'erreur de classement du diagnostic. D'une part l'association entre la MP et la densité en exploitations spécialisés en fruits et autres cultures permanentes est d'autant plus forte que la spécificité du modèle prédictif est élevée ; d'autre part, la prise en compte des performances du modèle prédictif dans le calcul conduit à des résultats similaires.

5.3.2.4. Facteurs de confusion

Comme pour les analyses spatiales, aucune information sur le tabagisme n'est prise en compte dans les analyses. En revanche, les résultats prennent en compte un indicateur du niveau socio-économique qui a été associé avec le tabagisme.²⁴⁵ Pour agir comme facteur de confusion, le tabagisme devrait être associé à la densité en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes. Nous avons vérifié dans l'étude cas-témoins l'absence d'association ($p = 0,546$). De plus, la relation entre la prévalence et la variable agricole n'était pas modifiée de manière significative après ajustement externe sur le tabagisme. Il est donc peu probable que nos résultats soient expliqués par le tabagisme.

5.3.2.5. Autres biais potentiels

L'approche semi-individuelle, en utilisant des informations individuelles pour définir l'événement d'intérêt et certains facteurs de confusion, permet de limiter le risque de biais écologique et l'interprétation des associations observées avec des variables agrégées se rapproche davantage des études individuelles que des études écologiques.²⁴⁶ Ceci est d'autant plus vrai que les cantons sont des unités géographiques de taille relativement petite et que la variabilité intra-cantons est faible.

L'étude repose sur des cas prévalents et pourrait être influencée par un biais de survie.²⁴⁷ Toutefois, parmi les affiliés en ALD, la durée d'évolution de la maladie n'était pas

associée à la densité des exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes ($p = 0,402$) ; il n'y a donc pas d'arguments en faveur d'un pronostic différent parmi les cas exposés à cette OTEX.

5.3.2.6. Forces

L'étude de prévalence repose sur un nombre important d'affiliés et elle est conduite à partir de données en population générale. De plus, les informations agricoles utilisées permettent de décrire en détail l'ensemble des exploitations présentes dans les cinq départements et ces informations sont recueillies indépendamment du statut parkinsonien.

Ce travail montre également l'intérêt de l'utilisation du recensement agricole et des OTEX qui représentent une mesure simple permettant de résumer différents environnements agricoles et de synthétiser un ensemble de tâches agricoles entraînant une exposition directe ou indirecte aux pesticides.

6. ETUDE CAS-TEMOINS

6.1. Matériels et méthodes

Une étude cas-témoins a été conduite parmi les affiliés de la MSA des cinq départements afin d'étudier la relation entre la MP et l'utilisation professionnelle de pesticides au niveau individuel.

6.1.1. Cas

Les cas ont été identifiés à partir des remboursements d'antiparkinsoniens et des demandes d'ALD pour MP en 2006 et 2007. L'utilisation supplémentaire des remboursements de médicaments et des ALD de 2006 par rapport aux modèles prédictifs a pour but d'identifier le maximum de personnes malades. La même approche que celle utilisée pour développer les modèles prédictifs a été suivie pour établir le diagnostic de MP.

6.1.2. Sous-types cliniques de la maladie de Parkinson

La MP se présente de manière hétérogène en fonction des patients et de nombreuses études se sont intéressées à la définition de sous-types à partir de leurs caractéristiques cliniques car l'hétérogénéité clinique pourrait être la conséquence de mécanismes physiopathologiques différents.²⁻⁶ On distingue classiquement :

- les patients avec un âge de début de la maladie inférieur à 55 ans qui constituent le sous-type *MP à début précoce* ;
- les patients à *tremblement prédominant* ;
- les patients à *tremblement non prédominant*.

Nous avons défini ces sous-types à partir de différentes informations recueillies dans le questionnaire neurologique : âge de début de la maladie, symptômes présents au début de la maladie, principaux signes cliniques lors de l'examen par le neurologue. Un petit nombre de cas n'ont pas pu être classés à cause de valeurs manquantes et constituent le sous-type *indéterminé*.

6.1.3. Témoins

A partir de la liste de l'ensemble des affiliés vivants au moment du recrutement des cas et n'ayant pas consommé de médicaments antiparkinsoniens, dix affiliés par cas ont été tirés au sort après appariement sur le département, l'âge (plus ou moins deux ans) et le sexe. Après le tirage au sort, ces affiliés ont été contactés dans l'ordre jusqu'à l'inclusion de deux témoins

par cas. Les témoins contactés ont été supprimés de la base de tirage au sort pour les cas suivants.

Un courrier a été envoyé aux témoins potentiels pour leur présenter l'étude et leur annoncer l'appel téléphonique d'une enquêtrice (Véronique Dumay, Viviane Palleau, Frédérique Pellerin, Estelle Seguin, Sophie Sinibaldi). L'étude a été présentée de façon générale comme une étude sur les liens entre l'état de santé et les activités agricoles sans insister sur l'hypothèse spécifique du lien entre la MP et l'exposition professionnelle aux pesticides. Lors du premier contact téléphonique, un filtre a été utilisé afin de dépister les personnes ayant un diagnostic de MP ou se plaignant de tremblement. De plus, les critères d'inclusion (pas d'ALD pour démence ou maladie psychiatrique) ont été vérifiés.

6.1.4. Recueil des données

Pour les cas et les témoins ayant accepté de participer, les enquêtrices ont proposé une date d'enquête qui a eu lieu à la caisse de la MSA (bureaux principaux ou annexes) ou au domicile des participants. Les cas et les témoins ont été interrogés par la même enquêtrice suivant les mêmes modalités. De nombreuses informations ont été recueillies grâce à différents questionnaires :

- un *auto-questionnaire* a permis aux participants de renseigner leur historique professionnel (tous les métiers exercés pendant plus de six mois) et l'utilisation de pesticides dans le cadre du jardinage. Tous les épisodes professionnels ont été codés à l'aveugle du statut parkinsonien par une hygiéniste industrielle (Laurène Delabre) du département santé-travail de l'Institut de veille sanitaire (DST INVS) à l'aide de la classification internationale des types des professions (CITP, version révisée de 1968) et des nomenclatures d'activités et de produits françaises (INSEE, 1999) ;
- un *questionnaire général* a permis de recueillir des informations sociodémographiques (niveau d'éducation, lieu de résidence...), des données sur le tabagisme et la consommation de café, les antécédents familiaux (parents, fratrie), notamment de MP. Un test cognitif (*mini-mental state examination* ; MMSE) global a été réalisé ;
- un *questionnaire neurologique* a été rempli par un neurologue de l'étude pour les cas uniquement, après un examen clinique renseignant l'évolution de la maladie (âge et signes de début), les traitements prescrits et les symptômes présents (échelle de sévérité, symptômes non-moteurs...) ;

- un *questionnaire sur les expositions agricoles* a été rempli pour les participants ayant exercé au moins un métier en lien avec le monde agricole. Avec l'aide de l'enquêtrice, les participants faisaient la liste de l'ensemble des exploitations où ils avaient travaillé et décrivaient de manière détaillée les exploitations (cultures : type, surface ; élevages : type, nombre de têtes ; autres travaux). Pour chaque exploitation et chaque activité, les participants étaient interrogés sur les traitements pesticides réalisés (nombre d'applications, surfaces traitées, fréquence des applications, type de produits utilisés, type d'épandage). Le type de produits comprenait quatre groupes : herbicides, fongicides, insecticides et autres produits. Ces questionnaires ont été expertisés en aveugle du statut parkinsonien lors de réunions auxquelles participaient une hygiéniste industrielle (Laurène. Delabre, DST INVS), un ingénieur agricole (Johan Spinosi, DST INVS), un ingénieur agronome (Frédéric Moisan) et le responsable de l'étude (Dr Alexis. Elbaz) afin de vérifier la plausibilité des données. En cas de données jugées peu vraisemblables, une demande d'informations complémentaires était faite auprès des participants (18 % des dossiers). Trente et une journées d'expertise ont été nécessaires.

6.1.5. Définition des variables d'exposition aux pesticides

Pour définir les différents indicateurs d'exposition « vie entière » aux pesticides, les traitements réalisés cinq ans avant le début de la maladie n'ont pas été considérés pour les cas. Pour les témoins, nous n'avons pas considéré les expositions survenant cinq ans avant une année index, définie comme l'année de début de la maladie du cas apparié.

Nous avons défini trois indicateurs caractérisant des dimensions différentes de l'exposition (Figure 10) :

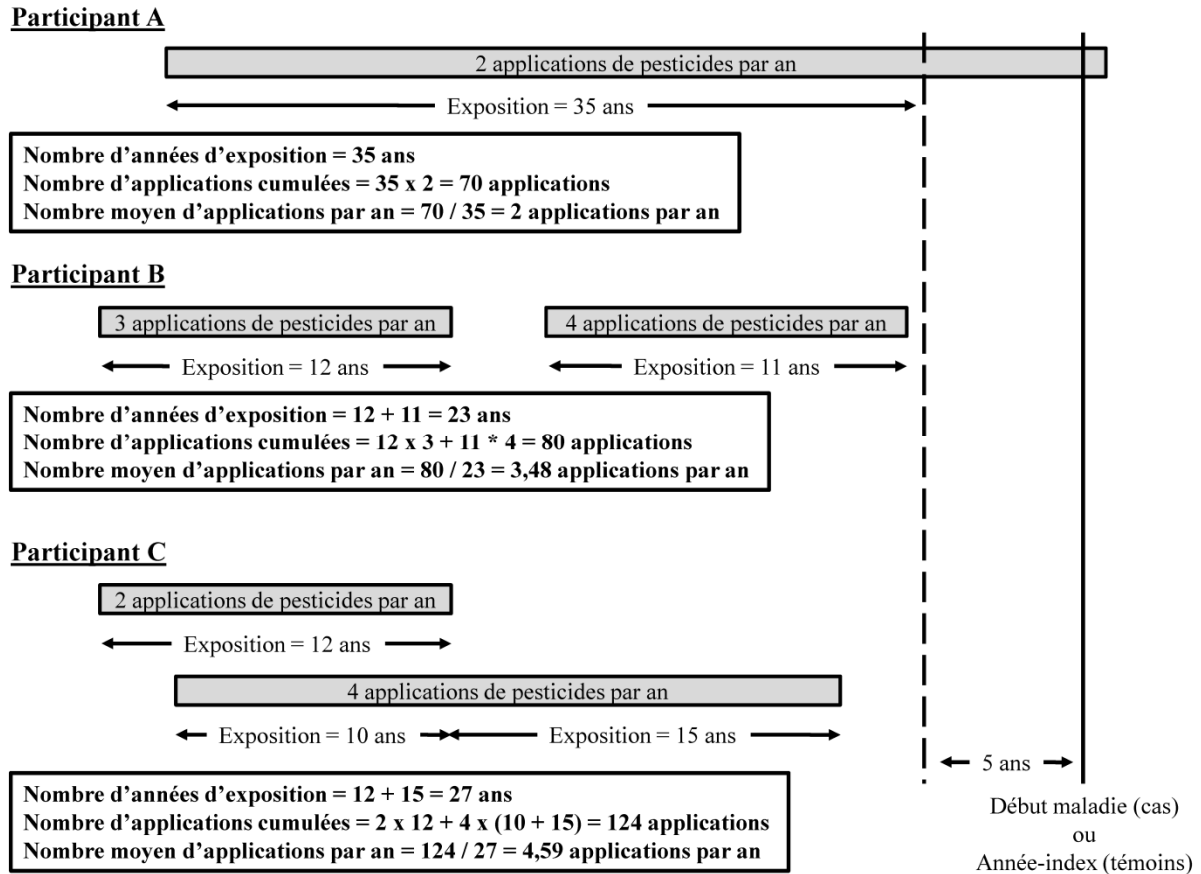
- un indicateur de durée, en calculant le *nombre d'années* pendant lesquelles au moins un traitement pesticide a été réalisé ;
- un indicateur de quantité, en calculant le *nombre d'applications cumulées* réalisées au cours de la vie professionnelle ;
- un indicateur d'intensité, en calculant *le nombre moyen d'applications* réalisées par an.

Les trois indicateurs ont été calculés en considérant l'ensemble des pesticides ou en considérant séparément les herbicides, fongicides et insecticides.

Afin d'identifier un environnement agricole plus particulièrement associé avec la MP, les indicateurs ont été calculés suivant l'activité agricole (cultures, élevages, travaux) et

l'OTEX (cf. 6.1.6. Classification des exploitations) pour lesquelles les traitements ont été réalisés.

Figure 10 : Calcul des différents indicateurs d'expositions aux pesticides.



6.1.6. Classification des exploitations

Nous avons défini l'orientation de chaque exploitation à partir de l'ensemble des activités réalisées dans les exploitations où les participants ont travaillé en suivant la méthodologie employée par les instances européennes.²⁴⁸ Pour chaque activité, une MBS a été calculée à partir des MBS de référence de 1996 pour chaque département.²⁴⁹ La description des exploitations du questionnaire ne permettait pas de distinguer les bovins laitiers de ceux de la viande et nous avons regroupé les trois orientations « exploitations bovines spécialisées à orientation lait », « exploitations bovines spécialisées à orientation élevage et viande » et « exploitations bovines, lait, élevage et viande combinés » en une seule orientation appelée « exploitations bovines ». Deux orientations supplémentaires ont été définies : les exploitations agricoles avec des silos, l'entretien des espaces verts et les lycées agricoles ont

été classées dans « autres exploitations agricoles » ; les exploitations dont la description comprenait plusieurs valeurs manquantes ont été classées comme « orientation inconnue ».

6.1.7. Autres variables

Les durées du tabagisme et de la consommation de café ont été catégorisées en trois modalités : non-consommateurs (groupe de référence), consommateurs dont la durée est inférieure à la médiane de la distribution chez les témoins consommateurs, consommateurs dont la durée est supérieure ou égale à la médiane. Le score du MMSE a été inclus comme une variable à trois modalités définies d'après les tertiles de sa distribution chez les témoins. Deux variables binaires correspondantes à l'utilisation de pesticides dans le cadre du jardinage et à l'existence d'antécédents familiaux de MP ont été définies.

Les affiliés à la MSA sont principalement des agriculteurs mais la MSA assure également la couverture sociale d'autres travailleurs comme les employés de la MSA, du Crédit Agricole, de lycées agricoles ou de coopératives. Nous avons défini une variable « métier d'agriculteur ». A l'aide de l'historique professionnel (emplois exercés après l'âge de 12 ans), nous avons considéré comme agriculteurs les participants dont la profession la plus longtemps exercée faisait partie des sous groupes « directeurs et chefs d'exploitations agricoles », « exploitants agricoles » ou « travailleurs agricoles » de la CITP.

6.1.8. Analyses statistiques

Les caractéristiques des cas et des témoins ont été comparées par la régression logistique conditionnelle à l'aide de la procédure *phreg* du logiciel SAS (version 9.2) et des odds ratio ont été estimés. Toutes les analyses ont été conduites séparément chez les hommes et les femmes car les niveaux d'exposition aux pesticides sont très différents.

Afin de limiter le risque de biais de confusion résiduel lié à l'absence de prise en compte ou de la mesure imparfaite de facteurs de confusion,^{250,251} l'effet de l'exposition aux pesticides a été étudié uniquement parmi les agriculteurs dont les caractéristiques sont très différentes de celles des non-agriculteurs. De même, nous avons exclu de nos analyses un petit nombre d'agriculteurs qui n'ont jamais utilisé de pesticides et qui sont également différents des agriculteurs exposés pour plusieurs caractéristiques.

Dans un premier temps, des analyses ont été conduites en considérant les trois indicateurs (durée, quantité, intensité) d'exposition et les quatre types de pesticides (pesticides, herbicides, fongicides, insecticides). Les indicateurs d'exposition ont été codés en cinq modalités : absence d'exposition à chacun des types de pesticides et quatre modalités

définies à partir des quartiles de la distribution des indicateurs chez les témoins agriculteurs exposés. Pour les analyses chez les femmes, nous avons codé les indicateurs d'exposition en variables dichotomiques en raison du faible nombre de participantes exposées aux pesticides. Nous avons utilisé deux groupes de référence différents pour estimer les odds-ratio. D'une part, nous avons regroupé les agriculteurs non exposés aux pesticides et ceux faiblement exposés (1^{er} quartile) car le nombre d'agriculteurs non exposés était faible. D'autre part, nous avons considéré comme référence les agriculteurs faiblement exposés (1^{er} quartile) car les agriculteurs non exposés constituaient un groupe particulier. Les analyses ont pris en compte l'âge et le département par appariement et sont ajustées sur le tabagisme, la consommation de café, le score du MMSE, l'utilisation de pesticides dans le cadre du jardinage et les antécédents familiaux de MP. L'ajustement sur le score du MMSE a pour objectif de prendre en compte les différences de performances cognitives entre cas et témoins qui pourraient influencer le rappel. Des analyses similaires ont été réalisées en incluant les indicateurs définis séparément pour les différentes activités agricoles (cultures, élevages, autres travaux).

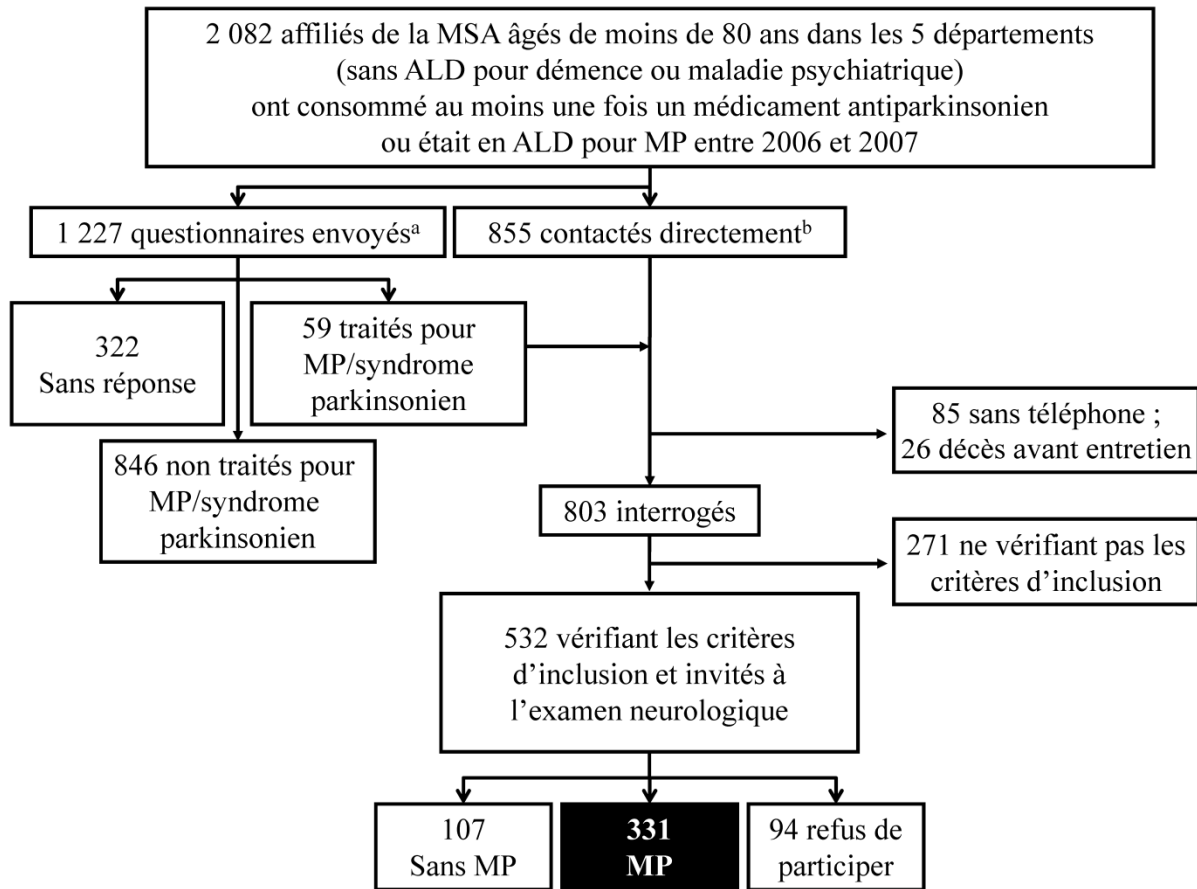
Lorsqu'au moins dix participants étaient exposés aux pesticides dans une OTEX, nous avons comparé la proportion des agriculteurs exposés dans cette OTEX chez les cas et les témoins. Les mêmes analyses ont été conduites en utilisant les indicateurs quantitatifs catégorisés, soit suivant la médiane de l'utilisation de pesticides dans chaque OTEX parmi les agriculteurs témoins, soit en utilisant un seuil identique pour toutes les OTEX (trois applications en moyenne par an).

Dans le cadre d'analyses de sensibilité, des périodes de latence différentes ont été considérées en excluant les traitements réalisés deux, dix et vingt ans avant le début de la maladie. Nous avons réalisé des analyses stratifiées en fonction de la durée de la maladie des cas afin d'identifier un éventuel biais de survie lié à l'inclusion de cas prévalents. Les analyses principales n'ont pas porté sur les applications réalisées avec des pesticides classés comme autres produits, car ce groupe est très hétérogène ; il inclut aussi bien les produits ayant une double action comme les produits arsenicaux ou les traitements des semences, que les produits atypiques comme ceux pour le traitement du bois ou les inhibiteurs de croissance. En revanche, nous avons vérifié si nos résultats persistaient après ajustement sur l'utilisation de pesticides classés comme autres produits (variable dichotomique).

Afin d'étudier l'association entre l'exposition aux pesticides et les différents sous-types cliniques, nous avons utilisé la régression logistique multinomiale avec les deux principaux sous-types cliniques (tremblement prédominant et non prédominant) et les témoins comme variable dépendante à trois modalités ; le sous-type avec un début précoce n'a pas été inclus

en raison du petit nombre de sujets. Du fait de la rupture de l'appariement, les modèles ont été ajustés sur les variables d'appariement en plus des autres variables d'ajustement. Dans ces analyses, les indicateurs d'expositions ont été codés en trois classes à partir des tertiles de leur distribution chez les témoins agriculteurs exposés, et comme précédemment, nous avons utilisé deux groupes de référence différents (inclusion ou non des agriculteurs non exposés). Afin d'évaluer si les odds ratios associés à l'exposition aux pesticides sont différents en fonction des sous-types, nous avons utilisé un test du rapport de vraisemblance pour comparer un modèle avec des effets différents pour chaque sous-type à un modèle où les effets ont été contraints à être identiques pour tous les sous-types²⁵² ; le rapport des vraisemblances a été comparé à la distribution du χ^2 à deux degrés de liberté (nombre de contraintes spécifiées).

Figure 11 : Identification et inclusion des cas dans l'étude cas-témoins.



ALD, affection longue durée ; MP, Maladie de Parkinson ; MSA, mutualité sociale agricole.

^aSujets avec au moins une prescription de piribédil, amantadine ou anticholinergiques en 2006 ou 2007 et qui n'ont reçu aucun autre médicament antiparkinsonien.

^bSujets avec soit au moins une prescription de lévodopa, entacapone, tolcapone, ropinirole, pramipexole, apomorphine, bromocriptine ou sélégiline en 2006 ou 2007, soit en ALD pour la MP en 2006 ou 2007 (355 sujets).

6.2. Résultats

6.2.1. Inclusion des cas

En 2006-2007, 2 082 affiliés ont consommé au moins une fois un médicament antiparkinsonien ou étaient en ALD pour MP (Figure 11) ; 855 personnes ont été contactées directement et 1 227 ont fait l'objet d'une demande supplémentaire d'information par courrier. Parmi ces 1 227 personnes : 846 (69,0 %) ont déclaré utiliser un traitement antiparkinsonien pour une raison autre qu'un syndrome parkinsonien ; 59 (4,8 %) ont déclaré utiliser un traitement antiparkinsonien pour un syndrome parkinsonien ou ne connaissaient pas le motif de la prescription et elles ont été invitées à un entretien ; 322 (26,2 %) n'ont pas répondu au courrier. Ceux qui n'ont pas répondu au courrier sont plus jeunes (63 [15] ans) que ceux qui ont répondu (67 [13] ans ; $p < 0,001$). Au total, 914 (855 + 59) personnes ont été contactées pour être interrogées ; 26 (2,8 %) sont décédées avant le début de l'étude, et 85 (9,3 %) n'ont pas pu être contactées car leur numéro de téléphone n'a pu être obtenu. Parmi les 803 personnes restantes, 271 ne vérifiaient pas les critères d'inclusion (durée de la maladie trop longue ou ALD pour démence et/ou maladie psychiatrique). Au total, 532 personnes ont été invitées à être examinées par un neurologue et 438 (82,3 %) ont accepté de participer. Les personnes qui ont refusé étaient plus âgées (75 [4] ans) que les personnes ayant accepté (72 [7] ans ; $p < 0,001$) ; le refus de participer n'était pas lié au métier d'agriculteur aussi bien chez les cas que chez les témoins. Parmi les participants examinés, 331 ont reçu un diagnostic de MP après l'examen neurologique et constituent le groupe des cas de l'étude cas-témoins.

Tableau 13 : Caractéristiques des participants à l'étude cas-témoins.

Caractéristiques	Cas (n = 331)		Témoins (n = 660)		p
	n	%	n	%	
Sexe					
Femme	138	41,7	276	41,8	0,970
Homme	193	58,3	384	58,2	
Age					
Moins de 73 ans	121	36,6	237	35,9	0,776
Entre 73 et 77 ans	109	32,9	207	31,4	
Plus de 77 ans	101	30,5	216	32,7	
Départements					
Charente-Maritime	72	21,7	144	21,8	0,999
Côte-d'Or	43	13,0	86	13,0	
Gironde	81	24,5	162	24,6	
Haute-Vienne	43	13,0	84	12,7	
Mayenne	92	27,8	184	27,9	
Tabagisme					
Non fumeur	251	76,1	446	67,8	0,003
Pendant moins de 25 ans	46	13,9	92	14,0	
Pendant 25 ans et plus	33	10,0	120	18,2	
Manquant	1		2		
Consommation de café					
Non consommateur	79	24,2	126	19,2	< 0,001
Pendant moins de 51 ans	150	46,0	229	34,8	
Pendant 51 ans et plus	97	29,8	302	46,0	
Manquant	5		3		
Score du MMSE					
Moins de 26	162	49,4	256	38,8	0,003
Entre 26 et 28	106	32,3	233	35,3	
Plus de 28	60	18,3	171	25,9	
Manquant	3		0		
Profession la plus longtemps exercée					
Non agriculteur/non agricultrice	75	22,7	129	19,5	0,253
Agriculteur/agricultrice	256	77,3	531	80,5	
Application de pesticides					
Aucune application	84	26,4	156	24,1	0,384
Pour jardinage uniquement	48	15,1	122	18,9	
Professionnelle uniquement	56	17,6	125	19,3	
Pour jardinage et professionnelle	130	40,9	244	37,7	
Manquant	13		13		
Antécédents familiaux de MP (parents, fratrie)					
Non	293	88,5	633	95,9	< 0,001
Oui	38	11,5	27	4,1	
Parents agriculteurs (au moins un)					
Non	56	17,2	121	18,6	0,604
Oui	269	82,8	530	81,4	
Manquant	6		9		

MMSE, *mini-mental state examination*.

6.2.2. Inclusion des témoins

Parmi l'ensemble des affiliés à la MSA et après appariement aux cas sur l'âge, le sexe et le département, 897 personnes ont été contactées ; dix (1,1 %) sont décédées avant le début de l'étude et 32 (3,6 %) ne vérifiaient pas les critères d'inclusion. Parmi les 855 personnes restantes, 660 (77,2%) personnes ont accepté de participer. Les personnes ayant refusé de participer avaient le même âge que les témoins ayant accepté (72 [9] ans *vs* 72 [7] ans). En revanche, elles étaient plus souvent de sexe féminin (44 % *vs* 37 %).

Au final, le groupe témoin comprend 660 participants ; 329 cas ont été appariés à deux témoins et deux cas ont été appariés à un témoin.

6.2.3. Caractéristiques des participants

La description des cas et des témoins est présentée dans le Tableau 13. La répartition des cas et des témoins par sexe, âge et département est identique en raison de l'appariement. Les cas sont moins souvent fumeurs et consomment moins souvent du café que les témoins. Les cas ont de moins bonnes performances cognitives que les témoins. Une proportion similaire d'agriculteurs ou d'agricultrices est observée chez les cas et les témoins. L'exposition aux pesticides, professionnelle ou dans le cadre du jardinage, est très fréquente dans les deux groupes avec une majorité de participants exposés (73,6 % chez les cas et 75,9 % chez les témoins). Plus de la moitié des participants (58,5 % des cas et 57,0 % des témoins) ont utilisé des pesticides pour un usage professionnel. Une agrégation familiale de la MP est observée avec une proportion plus importante de cas avec un antécédent familial de MP que de témoins. La proportion des cas et des témoins dont au moins un de leurs parents étaient agriculteurs est similaire.

Les caractéristiques des hommes (193 cas, 384 témoins) et des femmes (138 cas et 276 témoins) sont présentées dans les Annexes 22 et 23. Les mêmes différences entre cas et témoins se retrouvent chez les hommes et les femmes pour le score du MMSE, la consommation de café et les antécédents familiaux de MP. La relation avec le tabagisme n'est pas observée chez les femmes mais la grande majorité des femmes n'ont jamais fumé (96,4 % des cas, 95,6 % des témoins). La fréquence d'agriculteurs et d'agricultrices est similaire (hommes : 77,6 % des cas, 82,5 % des témoins ; femmes : 81,2 % des cas, 77,9 % des témoins). En revanche, la fréquence de l'exposition aux pesticides est très différente en fonction du sexe.

Tableau 14 : Caractéristiques de l'exposition professionnelle aux pesticides.

Type de pesticides	Nombre d'années d'utilisation						Nombre d'applications cumulées						Nombre moyen d'applications par an					
	Cas			Témoins			Cas			Témoins			Cas			Témoins		
	n exp	%	Med	n exp	%	Med	n exp	%	Med	n exp	%	Med	n exp	%	Med	n exp	%	Med
Pesticides																		
Hommes (192 C/382 T)	160	83,3	38	325	85,1	38	159	82,8	260	317	83,0	211	159	82,8	7,6	317	83,0	6,2
Agriculteurs (147 C/314 T)	138	93,9	39	298	94,9	39	137	93,8	291	292	94,8	224	137	93,8	7,9	292	94,8	6,3
Non agriculteurs (45 C/68 T)	22	48,9	10	27	39,7	10	22	48,9	39	25	37,9	58	22	48,9	5,7	25	37,9	5,8
Femmes (138 C/276 T)	32	23,2	31	49	17,8	27	31	22,5	76	48	17,4	36	31	22,5	2,8	48	17,4	1,5
Agricultrices (108 C/215 T)	32	29,6	31	46	21,4	29	31	29,0	76	45	21,0	37	31	29,0	2,8	45	21,0	1,3
Non agricultrices (30 C/61 T)	0	0,0	--	3	4,9	17	0	0,0	--	3	4,9	34	0	0,0	--	3	4,9	2,0
Herbicides																		
Hommes (192 C/382 T)	126	65,6	28	272	71,2	28	126	65,6	61	270	70,7	72	126	65,6	2,2	270	70,7	2,7
Agriculteurs (147 C/314 T)	117	79,6	30	261	83,1	28	117	79,6	66	260	83,1	74	117	79,6	2,4	260	83,1	2,7
Non agriculteurs (45 C/68 T)	9	20,0	9	11	16,2	11	9	20,0	20	10	14,9	24	9	20,0	1,4	10	14,9	2,0
Femmes (138 C/276 T)	23	16,7	29	18	6,5	21	23	16,7	43	18	6,5	41	23	16,7	1,7	18	6,5	2,0
Agricultrices (108 C/215 T)	23	21,3	29	17	7,9	22	23	21,3	43	17	7,9	44	23	21,3	1,7	17	7,9	2,0
Non agricultrices (30 C/61 T)	0	0,0	--	1	1,6	18	0	0,0	--	1	1,6	36	0	0,0	--	1	1,6	2,0
Fongicides																		
Hommes (192 C/382 T)	143	74,5	33	293	76,7	30	143	74,5	108	289	75,7	72	143	74,5	4,0	289	75,7	3,0
Agriculteurs (147 C/314 T)	128	87,1	34	273	86,9	31	128	87,1	118	271	86,9	76	128	87,1	4,0	271	86,9	2,7
Non agriculteurs (45 C/68 T)	15	33,3	9	20	29,4	6	15	33,3	36	18	27,3	43	15	33,3	6,0	18	27,3	8,2
Femmes (138 C/276 T)	10	7,3	32	24	8,7	12	9	6,5	192	23	8,3	12	9	6,5	6,0	23	8,3	1,0
Agricultrices (108 C/215 T)	10	9,3	32	23	10,7	11	9	8,4	192	22	10,3	12	9	8,4	6,0	22	10,3	1,0
Non agricultrices (30 C/61 T)	0	0,0	--	1	1,6	12	0	0,0	--	1	1,6	30	0	0,0	--	1	1,6	2,5
Insecticides																		
Hommes (192 C/382 T)	124	64,6	32	271	70,9	31	123	64,1	63	267	69,9	53	123	64,1	2,0	267	69,9	1,8
Agriculteurs (147 C/314 T)	116	78,9	33	258	82,2	31	115	78,8	66	255	82,0	55	115	78,8	2,0	255	82,0	1,8
Non agriculteurs (45 C/68 T)	8	17,8	23	13	19,1	11	8	17,8	24	12	17,9	20	8	17,8	2,0	12	17,9	2,0
Femmes (138 C/276 T)	14	10,1	27	22	8,0	23	14	10,1	46	22	8,0	31	14	10,1	1,7	22	8,0	1,0
Agricultrices (108 C/215 T)	14	3,0	27	21	9,8	27	14	13,0	46	21	9,8	30	14	13,0	1,7	21	9,8	1,0
Non agricultrices (30 C/61 T)	0	0,0	--	1	1,6	17	0	0,0	--	1	1,6	34	0	0,0	--	1	1,6	2,0

C, nombre de cas ; n exp, nombre de participants exposés ; Med, médiane chez les exposés ; T, nombre de témoins.

La très grande majorité des hommes ont été exposés aux pesticides (professionnellement ou non) (90,1 % des cas, 94,0 % des témoins), tandis que seulement la moitié des femmes l'ont été (52,9 % des cas, 51,8 % des témoins). Ces différences sont plus marquées lorsque seules les expositions professionnelles sont prises en compte avec 81,2 % des cas et 83,8 % des témoins exposés chez les hommes et 21,8 % des cas et 17,8 % des témoins exposés chez les femmes. Ces différences nous ont conduit à réaliser des analyses séparées chez les hommes et chez les femmes.

On retrouve plusieurs différences importantes entre les agriculteurs et les non agriculteurs des deux sexes (Annexe 24). Les agriculteurs sont plus âgés (médiane de 75 ans vs 73 ans ; $p < 0,001$) ; ils ont un cursus scolaire moins long (3,6 % d'entre eux ont le diplôme du brevet ou supérieur contre 21,1 % des non agriculteurs/agricultrices ; $p < 0,001$) ; ils ont moins souvent vécu dans une ville au cours de leur vie (2,3 % vs 31,4 % ; $p < 0,001$) ; au moins un de leurs parents était plus souvent agriculteur (89,2 % vs 51,5 % ; $p < 0,001$) et ils ont un score au MMSE plus faible (médiane de 26 vs 27 ; $p = 0,003$). Les agriculteurs semblent également être plus souvent non fumeurs (71,9 % vs 65,2 % ; $p = 0,060$). En revanche, aucune différence dans la distribution du statut parkinsonien, du sexe, de la consommation de café, des antécédents familiaux de MP n'est observée entre ces deux groupes.

6.2.1. Exposition professionnelle aux pesticides

L'évaluation détaillée de l'exposition professionnelle aux pesticides n'a pas été possible pour un cas parkinsonien de sexe masculin. Les résultats suivants reposent donc sur 330 cas et 658 témoins après exclusion de ce cas et de ses 2 témoins appariés. Une description détaillée des caractéristiques de l'exposition professionnelle aux pesticides est présentée dans le Tableau 14.

Les hommes (cas ou témoins) sont plus fréquemment exposés que les femmes, avec des durées, des quantités et des intensités plus élevées. Bien que la majorité des hommes aient été exposés aux pesticides, des différences importantes existent suivant la profession la plus longtemps réalisée (agriculteurs ou non agriculteurs). En effet, la très grande majorité des agriculteurs ont été exposés aux pesticides (93,9 % des cas, 94,9 % des témoins) ; seuls 25 agriculteurs (9 cas et 16 témoins) n'ont jamais été exposés aux pesticides (tous types confondus). Parmi les hommes non agriculteurs, moins de la moitié ont été exposés aux pesticides (48,9 % des cas, 39,7 % des témoins), ils l'ont été quatre fois moins longtemps que les agriculteurs (10 ans vs 39 ans) et le nombre d'applications cumulées de pesticides est plus

de sept fois plus faible (39 applications vs 291 applications). Ces expositions ont souvent eu lieu au début de leur vie professionnelle en tant qu'aide familial chez leurs parents (âge médian à l'arrêt de la dernière profession agricole de 27 ans contre 60 ans parmi les agriculteurs). Ces différences se retrouvent quel que soit le type de pesticide (herbicides, fongicides, insecticides). Chez les femmes, les différences d'exposition entre les participantes définies comme agricultrices et non agricultrices sont encore plus marquées puisque seulement trois non agricultrices (zéro cas, trois témoins) ont été exposées aux pesticides.

Parmi les hommes agriculteurs, l'âge à la première exposition aux pesticides est identique chez les cas et les témoins (médiane égale à 14 ans vs 15 ans ; $p = 0,390$), les fongicides sont le type de pesticide le plus fréquemment utilisé (87,1 % des cas, 86,9 % chez les témoins). Les fréquences d'exposition aux herbicides (79,6 % des cas, 83,1 % des témoins) et aux insecticides (78,9 % des cas, 82,2 % des témoins) sont similaires. Les co-expositions aux différents types de pesticides sont très fréquentes. Parmi les 436 cas et témoins exposés à au moins un pesticide, 320 (73,4 %) l'ont été aux trois types et 78 (17,9 %) l'ont été à deux types. Les 116 participants qui n'ont pas été exposés aux trois types de pesticides étaient plus souvent salariés ou ouvriers et moins souvent exploitants (52,6 % vs 29,1 % ; $p < 0,001$) et avaient travaillé plus longtemps travaillé en tant que salariés ou ouvriers (médiane égale à 18 ans vs 10 ans ; $p < 0,001$) que les participants exposés aux trois types de pesticides.

6.2.1.1. Comparaison des expositions aux pesticides chez les cas et témoins

Parmi les hommes agriculteurs exposés, en prenant comme référence ceux qui sont le moins exposés, il n'existe pas d'association significative entre la MP et le nombre d'années d'utilisation, le nombre d'applications cumulées ou le nombre moyen d'applications par an de pesticides (Tableau 15). Chez les femmes, il n'existe pas d'association significative entre l'exposition aux pesticides et la MP (OR = 1,46 [0,78-2,75]).

Les analyses par types de pesticides sont présentées dans le Tableau 16. Une association significative entre la MP et le nombre moyen d'applications de fongicides par an est observée pour les troisième et quatrième quartiles, quel que soit le groupe de référence utilisé (OR > 2,5), mais sans relation dose-effet ($p_{\text{tendance}} > 0,119$). Lorsque les agriculteurs non exposés aux insecticides et les agriculteurs faiblement exposés sont considérés comme groupe de référence, il n'existe pas d'association avec l'utilisation intensive d'insecticides. Les agriculteurs non exposés aux insecticides représentent un groupe particulier : ce groupe est de petite taille (22 cas et 40 témoins) et inclus des participants qui ont moins souvent travaillé dans certaines cultures ou élevages (céréales, pommes de terre, bovins) et qui ont exercé plus

souvent des activités spécifiques comme la vinification et le nettoyage des barriques ; de plus, ils étaient plus souvent salariés ou ouvriers et moins souvent co-exposés aux autres types de pesticides (herbicides et fongicides) que les agriculteurs exposés aux insecticides. Lorsque seuls les agriculteurs faiblement exposés aux insecticides sont considérés comme référence, une association avec le nombre le plus élevé d'applications d'insecticides par an est observée (OR = 2,74 [1,19-6,32]) avec une relation dose-effet ($p_{\text{tendance}} = 0,032$). Aucune association n'est observée avec les herbicides.

Tableau 15 : Association entre l'exposition professionnelle aux pesticides (tous types confondus) et la maladie de Parkinson chez les hommes agriculteurs.

Exposition	Agriculteurs exposés ^a				<i>p</i> ^b
	Q1	Q2	Q3	Q4	
Nombre d'années d'utilisation de pesticides^c					
Médiane	27	37	43	47	
Témoins, n (%)	75 (25,6)	75 (25,6)	81 (27,6)	62 (21,2)	
Cas, n (%)	37 (28,2)	32 (24,4)	36 (27,5)	26 (19,9)	
OR ^d	1,00	0,71	0,91	0,66	0,411
IC 95% ^b		0,37-1,38	0,47-1,73	0,34-1,35	
Nombre d'applications cumulées de pesticides^e					
Médiane	75	172	338	692	
Témoins, n (%)	73 (25,3)	71 (24,7)	72 (25,0)	72 (25,0)	
Cas, n (%)	32 (24,6)	22 (16,9)	35 (26,9)	41 (31,6)	
OR ^d	1,00	0,55	0,95	1,52	0,072
IC 95% ^b		0,27-1,14	0,48-1,87	0,73-3,16	
Nombre moyen d'applications de pesticides par an^e					
Médiane	2,1	4,6	9,7	18,1	
Témoins, n (%)	73 (25,3)	71 (24,7)	72 (25,0)	72 (25,0)	
Cas, n (%)	29 (22,3)	24 (18,5)	39 (30,0)	38 (29,2)	
OR ^d	1,00	0,74	1,55	1,78	0,076
IC 95% ^b		0,35-1,55	0,76-3,19	0,80-3,98	

IC, intervalle de confiance ; MMSE, *mini mental state examination* ; OR, odds ratio ; Q, quartile.

^aBornes des quartiles calculées à partir de la distribution des variables d'exposition parmi les agriculteurs témoins exposés.

^bTest de tendance en considérant la médiane de chaque quartile.

^cAnalyse conduite parmi 424 agriculteurs (sept cas et cinq témoins exclus à cause de valeurs manquantes pour les variables d'ajustement).

^dOR et IC 95 % obtenus par un modèle logistique conditionnel prenant en compte l'âge et le département par appariement et le tabagisme, la consommation de café, le score du MMSE, l'utilisation de pesticide dans le cadre du jardinage et les antécédents familiaux de maladie de Parkinson.

^eAnalyse conduite parmi 418 agriculteurs (huit cas et dix témoins exclus à cause de valeurs manquantes pour les variables d'exposition ou d'ajustement).

Tableau 16 : Association entre l'exposition professionnelle à différents types de pesticides et la maladie de Parkinson chez les hommes agriculteurs^a.

Groupes	Nombre d'années d'utilisation		Nombre d'applications cumulées		Nombre moyen d'applications	
	OR (IC 95 %) ^b Réf. = non exp + Q1	OR (IC 95 %) ^b Réf. = Q1	OR (IC 95 %) ^b Réf. = non exp + Q1	OR (IC 95 %) ^b Réf. = Q1	OR (IC 95 %) ^b Réf. = non exp + Q1	OR (IC 95 %) ^b Réf. = Q1
Herbicides						
Non exposés ^c	1,00	--	1,00	--	1,00	--
Q1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2	0,58 (0,30-1,13)	0,65 (0,31-1,36)	1,32 (0,70-2,48)	1,51 (0,73-3,11)	0,95 (0,51-1,76)	0,99 (0,50-1,96)
Q3	0,71 (0,36-1,40)	0,81 (0,38-1,69)	0,57 (0,28-1,14)	0,65 (0,30-1,43)	0,57 (0,30-1,10)	0,60 (0,28-1,27)
Q4	1,19 (0,64-2,21)	1,36 (0,68-2,73)	0,75 (0,39-1,46)	0,85 (0,41-1,77)	0,78 (0,39-1,55)	0,81 (0,39-1,69)
	$p_{\text{tendance}}^d = 0,915$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,449$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,241$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,355$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,297$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,447$
Fongicides						
Non exposés ^c	1,00	--	1,00	--	1,00	--
Q1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2	0,73 (0,35-1,50)	0,64 (0,29-1,38)	1,27 (0,64-2,51)	1,24 (0,57-2,69)	1,28 (0,62-2,64)	1,25 (0,57-2,75)
Q3	1,32 (0,66-2,64)	1,15 (0,54-2,42)	2,35 (1,06-5,18)	2,28 (0,94-5,54)	2,65 (1,20-5,84)	2,59 (1,09-6,14)
Q4	1,32 (0,67-2,58)	1,13 (0,54-2,37)	2,48 (1,06-5,76)	2,41 (0,95-6,12)	2,62 (1,10-6,23)	2,55 (1,00-6,52)
	$p_{\text{tendance}}^d = 0,310$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,511$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,101$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,147$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,119$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,167$
Insecticides						
Non exposés ^c	1,00	--	1,00	--	1,00	--
Q1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2	0,66 (0,33-1,32)	0,71 (0,34-1,49)	0,59 (0,30-1,15)	0,67 (0,32-1,40)	1,25 (0,61-2,57)	1,81 (0,79-4,15)
Q3	0,93 (0,50-1,74)	1,00 (0,50-2,03)	0,91 (0,50-1,67)	1,04 (0,52-2,08)	1,37 (0,74-2,52)	2,03 (0,97-4,27)
Q4	0,85 (0,47-1,55)	0,90 (0,47-1,74)	1,42 (0,74-2,71)	1,63 (0,78-3,44)	1,73 (0,88-3,42)	2,74 (1,19-6,32)
	$p_{\text{tendance}}^d = 0,605$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,935$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,260$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,066$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,116$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,032$

IC, intervalle de confiance ; non exp, non exposés ; OR, odds ratio, Q, quartile ; Réf., référence.

^aLes effectifs sont présentés en Annexe 25.

^bOR et IC 95 % obtenus par un modèle logistique conditionnel prenant en compte l'âge et le département par appariement et le tabagisme, la consommation de café, le score du MMSE, l'utilisation de pesticide dans le cadre du jardinage et les antécédents familiaux de maladie de Parkinson.

^cNon exposés au type de pesticide.

^dTest de tendance en considérant la médiane de chaque quartile.

Lorsque l'exposition aux pesticides est définie uniquement à partir des applications de pesticides réalisées pour traiter les cultures (85,7 % des applications après exclusion des applications pour traiter les animaux, les locaux ou les semences), il existe une association avec la MP pour les intensités d'utilisation de pesticides les plus élevées ($OR_{4\text{ème quartile vs 1er quartile}} = 2,33 [1,00-5,46]$; $p_{\text{tendance}} = 0,051$). Par type de pesticides, les résultats sont inchangés ; l'intensité d'exposition aux fongicides est associée à la MP ($OR_{4\text{ème quartile vs 1er quartile}} = 3,05 [1,08-8,59]$; $p_{\text{tendance}} = 0,264$) ainsi que l'intensité d'exposition aux insecticides ($OR_{4\text{ème quartile vs 1er quartile}} = 2,52 [1,11-5,77]$; $p_{\text{tendance}} = 0,038$). En revanche, aucune association avec la MP n'est observée lorsque l'exposition aux pesticides est définie à partir des applications de pesticides pour les élevages ($OR_{4\text{ème quartile vs 1er quartile}} = 0,95 [0,36-2,55]$; $p_{\text{tendance}} = 0,721$) ou les travaux agricoles ($OR_{4\text{ème quartile vs 1er quartile}} = 0,62 [0,27-1,43]$; $p_{\text{tendance}} = 0,220$).

Afin d'évaluer un potentiel biais de survie, nous avons réalisé des analyses parmi les cas parkinsoniens dont la durée de la maladie est inférieure à trois ans (53 cas appariés à 106 témoins). En raison du nombre limité d'individus pour ces analyses, les variables d'expositions ont été dichotomisées suivant la médiane de leur distribution parmi l'ensemble des témoins agriculteurs exposés (Tableau 14). Nous observons une association entre la MP et une intensité d'utilisation d'insecticides élevée (plus de 1,8 applications par an) ($OR = 3,73 [1,24-11,24]$). En revanche, pour une intensité d'utilisation de fongicide élevé (plus de 2,7 applications par an), l'association avec la MP est à la limite d'être significative ($OR = 3,15 [0,86-11,52]$).

Enfin, il n'existe pas d'association entre la MP et l'utilisation de pesticides classés comme autres produits ($OR = 0,88 [0,53-1,46]$). La prise en compte de cette exposition dans les analyses ne modifie les résultats avec les insecticides ($OR_{4\text{ème quartile vs 1er quartile}} = 2,84 [1,23-6,56]$; $p_{\text{tendance}} = 0,030$) ou les fongicides ($OR_{4\text{ème quartile vs 1er quartile}} = 2,56 [1,00-6,53]$; $p_{\text{tendance}} = 0,164$).

Tableau 17 : Répartition des agriculteurs et des applications de pesticides en fonction des orientations technico-économiques (OTEX).

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Agriculteurs (n = 461)		Agriculteurs exposés (n = 436)		Applications de pesticides ^a (n = 155 207)		Nombre moyen d'applications par an ^c
	n	% ^b	n	% ^b	n	%	
Céréales et oléoprotéagineux	56	12,2	43	9,9	9 375	6,0	4,19
Cultures générales	65	14,1	54	12,4	6 959	4,5	1,68
Fleurs et horticulture diverse et maraîchage	14	3,0	10	2,3	4 210	2,7	9,70
Viticulture (appellation et autre)	128	27,8	119	27,6	62 107	40,0	12,33
Exploitations fruitières et agrumicoles spécialisées	10	2,2	8	1,8	1 121	0,7	1,71
Exploitations avec combinaisons de cultures permanentes	9	2,0	7	1,6	4 243	2,7	11,95
Bovins lait, viande et lait-viande	45	9,8	37	8,5	3 195	2,1	1,47
Ovins-caprins et autres herbivores	66	14,3	55	12,7	3 634	2,3	1,31
Granivores	5	1,1	4	0,9	602	0,4	6,27
Polyculture	100	21,7	85	19,6	24 182	15,6	5,04
Polyélevage à orientation herbivores	81	17,6	73	16,8	5 757	3,7	1,50
Polyélevage à orientation granivores	4	0,9	4	0,9	131	0,1	0,79
Grandes cultures et herbivores	188	40,8	169	39,2	20 866	13,5	1,65
Autres combinaisons cultures-élevages	14	3,0	13	3,0	1 407	0,9	1,32
Autres exploitations agricoles (silos, travaux du bois...)	20	4,3	8	1,8	278	0,2	0,64
Orientation inconnue	71	15,4	41	9,4	7 140	4,6	5,04

^aNombre cumulé de traitements réalisés par l'ensemble des agriculteurs ayant travaillé dans l'orientation considérée.

^bLa somme fait plus de 100 %, un agriculteur pouvant travailler dans des exploitations d'orientations technico-économiques différentes au cours de sa vie professionnelle.

^cMédiane du nombre moyen d'application de pesticides calculée parmi les agriculteurs exposés aux pesticides dans l'orientation considérée.

6.2.1. Comparaison des environnements agricoles

Une OTEX a pu être déterminée pour 86,8 % des exploitations dans lesquelles les agriculteurs ont travaillé et pour 93,1 % des exploitations dans lesquelles un traitement par pesticides a été réalisé. Les agriculteurs ont travaillé le plus fréquemment dans des exploitations de type « Grandes cultures et herbivores » (40,8 %), dans la viticulture (27,8 %), dans des exploitations de polyculture (21,7 %) et dans les exploitations de polyélevage à orientation herbivores (17,6 %) (Tableau 17). La même distribution se retrouve lorsque seuls les agriculteurs exposés aux pesticides sont pris en compte.

Pour toutes les OTEX, la majorité des agriculteurs ont utilisé au moins une fois un pesticide. En revanche, il existe une grande différence dans les profils d'exposition aux pesticides entre les OTEX. Par exemple, bien que les exploitations de type « Grandes cultures et herbivores » soient celles où le plus grand nombre d'agriculteurs ont travaillé, seules 13,5 % des applications de pesticides ont été réalisées dans ce type d'exploitation. A l'inverse, bien que 27,6 % des agriculteurs exposés aient travaillé dans la viticulture, 40,0 % des applications de pesticides ont eu lieu dans ce type d'exploitation. Près de 75 % des applications de pesticides ont été réalisées dans quatre OTEX : viticulture (40,0 %), exploitations de polyculture (15,6 %), exploitations de type « Grandes cultures et herbivores » (13,5 %) et exploitations spécialisées dans les céréales et les oléoprotéagineux (6,0 %). Les intensités de traitement sont également très différentes entre les OTEX. Les orientations avec les utilisations de pesticides les plus intensives sont par ordre décroissant : la viticulture (médiane du nombre moyen d'applications par an égale à 12,33) ; les exploitations avec des combinaisons de cultures permanentes (médiane du nombre moyen d'applications par an égale à 11,95) et les exploitations horticoles ou de maraichage (médiane du nombre moyen d'applications par an égale à 9,70). Ce classement est cohérent avec les enquêtes de l'Union Européenne ; ces orientations font partie des quatre orientations avec les coûts par hectare associés aux pesticides les plus importants en 1989 et 2006.

Les résultats d'analyses portant sur l'association entre l'utilisation de pesticides dans chacune des OTEX et la MP sont présentés dans le Tableau 18. Une association est observée pour les agriculteurs exposés aux pesticides dans une exploitation viticole comparés aux agriculteurs exposés dans d'autres exploitations (OR = 2,62 [1,35-5,09]). Aucune association n'est observée pour deux autres OTEX fréquentes (OR = 0,69 [0,40-1,22] pour « Grandes cultures et herbivores » et OR = 0,54 [0,27-1,11] pour les exploitations de polyculture).

Tableau 18 : Association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson suivant les orientations technico-économiques des exploitations (OTEX).

OTEX^a	Agriculteurs exposés^b	Cas, n (%)	Témoins, n (%)	OR (IC 95 %)^c
Céréales et oléoprotéagineux				
	Dans une autre OTEX	120 (91,6)	263 (89,8)	1,00
	Dans cette OTEX	11 (8,4)	30 (10,2)	0,57 (0,23-1,41)
Cultures générales				
	Dans une autre OTEX	117 (89,3)	254 (86,7)	1,00
	Dans cette OTEX	14 (10,7)	39 (13,3)	0,58 (0,27-1,26)
Viticulture (appellation et autre)				
	Dans une autre OTEX	86 (65,7)	219 (75,3)	1,00
	Dans cette OTEX	45 (34,4)	72 (24,7)	2,62 (1,35-5,09)
Bovins lait, viande et lait-viande				
	Dans une autre OTEX	121 (92,4)	266 (90,8)	1,00
	Dans cette OTEX	10 (7,6)	27 (9,2)	0,76 (0,33-1,76)
Ovins-caprins et autres herbivores				
	Dans une autre OTEX	114 (87,0)	256 (87,4)	1,00
	Dans cette OTEX	17 (13,0)	37 (12,6)	1,15 (0,57-2,35)
Polyculture				
	Dans une autre OTEX	111 (84,7)	231 (78,8)	1,00
	Dans cette OTEX	20 (15,3)	62 (21,2)	0,54 (0,27-1,11)
Polyélevage à orientation herbivores				
	Dans une autre OTEX	106 (80,9)	246 (84,0)	1,00
	Dans cette OTEX	25 (19,1)	47 (16,0)	0,85 (0,43-1,68)
Grandes cultures et herbivores				
	Dans une autre OTEX	85 (64,9)	172 (58,7)	1,00
	Dans cette OTEX	46 (35,1)	121 (41,3)	0,69 (0,40-1,22)
Autres combinaisons cultures-élevages				
	Dans une autre OTEX	126 (96,2)	285 (97,3)	1,00
	Dans cette OTEX	5 (3,8)	8 (2,7)	1,49 (0,43-5,18)
Orientation inconnue				
	Dans une autre OTEX	121 (92,4)	264 (91,0)	1,00
	Dans cette OTEX	10 (7,6)	26 (9,0)	1,06 (0,34-3,31)

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio ; OTEX, orientations technico-économiques des exploitations.

^aSeules les OTEX avec au moins 10 agriculteurs exposés ont été considérées.

^bParmi les 461 agriculteurs, 25 n'ont jamais été exposés aux pesticides et 12 agriculteurs ont des valeurs manquantes pour les variables d'ajustement. Les OR sont calculés parmi 424 agriculteurs (131 cas et 293 témoins appariés) sauf pour l'analyse avec la viticulture où deux témoins ont une valeur manquante pour l'exposition et pour l'analyse avec l'orientation inconnue où trois témoins ont une valeur manquante pour l'exposition.

^cOR et IC 95 % obtenus par un modèle logistique conditionnel prenant en compte l'âge et le département par appariement et ajusté sur le tabagisme, la consommation de café, le score du MMSE, l'utilisation de pesticides dans le cadre du jardinage et les antécédents familiaux de maladie de Parkinson.

Lorsque l'utilisation de pesticides est considérée de façon quantitative, une association est observée pour les agriculteurs avec l'utilisation de pesticides la plus intensive (supérieure à la médiane du nombre moyen d'applications par an = 12,3) dans les exploitations viticoles (OR = 2,76 [1,28-5,95]), avec une relation dose-effet significative ($p_{\text{tendance}} = 0,007$). Aucune association n'est observée avec les autres OTEX. En dichotomisant les intensités d'applications dans chaque OTEX en utilisant la même limite de trois applications par an, une association est uniquement observée parmi les agriculteurs ayant réalisé plus de trois applications par an dans les exploitations viticoles (OR = 2,77 [1,42-5,43]).

Les analyses par types de pesticides n'ont pas été réalisées car les fongicides sont systématiquement utilisés en viticulture : 97,5 % des agriculteurs exposés aux pesticides dans cette orientation sont exposés aux fongicides. De plus, 97,7 % des agriculteurs exposés aux insecticides sont aussi exposés aux fongicides.

Dans les analyses conduites chez les femmes, seules trois OTEX ont plus de 10 agricultrices exposées : les exploitations « Grandes cultures et herbivores » (huit cas et 20 témoins), les exploitations à polyélevage à orientation herbivore (trois cas et 12 témoins) et les exploitations spécialisées en bovins (quatre cas et sept témoins). Aucune association entre la MP et l'utilisation de pesticides dans ces OTEX n'est observée (OR respectivement égal à 0,40 ; 0,36 et 0,71).

6.2.2. Analyses de sensibilité : temps de latence variable

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant des durées de latence de deux ans, dix ans et 20 ans et en éliminant les expositions survenues pendant ces périodes. Ces analyses ont été réalisées pour le nombre moyen d'applications de fongicides ou d'insecticides par an et leurs résultats sont présentés dans le Tableau 19.

Quelle que soit la période de latence, quand les agriculteurs faiblement exposés sont considérés comme groupe de référence, il existe une association entre la MP et les intensités d'utilisation d'insecticides les plus importantes (OR compris entre 2,49 et 2,72) avec des relations dose-effet ($p_{\text{tendance}} < 0,042$). L'association la plus faible correspond à une période de latence de deux ans (OR_{4^{ème} quartile vs 1^{er} quartile} = 2,49 [1,11-5,60]) tandis que l'association la plus forte correspond à une période de latence de vingt ans (OR_{4^{ème} quartile vs 1^{er} quartile} = 2,72 [1,20-6,15]). De façon similaire, une association avec la MP est mise en évidence pour les 3^{ème} et 4^{ème} quartiles d'intensité d'utilisation de fongicides ; les associations les plus fortes sont observées avec les périodes de latence les plus grandes. En revanche, aucune relation dose-effet n'est significative ($p_{\text{tendance}} \geq 0,144$).

Tableau 19 : Association entre la maladie de Parkinson et le nombre moyen d'applications de fongicides ou d'insecticides par an pour différentes périodes de latence.

Groupes	Nombre moyen d'applications de fongicides par an		Nombre moyen d'applications d'insecticides par an	
	OR (IC 95 %) ^a Réf. = non exp + Q1	OR (IC 95 %) ^a Réf. = Q1	OR (IC 95 %) ^a Réf. = non exp + Q1	OR (IC 95 %) ^a Réf. = Q1
Période de latence de 2 ans				
Non exposés ^b	1,00	--	1,00	--
Q1	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2	1,31 (0,64-2,68)	1,28 (0,58-2,79)	1,16 (0,56-2,41)	1,61 (0,71-3,69)
Q3	2,76 (1,25-6,09)	2,69 (1,13-6,39)	1,35 (0,73-2,49)	1,94 (0,93-4,05)
Q4	2,34 (0,99-5,57)	2,28 (0,90-5,81)	1,66 (0,85-3,25)	2,49 (1,11-5,60)
	$p_{\text{tendance}}^c = 0,223$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,299$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,130$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,038$
Période de latence de 10 ans				
Non exposés ^b	1,00	--	1,00	--
Q1	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2	1,45 (0,70-3,02)	1,43 (0,65-3,16)	1,19 (0,58-2,43)	1,73 (0,76-3,95)
Q3	2,83 (1,30-6,14)	2,78 (1,19-6,48)	1,37 (0,74-2,54)	2,10 (0,99-4,46)
Q4	2,62 (1,12-6,16)	2,58 (1,03-6,47)	1,65 (0,85-3,22)	2,68 (1,18-6,11)
	$p_{\text{tendance}}^c = 0,144$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,208$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,142$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,035$
Période de latence de 20 ans				
Non exposés ^b	1,00	--	1,00	--
Q1	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2	1,09 (0,51-2,34)	1,16 (0,50-2,68)	1,53 (0,75-3,14)	2,12 (0,94-4,82)
Q3	3,58 (1,66-7,72)	3,85 (1,64-9,12)	1,05 (0,57-1,94)	1,52 (0,73-3,19)
Q4	2,69 (1,14-6,37)	2,90 (1,12-7,47)	1,81 (0,92-3,57)	2,72 (1,20-6,15)
	$p_{\text{tendance}}^c = 0,174$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,229$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,126$	$p_{\text{tendance}}^c = 0,042$

IC, intervalle de confiance ; non exp, non exposés ; OR, odds ratio, Q, quartile ; Réf., référence.

^aOR et IC 95 % obtenus par un modèle logistique conditionnel prenant en compte l'âge et le département par appariement et le tabagisme, la consommation de café, le score du MMSE, l'utilisation de pesticide dans le cadre du jardinage et les antécédents familiaux de maladie de Parkinson.

^bNon exposés au type de pesticide.

^cTest de tendance à partir de la médiane de chaque quartile.

6.2.3. Analyses par sous-type clinique

Nous avons défini quatre sous-types cliniques : début précoce (avant 55 ans; $n = 22$; 6,7 %) ; tremblement prédominant ($n = 163$; 49,2 %) ; tremblement non prédominant ($n = 137$; 41,4 %) ; indéterminé ($n = 9$; 2,7 %) (Tableau 20). A l'exception du sous-type à début précoce, les autres sous-types ont des âges de début et des durées d'évolution similaires. La prédominance des troubles est distribuée différemment suivant les sous-types cliniques : 77,9 % des cas avec tremblement prédominant ont des formes tremblantes et mixtes, tandis que 70,8 % des cas du sous-type avec tremblement non prédominant ont des formes akinéto-rigides. Les symptômes présents au début de la maladie sont également différents entre les sous-types. Le tremblement de repos était présent au début de la maladie pour 97,6 % des cas classés dans le sous-type à tremblement prédominant contre 29,2 % des cas avec tremblement non prédominant. A l'inverse, la bradykinésie était présente pour 26,7 % des cas classés dans le premier sous-type contre 85,4 % des cas du second sous-type. De même, l'asymétrie des symptômes au début de la maladie était moins fréquente parmi les cas du sous-type avec tremblement non prédominant que pour les autres sous-types. Les deux sous-types présentent un âge au début de la maladie, une durée de la maladie et une sévérité (score de Hoehn et Yahr) similaires.

Dans la suite des analyses, nous n'avons pas inclus les sous-types à début précoce et indéterminés car leur effectif était faible. Les distributions des départements ($p = 0,278$), du tabagisme ($p = 0,769$), de la consommation de café ($p = 0,833$), de la profession la plus longtemps exercée ($p = 0,729$), des antécédents familiaux de MP ($p = 0,603$) et de l'utilisation de pesticides (professionnelle et/ou jardinage) ($p = 0,150$) étaient similaires entre les sous-types avec tremblement prédominant et non prédominant. L'âge médian ($p > 0,153$) après prise en compte du sexe et la médiane du score du MMSE ($p = 0,655$) étaient également similaires dans les deux sous-types. De plus, la proportion des cas exposés aux fongicides et aux insecticides et les intensités d'expositions sont similaires entre les sous-types ($p > 0,073$). Les analyses comprennent 70 cas à tremblement prédominant (exclusion de 18 non agriculteurs et 5 non exposés) et 60 cas à tremblement non prédominants (exclusion de 19 non agriculteurs et 4 non exposés).

Tableau 20 : Caractéristiques des sous-types cliniques de maladie de Parkinson.

Caractéristiques cliniques	Maladie à début précoce (n = 22)		Tremblement prédominant (n = 163)		Tremblement non prédominant (n = 137)		Sous-type indéterminé (n = 9)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	11	50,0	93	57,1	83	60,6	5	55,6
Âge de début (médiane)	50,0		69,0		67,5		72,4	
Durée de la maladie, années (médiane)	9,5		5,0		6,0		5,0	
Prédominance des troubles								
Akinéto-rigide	7	31,8	19	11,7	97	70,8	1	11,1
Mixte	7	31,8	59	36,2	14	10,2	0	0,0
Tremblante	7	31,8	68	41,7	14	10,2	0	0,0
Indéterminée	1	4,6	17	10,4	12	8,8	8	88,9
Score de Hoehn et Yahr (médiane) ^a	2,3		2,0		2,5		2,0	
Instabilité posturale à l'examen ^b								
Aucun déséquilibre	4	19,1	46	29,9	48	36,6	0	0,0
Se rattrape seul	13	61,8	75	48,7	49	37,4	1	50,0
Besoin d'être soutenu	4	19,1	33	21,4	34	26,0	1	50,0
Tremblement à l'examen ^c								
Non	6	27,3	13	8,0	76	55,5	1	50,0
Oui	16	72,7	149	92,0	61	44,5	1	50,0
Tremblement amélioré par le traitement ^d								
Oui	15	88,2	120	78,4	36	75,0	0	0,0
Non	2	11,8	33	21,6	12	25,0	1	100,0
Principaux signes au début de la maladie ^e								
Bradykinésie	13	59,1	43	26,7	117	85,4	2	22,2
Rigidité	5	22,7	19	11,8	78	57,4	0	0,0
Tremblement	16	72,7	159	97,6	40	29,2	2	22,2
Asymétrie des symptômes au début des symptômes ^f								
Asymétrique	20	90,9	147	90,7	105	78,4	2	100,0
Symétrique	2	9,1	15	9,3	29	21,6	0	0,0

^aValeurs manquantes : deux parmi les cas à tremblement prédominant et sept parmi les cas indéterminés.

^bValeurs manquantes : un parmi les cas à début précoce, neuf parmi les cas à tremblement prédominant, six parmi les cas à tremblement non prédominant et sept parmi les cas indéterminés.

^cValeurs manquantes : un parmi les cas à tremblement prédominant et sept parmi les cas indéterminés.

^dParmi les cas présentant un tremblement ; valeurs manquantes : huit parmi les cas à tremblement prédominant, trois parmi les cas à tremblement non prédominant et huit parmi les cas indéterminés.

^eLa somme des pourcentages est supérieure à 100 % car plusieurs signes peuvent être présents au début de la maladie.

^fValeurs manquantes : un parmi les cas à tremblement prédominant, trois parmi les cas à tremblement non prédominant et sept parmi les cas indéterminés.

Tableau 21 : Association entre les sous-types de maladie de Parkinson et le nombre moyen d'applications par an chez les hommes agriculteurs^a.

Groupes	OR (IC 95 %) ^b		OR (IC 95 %) ^b	
	Référence = non exposés + T1		Référence = T1	
	Cas avec tremblement prédominant (n = 70)	Cas avec tremblement non prédominant (n = 60)	Cas avec tremblement prédominant (n = 70)	Cas avec tremblement non prédominant (n = 60)
Herbicides				
Non exposés ^c	1,00	1,00	--	--
T1	1,00	1,00	1,00	1,00
T2	0,56 (0,25-1,24)	0,99 (0,45-2,18)	0,59 (0,26-1,34)	0,98 (0,43-2,21)
T3	0,96 (0,49-1,91)	0,56 (0,25-1,26)	1,00 (0,49-2,05)	0,56 (0,24-1,27)
	$p_{\text{tendance}}^d = 0,812$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,186$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,999$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,176$
	$p_{\text{hétérogénéité}}^e = 0,152$		$p_{\text{hétérogénéité}}^e = 0,151$	
Fongicides				
Non exposés ^c	1,00	1,00	--	--
T1	1,00	1,00	1,00	1,00
T2	3,40 (1,53-7,53)	1,10 (0,44-2,73)	3,65 (1,53-8,72)	1,10 (0,40-2,99)
T3	3,06 (1,20-7,81)	2,28 (0,84-6,16)	3,29 (1,21-8,96)	2,29 (0,78-6,70)
	$p_{\text{tendance}}^d = 0,249$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,066$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,316$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,072$
	$p_{\text{hétérogénéité}}^e = 0,076$		$p_{\text{hétérogénéité}}^e = 0,081$	
Insecticides				
Non exposés ^c	1,00	1,00	--	--
T1	1,00	1,00	1,00	1,00
T2	1,09 (0,54-2,19)	1,30 (0,62-2,71)	2,03 (0,85-4,84)	1,03 (0,47-2,25)
T3	2,08 (1,03-4,20)	1,11 (0,49-2,53)	4,12 (1,68-10,08)	0,85 (0,35-2,06)
	$p_{\text{tendance}}^d = 0,033$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,870$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,002$	$p_{\text{tendance}}^d = 0,675$
	$p_{\text{hétérogénéité}}^e = 0,253$		$p_{\text{hétérogénéité}}^e = 0,020$	

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio ; T, tertile.

^aLes effectifs sont présentés en Annexe 26.

^bOR et IC 95 % obtenus par un modèle logistique multinomial ajusté sur l'âge, le département, le tabagisme, la consommation de café, le score du MMSE, l'utilisation de pesticide dans le cadre du jardinage et les antécédents familiaux de maladie de Parkinson.

^cNon exposés au type de pesticide.

^dTest de tendance en considérant la médiane des classes de chaque tertile.

^eTest d'hétérogénéité des effets des tertiles d'exposition entre les deux sous-types cliniques.

En considérant tous les types de pesticides, une association significative entre les cas avec tremblement prédominant et les intensités d'utilisation les plus élevées (3^{ème} tertile) est observée chez les hommes (OR = 2,55 [1,08-6,07]) ; pour les cas avec tremblement non prédominant, l'association n'est pas significative (OR = 2,35 [0,94-5,91]). Cependant, aucune hétérogénéité des effets n'est mise en évidence entre les deux sous-types ($p_{\text{hétérogénéité}} = 0,389$).

L'association entre l'exposition aux différents types de pesticides et les deux principaux sous-types cliniques de la MP est présentée chez les hommes dans le Tableau 21. Parmi les cas avec tremblement prédominant, quel que soit le groupe de référence, il existe une association significative avec l'intensité d'utilisation de fongicides (OR > 3,06) sans relation dose effet ($p_{\text{tendance}} > 0,076$) et l'utilisation la plus intensive d'insecticides (tertile 3) (OR > 2,08) avec une relation dose-effet ($p_{\text{tendance}} < 0,033$). Parmi les cas avec tremblement non prédominant, quel que soit le groupe de référence, il n'existe pas d'association avec les fongicides et les insecticides. De plus, le test d'hétérogénéité des OR entre les deux sous-types est significatif pour l'intensité d'utilisation des insecticides ($p = 0,020$) quand les participants faiblement exposés sont considérés comme groupe de référence.

6.3. Discussion

6.3.1. Rôle du type d'exposition

Notre travail apporte des résultats intéressants sur le type d'exposition associé à la MP. Premièrement, l'intensité d'exposition semble plus pertinente que la durée ou le nombre total d'applications ; seules les expositions caractérisées par un nombre répété d'applications durant l'année sont associées au risque de MP. Ce type d'exposition entraîne probablement des doses internes en pesticides qui restent élevées pendant plusieurs mois de l'année. Une utilisation plus intensive de pesticides est également associée à des expositions plus importantes lors de la préparation des applications (risque d'incidents plus fréquent...) ou après l'application (nettoyage du matériel...). De plus, l'association est caractérisée par une relation dose-effet. Peu d'études antérieures ont évalué l'exposition aux pesticides de manière quantitative et la plupart d'entre elles ont caractérisé l'exposition aux pesticides par la durée ou des quantités cumulées sans comparer l'association avec différentes dimensions de l'exposition.^{120,121,137,140}

Deuxièmement, nous avons observé une association spécifique entre la MP et l'exposition aux fongicides et aux insecticides. Les résultats pour les insecticides sont cohérents avec ceux d'autres études où l'exposition professionnelle aux insecticides est associée à la MP,¹¹⁸ notamment dans une étude française également conduite parmi les affiliés de la MSA.¹²⁰ Des études *in vivo* ont également montré des effets neurotoxiques de plusieurs insecticides sur les neurones dopaminergiques.¹⁴⁷ L'association avec les fongicides est plus inattendue et pourrait correspondre au fait que les agriculteurs avec les intensités d'utilisation d'insecticides les plus élevées sont également ceux avec les intensités d'utilisation de fongicides les plus importantes (90,6 % des agriculteurs avec un nombre d'applications d'insecticides au dessus du dernier quartile ont également un nombre d'applications de fongicides au dessus de la médiane). La forte association entre les deux variables rend difficile la réalisation d'analyses multivariées car très peu de sujets sont exposés seulement à l'un des deux types de pesticides. De plus, contrairement aux études antérieures qui se sont intéressées à l'exposition aux fongicides, dans notre étude, plus de 75 % des participants sont exposés à ce type de substance ; les niveaux d'exposition sont donc probablement plus élevés. D'ailleurs, les quantités de fongicides utilisés au niveau national sont deux fois plus élevée en France qu'en Amérique du nord où la majorité des études antérieures ont été conduites.²⁵³

Troisièmement, les analyses avec différentes périodes de latence montrent que les résultats ne changent pas lorsqu'on ne tient pas compte des expositions survenues peu avant le début de la maladie, ce qui suggère que les expositions survenues longtemps avant le début de la maladie ont un rôle plus important. Ce résultat est cohérent avec les études d'imagerie ou les études épidémiologiques sur les symptômes pré-moteurs qui sont en faveur d'une phase pré-clinique débutant entre cinq à vingt ans avant l'apparition des signes moteurs.²¹

Enfin, le contexte dans lequel sont utilisés les pesticides, notamment les insecticides, semble important. En effet, bien que les insecticides soient également utilisés pour l'élevage, aucune association avec la MP n'est observée pour cet usage. Un niveau d'exposition aux insecticides plus faible pourrait expliquer cette différence. De plus, les insecticides utilisés pour l'élevage (principalement contre les varons) sont différents de ceux utilisés pour les cultures et leur mode d'application est différent (bains, lotions). Nous observons une association avec les pesticides lorsqu'ils sont utilisés dans les exploitations spécialisées en viticulture qui sont caractérisées par une utilisation intensive de pesticides. Les vignes sont les premières cultures en termes d'utilisation de fongicides par hectare et les secondes cultures après les vergers en termes de quantité d'insecticides utilisés à l'hectare.²⁴² Nous n'avons pas pu distinguer dans notre étude le rôle respectif des fongicides et des insecticides utilisés pour la vigne compte tenu de leur association pratiquement systématique.

6.3.2. Définition du groupe de référence

Nos résultats, en particulier ceux portant sur l'association entre la MP et l'exposition aux insecticides, étaient influencés par le choix du groupe de référence : les relations les plus fortes étaient observées lorsque les agriculteurs non exposés étaient exclus du groupe de référence. Les agriculteurs non exposés aux insecticides représentent un groupe particulier. L'utilisation d'insecticides est très répandue pour la majorité des activités agricoles et les agriculteurs qui n'ont jamais été exposés à ces produits ont le plus souvent travaillé dans des exploitations particulières et exercé des tâches spécifiques ; par exemple, nous avons identifié plusieurs ouvriers dans des exploitations viticoles qui étaient responsables du méchage des barriques à l'aide de soufre et qui ont principalement été exposés à ces produits sous forme gazeuse. D'autres agriculteurs appartenant à ce groupe n'avaient pas déclaré d'exposition aux insecticides car les traitements étaient réalisés par d'autres personnes (entreprises externes, partage des tâches au sein d'un groupement agricole d'exploitation en commun, GAEC) ; le niveau d'exposition de ces personnes est difficile à évaluer. Enfin, ce groupe était davantage

constitué de salariés ou d'ouvriers qui pourraient moins bien connaître la nature des produits qu'ils épandaient et donc sous-déclarer certaines expositions.

6.3.3. Différences entre l'étude de prévalence et l'étude cas-témoins

Tandis que dans l'étude de prévalence nous avons principalement observé une association entre la prévalence de la MP et les exploitations spécialisées en fruits et autres permanentes, dans l'étude cas-témoins nous avons observé une association avec les exploitations spécialisées en viticulture.

L'une des principales explications pour l'absence d'association entre les exploitations spécialisées en fruits et autres permanentes et la MP dans l'étude cas-témoins est probablement le très faible nombre de participants ayant travaillé dans ce type d'exploitation (n = 19) ; l'étude cas-témoins manquait donc de puissance pour mettre en évidence une association avec ce type d'exploitation.

En revanche, il est plus surprenant que nous n'ayons pas retrouvé une association entre la prévalence de MP et la densité en exploitations spécialisées en viticulture. De fait, les analyses univariées montraient que la prévalence de la MP était plus importante dans les cantons avec des densités de viticulture comprises dans les 3^{ème} et 4^{ème} quintiles par rapport à la référence, mais elle n'était pas plus élevée dans les cantons avec les densités les plus élevées (Tableau 11) ; de plus, il n'y avait pas d'association dans le modèle multivarié. Les limites des analyses semi-individuelles que nous avons discuté ci-dessus pourraient être l'une des explications pour l'absence d'association, par exemple s'il existe une grande variabilité individuelle de l'exposition parmi les personnes ayant travaillé dans la viticulture et qu'une densité élevée ne reflète pas des niveaux d'exposition plus importants. De plus, comme la quantité d'insecticides utilisée dans les exploitations viticoles est environ deux fois plus faible que celle utilisée dans les vergers et cultures permanentes,²⁴² une association entre la viticulture et la prévalence de la MP pourrait être plus difficile à détecter.

6.3.4. Effet des pesticides suivant les sous-types cliniques

L'association avec l'exposition aux insecticides et fongicides était plus prononcée pour les cas avec tremblement prédominant que pour les cas avec tremblement non-prédominant. Le tremblement de repos est l'un des symptômes les plus faciles à identifier dans la MP ; de plus, il est généralement absent dans les syndromes parkinsoniens non liés à la MP. Ce résultat est donc en faveur d'une association entre l'exposition aux pesticides et la forme la plus typique de MP et suggère que les cas de MP attribuables à l'exposition aux pesticides ne sont pas des

formes atypiques comme c'est le cas pour l'exposition à d'autres toxiques comme le manganèse ou le monoxyde de carbone.²⁵⁴ L'absence d'association avec les formes à tremblement non-prédominant pourrait être due soit à de réelles différences entre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les deux sous-types ou à des erreurs de classement du diagnostic plus importantes dans ce sous-groupe.

6.3.5. Erreur de mesure liée à l'exposition

Compte-tenu du caractère rétrospectif du recueil de l'exposition, il est possible que le rappel des expositions, en particulier lointaines, soit entaché d'erreur. Nous avons cherché à minimiser le risque d'erreur différentielle à travers l'interrogatoire des cas et des témoins appariés par la même enquêtrice et l'expertise des questionnaires en aveugle du statut parkinsonien. Il existe toutefois une atteinte cognitive dans la MP qui pourrait être à l'origine d'une erreur différentielle et les analyses ont donc été ajustées sur les performances cognitives.

La difficulté à obtenir des informations détaillées sur l'ensemble des pesticides utilisés tout au long de la vie nous a conduit à nous limiter au recueil d'informations sur les activités des exploitations (cultures, élevages, ...) et les trois grandes familles de produits (insecticides, fongicides, herbicides) qui est probablement plus fiable ; nous ne pouvons pas exclure que certaines familles soient plus facilement déclarées que d'autres mais des études suggèrent que ce n'est pas le cas.⁹¹

6.3.6. Prise en compte des facteurs de confusion

Dans l'étude cas-témoins, un effort particulier a été fait pour prendre en compte différents facteurs de confusion. Parmi eux, l'utilisation de pesticides pour le jardinage est probablement l'un de ceux qui est le plus difficile à caractériser. Dans nos analyses, elle est prise en compte de façon simple (variable dichotomique) et un biais de confusion résiduel ne peut pas être éliminé. Il nous semble pourtant peu probable que cela explique les résultats observés, car les niveaux d'exposition aux pesticides lors du jardinage sont bien plus faibles que lors d'une utilisation professionnelle et qu'il n'existait pas une forte association entre l'exposition aux pesticides pour le jardinage et la MP.

6.3.7. Forces et limites de l'étude cas-témoins

Les forces de cette étude comprennent le nombre important de cas parkinsoniens dont le diagnostic a été validé par un neurologue, l'identification de l'ensemble des cas parkinsoniens vérifiant les critères d'inclusion dans cinq départements, l'inclusion de témoins représentatifs de la population dont sont issus les cas, la prévalence élevée de l'exposition aux pesticides, le recueil détaillé des expositions à travers un questionnaire spécifique et la prise en compte de plusieurs facteurs de confusion.

Comme nous l'avons déjà discuté, la nature rétrospective du recueil des données d'exposition, qui est inhérente au design de l'étude, représente l'une des limites de cette dernière. L'utilisation des pesticides a été définie par classes d'usages (herbicides, fongicides, insecticides) et nous n'avons pas cherché à déterminer à quelles substances précises ont été exposés les participants. Ce point pourrait être abordé à travers des analyses complémentaires prenant en compte des informations extérieures (cf. 7.2. Perspectives). Nous avons rencontré des difficultés pour recueillir une information précise sur les pesticides utilisés pour certaines activités agricoles comme le traitement des semences. Il s'agit classiquement de fongicides ou d'insecticides, mais le plus souvent les participants étaient incapables de décrire précisément la nature des produits utilisés pour cet usage. Le faible nombre de femmes exposées aux pesticides a rendu difficile les analyses dans ce groupe. De plus, la définition de l'exposition à travers les applications professionnelles de pesticides pourrait être moins pertinente que pour les hommes, car les voies d'exposition aux pesticides, chez les femmes, sont probablement différentes (exposition indirecte lors des ré-entrées dans les cultures, contact avec le matériel ou les vêtements souillés, importance de l'exposition lors du jardinage). Bien que le mode d'épandage soit un déterminant important des niveaux d'exposition aux pesticides, les indicateurs d'exposition ne le prenaient pas en compte, bien que nous ayons recueilli certaines informations simples (épandage tracté, portatif, mixte). L'utilisation de cette information nécessiterait de pouvoir pondérer les expositions suivant le mode d'épandage ; même si quelques données existent,²⁵⁵ nous n'avons pas pu les utiliser directement dans notre étude. De plus, leur validité pour des expositions ayant eu lieu avant les années 90 est discutable. Plusieurs études observent que le port d'EPI est un facteur déterminant dans les niveaux d'exposition aux pesticides.^{81,82,84} Cette information n'était pas recueillie dans l'étude principalement en raison de la difficulté d'obtenir une information fiable. Il est toutefois probable que l'impact de l'absence de prise en compte du port d'EPI sur nos résultats soit limité. D'une part, l'utilisation d'EPI chez les agriculteurs était peu répandue, voir rare, durant

les années où les participants de l'étude ont travaillé.⁷⁹ D'autre part, l'effet protecteur des EPI est discuté : une étude épidémiologique suggère qu'ils pourraient en fait représenter une source d'exposition secondaire⁸⁵ ; la conformité de certains EPI a été remise en cause²⁵⁶ ; leur capacité de protection réelle dépend de la façon dont ils sont utilisés ; l'efficacité des EPI n'est pas certifiée par des tests incluant des pesticides.²⁵⁶

Une autre limite est liée à la réalisation de l'étude dans cinq départements ; ses résultats ne sont donc pas applicables à l'ensemble des départements français, en particulier ceux ayant des caractéristiques agricoles très différentes.

7. SYNTHÈSE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION

7.1. Synthèse des principaux résultats

Cette étude, conduite parmi les affiliés de la MSA de cinq départements français, apporte différentes informations. D'une part, elle montre que les bases de remboursement de médicaments peuvent être un outil utile pour estimer la probabilité qu'une personne a d'être traitée pour la MP. A partir des profils de remboursement de médicaments antiparkinsoniens, nous avons développé un modèle prédictif qui présente des performances satisfaisantes. Le modèle prédictif développé à partir d'informations quantitatives (doses cumulées reçues pendant une année) et la régularité des prescriptions présente de meilleures performances en termes de prédiction et de calibration qu'un modèle développé à partir des variables binaires. En effet, les profils de remboursement de médicaments sont très différents entre les patients parkinsoniens et les personnes consommant des médicaments antiparkinsoniens pour d'autres raisons ; ces différences concernent aussi bien le type de médicament et la fréquence de prescriptions que les doses prescrites. Le modèle prédictif incluant plusieurs médicaments antiparkinsoniens présente de meilleures performances que les modèles incluant un seul médicament antiparkinsonien à la fois, en particulier la lévodopa. De plus, les performances des modèles prédictifs sont d'autant meilleures que la consommation des médicaments est caractérisée sur une longue période. La régularité du traitement, estimée par la proportion de temps traité, est également une variable importante : une proportion de temps traité plus élevée est un indicateur d'une utilisation plus régulière et les utilisateurs réguliers ont une probabilité plus élevée d'avoir la MP que les personnes utilisant des médicaments antiparkinsoniens pendant de courtes durées.

En utilisant le modèle prédictif développé à partir des doses cumulées reçues pendant un an, la prévalence de la MP parmi les affiliés âgés de 18 ans et plus est égale à 6,20 pour 1 000 ; elle augmente avec l'âge et elle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes à tous les âges. La correction de cette estimation grâce à la sensibilité et la spécificité du modèle conduit à une estimation proche (5,52 / 1 000). En faisant l'hypothèse que la prévalence de la MP est nulle avant 18 ans, la prévalence standardisée sur l'âge et le sexe, en utilisant la population française de 2007 comme référence, est estimée à 2,76 pour 1 000. La distribution de la prévalence cantonale de la MP dans les cinq départements de l'étude ne montre pas de structure spatiale importante. C'est seulement en Charente-Maritime que les prévalences des cantons proches géographiquement ont tendance à se ressembler et que nous avons identifié un groupe de cantons avec une prévalence plus élevée dans le sud-est du département ; les cantons qui composent ce cluster ont une plus grande

proportion de leur territoire alloué aux vergers et aux cultures de petits fruits par rapport aux cantons du reste du département. Parmi 16 types d'exploitations décrivant l'ensemble du monde agricole, nous avons observé une augmentation modérée de la prévalence parmi les affiliés vivant dans des cantons avec les densités en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes les plus élevées ; cette association est d'autant plus forte que la spécificité du modèle utilisé pour définir les cas parkinsonien est élevée.

Dans l'étude cas-témoins, l'intensité d'exposition semble plus pertinente que la durée d'exposition ou l'exposition cumulée dans la relation entre l'exposition « vie entière » aux pesticides et le risque de MP. Parmi les différents types de pesticides, une association avec la MP est principalement observée pour les fongicides et les insecticides. De plus, un risque plus important de MP est observé parmi les travailleurs des exploitations viticoles où les intensités d'applications de pesticides sont importantes. L'association avec la MP est uniquement observée pour le traitement des cultures et non pour le traitement des élevages ou la réalisation de travaux agricoles. Enfin, l'association entre la MP et l'intensité d'exposition aux fongicides ou aux insecticides se retrouve principalement pour le sous-type clinique de MP le plus caractéristique (avec tremblement prédominant).

7.2. Perspectives

Les modèles prédictifs offrent de nombreuses perspectives. Tout d'abord, leur utilisation pourrait être étendue à l'ensemble des départements français et aux autres régimes d'assurance maladie grâce au système national inter-régime d'assurance maladie et permettrait de connaître la prévalence de la MP en France. Il s'agit d'une demande forte de la part des associations de malades²⁵⁷ et nous avons pour projet de réaliser ce travail dans les mois à venir en collaboration avec le département santé-travail de l'Institut de veille sanitaire. Les modèles prédictifs peuvent également être utilisés pour déterminer l'incidence de la MP si des requêtes répétées sont réalisées pour plusieurs années consécutives.

Plus généralement, l'approche développée pour la MP peut être appliquée à d'autres pathologies et plusieurs des caractéristiques du modèle prédictif décrites dans ce travail sont susceptibles d'être pertinentes pour d'autres pathologies. Le développement des modèles prédictifs doit bien entendu tenir compte des caractéristiques de la maladie d'intérêt. Par exemple, l'examen clinique est utilisé dans notre étude pour établir le diagnostic de référence mais, pour d'autres maladies, des questionnaires, des échantillons biologiques, ou des bases de données administratives pourraient être utilisées ; de même, des codes de la classification internationale des maladies pourraient être inclus dans le modèle afin d'en améliorer les

performances.²⁵⁸ Ce même type d'approche a été utilisé dans une étude à laquelle j'ai participé visant à étudier le lien entre l'asthme et les secteurs d'activité professionnelle.²⁵⁹

L'association entre la MP et la densité des vergers et des cultures permanentes et avec la viticulture pourrait motiver la conduite d'études spécifiques parmi les travailleurs de ces exploitations agricoles.

Les données de l'étude cas-témoins pourront être analysées en utilisant les matrices « cultures-exposition » qui sont en cours de développement par le département santé-travail de l'Institut de veille sanitaire (programme Matphyto);²⁶⁰ j'ai d'ailleurs participé pendant ma thèse à l'élaboration de la matrice « pomme de terre ». L'utilisation de ces matrices permettrait de connaître, à partir des cultures sur lesquelles ont travaillé les agriculteurs, les substances ou familles chimiques auxquelles ils ont été exposés. Ces analyses pourraient, peut-être, permettre d'identifier, parmi les insecticides, une substance ou une famille chimique plus particulièrement associée avec la MP.

Les données d'exposition aux pesticides pourront également être analysées en tenant compte des variations temporelles de l'exposition,²⁶¹ en modélisant de manière plus complexe les profils d'exposition,²⁶² en cherchant à déterminer si l'association avec les pesticides est similaire suivant l'âge d'exposition ou l'année calendaire, en examinant l'effet combiné de plusieurs expositions²⁶³ ou en étudiant des interactions gènes-environnement.

7.3. Conclusion

Ce travail de thèse montre l'intérêt d'utiliser des approches variées pour étudier une maladie rare et complexe comme la MP de même que l'utilité de bases de données déjà existantes comme les bases de remboursement de médicaments de l'assurance maladie et le recensement agricole. Il apporte également des informations épidémiologiques sur la MP parmi les affiliés de la MSA et sur le rôle des expositions agricoles qui lui sont associées.

De manière plus générale, ce travail s'intègre dans le domaine de la recherche pour une meilleure connaissance des risques professionnels dans la population agricole. En plus de montrer que l'environnement agricole, à travers l'utilisation de pesticides, pourrait représenter un risque pour la santé des travailleurs et avoir des conséquences à long terme, bien après l'arrêt des activités professionnelles, ce travail souligne aussi la difficulté qu'il y a à étudier l'exposition professionnelle aux pesticides compte tenu de la complexité de l'exposition.

RÉFÉRENCES

1. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008 ; 64 Suppl 2:S65-80. S65-S80.
2. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, Hirsch EC, Farrer M, Schapira AH, Halliday G. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 2010 ; 16 : 653-61.
3. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009 ; 132 : 2947-57.
4. van Rooden SM, Colas F, Martinez-Martin P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, Chaudhuri RK, Kok JN, van Hilten JJ. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 ; 26 : 51-8.
5. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 969-78.
6. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 343-8.
7. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet* 1989 ; 1 : 1269.
8. Owen AD, Schapira AH, Jenner P, Marsden CD. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996 ; 786 : 217-23.
9. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003 ; 53 Suppl 3 : S26-S36.
10. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 2005 ; 28:57-87.
11. Hartmann A, Hunot S, Hirsch EC. Inflammation and dopaminergic neuronal loss in Parkinson's disease: a complex matter. *Exp Neurol* 2003 ; 184 : 561-4.
12. Seibyl J, Jennings D, Tabamo R, Marek K. Neuroimaging trials of Parkinson's disease progression. *J Neurol* 2004 ; 251 Suppl 7 : 9-13.
13. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM. Detection of elevated levels of {alpha}-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010 ; 75 : 1766-72.
14. Ballard CG, Jones EL. CSF alpha-synuclein as a diagnostic biomarker for Parkinson disease and related dementias. *Neurology* 2010 ; 75 : 1760-1.

15. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore D, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Survival study of Parkinson Disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 91-6.
16. Herlofson K, Lie SA, Arsland D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology* 2004 ; 62 : 937-42.
17. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, Savettieri G. Long-term survival of Parkinson's disease A population-based study. *J Neurol* 2006 ; 253 : 33-7.
18. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 1839-51.
19. Cory-Slechta DA, Thiruchelvam M, Barlow BK, Richfield EK. Developmental pesticide models of the Parkinson disease phenotype. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 1263-70.
20. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008 ; 23 : 1799-807.
21. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* 2010 ; 67 : 798-801.
22. Ferini-Strambi L, Manconi M. Treatment of restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; 15 Suppl 4 : S65-S70.
23. de Azevedo AA, Langguth B, de Oliveira PM, Rodrigues FR. Tinnitus treatment with piribedil guided by electrocochleography and acoustic otoemissions. *Otol Neurotol* 2009 ; 30 : 676-80.
24. HAS. Conférence de consensus, la Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. 2000. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272069/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques?xtmc=maladie%20de%20parkinson&xtr=1 (accédé le 24/09/2011)
25. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1268-78.
26. Assurance Maladie (Cnamts - DSES). Données statistiques affection de longue durée (ALD) - Fréquence des ALD au 31/12/2008. 2010. Disponible sur : <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> (accédé le 24/09/2011)
27. MSA. Les affections longues durée au région agricole - Incidence 2007 et prévalence au 31/12/2007. 2011. Disponible sur : http://www.msa.fr/front?id=msafr\S1120156495483\S1120236405701\S1122299551318\publi_Affections-longue-duree--ALD-.html&DossierPubliMere=msafr\S1120156495483\S1120236405701\S1122299551318\publi_Baisse-l--39-emploi-regime-agricole.html (accédé le 24/09/2011)

28. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001 ; 57 : 1497-9.
29. Hughes AJ, Daniel SE, BenShlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002 ; 125 : 861-70.
30. de Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MM, Maraganore DM. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* 1997 ; 48 : 1277-81.
31. 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 : 819-25.
32. Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, Wu CB, Qu QM, Huang JB, Zhou B, Geng ZP, Wu JX, Wen HB, Zhao H, Zahner GE. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet* 2005 ; 365 : 595-7.
33. Errea JM, Ara JR, Aibar C, dePedroCuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in Lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999 ; 14 : 596-604.
34. 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 : 1010-6.
35. Strickland D, Bertoni JM. Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 318-23.
36. Phillips NJ, Reay J, Martyn CN. Validity of mortality data for Parkinson's disease. *J Epidemiol Community Health* 1999 ; 53 : 587-8.
37. 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.
38. 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.
39. 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 : 161-75.
40. Aquilonius SM, Hartvig P. A Swedish county with unexpectedly high utilization of anti-parkinsonian drugs. *Acta Neurol Scand* 1986 ; 74 : 379-82.
41. Yesavage JA, Sheikh J, Noda A, Murphy G, O'hara R, Hierholzer R, Battista M, Ashford JW, Kraemer HC, Tinklenberg J. 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 : 36-8.
42. Panegyres PK, Gray V, Barrett L, Perceval S. Neurological disorders in a rural Western Australian population. *Intern Med J* 2010 ; 40 : 209-13.

43. 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 : 400-5.
44. Menniti-Ippolito F, Spila-Alegiani S, Vanacore N, Bonifati V, Diana G, Meco G, Raschetti R. Estimate of parkinsonism prevalence through drug prescription histories in the Province of Rome, Italy. *Acta Neurol Scand* 1995 ; 92 : 49-54.
45. 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 : 233-8.
46. Masalha R, Kordysh E, Alpert G, Hallak M, Morad M, Mahajnah M, Farkas P, Herishanu Y. The prevalence of Parkinson's disease in an Arab population, Wadi Ara, Israel. *Isr Med Assoc J* 2010 ; 12 : 32-5.
47. Newman EJ, Grosset KA, Grosset DG. Geographical difference in Parkinson's disease prevalence within West Scotland. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 401-6.
48. 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 : 1221-5.
49. Szumski NR, Cheng EM. Optimizing algorithms to identify Parkinson's disease cases within an administrative database. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 51-6.
50. van de Vijver DA, Stricker BH, Breteler MM, Roos RA, Porsius AJ, de BA. Evaluation of antiparkinsonian drugs in pharmacy records as a marker for Parkinson's disease. *Pharm World Sci* 2001 ; 23 : 148-52.
51. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999 ; 52 : 1214-20.
52. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 ; 15 : 473-90.
53. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007 ; 68 : 384-6.
54. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 637-9.
55. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 905-6.
56. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002 ; 55 : 25-31.

57. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 ; 62 : 10-5.
58. 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 : 2150-6.
59. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 2009 ; 19 : 281-93.
60. Schoenberg BS, Osuntokun BO, Adeuja AO, Bademosi O, Nottidge V, Anderson DW, Haerer AF. 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 : 645-6.
61. 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 : 706-15.
62. Rocca WA, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Maraganore DM. Time trends in the incidence of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 2001 ; 57 : 462-7.
63. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999 ; 52 : 302-8.
64. Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994 ; 90 : 111-5.
65. Bertin N, Chantelou M, Vallier N, Weill A, Fender P, Allemand H, groupe Médipath. [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 : 113-22.
66. Bronstein J, Carvey P, Chen H, Cory-Slechta D, Dimonte D, Duda J, English P, Goldman S, Grate S, Hansen J, Hoppin J, Jewell S, Kamel F, Koroshetz W, Langston JW, Logroscino G, Nelson L, Ravina B, Rocca W, Ross GW, Schettler T, Schwarzschild M, Scott B, Seegal R, Singleton A, Steenland K, Tanner CM, Van Den ES, Weisskopf M. 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 : 117-21.
67. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. Parkinson disease in twins - An etiologic study. *JAMA* 1999 ; 281 : 341-6.
68. Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M, Pedersen NL. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology* 2004 ; 63 : 305-11.

69. Wirdefeldt K, Gatz M, Reynolds CA, Prescott CA, Pedersen NL. Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2011 ; 10 : 1923e1-e8.
70. Thacker EL, Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 1174-83.
71. Hardy J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease. *Neuron* 2010 ; 68 : 201-6.
72. 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* 2011 ; 26 Suppl 1 : S1-58.
73. Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, Sharma M, Sheerin UM, Saad M, Simon-Sanchez J, Schulte C, Lesage S, Sveinbjornsdottir S, Stefansson K, Martinez M, Hardy J, Heutink P, Brice A, Gasser T, Singleton AB, Wood NW. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2011 ; 377 : 641-9.
74. Zheng B, Liao Z, Locascio JJ, Lesniak KA, Roderick SS, Watt ML, Eklund AC, Zhang-James Y, Kim PD, Hauser MA, Grunblatt E, Moran LB, Mandel SA, Riederer P, Miller RM, Federoff HJ, Wullner U, Papapetropoulos S, Youdim MB, Cantuti-Castelvetri I, Young AB, Vance JM, Davis RL, Hedreen JC, Adler CH, Beach TG, Graeber MB, Middleton FA, Rochet JC, Scherzer CR. PGC-1alpha, a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 52ra73.
75. PDGene. Top Results. 2011. Disponible sur : <http://www.pdgene.org/TopResults.asp> (accédé le 24/09/2011)
76. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983 ; 219 : 979-80.
77. European Commission. Review Programme of existing pesticides slide. *European Commission* 2009. Disponible sur : http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/rev_prog_exist_pest_en.htm (accédé le 24/09/2011)
78. Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006 ; 16 : 115-24.
79. Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, Malas JP. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg* 2009 ; 53 : 69-81.
80. de Cock J, Heederik D, Hoek F, Boleij J, Kromhout H. Urinary excretion of tetrahydrophthalimide in fruit growers with dermal exposure to captan. *Am J Ind Med* 1995 ; 28 : 245-56.
81. Thomas KW, Dosemeci M, Hoppin JA, Sheldon LS, Croghan CW, Gordon SM, Jones ML, Reynolds SJ, Raymer JH, Akland GG, Lynch CF, Knott CE, Sandler DP, Blair AE, Alavanja MC. Urinary biomarker, dermal, and air measurement results for 2,4-D

- and chlorpyrifos farm applicators in the Agricultural Health Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010 ; 20 : 119-34.
82. Arbuckle TE, Burnett R, Cole D, Teschke K, Dosemeci M, Bancej C, Zhang J. Predictors of herbicide exposure in farm applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2002 ; 75 : 406-14.
 83. Bhatti P, Blair A, Bell EM, Rothman N, Lan Q, Barr DB, Needham LL, Portengen L, Figgs LW, Vermeulen R. Predictors of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure among herbicide applicators. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010 ; 20 : 160-8.
 84. Harris SA, Sass-Kortsak AM, Corey PN, Purdham JT. Development of models to predict dose of pesticides in professional turf applicators. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002 ; 12 : 130-44.
 85. Hines CJ, Deddens JA, Tucker SP, Hornung RW. Distributions and determinants of pre-emergent herbicide exposures among custom applicators. *Ann Occup Hyg* 2001 ; 45 : 227-39.
 86. Fenske RA. Pesticide exposure assessment of workers and their families. *Occup Med* 1997 ; 12 : 221-37.
 87. Alavanja MC, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* 2004 ; 25:155-97. 155-97.
 88. Baldi I, Brochard P, Mohammed-Brahim B, Rolland P, Salamon R. [Retrospective estimation methods of pesticide occupational exposure]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999 ; 47 : 165-74.
 89. Daniels JL, Olshan AF, Teschke K, Hertz-Picciotto I, Savitz DA, Blatt J. Comparison of assessment methods for pesticide exposure in a case-control interview study. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 1227-32.
 90. Blair A, Tarone R, Sandler D, Lynch CF, Rowland A, Wintersteen W, Steen WC, Samanic C, Dosemeci M, ALavanja MCR. Reliability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the agricultural health study from Iowa. *Epidemiology* 2002 ; 13 : 94-9.
 91. Gartner CE, Battistutta D, Dunne MP, Silburn PA, Mellick GD. Test-retest repeatability of self-reported environmental exposures in Parkinson's disease cases and healthy controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2005 ; 11 : 287-95.
 92. Brouwer DH, Brouwer EJ, van Hemmen JJ. Estimation of long-term exposure to pesticides. *Am J Ind Med* 1994 ; 25 : 573-88.
 93. Buchanan D, Pilkington A, Sewell C, Tannahill SN, Kidd MW, Cherrie B, Hurley JF. Estimation of cumulative exposure to organophosphate sheep dips in a study of chronic neurological health effects among United Kingdom sheep dippers. *Occup Environ Med* 2001 ; 58 : 694-701.

94. Dosemeci M, Alavanja MCR, Rowland AS, Mage D, Zahm SH, Rothman N, Lubin JH, Hoppin JA, Sandler DP, Blair A. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg* 2002 ; 46 : 245-60.
95. Coble J, Arbuckle T, Lee W, Alavanja M, Dosemeci M. The validation of a pesticide exposure algorithm using biological monitoring results. *J Occup Environ Hyg* 2005 ; 2 : 194-201.
96. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Burns CJ, Gustin C. Exposure misclassification in studies of agricultural pesticides: insights from biomonitoring. *Epidemiology* 2006 ; 17 : 69-74.
97. Hines CJ, Deddens JA, Jaycox LB, Andrews RN, Striley CA, Alavanja MC. Captan exposure and evaluation of a pesticide exposure algorithm among orchard pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg* 2008 ; 52 : 153-66.
98. Thomas KW, Dosemeci M, Coble JB, Hoppin JA, Sheldon LS, Chapa G, Croghan CW, Jones PA, Knott CE, Lynch CF, Sandler DP, Blair AE, Alavanja MC. Assessment of a pesticide exposure intensity algorithm in the agricultural health study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010 ; 20 : 559-69.
99. Bouyer J, Hemon D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol* 1993 ; 22 Suppl 2 : S57-S64.
100. Daures JP, Momas I, Bernon J, Gremy F. A vine-growing exposure matrix in the Hérault area of France. *Int J Epidemiol* 1993 ; 22 Suppl 2 : S36-S41.
101. Miligi L, Settini L, Masala G, Maiozzi P, Alberghini MS, Seniori CA, Vineis P. Pesticide exposure assessment: a crop exposure matrix. The Working Group on Pesticide Exposure Assessment. *Int J Epidemiol* 1993 ; 22 Suppl 2 : S42-S45.
102. Young HA, Mills PK, Riordan D, Cress R. Use of a crop and job specific exposure matrix for estimating cumulative exposure to triazine herbicides among females in a case-control study in the Central Valley of California. *Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 945-51.
103. Kaminska IA, Oldak A, Turski WA. Geographical Information System (GIS) as a tool for monitoring and analysing pesticide pollution and its impact on public health. *Ann Agric Environ Med* 2004 ; 11 : 181-4.
104. Ward MH, Lubin J, Giglierano J, Colt JS, Wolter C, Bekiroglu N, Camann D, Hartge P, Nuckols JR. Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 893-7.
105. Fenske RA, Lu C, Barr D, Needham L. Children's exposure to chlorpyrifos and parathion in an agricultural community in central Washington State. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : 549-53.
106. Lu C, Fenske RA, Simcox NJ, Kalman D. Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ Res* 2000 ; 84 : 290-302.

107. Coignard F, Lorente C. Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles. Rapport INVS. 2006. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/exposition_pesticides/index.html (accédé le 24/09/2011)
108. Nuckols JR, Gunier RB, Riggs P, Miller R, Reynolds P, Ward MH. Linkage of the California Pesticide Use Reporting Database with spatial land use data for exposure assessment. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 684-9.
109. Brody JG, Vorhees DJ, Melly SJ, Swedis SR, Drivas PJ, Rudel RA. Using GIS and historical records to reconstruct residential exposure to large-scale pesticide application. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002 ; 12 : 64-80.
110. Gunier RB, Harnly ME, Reynolds P, Hertz A, Von BJ. Agricultural pesticide use in California: pesticide prioritization, use densities, and population distributions for a childhood cancer study. *Environ Health Perspect* 2001 ; 109 : 1071-8.
111. 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 : 919-26.
112. Reynolds P, Von BJ, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology* 2005 ; 16 : 93-100.
113. Reynolds P, Hurley SE, Gunier RB, Yerabati S, Quach T, Hertz A. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in California, 1988-1997. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 993-1000.
114. Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006 ; 163 : 743-53.
115. 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.
116. Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29 : 323-9.
117. ORP. Exposition de la population générales aux résidus de pesticides en France. 2010. Disponible sur : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=373> (accédé le 24/09/2011)
118. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Are pesticides related to Parkinson's 1 disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2011 ; (doi : 10.1289/ehp.1103881)
119. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, Semple S, Dick S, Counsell C, Mozzoni P, Haites N, Wettinger SB, Mutti A, Otelea M, Seaton A, Soderkvist P, Felice A. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007 ; 64 : 666-72.

120. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, Alperovitch A, Tzourio C. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 494-504.
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 : 156-64.
122. Taylor CA, SaintHilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: A new England-based case control study. *Amer J Med Genet* 1999 ; 88 : 742-9.
123. Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004 ; 217 : 169-74.
124. Dhillon AS, Tarbuton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbone JT, Shepherd S. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine* 2008 ; 13 : 37-48.
125. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC. Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case- control study in Taiwan. *Neurology* 1997 ; 48 : 1583-8.
126. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, Marras C, Bhudhikanok GS, Kasten M, Chade AR, Comyns K, Richards MB, Meng C, Priestley B, Fernandez HH, Cambi F, Umbach DM, Blair A, Sandler DP, Langston JW. Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. *Environ Health Perspect* 2011 ; 11 : 866-72.
127. 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.
128. Firestone JA, Lundin JI, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Longstreth WT, Jr., Checkoway H. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med* 2010 ; 53 : 217-23.
129. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, Bressman S, Deligtisch A, Marras C, Lyons KE, Bhudhikanok GS, Roucoux DF, Meng C, Abbott RD, Langston JW. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 1106-13.
130. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996 ; 46 : 1275-84.
131. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM, Scott WL. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: A family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008 ; 8:6 :

132. Richardson JR, Shalat SL, Buckley B, Winnik B, O'Suilleabhain P, az-Arrastia R, Reisch J, German DC. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 870-5.
133. 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 : 229-34.
134. Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggie T, Sanchez-Ramos JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 1994 ; 36 : 100-3.
135. Hatcher JM, Delea KC, Richardson JR, Pennell KD, Miller GW. Disruption of dopamine transport by DDT and its metabolites. *Neurotoxicology* 2008 ; 29 : 682-90.
136. Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT, Jr., Checkoway H. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 91-5.
137. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Popper JS, Foley D, Launer L, White LR. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1787-92.
138. Baldi I, Lebailly P, MohammedBrahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 409-14.
139. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Schwarzschild MA, Thun MJ. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006 ; 60 : 197-203.
140. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A, Comyns K, Goldman S, Korell M, Langston J, Ross G, Sandler D. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 : 364-74.
141. Feldman AL, Johansson AL, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ;
142. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, Altshul L, Ascherio A. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010 ; 74 : 1055-61.
143. Stephenson J. Exposure to home pesticides linked to Parkinson disease. *JAMA* 2000 ; 283 : 3055-6.
144. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2011 ; 26 : 547-55.

145. Petersen MS, Halling J, Bech S, Wermuth L, Weihe P, Nielsen F, Jorgensen PJ, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. Impact of dietary exposure to food contaminants on the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2008 ; 29 : 584-90.
146. Park M, Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Nelson JS, Tanner CM, Curb JD, Blanchette PL, Abbott RD. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005 ; 64 : 1047-51.
147. Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008 ; 29 : 322-9.
148. Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 1641-4.
149. Brooks AI, Chadwick CA, Gelbard HA, Cory-Slechta DA, Federoff HJ. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res* 1999 ; 823 : 1-10.
150. Richardson JR, Quan Y, Sherer TB, Greenamyre JT, Miller GW. Paraquat neurotoxicity is distinct from that of MPTP and rotenone. *Toxicol Sci* 2005 ; 88 : 193-201.
151. Naylor JL, Widdowson PS, Simpson MG, Farnworth M, Ellis MK, Lock EA. Further evidence that the blood/brain barrier impedes paraquat entry into the brain. *Hum Exp Toxicol* 1995 ; 14 : 587-94.
152. Shimizu K, Ohtaki K, Matsubara K, Aoyama K, Uezono T, Saito O, Suno M, Ogawa K, Hayase N, Kimura K, Shiono H. Carrier-mediated processes in blood--brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. *Brain Res* 2001 ; 906 : 135-42.
153. Thiruchelvam M, Brockel BJ, Richfield EK, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res* 2000 ; 873 : 225-34.
154. Barlow BK, Thiruchelvam MJ, Bennice L, Cory-Slechta DA, Ballatori N, Richfield EK. Increased synaptosomal dopamine content and brain concentration of paraquat produced by selective dithiocarbamates. *J Neurochem* 2003 ; 85 : 1075-86.
155. Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* 2005 ; 26 : 701-19.
156. Hatcher JM, Richardson JR, Guillot TS, McCormack AL, Di Monte DA, Jones DP, Pennell KD, Miller GW. Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol* 2007 ; 204 : 619-30.
157. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990 ; 54 : 823-7.

158. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000 ; 3 : 1301-6.
159. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* 2001 ; 86 : 122-7.
160. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992 ; 42 : 1328-35.
161. 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 : 410-20.
162. Vlajinac HD, Sipetic SB, Maksimovic JM, Marinkovic JM, Dzoljic ED, Ratkov IS, Kostic VS. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia. *Int J Neurosci* 2010 ; 120 : 361-7.
163. Tuchsén F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health* 2000 ; 26 : 359-62.
164. 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 : 349-55.
165. 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 : 1346-50.
166. 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 : 1912-8.
167. 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 : 149-62.
168. Manning-Bog AB, Reaney SH, Chou VP, Johnston LC, McCormack AL, Johnston J, Langston JW, Di Monte DA. Lack of nigrostriatal pathology in a rat model of proteasome inhibition. *Ann Neurol* 2006 ; 60 : 256-60.
169. Kordower JH, Kanaan NM, Chu Y, Suresh BR, Stansell J, III, Terpstra BT, Sortwell CE, Steece-Collier K, Collier TJ. Failure of proteasome inhibitor administration to provide a model of Parkinson's disease in rats and monkeys. *Ann Neurol* 2006 ; 60 : 264-8.
170. Caldwell KA, Tucci ML, Armagost J, Hodges TW, Chen J, Memon SB, Blalock JE, DeLeon SM, Findlay RH, Ruan Q, Webber PJ, Standaert DG, Olson JB, Caldwell GA. Investigating bacterial sources of toxicity as an environmental contributor to dopaminergic neurodegeneration. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7227.

171. 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 : 276-84.
172. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, Ross GW, Strickland D, Van Den Eeden SK, Gorell J. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 990-7.
173. Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, Umbach DM, Xu Q, Hollenbeck A, Schatzkin A, Blair A. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010 ; 74 : 884.
174. 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 : 1041-51.
175. Mellick GD, Gartner CE, Silburn PA, Battistuta D. Passive smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 2006 ; 67 : 179-80.
176. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, Alexoff D, Shea C, Schlyer D, Wolf AP, Warner D, Zezulko I, Cilento R. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996 ; 379 : 733-6.
177. Ross GW, Petrovitch H. Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drug Aging* 2001 ; 18 : 797-806.
178. Hong DP, Fink AL, Uversky VN. Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1794 : 282-90.
179. Schwarzschild MA, Xu K, Oztas E, Petzer JP, Castagnoli K, Castagnoli N, Jr., Chen JF. Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *Neurology* 2003 ; 61 Suppl 6 : S55-S61.
180. Saaksjarvi K, Knekt P, Rissanen H, Laaksonen MA, Reunanen A, Mannisto S. Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr* 2008 ; 62 : 908-15.
181. 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.
182. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS, White LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000 ; 283 : 2674-9.
183. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 56-63.
184. Paganini-Hill A. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001 ; 20 : 118-24.

185. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, Tan EK, Yu MC. Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 553-60.
186. INSEE. Pyramides des ages 2007. 2007. Disponible sur : <http://www.insee.fr> (accédé le 24/09/2011)
187. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 2649-53.
188. Steyerberg EW. Developing valid prediction models. *Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Springer : New-York. 2009 ; 113-331.
189. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006 ; 25 : 127-41.
190. Steyerberg EW. Coding of categorical and continuous predictors. *Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Springer : New-York. 2009 ; 159-74.
191. Royston P. A strategy for modelling the effect of a continuous covariate in medicine and epidemiology. *Stat Med* 2000 ; 19 : 1831-47.
192. Royston P, Sauerbrei W. Building multivariable regression models with continuous covariates in clinical epidemiology--with an emphasis on fractional polynomials. *Methods Inf Med* 2005 ; 44 : 561-71.
193. Sauerbrei W, Royston P. Building multivariable prognostic and diagnostic models: transformation of the predictors by using fractional polynomials. *Journal of the Royal Statistical Society Series A-Statistics in Society* 1999 ; 162 : 71-94.
194. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996 ; 49 : 1373-9.
195. Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991 ; 78 : 691-2.
196. Steyerberg EW. Evaluation of Performance. *Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Springer : New-York. 2009 ; 255-80.
197. Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J* 2008 ; 50 : 457-79.
198. le Cessie S., van Houwelingen HC. Testing the fit of a regression model via score tests in random effects models. *Biometrics* 1995 ; 51 : 600-14.
199. Marcin JP, Romano PS. Size matters to a model's fit. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 2212-3.

200. Hosmer DW, Hosmer T, le CS, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med* 1997 ; 16 : 965-80.
201. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000 ; 19 : 453-73.
202. Molinaro AM, Simon R, Pfeiffer RM. Prediction error estimation: a comparison of resampling methods. *Bioinformatics* 2005 ; 21 : 3301-7.
203. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall/CRC : Boca Raton. 1998.
204. Harrell FE. Resampling, validating, describing and simplifying the model. *Regression Modeling Strategies With Application to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Springer : New-York. 2001 ; 87-103.
205. Harrell FE. Binary logistic regression. *Regression Modeling Strategies With Application to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Springer : New-York. 2001 ; 215-67.
206. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010 ; 21 : 128-38.
207. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 1015-22.
208. Elbaz A, Leleu H, Houssinot J, Mazurie JL, Dupupet JL, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C. Increased Use of Potentially Inappropriate Medications in Patients with Parkinson's Disease [abstract]. *Neurology* 2010 ; 74 : A53.
209. van de Vijver DA, Roos RA, Jansen PA, Porsius AJ, de BA. Estimation of incidence and prevalence of Parkinson's disease in the elderly using pharmacy records. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001 ; 10 : 549-54.
210. Noyes K, Liu H, Holloway R, Dick AW. Accuracy of Medicare claims data in identifying Parkinsonism cases: comparison with the Medicare current beneficiary survey. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 509-14.
211. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. [Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000]. *BEH* 2011 ; 22 : 250-6.
212. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Bias Analysis. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia. 2008 ; 345-80.
213. Lyles RH, Tang L, Superak HM, King CC, Celentano DD, Lo Y, Sobel JD. Validation Data-based Adjustments for Outcome Misclassification in Logistic Regression: An Illustration. *Epidemiology* 2011 ; 22 : 589-97.

214. Dahodwala N, Siderowf A, Baumgarten M, Abrams A, Karlawish J. Screening questionnaires for parkinsonism: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; (doi : 10.1016/j.parkreldis.2011.09.003)
215. Kim JH, Cheong HK, Lee CS, Yi SE, Park KW. The validity and reliability of a screening questionnaire for Parkinson's disease in a community. *J Prev Med Public Health* 2010 ; 43 : 9-17.
216. Fayard C, Bonaventure A, Benatru I, Roze E, Dumurgier J, Moisan F, Soumaré A, Houssinot J, Dupupet JL, Mazurie JL, Balaboi I, Houeto JL, Krim E, Ranoux D, Goldberg M, Imbernon E, Moreau T, Giroud M, Tzourio C, Elbaz A. Impact of recommendations on the initial therapy of Parkinson's disease: a population-based study in France. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; 17 : 543-6.
217. de Pedro-Cuesta J, Petersen IJ, Vassilopoulos D, Micheli F, Garcia-Inesta A. Epidemiological assessment of levodopa use by populations. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 83 : 328-35.
218. Rosa MM, Ferreira JJ, Coelho M, Freire R, Sampaio C. Prescribing patterns of antiparkinsonian agents in Europe. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 1053-60.
219. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Measures of effect and measure of association. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia. 2008 ; 51-70.
220. Couris CM, Colin C, Rabilloud M, Schott AM, Ecochard R. Method of correction to assess the number of hospitalized incident breast cancer cases based on claims databases. *J Clin Epidemiol* 2002 ; 55 : 386-91.
221. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Statist Math* 1991 ; 43 : 1-20.
222. Colonna M. [Influence of a priori parameters on bayesian relative risks estimations. Spatial distribution of bladder cancer in the urban area of Grenoble]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006 ; 54 : 529-42.
223. Bivand RS, Pebesma EJ, Gómez-Rubio V. Disease Mapping. *Applied Spatial Data Analysis with R*. Springer : New-York. 2008 ; 311-41.
224. Waller LA, Gotway CA. Linking spatial exposure data to health events. *Applied Spatial Statistics for Public Health Data*. Wiley-Interscience : New-Jersey. 2004 ; 325-443.
225. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Statist Theory Met* 1997 ; 26 : 1481-96.
226. Ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement. Occupation des sols - CORINE Land Cover. 1990. Disponible sur : <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/donnees-ligne/liste/1825.html> (accédé le 24/09/2011)
227. Ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche. Recensement agricole - Pourquoi un recensement ? 2010. Disponible sur : <http://agreste.agriculture.gouv.fr/>

enquetes/recensement-agricole/article/pourquoi-un-recensement (accédé le 24/09/2011)

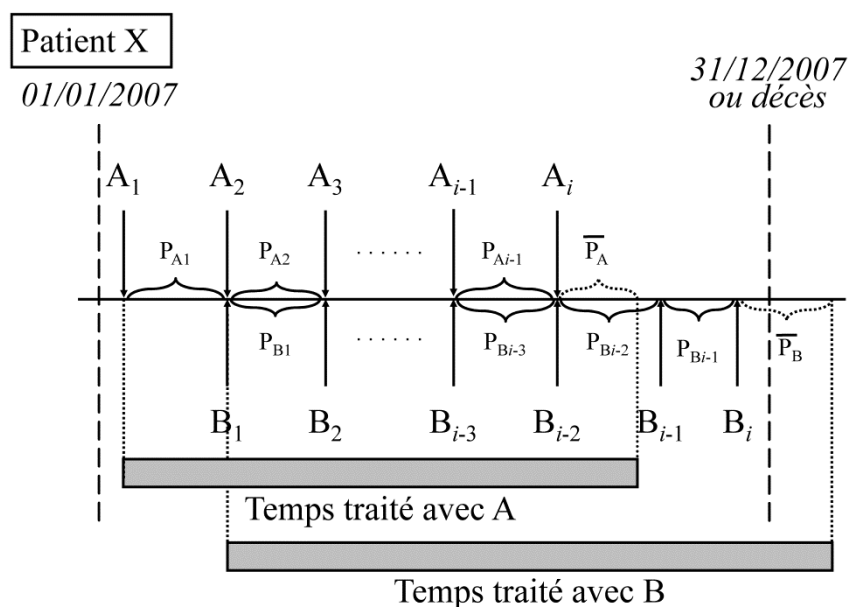
228. Commission des communautés européennes. Réseau d'Information Comptable Agricole. 2010. Disponible sur : http://ec.europa.eu/agriculture/rica/index_fr.cfm (accédé le 24/09/2011)
229. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 : 220-3.
230. Hemming JP, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ, Shulman LM. Racial and socioeconomic disparities in parkinsonism. *Arch Neurol* 2011 ; 68 : 498-503.
231. Lix LM, Hobson DE, Azimae M, Leslie WD, Burchill C, Hobson S. Socioeconomic Variations in the Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease: A Population-Based Analysis. *J Epidemiol Community Health* 2010 ; 64 : 335-40.
232. Greenland S. Avoiding Power Loss Associated with Categorization and Ordinal Scores in Dose-Response and Trend Analysis. *Epidemiology* 1995 ; 6 : 450-4.
233. 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 : 144-51.
234. Thomas DC. The problem of multiple inference in identifying point-source environmental hazards. *Environ Health Perspect* 1985 ; 62 : 407-14.
235. Greenland S. Hierarchical regression for epidemiologic analyses of multiple exposures. *Environ Health Perspect* 1994 ; 102 Suppl 8 : 33-9.
236. De Roos AJ, Poole C, Teschke K, Olshan AF. An application of hierarchical regression in the investigation of multiple paternal occupational exposures and neuroblastoma in offspring. *Am J Ind Med* 2001 ; 39 : 477-86.
237. Cayo MR, Talbot TO. Positional error in automated geocoding of residential addresses. *Int J Health Geogr* 2003 ; 2 : 10.
238. INRA. Pesticide, agriculture et environnement. Rapport d'expertise. 2009. Disponible sur : http://www.inra.fr/l_institut/expertise/expertises_realisees/pesticides_agriculture_et_environnement (accédé le 24/09/2011)
239. Ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche. Agreste : Enquête pratiques cultures 2006. 2006. Disponible sur : <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/page-d-accueil/article/donnees-en-ligne> (accédé le 24/09/2011)
240. Observatoire Régional de la Santé Poitou-Charentes. Atlas de la mortalité en Poitou-Charentes - Mars 2009. 2009. Disponible sur : <http://www.ars.poitou-charentes.sante.fr/Etudes-et-publications.84721.0.html> (accédé le 24/09/2011)

241. Commission des communautés européennes. Réseau d'Information Comptable Agricole. Basse de donnée publique. 2011. Disponible sur : http://ec.europa.eu/agriculture/rica/database/database_fr.cfm (accédé le 24/09/2011)
242. European Crop Protection Association. Agriculture and Environment : Consumption of pesticides. 2009. Disponible sur : http://nui.epp.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=env_ag_pest&lang=en (accédé le 24/09/2011)
243. Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med* 1998 ; 55 : 651-6.
244. Kim HM, Yasui Y, Burstyn I. Attenuation in risk estimates in logistic and Cox proportional-hazards models due to group-based exposure assessment strategy. *Ann Occup Hyg* 2006 ; 50 : 623-35.
245. Diez Roux AV, Merkin SS, Hannan P, Jacobs DR, Kiefe CI. Area characteristics, individual-level socioeconomic indicators, and smoking in young adults: the coronary artery disease risk development in young adults study. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 315-26.
246. Kunzli N, Tager IB. The semi-individual study in air pollution epidemiology: a valid design as compared to ecologic studies. *Environ Health Perspect* 1997 ; 105 : 1078-83.
247. Ellenberg JH. Differential postmorbidity mortality in observational studies of risk factors for neurologic disorders. *Neuroepidemiology* 1994 ; 13 : 187-94.
248. Commission des communautés européennes. Décision de la commission du 13 juin 1996 portant établissement d'une typologie communautaire des exploitations agricoles. 1996. Journal officiel L 163 page 45.
249. Commission des communautés européennes. Communications de la Commission concernant les marges brutes standards (MBS) pour les différentes spéculations agricoles et coefficients établis en application de la décision 85/377/CEE de la Commission, du 7 juin 1985, portant établissement d'une typologie communautaire des exploitations agricoles. 1996. Journal officiel C 103 page 1.
250. Greenland S, Poole C. Interpretation and analysis of differential exposure variability and zero-exposure categories for continuous exposures. *Epidemiology* 1995 ; 6 : 326-8.
251. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Analysis of polytomous exposures and outcomes. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia. 2008 ; 303-27.
252. Morris AP, Lindgren CM, Zeggini E, Timpson NJ, Frayling TM, Hattersley AT, McCarthy MI. A powerful approach to sub-phenotype analysis in population-based genetic association studies. *Genet Epidemiol* 2010 ; 34 : 335-43.
253. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Consommation des produits phytosanitaires. 2011. Disponible sur : <http://faostat.fao.org/DesktopDefault.aspx?PageID=424&lang=fr#ancor> (accédé le 24/09/2011)

254. Tanner CM. Occupational and environmental causes of parkinsonism. *Occup Med* 1992 ; 7 : 503-13.
255. EFSA. Scientific Opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents. *EFSA Journal* 2010 ; 8 : 1501.
256. AFSSET. Efficacité de protection chimique des combinaisons de type 3 et de type 4. Rapport d'appui scientifique et technique. 2010. Disponible sur : <http://www.afsset.fr/index.php?pageid=2111&parentid=424> (accédé le 24/09/2011)
257. France Parkinson. Livre blanc des 1^{er} Etats Généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson. 2010.
258. Henderson T, Shephard J, Sundararajan V. Quality of diagnosis and procedure coding in ICD-10 administrative data. *Med Care* 2006 ; 44 : 1011-9.
259. Iwatsubo Y, Lauzeille D, Houot M, Mevel M, Moisan F, Imbernon E. Prediction model of asthma using antiasthma drug claims for epidemiological surveillance of asthma in self-employed workers in France [abstract]. 2010 ;
260. Spinosi J, Févotte J. Le programme MATPHYTO - Matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires. Rapport INVS. 2008. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/publications/2008/matphyto/index.html> (accédé le 24/01/2011)
261. Leffondre K, Wynant W, Cao Z, Abrahamowicz M, Heinze G, Siemiatycki J. A weighted Cox model for modelling time-dependent exposures in the analysis of case-control studies. *Stat Med* 2010 ; 29 : 839-50.
262. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156 : 813-23.
263. Papathomas M, Molitor J, Richardson S, Riboli E, Vineis P. Examining the joint effect of multiple risk factors using exposure risk profiles: lung cancer in nonsmokers. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 84-91.

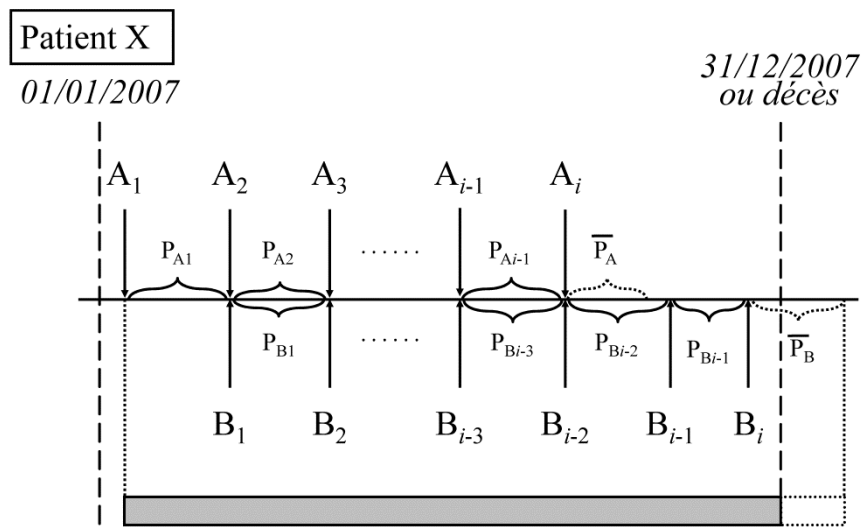
8. ANNEXES

Annexe 1 : Définition des doses moyennes journalières pour chaque classe de médicaments antiparkinsoniens.

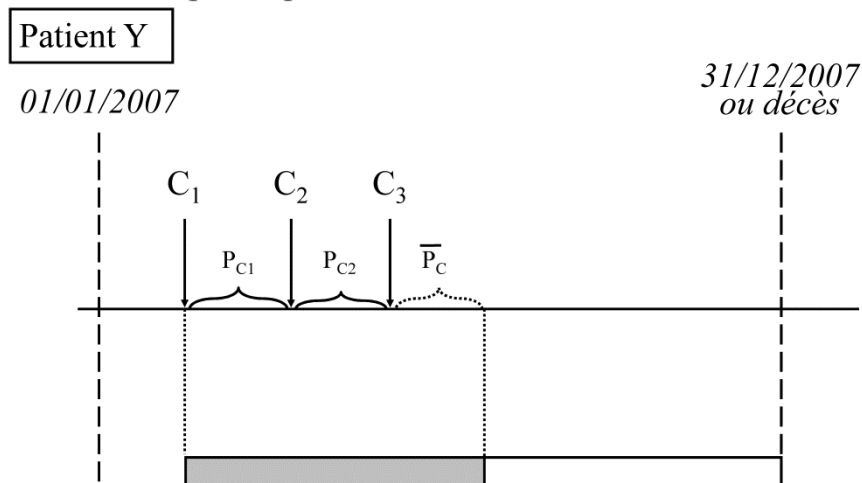


Le patient X a d'abord été traité avec l'antiparkinsonien A et il a par la suite reçu l'antiparkinsonien B. L'antiparkinsonien A a été arrêté en 2007, mais le traitement avec B a été poursuivi. Pour les deux antiparkinsoniens, une date de fin de traitement a été calculée en ajoutant à la date de la dernière prescription de 2007, le délai moyen entre deux prescriptions pour le patient X. Pour les patients n'ayant reçu qu'une fois un antiparkinsonien en 2007, la date de fin de traitement a été calculée en ajoutant à la date de la première prescription, le délai moyen entre deux prescriptions du même médicament calculé parmi tous les participants ayant reçu ce médicament. Pour les deux antiparkinsoniens, la dose moyenne journalière a été calculée en divisant la dose cumulée prescrite en 2007 (nombre de boîtes achetées durant l'année multiplié par le nombre de comprimés par boîte multiplié par le dosage des comprimés) par le délai entre la date de première prescription et la date de fin de traitement calculée (durée du traitement).

Annexe 2 : Définition de la proportion de temps traité avec un antiparkinsonien.



Proportion du temps traité entre la première prescription et la fin du suivi = 100%



Proportion du temps traité entre la première prescription et la fin du suivi < 100%

Le patient X a d'abord été traité avec l'antiparkinsonien A et il a par la suite reçu l'antiparkinsonien B. L'antiparkinsonien A a été arrêté en 2007, mais le traitement avec B a été poursuivi. Par conséquent, la proportion du temps traité entre la première prescription de l'antiparkinsonien A et le 31 décembre 2007 ou la mort, est de 100%.

L'antiparkinsonien C a été prescrit au patient Y trois fois en 2007 ; la date de fin de traitement calculée est antérieure à la date de décès ou au 31 décembre 2007. Par conséquent, la proportion du temps traité entre la première prescription de l'antiparkinsonien C et la fin du suivi est inférieure à 100%.

Annexe 3 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson développé à partir des remboursements de médicaments antiparkinsoniens pendant un an et codés comme des variables binaires.

Caractéristiques	Coefficients (ES)	Z ratio ^a	OR ^b	IC 95 % ^b
Constante	-17,710 (5,48)	-3,2	--	--
Âge en années (FP : $x + x^2$)	4,301 (1,72)	2,5	8,1	1,6-41,9
	-0,034 (0,01)	-2,6	0,7	0,5-0,9
Sexe (homme vs femme)	0,315 (0,21)	1,5	1,4	0,9-2,1
Consultations avec un neurologue				
≥ 1 vs aucune	1,377 (0,27)	5,0	4,0	2,3-6,8
Consultations avec généraliste				
≥ 1 vs aucune	NR	--	--	--
Proportion de temps traité (100 % vs < 100 %)	1,885 (0,29)	6,6	6,6	3,8-11,5
Classes de médicaments antiparkinsoniens				
Agonistes dopaminergiques de type 1 (oui vs non)	1,341 (0,29)	4,7	3,8	2,2-6,7
Agonistes dopaminergiques de type 2 (oui vs non)	NR	--	--	--
Amantadine (oui vs non)	NR	--	--	--
Anticholinergiques (oui vs non)	-0,626 (0,47)	-1,3	0,5	0,2-1,4
Inhibiteurs de la COMT (oui vs non)	1,176 (0,38)	3,1	3,2	1,5-6,9
Inhibiteurs de la MAO (oui vs non)	2,151 (0,53)	4,1	8,6	3,0-24,2
Lévodopa (oui vs non)	3,139 (0,25)	12,8	23,1	14,3-37,3
Piribédil (oui vs non)	NR	--	--	--

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; ES, erreur standard ; IC, intervalle de confiance ; NR, non retenu dans le modèle ; OR, odds ratio ; PF, polynômes fractionnaires ; x, terme du polynôme fractionnaire.

^aLes Z ratios sont calculés en divisant les coefficients de régression par leur erreur standard.

^bLes ORs, les ICs et les tests sont calculés en utilisant la régression logistique. Pour l'âge, l'OR est exprimé pour l'augmentation d'un écart type (ET) (ET = 10,3). Nous avons utilisé une procédure de sélection descendante, avec une probabilité du test de Wald au plus égale à 20 % pour que le prédicteur soit maintenu dans le modèle.

Annexe 4 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir des prescriptions de médicaments antiparkinsoniens reçues pendant un an.

Caractéristiques	Coefficients (ES)	Z ratio ^a	OR ^b	IC 95 % ^b
Constante	-5,212 (0,96)	-5,4	--	--
Âge en années (FP : x)	NR	--	--	--
Sexe (homme vs femme)	NR	--	--	--
Consultations avec un neurologue				
1 ou 2 vs 0	1,700 (0,35)	4,9	5,5	2,8-10,8
> 2 vs 0	0,459 (0,49)	0,9	1,6	0,6-4,1
Consultations avec généraliste				
1 ou 2 vs 0	-0,548 (0,51)	-1,1	0,6	0,2-1,6
3 à 6 vs 0	-0,780 (0,40)	-2,0	0,5	0,2-1,0
> 6 vs 0	-1,335 (0,44)	-3,0	0,3	0,1-0,6
Proportion de temps traité (FP : x)	1,103 (0,27)	4,0	3,0	1,8-5,2
Classes de médicaments antiparkinsoniens				
Agonistes dopaminergiques de type 1 (FP : x)	0,649 (0,12)	5,4	1,9	1,5-2,4
Agonistes dopaminergiques de type 2 (oui vs non)	NR	--	--	--
Amantadine (oui vs non)	0,850 (0,66)	1,3	2,3	0,7-8,6
Anticholinergiques (FP : x)	NR	--	--	--
Inhibiteurs de la COMT (FP : x)	0,478 (0,16)	3,0	1,6	1,2-2,2
Inhibiteurs de la MAO (oui vs non)	2,269 (0,52)	4,4	9,7	3,5-26,8
Lévodopa (PF : $\log(x)$)	1,255 (0,10)	12,8	3,5	2,9-4,2
Piribédil (PF : x)	NR	--	--	--

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; ES, erreur standard ; IC, intervalle de confiance ; NR, non retenu dans le modèle ; OR, odds ratio ; PF, polynômes fractionnaires ; x , terme du polynôme fractionnaire (pour les médicaments antiparkinsoniens, il représente le nombre de prescriptions reçues durant l'année).

^aLes Z ratios sont calculés en divisant les coefficients de régression par leur erreur standard.

^bLes ORs, les ICs et les tests sont calculés en utilisant la régression logistique. Pour les variables continues, les ORs sont exprimés pour l'augmentation d'un écart type (ET) (proportion de temps traité, ET = 28,2 ; agonistes dopaminergiques type 1, ET = 4,9 ; inhibiteurs de la COMT, ET = 2,7 ; lévodopa, ET = 7,1). Nous avons utilisé une procédure de sélection descendante, avec une probabilité du test de Wald au plus égale à 20 % pour que le prédicteur soit maintenu dans le modèle.

Annexe 5 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir du nombre de boîtes de médicaments antiparkinsoniens reçues pendant un an.

Caractéristiques	Coefficients (ES)	Z ratio ^a	OR ^b	IC 95 % ^b
Constante	-4,673	-4,3	--	--
Âge en années (FP : x)	NR	--	--	--
Sexe (homme vs femme)	0,281 (0,22)	1,3	1,3	0,9-2,0
Consultations avec un neurologue				
1 ou 2 vs 0	1,595 (0,36)	4,4	4,9	2,4-10,0
> 2 vs 0	0,363 (0,50)	0,7	1,4	0,5-3,8
Consultations avec généraliste				
1 ou 2 vs 0	-0,604 (0,54)	-1,1	0,5	0,2-1,6
3 à 6 vs 0	-0,884 (0,43)	-2,0	0,4	0,2-1,0
> 6 vs 0	-1,503 (0,48)	-3,2	0,2	0,1-0,6
Proportion de temps traité (FP : x)	1,064 (0,28)	3,8	2,9	1,7-5,0
Classes de médicaments antiparkinsoniens				
Agonistes dopaminergiques de type 1 (FP : $1/x^2 + \log(x)*(1/x^2)$)	-0,094 (0,02)	-5,0	0,9	0,9-0,9
	-1,923 (0,65)	-3,0	0,1	0,1-0,5
Agonistes dopaminergiques de type 2 (oui vs non)	NR	--	--	--
Amantadine (oui vs non)	NR	--	--	--
Anticholinergiques (FP : x)	-0,212 (0,14)	-1,5	0,8	0,6-1,1
Inhibiteurs de la COMT (FP : x)	0,578 (0,20)	3,0	1,8	1,2-2,6
Inhibiteurs de la MAO (oui vs non)	2,154 (0,52)	4,2	8,6	3,1-23,9
Lévodopa (PF : $\log(x)$)	0,988 (0,10)	9,8	2,7	2,2-3,3
Piribédil (PF : $x + \log(x)$)	1,266 (0,28)	4,5	3,5	2,1-6,1
	-0,828 (0,24)	-3,4	0,4	0,3-0,7

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; ES, erreur standard ; IC, intervalle de confiance ; NR, non retenu dans le modèle ; OR, odds ratio ; PF, polynômes fractionnaires ; x, terme du polynôme fractionnaire (pour les médicaments antiparkinsoniens, il représente le nombre de boîtes reçues durant l'année).

^aLes Z ratios sont calculés en divisant les coefficients de régression par leur erreur standard.

^bLes ORs, les ICs et les tests sont calculés en utilisant la régression logistique. Pour les variables continues, les ORs sont exprimés pour l'augmentation d'un écart type (ET) (proportion de temps traité, ET = 28,2 ; agonistes dopaminergiques type 1, ET = 20,0 ; anticholinergiques, ET = 5,2 ; inhibiteurs de la COMT, ET = 3,5 ; lévodopa, ET = 13,0 ; piribédil, ET = 10,2). Nous avons utilisé une procédure de sélection descendante, avec une probabilité du test de Wald au plus égale à 20 % pour que le prédicteur soit maintenu dans le modèle.

Annexe 6 : Modèle prédictif de la maladie de Parkinson défini à partir des doses moyennes journalières de médicaments antiparkinsoniens reçues pendant un an.

Caractéristiques	Coefficients (ES)	Z ratio ^a	OR ^b	IC 95 % ^b
Constante	-10,314 (1,34)	-7,7	--	--
Âge en années (FP : x)	NR	--	--	--
Sexe (homme vs femme)	0,295 (0,22)	1,4	1,3	0,9-2,1
Consultations avec un neurologue				
1 ou 2 vs 0	1,281 (0,34)	3,7	3,6	1,8-7,1
> 2 vs 0	0,222 (0,50)	0,4	1,2	0,5-3,3
Consultations avec généraliste				
1 ou 2 vs 0	-0,670 (0,55)	-1,2	0,5	0,2-1,5
3 à 6 vs 0	-0,597 (0,44)	-1,4	0,6	0,3-1,3
> 6 vs 0	-1,061 (0,47)	-2,3	0,3	0,1-0,9
Proportion de temps traité (FP : x)	1,463 (0,31)	4,8	4,3	2,4-7,9
Classes de médicaments antiparkinsoniens				
Agonistes dopaminergiques de type 1 (PF ^c : $x + x^2$)	1,576 (0,37)	4,3	4,8	2,4-9,9
	-0,260 (0,08)	-3,3	0,8	0,7-0,9
Agonistes dopaminergiques de type 2 (oui vs non)	1,068 (0,76)	1,4	2,9	0,7-12,8
Amantadine (oui vs non)	NR	--	--	--
Anticholinergiques (oui vs non)	-0,925 (0,46)	-2,0	0,4	0,2-1,0
Inhibiteurs de la COMT (oui vs non)	0,775 (0,40)	1,9	2,2	1,0-4,8
Inhibiteurs de la MAO (oui vs non)	2,022 (0,53)	3,8	7,5	2,7-21,3
Lévodopa (PF ^c : $\log(x)$)	0,370 (0,04)	10,2	1,4	1,3-1,6
Piribédil (PF ^c : $\log(x) + \log(x)^2$)	-0,713 (0,13)	-5,3	0,5	0,4-0,6
	0,350 (0,06)	6,1	1,4	1,3-1,6

COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; ES, erreur standard ; IC, intervalle de confiance ; NR, non retenu dans le modèle ; OR, odds ratio ; PF, polynômes fractionnaires ; x, terme du polynôme fractionnaire (pour les médicaments antiparkinsoniens, il représente la dose moyenne journalière).

^aLes Z ratios sont calculés en divisant les coefficients de régression par leur erreur standard.

^bLes ORs, les ICs et les tests sont calculés en utilisant la régression logistique. Pour les variables continues, les ORs sont exprimés pour l'augmentation d'un écart type (ET) (proportion de temps traité, ET = 28,2 ; agonistes dopaminergiques type 1, ET = 88,5 ; lévodopa, ET = 260,1 ; piribédil, ET = 44,5). Nous avons utilisé une procédure de sélection descendante, avec une probabilité du test de Wald au plus égale à 20 % pour que le prédicteur soit maintenu dans le modèle.

^cLes médicaments antiparkinsoniens codés avec des polynômes fractionnaires sont exprimés en milligrammes d'équivalent de dose de lévodopa.

Annexe 7 : Performances des modèles développés à partir des variables binaires ou d'autres variables quantitatives pour caractériser la consommation de médicaments antiparkinsoniens.

Performances	Variables binaires	Nombre de prescriptions par an	Nombre de boîtes par an	Dose moyenne journalière
Performances globales				
R ² de Nagelkerke	67,2 %	68,3 %	71,1 %	71,7 %
Score de Brier standardisé	57,9 %	59,1 %	62,4 %	62,1 %
Discrimination				
Statistique <i>c</i> (IC 95 %)	0,939 (0,924-0,953)	0,938 (0,923-0,954)	0,952 (0,939-0,964)	0,953 (0,942-0,965)
Seuil optimal	0,256	0,143	0,272	0,271
Sensibilité (IC 95 %) ^a	89,7 % (85,9-92,6)	93,8 % (90,5-95,9)	91,9 % (88,4-94,4)	92,5 % (89,1-94,9)
Spécificité (IC 95 %) ^a	86,9 % (84,4-89,1)	83,5 % (80,8-85,9)	87,3 % (84,8-89,2)	86,0 % (83,4-88,3)
Valeur prédictive positive (IC 95 %) ^a	73,4 % (45,9-92,6)	69,6 % (46,0-95,9)	74,4 % (46,0-94,4)	72,7 % (45,9-94,9)
Valeur prédictive négative (IC 95 %) ^a	95,4 % (93,7-96,7)	97,1 % (95,5-98,1)	96,4 % (94,8-97,5)	96,6 % (95,0-97,7)
Pente de discrimination	0,580	0,592	0,623	0,622
Calibration	<i>p</i> = 0,591	<i>p</i> = 0,645	<i>p</i> = 0,654	<i>p</i> = 0,671
Test de le Cessie-Van Houwelingen				
Validation interne ^b				
Optimisme du R ² de Nagelkerke	1,8 %	2,2 %	2,7 %	2,4 %
R ² de Nagelkerke corrigé	65,4 %	65,9 %	68,4 %	69,3 %
Optimisme de la statistique <i>c</i>	0,9 %	1,2 %	1,3 %	1,2 %
Statistique <i>c</i> corrigée	0,934	0,932	0,945	0,947
Calibration globale ^c	-2,5 %	-2,8 %	-4,4 %	0,5 %
Pente de calibration	95,2 %	93,9 %	92,1 %	92,8 %

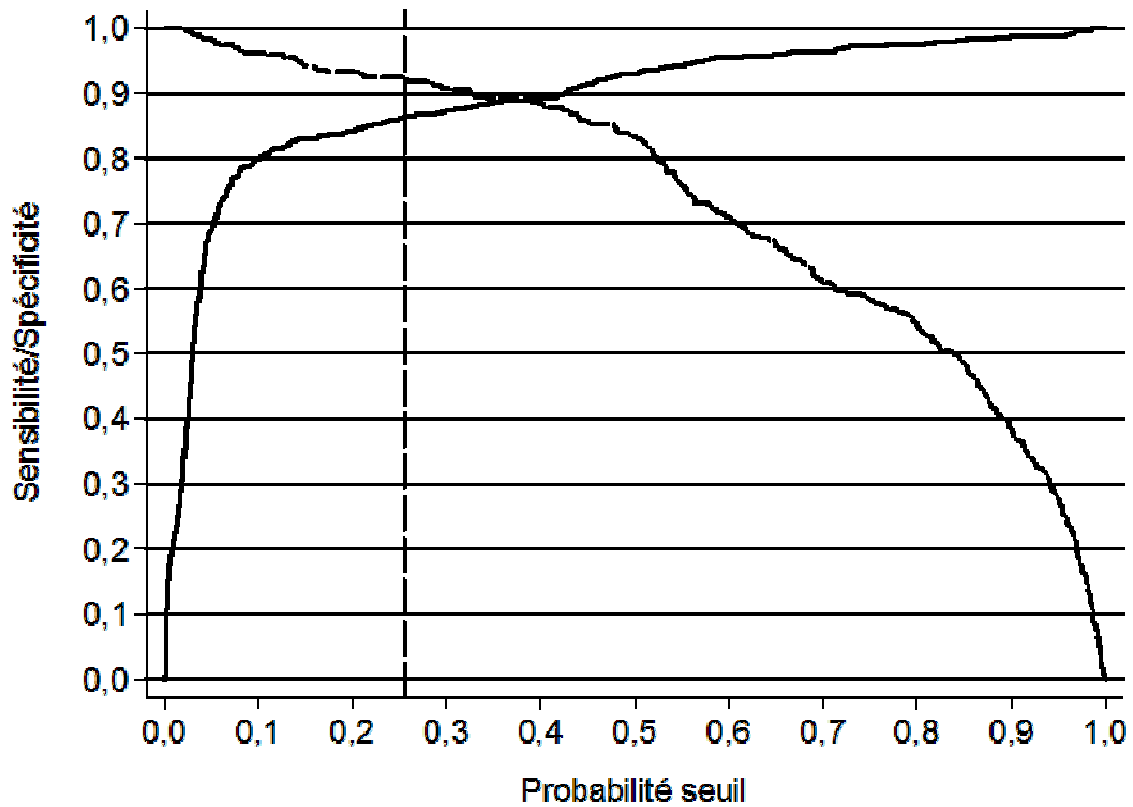
IC, intervalle de confiance.

^aCalculée pour le seuil optimal qui maximise le nombre d'individus correctement classés parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

^bValidation interne réalisée par la méthode du bootstrap incluant l'étape de sélection.

^c*calibration-in-the-large* dans la littérature anglophone.

Annexe 8 : Sensibilité et spécificité du modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens suivant le seuil utilisé pour appliquer le modèle parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.



La ligne en pointillés correspond à la sensibilité, la ligne pleine à la spécificité. La ligne verticale en pointillés long représente le seuil qui maximise le nombre d'individus correctement classés ($p = 0,255$). Ce seuil est associé à une sensibilité de 92,5 % et une spécificité de 86,4 %.

Annexe 9 : Capacité de discrimination de chaque médicament antiparkinsonien (variable binaire) parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

Médicaments antiparkinsoniens	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)	Statistique c
Agonistes dopaminergiques de type 1	34,4	91,3	61,5	77,5	0,628
Agonistes dopaminergiques de type 2	4,7	98,9	62,5	72,0	0,518
Amantadine	5,9	99,0	70,4	72,3	0,525
Anticholinergiques	4,4	89,5	14,4	69,9	0,530
Inhibiteurs de la COMT	26,3	98,6	88,4	76,8	0,624
Inhibiteurs de la MAO	12,5	98,6	78,4	73,7	0,556
Lévodopa	86,6	82,9	67,1	93,9	0,847
Piribédil	25,0	33,1	13,1	52,3	0,709

COMT, catéchol-O-méthyl transférase.

Annexe 10 : Performances de différents modèles prédictifs développés à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens pour différentes durées de suivi.

Performances	Durée du suivi		
	3 mois	6 mois	9 mois
Performances globales			
R ² de Nagelkerke	66,9 %	68,9 %	70,8 %
Score de Brier standardisé	58,4 %	60,5 %	62,7 %
Discrimination			
	0,936	0,943	0,950
Statistique <i>c</i> (IC 95 %)	(0,920-0,952)	(0,928-0,958)	(0,937-0,963)
Seuil optimal	0,264	0,355	0,427
	92,1 %	90,9 %	87,8 %
Sensibilité (IC 95 %) ^a	(88,6-94,6)	(87,3-93,6)	(83,7-90,9)
	82,0 %	85,8 %	91,1 %
Spécificité (IC 95 %) ^a	(78,7-84,9)	(82,9-88,2)	(88,8-92,9)
	73,6 %	75,3 %	80,9 %
Valeur prédictive positive (IC 95 %) ^a	(46,0-94,6)	(45,9-93,6)	(45,9-90,9)
	95,0 %	95,2 %	94,5 %
Valeur prédictive négative (IC 95 %) ^a	(92,7-96,6)	(93,2-96,6)	(92,6-96,0)
Pente de discrimination	0,580	0,601	0,624
Calibration			
Test de le Cessie-Van Houwelingen	<i>p</i> = 0,132	<i>p</i> = 0,047	<i>p</i> = 0,192
Validation interne ^b			
Optimisme du R ² de Nagelkerke	2,5 %	2,5 %	2,8 %
R ² de Nagelkerke corrigé	64,4 %	66,5 %	68,0 %
Optimisme de la statistique <i>c</i>	1,4 %	1,3 %	1,4 %
Statistique <i>c</i> corrigée	0,929	0,936	0,943
Calibration globale ^c	-1,8 %	-1,6 %	-3,0 %
Pente de calibration	93,6 %	93,4 %	92,7 %

IC, intervalle de confiance, MP, maladie de Parkinson.

^aModèle développé à partir de 900 consommateurs de médicaments antiparkinsoniens (317 patients parkinsoniens et 583 patients non parkinsoniens).

^bModèle développé à partir de 986 consommateurs de médicaments antiparkinsoniens (319 patients parkinsoniens et 667 patients non parkinsoniens).

^cModèle développé à partir de 1 058 consommateurs de médicaments antiparkinsoniens (319 patients parkinsoniens et 739 patients non parkinsoniens).

^dCalculée pour le seuil optimal qui maximise le nombre d'individus correctement classés parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

^eValidation interne réalisée par méthode du bootstrap incluant l'étape de sélection.

^fCalibration-in-the-large dans la littérature anglophone.

Annexe 11 : Exemple de classification d'une exploitation agricole selon les orientations technico-économiques des exploitations.

Cet exemple est présenté par le Réseau d'Information Comptable Agricole (RICA) sur leur site internet (http://ec.europa.eu/agriculture/rica/methodology2_fr.cfm).

Soit une exploitation agricole ayant deux types de production, vaches laitières (n = 50) et truies reproductrices (n = 10). D'après les productions de cette exploitation et la liste des orientations présentées dans le tableau 4, deux orientations peuvent convenir : « *Exploitations bovines spécialisées - orientation lait* » ou « *Exploitations de polyélevage à orientation herbivores* ». Pour classer correctement cette exploitation dans l'une des deux orientations, il est nécessaire de calculer la marge brute standard (MBS) de chaque production ainsi que la MBS totale de l'exploitation. Ces calculs sont présentés dans le tableau ci-dessous à partir des MBS de référence fournies par le service de la statistique et de la prospective du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche.

Production	Quantité	MBS de référence^a	MBS de la production	% par rapport à la MBS totale
Vaches laitières	50	700	50 x 700 = 35 000	92 %
Truies reproductrices	10	300	10 x 300 = 3 000	8 %
Total exploitation			38 000	100 %

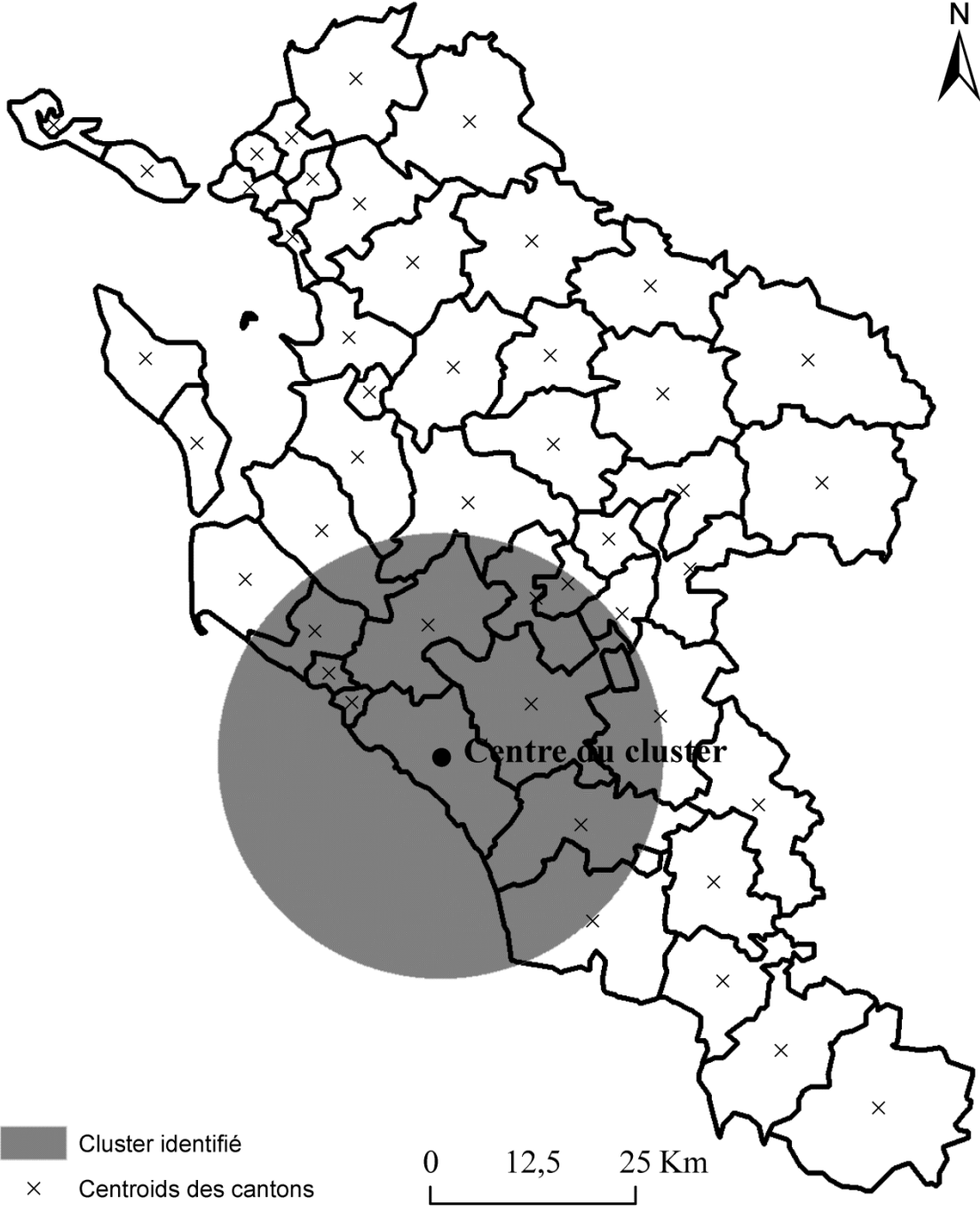
^aDéfinies chaque année et par région par le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche

La MBS totale de l'exploitation résulte donc pour 92 % du cheptel laitier et pour 8 % de la production de truies reproductrices. A partir ces importances relatives, il est possible de classer correctement l'exploitation en se reportant aux définitions des orientations technico-économiques présentées dans le tableau ci-dessous.

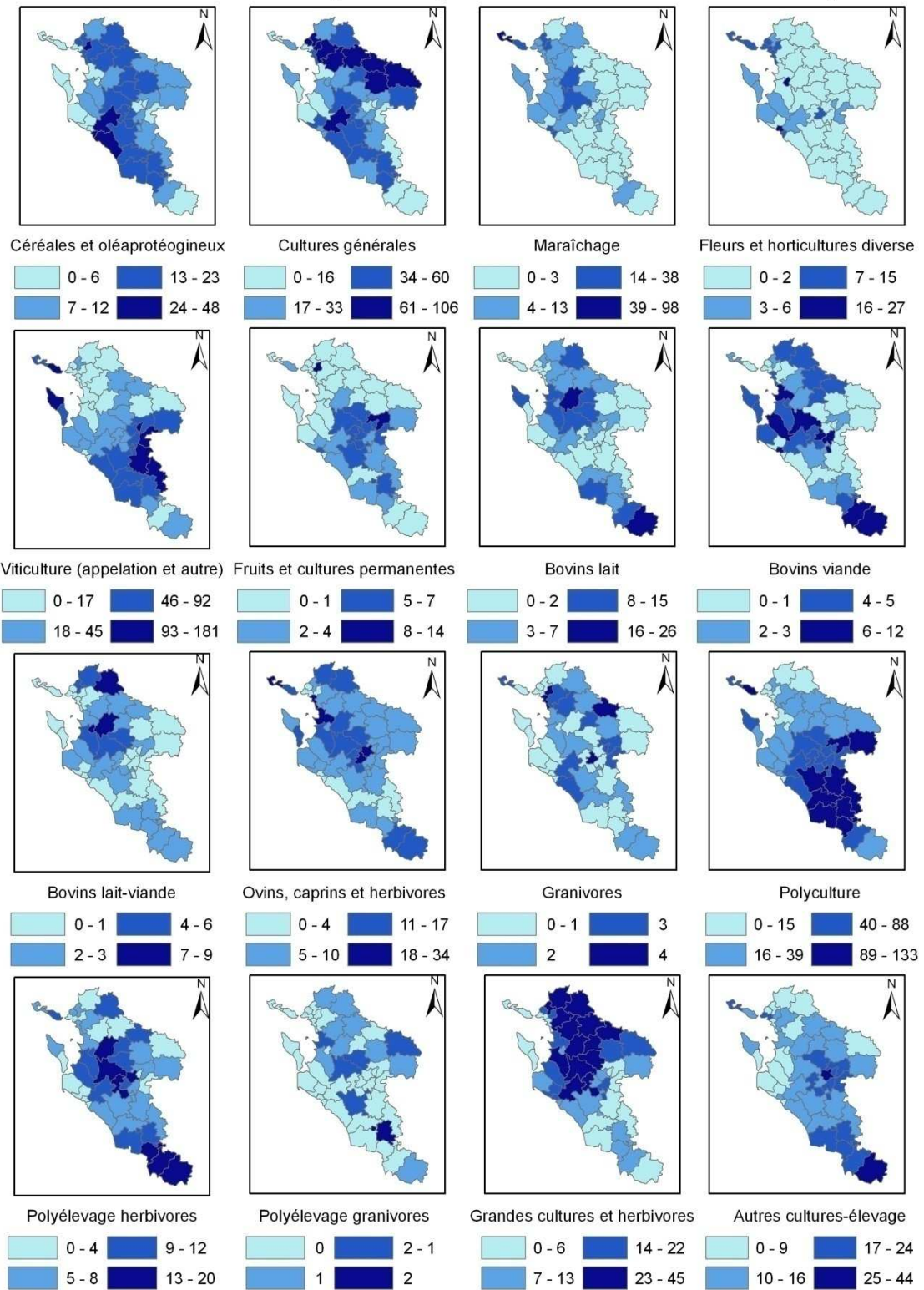
Orientations technico-économiques des exploitations	Définition
<i>Exploitations bovines spécialisées - orientation lait</i>	Le cheptel laitier représente plus de 2/3 de la MBS totale
<i>Exploitations de polyélevage à orientation herbivores</i>	Le cheptel herbivore représente entre 1/3 et 2/3 de la MBS totale

Le cheptel laitier représentant plus des deux tiers de la MBS totale, cette exploitation agricole est donc classée dans l'orientation technico-économique à titre principal « *Exploitations bovines spécialisées - orientation lait* ».

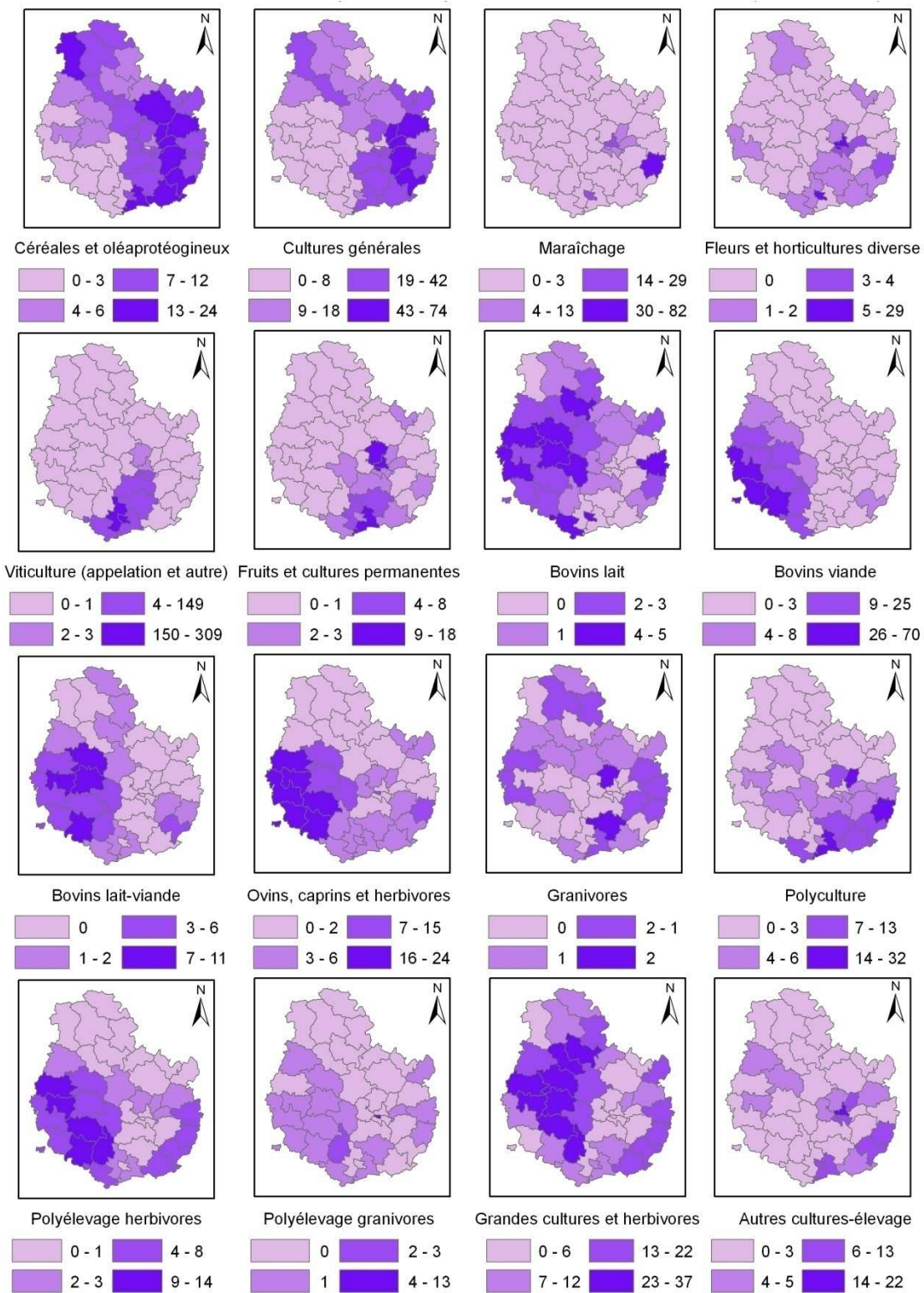
Annexe 12 : Location du cluster identifié en Charente-Maritime.



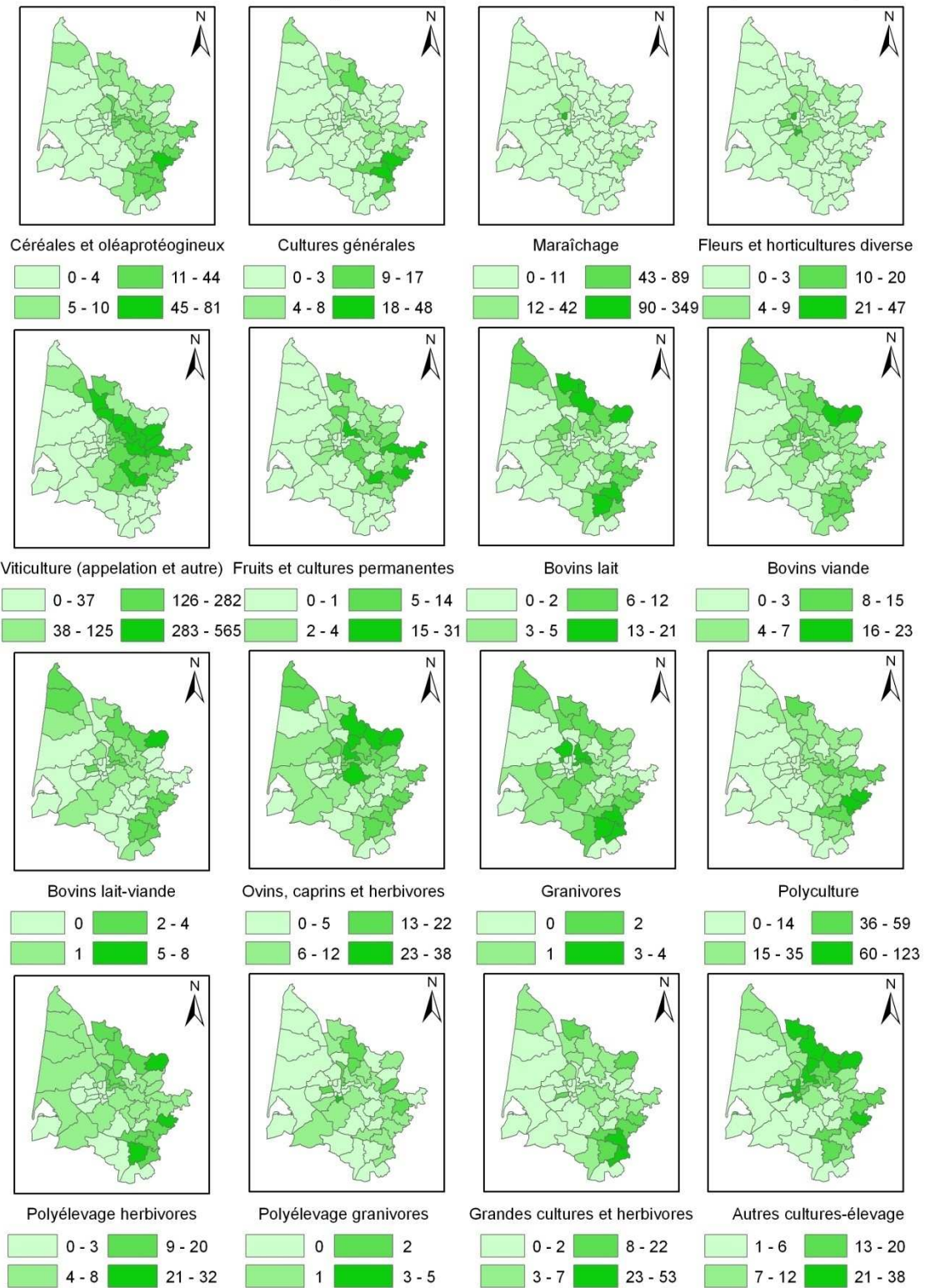
Annexe 13 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Charente-Maritime en 1988 (échelle : 1 cm = 34 km).



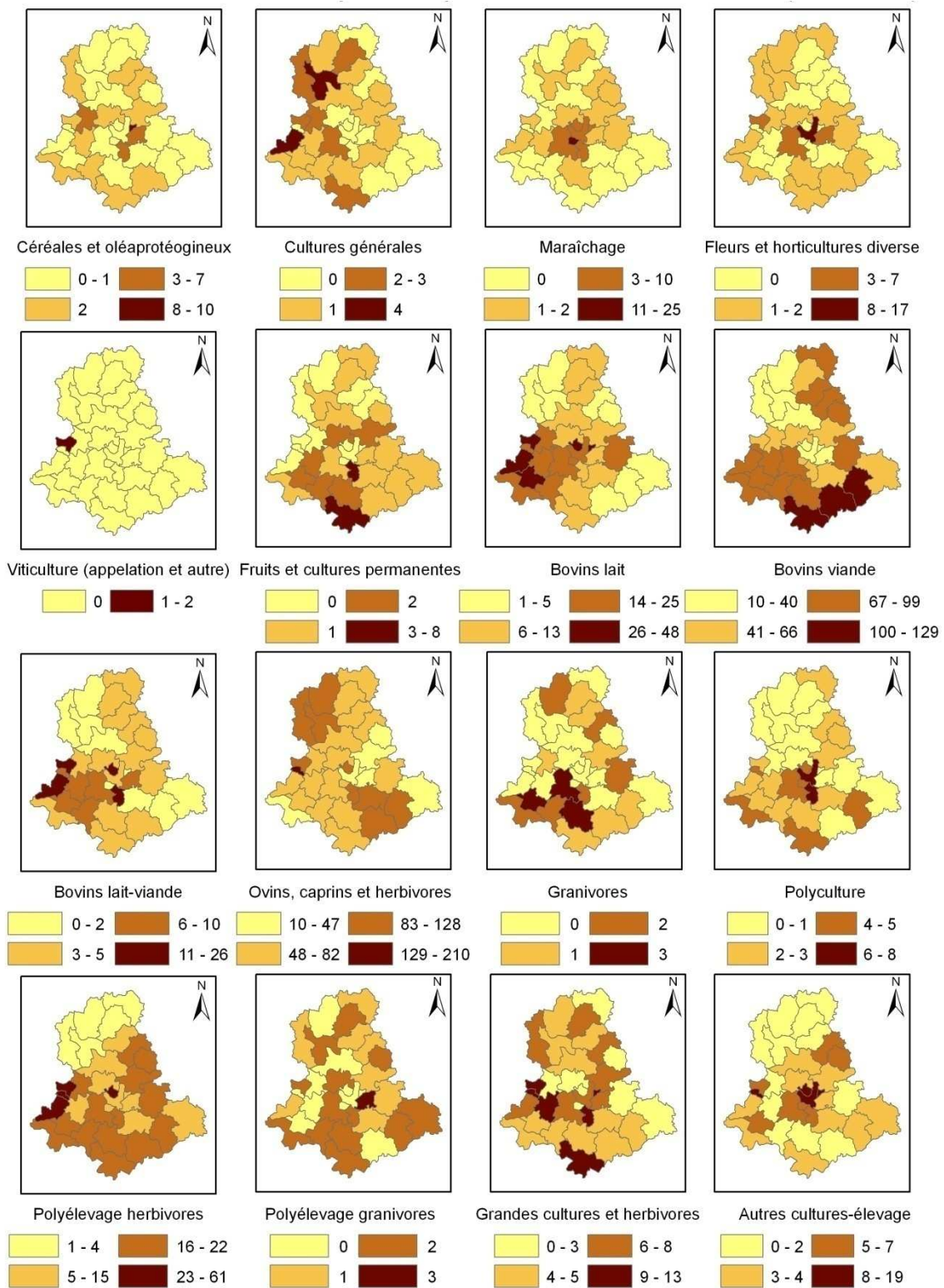
Annexe 14 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Côte-d'Or en 1988 (échelle : 1 cm = 30 km).



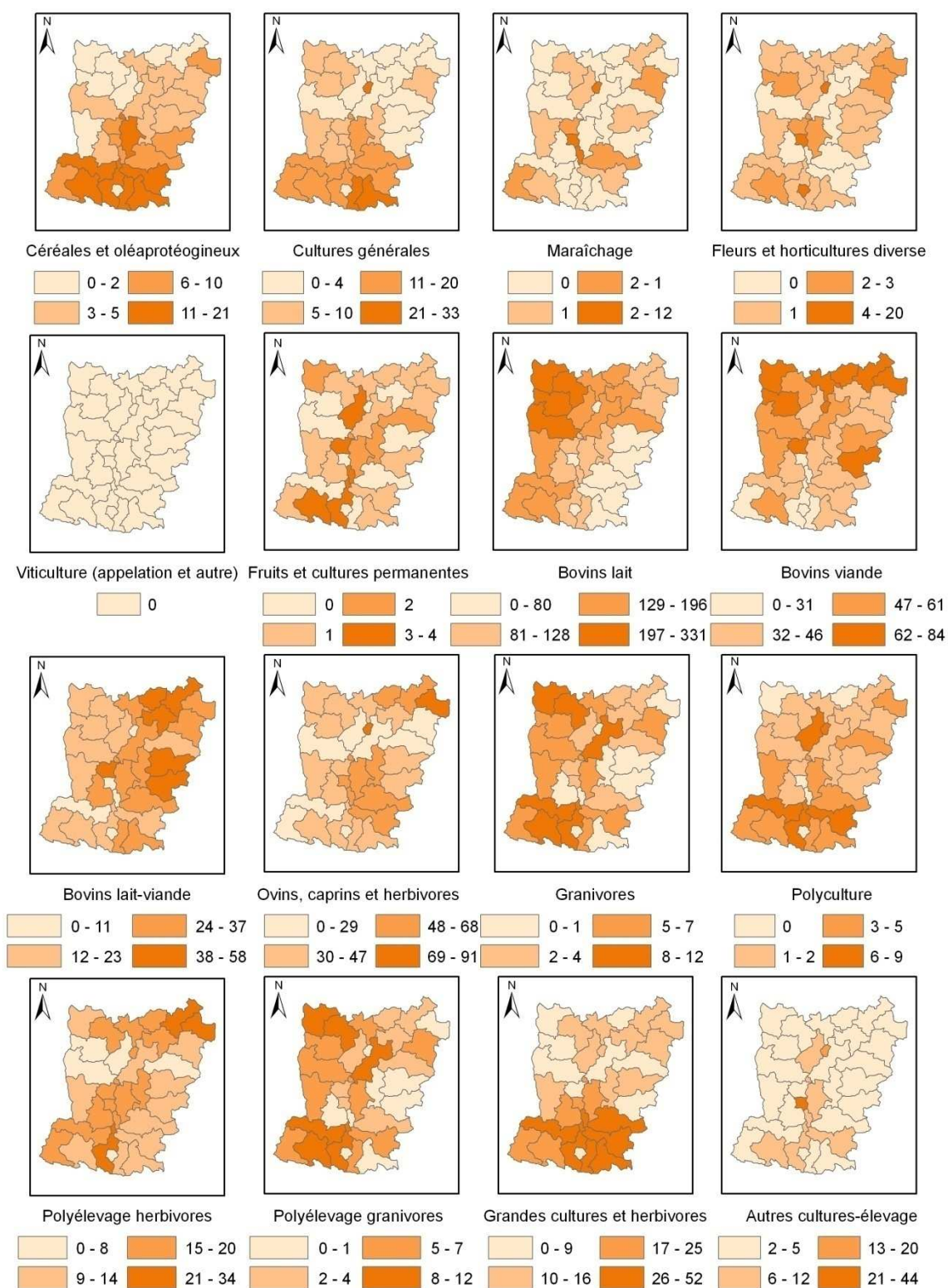
Annexe 15 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Gironde en 1988 (échelle : 1 cm = 37 km).



Annexe 16 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Haute-Vienne en 1988 (échelle : 1 cm = 26 km).



Annexe 17 : Distribution spatiale de la densité (nombre d'exploitations pour 100 km²) des 16 orientations technico-économique des exploitations (OTEX) par canton en Mayenne en 1988 (échelle : 1 cm = 24 km).



Annexe 18 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les cinq départements de l'étude (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) chez les hommes.

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %)^a	p^b
Céréales et oléoprotéagineux	1	0-1	163 (21,11)	24 394 (19,91)	1,00	
	2	2-4	142 (18,39)	25 081 (20,47)	0,95 (0,74-1,22)	
	3	4-8	123 (15,93)	22 951 (18,73)	1,00 (0,76-1,33)	
	4	8-14	176 (22,80)	24 845 (20,28)	1,16 (0,89-1,51)	
	5	14-81	168 (21,76)	25 243 (20,60)	0,97 (0,73-1,28)	0,879
Cultures générales	1	0-0	111 (14,38)	24 660 (20,13)	1,00	
	2	0-2	170 (22,02)	24 265 (19,81)	1,01 (0,79-1,30)	
	3	2-8	149 (19,30)	24 607 (20,09)	0,84 (0,64-1,11)	
	4	9-26	140 (18,13)	23 919 (19,52)	0,85 (0,63-1,15)	
	5	26-106	202 (26,17)	25 063 (20,46)	1,12 (0,81-1,55)	0,128
Maraîchage	1	0-0	264 (34,20)	36 527 (29,81)	1,00	
	2	0-1	137 (17,75)	22 295 (18,20)	0,87 (0,70-1,07)	
	3	1-2	155 (20,08)	21 458 (17,51)	1,10 (0,87-1,40)	
	4	2-6	103 (13,34)	20 568 (16,79)	0,86 (0,66-1,14)	
	5	6-349	113 (14,64)	21 666 (17,68)	0,98 (0,77-1,25)	0,916
Fleurs et horticulture diverse	1	0-0	177 (22,93)	24 818 (20,26)	1,00	
	2	0-1	153 (19,82)	25 284 (20,64)	0,94 (0,75-1,17)	
	3	1-2	199 (25,78)	24 526 (20,02)	1,23 (0,98-1,54)	
	4	2-3	118 (15,28)	23 847 (19,46)	0,95 (0,74-1,23)	
	5	3-47	125 (16,19)	24 039 (19,62)	1,10 (0,86-1,41)	0,542
Viticulture (appellation et autre)	1	0-0	345 (44,69)	46 417 (37,89)	1,00	
	2	0-24	104 (13,47)	18 732 (15,29)	1,07 (0,75-1,52)	
	3	24-76	122 (15,80)	18 900 (15,43)	1,32 (0,90-1,93)	
	4	78-203	119 (15,41)	18 365 (14,99)	1,26 (0,90-1,77)	
	5	213-565	82 (10,62)	20 100 (16,41)	1,04 (0,72-1,52)	0,806
Fruits et autres cultures permanentes	1	0-0	129 (16,71)	24 538 (20,03)	1,00	
	2	0-1	143 (18,52)	25 183 (20,56)	1,12 (0,88-1,42)	
	3	1-2	184 (23,83)	24 320 (19,85)	1,16 (0,92-1,46)	
	4	2-4	157 (20,34)	24 137 (19,70)	1,24 (0,97-1,58)	
	5	4-31	159 (20,60)	24 336 (19,86)	1,49 (1,16-1,91)	0,001
Bovins lait	1	0-1	119 (15,41)	23 850 (19,47)	1,00	
	2	1-3	158 (20,47)	24 063 (19,64)	1,14 (0,90-1,46)	
	3	3-6	141 (18,26)	25 935 (21,17)	0,98 (0,77-1,27)	
	4	6-19	165 (21,37)	23 947 (19,55)	1,00 (0,78-1,30)	
	5	20-331	189 (24,48)	24 719 (20,18)	0,95 (0,65-1,41)	0,680
Bovins viande	1	0-1	163 (21,11)	24 394 (19,91)	1,00	
	2	2-4	142 (18,39)	25 081 (20,47)	0,95 (0,74-1,22)	
	3	4-8	123 (15,93)	22 951 (18,73)	1,00 (0,76-1,33)	
	4	8-14	176 (22,80)	24 845 (20,28)	1,16 (0,89-1,51)	
	5	14-81	168 (21,76)	25 243 (20,60)	0,97 (0,73-1,28)	0,879

Suite de l'Annexe 18

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %) ^a	p ^b
Bovins lait-viande	1	0-1	162 (20,98)	24 905 (20,33)	1,00	0,604
	2	1-4	123 (15,93)	24 573 (20,06)	0,79 (0,62-1,00)	
	3	4-7	126 (16,32)	23 679 (19,33)	0,84 (0,66-1,08)	
	4	8-39	140 (18,13)	22 748 (18,57)	0,80 (0,62-1,04)	
	5	40-129	221 (28,63)	26 609 (21,72)	0,81 (0,58-1,14)	
Ovins-caprins et autres herbivores	1	0-0	190 (24,61)	35 407 (28,90)	1,00	0,581
	2	0-1	114 (14,77)	22 051 (18,00)	0,99 (0,78-1,26)	
	3	1-2	131 (16,97)	20 918 (17,07)	0,95 (0,76-1,19)	
	4	2-9	159 (20,60)	21 470 (17,52)	0,98 (0,78-1,25)	
	5	9-58	178 (23,06)	22 668 (18,50)	0,88 (0,58-1,34)	
Granivores	1	0-4	128 (16,58)	25 007 (20,41)	1,00	0,756
	2	4-8	152 (19,69)	24 133 (19,70)	1,02 (0,79-1,31)	
	3	8-14	122 (15,80)	24 305 (19,84)	0,91 (0,70-1,19)	
	4	14-34	158 (20,47)	24 258 (19,80)	1,05 (0,80-1,37)	
	5	36-210	212 (27,46)	24 811 (20,25)	1,07 (0,74-1,55)	
Polyculture	1	0-0	178 (23,06)	33 614 (27,44)	1,00	0,293
	2	0-1	131 (16,97)	22 550 (18,41)	0,96 (0,76-1,21)	
	3	1-1	135 (17,49)	22 176 (18,10)	0,98 (0,78-1,23)	
	4	1-2	151 (19,56)	21 854 (17,84)	1,03 (0,82-1,30)	
	5	2-12	177 (22,93)	22 320 (18,22)	1,12 (0,87-1,44)	
Polyélevage à orientation herbivores	1	0-1	163 (21,11)	24 981 (20,39)	1,00	0,710
	2	1-5	181 (23,45)	25 417 (20,75)	1,08 (0,87-1,34)	
	3	5-18	130 (16,84)	24 577 (20,06)	1,22 (0,93-1,61)	
	4	19-39	130 (16,84)	23 625 (19,28)	1,07 (0,78-1,48)	
	5	42-133	168 (21,76)	23 914 (19,52)	1,15 (0,82-1,61)	
Polyélevage à orientation granivores	1	0-3	117 (15,16)	24 650 (20,12)	1,00	0,842
	2	3-5	135 (17,49)	24 795 (20,24)	1,09 (0,84-1,43)	
	3	5-9	157 (20,34)	24 288 (19,82)	1,03 (0,79-1,34)	
	4	10-15	175 (22,67)	24 423 (19,93)	1,06 (0,81-1,38)	
	5	15-61	188 (24,35)	24 358 (19,88)	1,01 (0,77-1,32)	
Grandes cultures et herbivores	1	0-0	285 (36,92)	51 863 (42,33)	1,00	0,258
	2	0-1	113 (14,64)	17 680 (14,43)	1,02 (0,82-1,28)	
	3	1-1	100 (12,95)	17 563 (14,34)	0,96 (0,76-1,22)	
	4	1-4	123 (15,93)	17 530 (14,31)	1,04 (0,81-1,32)	
	5	4-27	151 (19,56)	17 878 (14,59)	1,35 (0,81-2,26)	
Autres combinaisons cultures-élevage	1	0-2	103 (13,34)	24 140 (19,70)	1,00	0,515
	2	2-4	132 (17,10)	24 645 (20,12)	0,90 (0,68-1,18)	
	3	4-8	197 (25,52)	24 248 (19,79)	1,04 (0,78-1,38)	
	4	8-16	162 (20,98)	24 414 (19,93)	0,90 (0,67-1,19)	
	5	16-53	178 (23,06)	25 067 (20,46)	0,91 (0,68-1,22)	

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio,

^aOR et ICs sont ajustés sur l'âge (terme linéaire et quadratique), le département et le revenu médian des ménages du canton,

^bTest de tendance des OR

Annexe 19 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les cinq départements de l'étude (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) chez les femmes.

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %) ^a	p ^b
Céréales et oléoprotéagineux	1	0-1	156 (21,88)	22 454 (19,43)	1,00	0,593
	2	2-4	138 (19,35)	23 006 (19,91)	1,06 (0,82-1,36)	
	3	4-8	117 (16,41)	22 730 (19,67)	1,10 (0,83-1,47)	
	4	8-14	154 (21,60)	23 986 (20,75)	1,23 (0,93-1,62)	
	5	14-81	148 (20,76)	23 401 (20,25)	1,11 (0,83-1,48)	
Cultures générales	1	0-0	111 (15,57)	22 764 (19,70)	1,00	0,645
	2	0-2	153 (21,46)	22 992 (19,89)	1,01 (0,79-1,30)	
	3	2-8	141 (19,78)	23 417 (20,26)	0,88 (0,66-1,16)	
	4	9-26	158 (22,16)	22 928 (19,84)	1,03 (0,76-1,38)	
	5	26-106	150 (21,04)	23 476 (20,31)	0,90 (0,65-1,27)	
Maraîchage	1	0-0	225 (31,56)	31 945 (27,64)	1,00	0,252
	2	0-1	140 (19,64)	19 918 (17,23)	1,07 (0,86-1,33)	
	3	1-2	130 (18,23)	20 768 (17,97)	1,18 (0,91-1,51)	
	4	2-6	121 (16,97)	21 607 (18,69)	1,21 (0,92-1,58)	
	5	6-349	97 (13,60)	21 339 (18,46)	0,93 (0,72-1,20)	
Fleurs et horticulture diverse	1	0-0	157 (22,02)	21 616 (18,70)	1,00	0,771
	2	0-1	168 (23,56)	22 597 (19,55)	1,12 (0,90-1,40)	
	3	1-2	136 (19,07)	23 846 (20,63)	0,87 (0,68-1,12)	
	4	2-3	120 (16,83)	23 245 (20,11)	1,01 (0,78-1,31)	
	5	3-47	132 (18,51)	24 273 (21,00)	1,03 (0,81-1,32)	
Viticulture (appellation et autre)	1	0-0	327 (45,86)	41 105 (35,57)	1,00	0,655
	2	0-24	81 (11,36)	17 420 (15,07)	0,95 (0,64-1,40)	
	3	24-76	124 (17,39)	19 007 (16,45)	1,49 (0,99-2,24)	
	4	78-203	106 (14,87)	18 465 (15,98)	1,35 (0,93-1,96)	
	5	213-565	75 (10,52)	19 580 (16,94)	1,14 (0,77-1,71)	
Fruits et autres cultures permanentes	1	0-0	140 (19,64)	22 740 (19,68)	1,00	0,125
	2	0-1	136 (19,07)	22 477 (19,45)	1,09 (0,86-1,39)	
	3	1-2	155 (21,74)	23 116 (20,00)	0,93 (0,73-1,17)	
	4	2-4	156 (21,88)	23 330 (20,19)	1,28 (1,01-1,63)	
	5	4-31	126 (17,67)	23 914 (20,69)	1,17 (0,90-1,51)	
Bovins lait	1	0-1	101 (14,17)	22 814 (19,74)	1,00	0,881
	2	1-3	136 (19,07)	21 846 (18,90)	1,30 (1,00-1,69)	
	3	3-6	124 (17,39)	24 343 (21,06)	1,06 (0,81-1,38)	
	4	6-19	163 (22,86)	23 688 (20,50)	1,19 (0,91-1,55)	
	5	20-331	189 (26,51)	22 886 (19,80)	1,08 (0,74-1,59)	
Bovins viande	1	0-1	134 (18,79)	22 560 (19,52)	1,00	0,525
	2	1-4	123 (17,25)	22 897 (19,81)	1,02 (0,79-1,31)	
	3	4-7	98 (13,74)	23 931 (20,71)	0,76 (0,58-0,99)	
	4	8-39	136 (19,07)	21 915 (18,96)	0,95 (0,72-1,24)	
	5	40-129	222 (31,14)	24 274 (21,00)	1,07 (0,75-1,52)	

Suite de l'Annexe 19

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %) ^a	p ^b
Bovins lait-viande	1	0-0	173 (24,26)	34 155 (29,55)	1,00	
	2	0-1	113 (15,85)	19 573 (16,94)	1,20 (0,93-1,54)	
	3	1-2	116 (16,27)	21 177 (18,32)	0,93 (0,73-1,19)	
	4	2-9	144 (20,20)	20 049 (17,35)	1,02 (0,80-1,32)	
	5	9-58	167 (23,42)	20 623 (17,84)	0,69 (0,45-1,07)	0,080
Ovins-caprins et autres herbivores	1	0-4	108 (15,15)	21 960 (19,00)	1,00	
	2	4-8	141 (19,78)	23 437 (20,28)	1,12 (0,86-1,47)	
	3	8-14	103 (14,45)	23 906 (20,68)	0,88 (0,66-1,17)	
	4	14-34	157 (22,02)	23 457 (20,30)	1,11 (0,84-1,46)	
	5	36-210	204 (28,61)	22 817 (19,74)	1,04 (0,72-1,50)	0,923
Granivores	1	0-0	172 (24,12)	32 005 (27,69)	1,00	
	2	0-1	117 (16,41)	20 510 (17,75)	1,01 (0,79-1,28)	
	3	1-1	119 (16,69)	20 921 (18,10)	0,97 (0,76-1,22)	
	4	1-2	145 (20,34)	21 239 (18,38)	1,11 (0,88-1,41)	
	5	2-12	160 (22,44)	20 902 (18,08)	1,06 (0,82-1,38)	0,611
Polyculture	1	0-1	158 (22,16)	22 259 (19,26)	1,00	
	2	1-5	165 (23,14)	22 099 (19,12)	1,07 (0,85-1,34)	
	3	5-18	110 (15,43)	22 648 (19,60)	1,17 (0,89-1,55)	
	4	19-39	122 (17,11)	24 355 (21,07)	1,14 (0,82-1,59)	
	5	42-133	158 (22,16)	24 216 (20,95)	1,34 (0,95-1,90)	0,114
Polyélevage à orientation herbivores	1	0-3	113 (15,85)	22 465 (19,44)	1,00	
	2	3-5	121 (16,97)	22 761 (19,69)	1,14 (0,87-1,49)	
	3	5-9	125 (17,53)	22 781 (19,71)	0,90 (0,69-1,19)	
	4	10-15	166 (23,28)	23 314 (20,17)	0,99 (0,76-1,29)	
	5	15-61	188 (26,37)	24 256 (20,99)	1,01 (0,77-1,31)	0,862
Polyélevage à orientation granivores	1	0-0	275 (38,57)	49 560 (42,88)	1,00	
	2	0-1	93 (13,04)	16 096 (13,93)	0,96 (0,76-1,22)	
	3	1-1	89 (12,48)	17 006 (14,71)	0,96 (0,75-1,22)	
	4	1-4	113 (15,85)	16 608 (14,37)	0,96 (0,75-1,23)	
	5	4-27	143 (20,06)	16 307 (14,11)	0,98 (0,61-1,57)	0,930
Grandes cultures et herbivores	1	0-2	84 (11,78)	22 866 (19,78)	1,00	
	2	2-4	144 (20,20)	23 662 (20,47)	1,35 (1,02-1,79)	
	3	4-8	165 (23,14)	23 319 (20,18)	1,11 (0,82-1,50)	
	4	8-16	170 (23,84)	22 979 (19,88)	1,23 (0,91-1,65)	
	5	16-53	150 (21,04)	22 751 (19,68)	1,07 (0,78-1,46)	0,413
Autres combinaisons cultures-élevage	1	0-3	169 (23,70)	21 536 (18,63)	1,00	
	2	3-5	158 (22,16)	22 695 (19,64)	0,88 (0,70-1,12)	
	3	5-10	116 (16,27)	23 406 (20,25)	0,93 (0,71-1,22)	
	4	10-16	132 (18,51)	23 094 (19,98)	0,89 (0,67-1,18)	
	5	16-44	138 (19,35)	24 846 (21,50)	0,94 (0,71-1,25)	0,944

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio,

^aOR et ICs sont ajustés sur l'âge (terme linéaire et quadratique), le département et le revenu médian des ménages du canton,

^bTest de tendance des OR

Annexe 20 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes par canton en fonction du seuil d'application du modèle prédictif développé à partir des doses cumulées de médicaments antiparkinsoniens.

	Seuil du modèle prédictif utilisé pour classer les consommateurs de médicaments antiparkinsoniens en atteint ou non atteint				
	0,005	0,055	0,255^a	0,405	0,705
Cas identifiés (n)^b	2 927	1 852	1 485	1 176	500
Sensibilité (%)	100,0	97,8	92,5	87,8	60,9
Spécificité (%)	16,6	70,9	86,4	89,3	96,5
OR (IC 95 %)^c					
Quintile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Quintile 2	1,01 (0,90-1,14)	1,04 (0,89-1,21)	1,10 (0,93-1,31)	1,08 (0,90-1,30)	1,08 (0,80-1,45)
Quintile 3	0,98 (0,87-1,10)	1,03 (0,89-1,20)	1,04 (0,88-1,22)	1,02 (0,85-1,21)	0,91 (0,68-1,23)
Quintile 4	1,11 (0,99-1,26)	1,19 (1,02-1,38)	1,26 (1,06-1,49)	1,26 (1,04-1,52)	1,45 (1,09-1,93)
Quintile 5	1,19 (1,05-1,35)	1,22 (1,04-1,43)	1,32 (1,10-1,58)	1,42 (1,16-1,73)	1,44 (1,07-1,95)
<i>p</i>^d	< 0,001	0,005	0,001	< 0,001	0,002

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio.

^aSeuil optimal maximisant le nombre d'individus correctement classés parmi les personnes ayant reçu au moins un médicament antiparkinsonien en 2007.

^bNombre de sujets classés comme parkinsoniens parmi 3 337 sujets ayant consommé un médicament antiparkinsonien en 2007.

^cORs ajustés sur le sexe, l'âge (terme linéaire et quadratique), le département et le revenu médian des ménages du canton ; ils comparent la prévalence de la maladie de Parkinson en fonction des quintiles de densité des cantons en exploitations spécialisées en fruits et autres cultures permanentes.

^dTest de tendance.

Annexe 21 : Relation entre la prévalence de la maladie de Parkinson en 2007 et la densité des orientations technico-économiques par canton dans les cinq départements de l'étude (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) en utilisant la consommation de lévodopa et l'affection longue durée pour définir les cas.

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %)^a	p^b
Céréales et oléoprotéagineux	1	0-1	369 (22,24)	46 798 (19,67)	1,00	0,389
	2	2-4	300 (18,08)	48 067 (20,20)	0,94 (0,80-1,11)	
	3	4-8	285 (17,18)	45 636 (19,18)	1,10 (0,91-1,33)	
	4	8-14	347 (20,92)	48 814 (20,52)	1,13 (0,94-1,35)	
	5	14-81	358 (21,58)	48 602 (20,43)	1,07 (0,88-1,29)	
Cultures générales	1	0-0	253 (15,25)	47 393 (19,92)	1,00	0,416
	2	0-2	367 (22,12)	47 213 (19,84)	1,03 (0,87-1,21)	
	3	2-8	322 (19,41)	47 992 (20,17)	0,89 (0,74-1,07)	
	4	9-26	342 (20,61)	46 803 (19,67)	1,02 (0,84-1,24)	
	5	26-106	375 (22,60)	48 516 (20,39)	1,04 (0,83-1,30)	
Maraîchage	1	0-0	541 (32,61)	68 420 (28,76)	1,00	0,506
	2	0-1	315 (18,99)	42 175 (17,73)	0,98 (0,85-1,13)	
	3	1-2	307 (18,51)	42 204 (17,74)	1,11 (0,94-1,31)	
	4	2-6	254 (15,31)	42 145 (17,71)	1,03 (0,86-1,23)	
	5	6-349	242 (14,59)	42 973 (18,06)	0,97 (0,83-1,15)	
Fleurs et horticulture diverse	1	0-0	371 (22,36)	46 397 (19,50)	1,00	0,391
	2	0-1	348 (20,98)	47 854 (20,11)	1,00 (0,86-1,16)	
	3	1-2	366 (22,06)	48 341 (20,32)	1,06 (0,90-1,24)	
	4	2-3	283 (17,06)	47 047 (19,77)	1,06 (0,89-1,25)	
	5	3-47	291 (17,54)	48 278 (20,29)	1,08 (0,92-1,27)	
Viticulture (appellation et autre)	1	0-0	763 (45,99)	87 431 (36,75)	1,00	0,570
	2	0-24	201 (12,12)	36 136 (15,19)	0,90 (0,71-1,16)	
	3	24-76	261 (15,73)	37 892 (15,93)	1,22 (0,94-1,58)	
	4	78-203	246 (14,83)	36 809 (15,47)	1,17 (0,92-1,48)	
	5	213-565	188 (11,33)	39 649 (16,67)	1,06 (0,82-1,36)	
Fruits et autres cultures permanentes	1	0-0	315 (18,99)	47 232 (19,85)	1,00	0,008
	2	0-1	314 (18,93)	47 625 (20,02)	1,05 (0,90-1,24)	
	3	1-2	377 (22,72)	47 398 (19,92)	0,99 (0,85-1,16)	
	4	2-4	343 (20,68)	47 437 (19,94)	1,19 (1,01-1,39)	
	5	4-31	310 (18,69)	48 225 (20,27)	1,21 (1,02-1,43)	
Bovins lait	1	0-1	246 (14,83)	46 638 (19,60)	1,00	0,251
	2	1-3	317 (19,11)	45 886 (19,29)	1,19 (1,00-1,41)	
	3	3-6	281 (16,94)	49 449 (20,78)	1,00 (0,84-1,20)	
	4	6-19	393 (23,69)	47 214 (19,84)	1,17 (0,98-1,39)	
	5	20-331	422 (25,44)	48 730 (20,48)	0,95 (0,74-1,21)	
Bovins viande	1	0-1	315 (18,99)	47 446 (19,94)	1,00	0,796
	2	1-4	270 (16,27)	47 446 (19,94)	0,92 (0,78-1,09)	
	3	4-7	261 (15,73)	47 573 (20,00)	0,87 (0,74-1,04)	
	4	8-39	318 (19,17)	44 621 (18,75)	0,91 (0,76-1,09)	
	5	40-129	495 (29,84)	50 831 (21,37)	0,92 (0,73-1,16)	

Suite de l'Annexe 21

Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Q	Densité (/ 100 km ²)	Cas parkinsoniens n (%)	Sujets non parkinsoniens n (%)	OR (IC 95 %) ^a	p ^b
Bovins lait-viande	1	0-0	400 (24,11)	69 525 (29,22)		
	2	0-1	241 (14,53)	41 610 (17,49)	1,02 (0,87-1,21)	
	3	1-2	286 (17,24)	42 056 (17,68)	1,00 (0,85-1,17)	
	4	2-9	352 (21,22)	41 470 (17,43)	1,04 (0,88-1,22)	
	5	9-58	380 (22,91)	43 256 (18,18)	0,77 (0,57-1,02)	0,096
Ovins-caprins et autres herbivores	1	0-4	259 (15,61)	46 944 (19,73)		
	2	4-8	320 (19,29)	47 543 (19,98)	1,07 (0,90-1,28)	
	3	8-14	264 (15,91)	48 172 (20,25)	0,95 (0,79-1,14)	
	4	14-34	325 (19,59)	45 422 (19,09)	1,03 (0,85-1,23)	
	5	36-210	491 (29,60)	49 836 (20,95)	1,09 (0,86-1,39)	0,545
Granivores	1	0-0	392 (23,63)	65 577 (27,56)		
	2	0-1	278 (16,76)	43 030 (18,09)	1,01 (0,86-1,18)	
	3	1-1	287 (17,30)	43 064 (18,10)	0,98 (0,84-1,14)	
	4	1-2	330 (19,89)	43 059 (18,10)	1,09 (0,93-1,27)	
	5	2-12	372 (22,42)	43 187 (18,15)	1,10 (0,92-1,31)	0,245
Polyculture	1	0-1	364 (21,94)	47 197 (19,84)		
	2	1-5	377 (22,72)	47 485 (19,96)	1,02 (0,88-1,19)	
	3	5-18	270 (16,27)	47 195 (19,84)	1,21 (1,01-1,45)	
	4	19-39	291 (17,54)	47 941 (20,15)	1,18 (0,95-1,47)	
	5	42-133	357 (21,52)	48 099 (20,22)	1,30 (1,03-1,63)	0,088
Polyélevage à orientation herbivores	1	0-3	252 (15,19)	47 093 (19,79)		
	2	3-5	288 (17,36)	47 524 (19,98)	1,14 (0,95-1,36)	
	3	5-9	301 (18,14)	47 050 (19,78)	0,96 (0,80-1,15)	
	4	10-15	389 (23,45)	47 689 (20,04)	1,08 (0,90-1,29)	
	5	15-61	429 (25,86)	48 561 (20,41)	1,05 (0,88-1,26)	0,808
Polyélevage à orientation granivores	1	0-0	627 (37,79)	101 356 (42,60)		
	2	0-1	225 (13,56)	33 757 (14,19)	0,98 (0,84-1,15)	
	3	1-1	216 (13,02)	34 027 (14,30)	0,98 (0,84-1,15)	
	4	1-4	273 (16,46)	34 616 (14,55)	0,97 (0,82-1,14)	
	5	4-27	318 (19,17)	34 161 (14,36)	0,96 (0,70-1,32)	0,813
Grandes cultures et herbivores	1	0-2	214 (12,90)	46 979 (19,75)		
	2	2-4	305 (18,38)	47 714 (20,05)	1,09 (0,91-1,31)	
	3	4-8	396 (23,87)	46 266 (19,45)	1,10 (0,91-1,33)	
	4	8-16	378 (22,78)	49 178 (20,67)	1,08 (0,89-1,31)	
	5	16-53	366 (22,06)	47 780 (20,08)	1,04 (0,85-1,27)	0,656
Autres combinaisons cultures-élevage	1	0-3	362 (21,82)	46 839 (19,69)		
	2	3-5	366 (22,06)	47 118 (19,80)	1,01 (0,86-1,19)	
	3	5-10	301 (18,14)	48 398 (20,34)	1,20 (1,01-1,43)	
	4	10-16	311 (18,75)	47 078 (19,79)	1,11 (0,91-1,34)	
	5	16-44	319 (19,23)	48 484 (20,38)	1,17 (0,97-1,41)	0,203

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio,

^aOR et ICs sont ajustés sur l'âge (terme linéaire et quadratique), le département et le revenu médian des ménages du canton,

^bTest de tendance des OR

Annexe 22 : Caractéristiques des hommes participant à l'étude cas-témoins (n = 577).

Caractéristiques	Cas (n = 193)		Témoins (n = 384)		p
	n	%	n	%	
Age					
Moins de 73 ans	69	35,7	136	35,4	0,955
Entre 73 et 77 ans	65	33,7	126	32,8	
Plus de 77 ans	59	30,6	122	31,8	
Départements					
Charente-Maritime	49	25,4	98	25,5	0,999
Côte-d'Or	26	13,5	52	13,5	
Gironde	43	22,3	86	22,4	
Haute-Vienne	27	14,0	52	13,5	
Mayenne	48	24,9	96	25,0	
Tabagisme					
Non fumeur	118	61,1	182	47,4	0,002
Pendant moins de 25 ans	42	21,8	88	22,9	
Pendant 25 ans et plus	33	17,1	114	29,7	
Manquant	0		0		
Consommation de café					
Non consommateur	41	21,6	63	16,5	< 0,001
Pendant moins de 51 ans	89	46,8	129	33,8	
Pendant 51 ans et plus	60	31,6	190	49,7	
Manquant	3		2		
Score du MMSE					
Moins de 26	92	48,2	148	38,5	0,056
Entre 26 et 28	66	34,6	144	37,5	
Plus de 28	33	17,3	92	24,0	
Manquant	3		2		
Profession la plus longtemps exercée					
Non agriculteur	45	23,3	68	17,7	0,109
Agriculteur	148	76,7	316	82,3	
Application de pesticides					
Aucune application	19	10,2	23	6,1	0,276
Pour jardinage uniquement	12	6,4	32	8,5	
Professionnelle uniquement	49	26,2	110	29,2	
Pour jardinage et professionnelle	107	57,2	212	56,2	
Manquant	6		7		
Antécédents familiaux de MP (1er degré)					
Non	174	90,2	372	96,9	< 0,001
Oui	19	9,8	12	3,1	
Parents agriculteurs					
Non	29	15,4	53	14,0	0,655
Oui	159	84,6	325	86,0	
Manquant	5		6		

MMSE, *mini-mental state examination*,

Annexe 23 : Caractéristiques des femmes participant à l'étude cas-témoins (n = 414).

Caractéristiques	Cas (n = 138)		Témoins (n = 276)		p
	n	%	n	%	
Age					
Moins de 73 ans	52	37,7	101	36,6	0,743
Entre 73 et 77 ans	44	31,9	81	29,3	
Plus de 77 ans	42	30,4	94	34,1	
Départements					
Charente-Maritime	23	16,7	46	16,7	0,999
Côte-d'Or	17	12,3	34	12,3	
Gironde	38	27,5	76	27,5	
Haute-Vienne	16	11,6	32	11,6	
Mayenne	44	31,9	88	31,9	
Tabagisme					
Non fumeur	133	97,1	264	96,3	0,153
Pendant moins de 25 ans	4	2,9	4	1,5	
Pendant 25 ans et plus	0	0,0	6	2,2	
Manquant	1		2		
Consommation de café					
Non consommateur	38	27,9	63	22,9	0,027
Pendant moins de 51 ans	61	44,9	100	36,4	
Pendant 51 ans et plus	37	27,2	112	40,7	
Manquant	2		1		
Score du MMSE					
Moins de 26	70	51,1	108	39,1	0,046
Entre 26 et 28	40	29,2	89	32,3	
Plus de 28	27	19,7	79	28,6	
Manquant	1		0		
Profession la plus longtemps exercée					
Non agricultrice	30	21,7	61	22,1	0,933
Agricultrice	108	78,3	215	77,9	
Application de pesticides					
Aucune application	65	49,6	133	48,9	0,475
Pour jardinage uniquement	36	27,5	90	33,1	
Professionnelle uniquement	7	5,3	15	5,5	
Pour jardinage et professionnelle	23	17,6	36	12,5	
Manquant	7		4		
Antécédents familiaux de MP (1er degré)					
Non	119	86,2	261	94,6	0,004
Oui	19	13,8	15	5,4	
Parents agriculteurs					
Non	24	17,5	63	23,1	0,194
Oui	113	82,5	210	76,9	
Manquant	1		3		

MMSE, *mini-mental state examination*.

Annexe 24 : Caractéristiques des participants (hommes et femmes) définis comme agriculteurs/agricultrices et non agriculteurs/non agricultrices.

Caractéristiques	Agriculteurs/ Agricultrices (n = 787)		Non agriculteurs/ Non agricultrices (n = 204)		p
	n	%	n	%	
Sexe					
Femme	323	41,0	91	44,6	0,357
Homme	464	59,0	113	55,4	
Age					
Moins de 73 ans	264	33,5	94	46,0	0,004
Entre 73 et 77 ans	261	33,2	55	27,0	
Plus de 77 ans	262	33,3	55	27,0	
Départements					
Charente-Maritime	164	20,8	52	25,2	< 0,001
Côte-d'Or	105	13,3	24	11,8	
Gironde	165	21,0	78	38,2	
Haute-Vienne	112	14,2	15	7,4	
Mayenne	241	30,6	35	17,2	
Tabagisme					
Non fumeur	564	71,9	133	65,2	0,060
Fumeur/ex fumeur	110	28,1	71	34,8	
Manquant	3		0		
Consommation de café					
Non consommateur	160	20,5	45	22,4	0,549
Consommateur	622	79,5	156	77,6	
Manquant	5		3		
Score du MMSE					
Moins de 26	346	44,1	72	35,3	0,029
Entre 26 et 28	267	34,1	72	35,3	
Plus de 28	171	21,8	60	29,4	
Manquant	3		0		
Antécédents familiaux de MP					
Non	737	93,7	189	92,7	0,607
Oui (parents, fratrie)	50	6,3	15	7,3	
Parents agriculteurs					
Non	73	9,4	96	47,8	< 0,001
Oui (au moins un)	702	90,6	105	52,2	
Manquant	12		3		
Cursus scolaire					
Interruption avant le brevet	759	96,4	161	78,9	< 0,001
Brevet et plus	28	3,6	43	21,1	
Lieu de vie					
Campagne, village	767	97,7	140	68,6	< 0,001
Ville	18	2,3	64	31,4	
Manquant	2		0		

MMSE, *mini-mental state examination*.

Annexe 25 : Effectif des expositions parmi les hommes agriculteurs (n = 461).

	Nombre d'années d'utilisation				Nombre d'applications cumulées				Nombre moyen d'applications par an			
	Cas		Témoins		Cas		Témoins		Cas		Témoins	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pesticides												
Non exposés	9	36,0	16	64,0	9	36,0	16	64,0	9	36,0	16	64,0
Exposés	138	31,7	298	68,3	137	31,9	292	68,1	137	31,9	292	68,1
Q1	38	27,5	75	25,2	32	23,4	73	25,0	30	21,9	73	25,0
Q2	34	24,6	76	25,5	24	17,5	73	25,0	26	19,0	73	25,0
Q3	37	26,8	83	27,9	40	29,2	73	25,0	43	31,4	73	25,0
Q4	29	21,0	64	21,5	41	29,9	73	25,0	38	27,7	73	25,0
Manquants	0		0		1		6		1		6	
Herbicides												
Non exposés aux pesticides	9	6,1	16	5,1	9	6,1	16	5,1	9	6,1	16	5,1
Non exposés aux herbicides	21	14,3	37	11,8	21	14,3	37	11,8	21	14,3	37	11,8
Exposés	117	79,6	261	83,1	117	79,6	260	83,1	117	79,6	260	83,1
Q1	30	25,6	68	26,1	28	23,9	65	25,0	28	23,9	65	25,0
Q2	25	21,4	67	25,7	38	32,5	66	25,4	35	29,9	65	25,0
Q3	23	19,7	63	24,1	20	17,1	64	24,6	29	24,8	79	30,4
Q4	39	33,3	63	24,1	31	26,5	65	25,0	25	21,4	51	19,6
Manquants	0		0		0		1		0		1	
Fongicides												
Non exposés aux pesticides	9	6,1	16	5,1	9	6,1	16	5,1	9	6,1	16	5,1
Non exposés aux fongicides	10	6,8	25	8,0	10	6,8	25	8,0	10	6,8	25	8,0
Exposés	128	87,1	273	86,9	128	87,1	271	86,9	128	87,1	271	86,9
Q1	31	24,2	74	27,1	24	18,8	68	25,1	28	21,9	80	29,5
Q2	23	18,0	67	24,5	29	22,7	68	25,1	26	20,3	56	20,7
Q3	39	30,5	64	23,4	40	31,3	68	25,1	40	31,3	68	25,1
Q4	35	27,3	68	24,9	35	27,3	67	24,7	34	26,6	67	24,7
Manquants	0		0		0		2		0		2	
Insecticides												
Non exposés aux pesticides	9	6,1	16	5,1	9	6,2	16	5,1	9	6,2	16	5,1
Non exposés aux insecticides	22	15,0	40	12,7	22	15,1	40	12,9	22	15,1	40	12,9
Exposés	116	78,9	258	82,2	115	78,8	255	82,0	115	78,8	255	82,0
Q1	32	27,6	71	27,5	28	24,3	64	25,1	23	20,0	72	28,2
Q2	21	18,1	61	23,6	20	17,4	65	25,5	25	21,7	56	22,0
Q3	29	25,0	62	24,0	30	26,1	63	24,7	34	29,6	64	25,1
Q4	34	29,3	64	24,8	37	32,2	63	24,7	33	28,7	63	24,7
Manquants	0		0		1		3		1		3	

Annexe 26 : Effectif du nombre du nombre d'applications par an parmi les hommes agriculteurs (n = 461) suivant les sous-types cliniques.

	Cas avec tremblement prédominant		Cas avec tremblement non prédominant		Témoins	
	n	%	n	%	n	%
Pesticides						
Non exposés	5	6,8	4	6,3	16	5,2
Exposés	69	93,2	60	39,8	292	94,8
T1	18	26,1	17	28,3	98	33,6
T2	24	34,8	19	31,7	97	33,2
T3	27	39,1	24	40,0	97	33,2
Manquants	1		0		6	
Herbicides						
Non exposés aux pesticides	5	6,8	4	6,3	16	5,2
Non exposés aux herbicides	12	16,2	6	9,4	36	111,7
Exposés	57	77,0	54	84,4	256	83,1
T1	26	45,6	24	44,4	101	39,5
T2	9	15,8	15	27,8	70	27,3
T3	22	38,6	15	27,8	85	33,2
Manquants	1		0		4	
Fongicides						
Non exposés aux pesticides	5	6,8	4	6,3	16	5,2
Non exposés aux fongicides	4	5,4	5	7,8	25	8,1
Exposés	65	87,8	55	85,9	267	86,7
T1	14	21,5	17	30,9	91	34,1
T2	27	41,5	17	30,9	88	33,0
T3	24	36,9	21	38,2	88	33,0
Manquants	1		0		4	
Insecticides						
Non exposés aux pesticides	5	6,8	4	6,3	16	5,2
Non exposés aux insecticides	16	21,6	4	6,3	40	13,0
Exposés	53	71,6	56	87,5	252	81,8
T1	10	18,9	21	37,5	85	33,7
T2	18	34,0	19	33,9	84	33,3
T3	25	47,2	16	28,6	83	32,9
Manquants	1		0		3	

Annexe 27 : Articles originaux en rapport avec la thèse.

American Journal of Epidemiology Advance Access published May 23, 2011



American Journal of Epidemiology
© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/aje/kwr081

Practice of Epidemiology

Prediction Model of Parkinson's Disease Based on Antiparkinsonian Drug Claims

Frédéric Moisan*, Véronique Gourlet, Jean-Louis Mazurie, Jean-Luc Dupupet, Jean Houssinot, Marcel Goldberg, Ellen Imbernon, Christophe Tzourio, and Alexis Elbaz

* Correspondence to Frédéric Moisan, INSERM Unité 708–Neuroepidemiology, Hôpital de la Salpêtrière, 47 Blvd. de Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France (e-mail: frederic.moisan@upmc.fr).

Initially submitted October 4, 2010; accepted for publication February 25, 2011.

Drug claims databases are increasingly available and provide opportunities to investigate epidemiologic questions. The authors used computerized drug claims databases from a social security system in 5 French districts to predict the probability that a person had Parkinson's disease (PD) based on patterns of antiparkinsonian drug (APD) use. Clinical information for a population-based sample of persons using APDs in 2007 was collected. The authors built a prediction model using demographic variables and APDs as predictors and investigated the additional predictive benefit of including information on dose and regularity of use. Among 1,114 APD users, 320 (29%) had PD and 794 (71%) had another diagnosis as determined by study neurologists. A logistic model including information on cumulative APD dose and regularity of use showed good performance (c statistic = 0.953, sensitivity = 92.5%, specificity = 86.4%). Predicted PD prevalence (among persons aged ≥ 18 years) was 6.66/1,000; correcting this estimate using sensitivity/specificity led to a similar figure (6.04/1,000). These data demonstrate that drug claims databases can be used to estimate the probability that a person is being treated for PD and that information on APD dose and regularity of use improves models' performances. Similar approaches could be developed for other conditions.

antiparkinsonian agents; Parkinson disease; prediction; predictive value of tests; prescriptions; prevalence

Abbreviations: APD, antiparkinsonian drug; ICD, *International Classification of Diseases*; LED, levodopa equivalent dose; MSA, Mutualité Sociale Agricole; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation.

Drug claims databases are increasingly available and offer the potential to identify patients with specific conditions for epidemiologic studies. If proven to be a valid source, they would represent an inexpensive approach to evaluating disease frequency. We explored the feasibility of using drug claims databases to estimate the probability that a person had Parkinson's disease (PD) based on patterns of antiparkinsonian drug (APD) use.

PD is the most frequent cause of parkinsonism (1). Its main clinical features are resting tremor, bradykinesia, rigidity, and postural instability. Diagnosis is mainly based on medical history and neurologic examination. APDs improve PD symptoms, and several APDs are available; the most commonly used agent is levodopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine), but other drugs are increasingly being prescribed.

While some APDs are mainly used for PD (e.g., levodopa, selegiline), others are frequently used for other conditions (e.g., dopamine agonists for restless leg syndrome; anticholinergic agents for drug-induced parkinsonism; piribedil for tinnitus), often less regularly and at lower doses (2, 3). Previous studies have estimated PD prevalence based on APD use (4–10), but the reliability of this approach is unknown.

To estimate the probability that APD users have PD using drug claims databases, we identified a population-based sample of persons who had used any type of APD in 2007 from drug claims databases and obtained clinical information for them. We then used demographic variables and APDs as potential predictors to develop a PD prediction model based on APD claims, and investigated the benefit of including information on dose and regularity of use.

Table 1. Antiparkinsonian Drugs Available in France in 2007

Class of Antiparkinsonian Drug	Antiparkinsonian Drug	Levodopa Equivalent Dose, mg/100 mg levodopa ^a
Amantadine	Amantadine	100
Anticholinergic agents	Trihexyphenidyl	NA
	Biperiden	NA
	Tropatepine	NA
Catechol- <i>O</i> -methyl transferase inhibitors	Entacapone	NA
	Tolcapone	NA
Levodopa	Levodopa + carbidopa/benserazide	100; 75 ^b ; 133 ^c
Piribedil	Piribedil	100
Selegiline	Selegiline	10
Type 1 dopamine agonists ^d	Pramipexole (salt)	1
	Ropinirole	5
	Pergolide	1
Type 2 dopamine agonists ^e	Apomorphine	10
	Bromocriptine	10
	Lisuride	1

Abbreviation: NA, not available.

^a The definition of levodopa equivalents was based on a comprehensive review of 56 studies (12).

^b If catechol-*O*-methyl transferase inhibitors (entacapone; no users of tolcapone were identified) were prescribed on the same date as levodopa.

^c Slow-release form of levodopa.

^d Pramipexole, ropinirole, and pergolide, which are often used for treatment of Parkinson's disease, were grouped as type 1 dopamine agonists.

^e Lisuride, bromocriptine, and apomorphine are infrequently used for treatment of Parkinson's disease and were grouped as type 2 dopamine agonists.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted among adult members (aged ≥ 18 years) of the Mutualité Sociale Agricole (MSA) in 5 French districts (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, and Mayenne). MSA is responsible for the reimbursement of health-related expenses to workers in agriculture and related occupations (farmers; workers in farms, silos, seed shops, and agricultural cooperatives; professional gardeners; and employees of the MSA, an insurance company, and a bank). Workers benefit from health insurance both while employed and when retired. MSA covers their spouses' (if unemployed) and children's health expenses. In 2007, MSA covered approximately 4 million persons.

The Ethical Committee of the Pitié-Salpêtrière University Hospital approved the study protocol.

Identification of PD patients from drug claims databases

In France, APDs cannot be obtained without medical prescription, and their delivery is electronically registered in drug claims databases. We used computerized MSA drug claims databases to identify persons from the 5 districts who had bought any APD (defined as any drug that can be used to treat PD; Table 1) in 2007 and met the following criteria: age ≤ 80 years on January 1, 2007;

disease duration ≤ 15 years (if receiving free health care for PD); and no free health care for dementia or psychiatric disease. All subjects who had filled at least 1 prescription for levodopa, entacapone, tolcapone, ropinirole, pramipexole, apomorphine, bromocriptine, or selegiline were invited to be examined by a neurologist in order to confirm PD using standardized criteria (1), unless they reported taking small doses of dopamine agonists for restless leg syndrome, treatment was discontinued after ≤ 1 month, or there was a documented history of drug-induced parkinsonism. Patients who used only piribedil, amantadine, or anticholinergic agents (which are rarely used for PD) were first contacted by mail; they were asked why these drugs had been prescribed, and those who answered PD/parkinsonism or did not know were invited to be examined. We did not contact women aged ≤ 50 years using small doses of bromocriptine for short periods (lactation suppression) or persons using anticholinergic agents with neuroleptics (drug-induced parkinsonism). Persons institutionalized in nursing homes with indoor pharmacies were not identified, because drugs delivered to them are not included in French drug claims databases.

Predictors

We selected the following variables from the databases: sex, age, number of visits to a neurologist or general

practitioner per year, and APD use. In France, the reason for prescribing a drug is not coded for outpatient visits. Thus, *International Classification of Diseases* (ICD) codes were not available; however, such codes are considered to be inaccurate for PD (11). We combined APDs belonging to the same classes to reduce the number of predictors and to define variables with sufficient numbers of subjects exposed (Table 1). For APDs, we defined "ever/never" variables and computed quantitative indices: number of prescriptions filled per year; number of boxes of medication bought per year; cumulative dose per year (number of boxes bought per year \times number of tablets per box \times tablet strength); mean daily dose (cumulative dose per year divided by duration; see Web Figure 1, part A, which appears on the *Journal's* Web site (<http://aje.oxfordjournals.org/>)). We used levodopa equivalent doses (LEDs) to express cumulative and mean daily doses for APDs with known LEDs (Table 1) (12). For classes of APDs, cumulative and mean daily doses were computed in LEDs when data on all individual APDs were expressed in LEDs (levodopa, piribedil, type 1 dopamine agonists).

In order to assess whether participants received APDs for short periods or were treated regularly, we estimated the proportion of time during which each subject had been treated (total duration of treatment divided by time between date of first prescription and end of follow-up; see Web Figure 1, part B).

Model development and internal validation

To develop the prediction model, we used logistic regression with PD as the outcome. We followed a structured step-by-step approach that is described in more detail in the Web Appendix (13).

Briefly, continuous variables (age, proportion of time treated, APD cumulative doses) were fitted with smooth and flexible transformations using multivariable fractional polynomials selected by means of an iterative algorithm including all predictors (fracpoly/mfp commands in Stata 10; StataCorp LP, College Station, Texas) (14, 15). This approach was used for APD classes including more than 55 persons; for other classes, we used binary variables. Numbers of neurologist and general practitioner visits per year were defined as 3- and 4-level variables.

We first included all candidate predictors ($n = 18$) in the model. We then used a backward selection procedure, with a 2-sided P value ≤ 0.20 for retention of variables in the model. We computed Z ratios (regression coefficient/standard error) to compare the strength of the association across predictors. Since the number of observations per predictor was large ($n = 62$), overfitting was not an issue, and shrinkage or penalized estimation was not necessary (16).

We estimated several measures to assess different aspects of the model's performance (Web Appendix). Nagelkerke's R^2 and scaled Brier score were used to assess overall model performance. The area under the receiver operating characteristic curve (c statistic), sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and discrimination slope were used to assess discriminative ability. Calibration plots and the le Cessie and van

Houwelingen test (17) were used to assess calibration and goodness of fit.

For internal validation of the final model, we used bootstrapping in order to estimate optimism, which was used to correct the model's performance (Nagelkerke's R^2 , c statistic) (18). Two measures of overfitting (calibration-in-the-large, calibration slope) were estimated (19).

Performance was measured among persons who had received any APD. In some cases, it may be useful to estimate specificity and negative predictive value at the total population level; for this purpose, we considered as true negatives persons who verified inclusion criteria and did not receive APDs in 2007.

Our main analyses were based on cumulative doses of APDs delivered in 2007. To assess whether including quantitative information on APD doses, proportion of time treated, and number of neurologist and/or general practitioner visits improved model performance in comparison with binary variables, we followed identical steps to develop another prediction model with all variables coded as binary variables, except age (fractional polynomial).

In sensitivity analyses, we used alternative quantitative variables (number of prescriptions per year, number of boxes per year, mean daily dose) and evaluated the impact of using shorter time periods to define drug use (3, 6, and 9 months).

Analyses were performed using the Design and DiagnosisMed packages and the `val.prob.ci` function in R, version 2.11.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). P values were 2-sided, and the significance level was set at 0.05.

PD prevalence

We used the prediction model based on cumulative dose of APDs to predict the probability that a person was treated for PD and to estimate the prevalence of PD among MSA affiliates from the 5 districts on December 31, 2007.

The model was applied to affiliates who were alive and aged ≥ 18 years on December 31, 2007, who had used any APD in 2007. The logit of the probability that a person has PD is computed by summing the intercept and the estimates from the logistic model multiplied by the value of each variable for this person; the probability of PD is the inverse of $(1 + e^{-\text{logit}})$. Persons with a predicted probability equal to or above the probability cutoff that maximized the Youden index were considered to have been treated for PD; this is the cutoff that maximizes the number of correctly classified persons (20). Prevalence was computed by dividing the number of predicted PD cases by the number of MSA affiliates who were alive on December 31, 2007.

We computed prevalence in subjects aged ≥ 18 years, overall and by sex and 10-year age group. Assuming that there were no PD cases in persons under age 18 years, we estimated the sex- and age-standardized prevalence (direct standardization) on the basis of the age/sex distribution of the 2007 French population (21). We computed a corrected number of predicted PD cases by using the model's sensitivity and specificity to assess the impact of diagnostic misclassification (22).

RESULTS

Among 202,087 subjects meeting the inclusion criteria, 1,540 received 1 or more APDs in 2007 (Web Figure 2). Depending upon which drug they had used, 723 of these persons were directly contacted to be interviewed and 817 were first contacted by mail to obtain additional information; 52 of these 817 persons answered that they used APD for parkinsonism or did not know why they used it, and 188 (23%) did not respond. Nonresponders were younger (64 years; standard deviation (SD), 15) than responders (68 years (SD, 11); $P < 0.001$) but used similar types of APDs ($P = 0.579$). In total, 775 (723 + 52) persons were contacted to be interviewed; 4 persons died before the study began, and 69 persons could not be contacted. Of the 702 remaining persons, 74 did not meet the inclusion criteria and were excluded, 119 were treated for restless leg syndrome or drug-induced parkinsonism or discontinued treatment after ≤ 1 month, and 509 were invited to be examined by one of the study neurologists. Among these 509 persons, 91 (18%) refused; persons who refused were older (75 years (SD, 4)) than those who accepted (72 years (SD, 6); $P < 0.001$) and were less likely to use type 1 dopamine agonists (15% vs. 29%; $P = 0.006$). Of the remaining 418 persons, 320 had PD and 98 did not. Therefore, our analyses were based on 1,114 participants: 320 with PD and 794 (98 + 119 + 577) without PD (Web Figure 2). Thus, a large proportion of participants (71%) who had received at least 1 APD did not have PD.

Table 2 shows participants' characteristics. In univariate analyses, PD patients were older and more likely to be male than other subjects. They also more often saw a neurologist and had a greater number of neurologist visits. While similar proportions of patients with and without PD saw a general practitioner at least once a year, PD patients had more visits per year. The proportion of time treated was greater in subjects with PD than in those without PD. PD patients were more often treated with levodopa, amantadine, selegiline, dopamine agonists, and catechol-*O*-methyl transferase inhibitors than non-PD patients; PD patients received higher cumulative doses of all of these drugs. Anticholinergic agents and piribedil were more often delivered to non-PD patients, but the cumulative dose of piribedil was higher in PD patients. Web Table 1 shows other quantitative measures of APD use. Web Table 2 shows the performance of each APD among persons who received APDs in 2007; levodopa had the best combination of sensitivity (86.6%) and specificity (82.9%).

Table 3 shows the parameter estimates from the multivariable prediction model including information on APD cumulative doses. Age and amantadine were not retained in the final model. Variables with the strongest association with PD were (by decreasing Z ratio): levodopa, type 1 dopamine agonists, piribedil, proportion of time treated, number of neurologist visits, and selegiline.

Web Table 3 shows the model's performance. The proportion of the variance explained (R^2) was equal to 71.4%. Figure 1 shows the receiver operating characteristic curve (part A) and box plots of predicted probabilities (part B). The model displayed excellent performance in terms of

discrimination (c statistic = 0.953, discrimination slope = 0.625) and represents a clear improvement over models that included individual APDs (Web Table 2). For the optimal cutoff, sensitivity was 92.5%, while specificity was lower (86.4%). Web Figure 3 shows discrimination performance for other probability cutoffs. The calibration plot showed good agreement between observed and predicted probabilities (Figure 2). According to the le Cessie-van Houwelingen test, the model displayed adequate fit.

In order to compute specificity and negative predictive value at the level of all MSA affiliates, we considered persons who verified inclusion criteria and did not use APDs in 2007 as true negatives ($n = 200,547$); using the same cutoff as in the previous analysis, specificity was 99.95% and the negative predictive value was 99.99%.

We investigated whether specific diagnoses were more frequently falsely identified as PD (Web Table 4). Among true-negative cases, memory complaints, vertigo/tinnitus/hypacusis, essential tremor, restless leg syndrome, and drug-induced parkinsonism represented more than 80% of diagnoses. Among false-positive cases, essential tremor and parkinsonism (except drug-induced) represented more than 70% of diagnoses. Most patients with parkinsonism (except drug-induced), approximately one-quarter of patients with essential tremor, and fewer than 10% of patients with restless leg syndrome or drug-induced parkinsonism were classified as false positives. The majority of patients with memory complaints, vertigo/tinnitus/hypacusis, vascular disease, or other causes were correctly classified.

The optimism of R^2 and the c statistic obtained through bootstrapping were very low (<3%; Web Table 3). Model performance remained excellent after correction for optimism. Predicted and calibrated values were very close (calibration-in-the-large = -3.8%), and overfitting was limited (calibration slope = 92.2%).

The model based on binary covariates is shown in Web Table 5; its performance (Web Table 6) was slightly lower than that of the main model ($R^2 = 67.2\%$, c statistic = 0.939, le Cessie-van Houwelingen test: $P = 0.591$). Optimism and overfitting were low.

When alternative quantitative variables were used (Web Table 6), models based on the number of boxes of APDs bought per year and mean daily doses performed similarly to the model based on cumulative doses, whereas the number of prescriptions per year yielded slightly lower performance. Worse performances were observed for models based on shorter time periods (Web Table 7).

Among 239,123 affiliates (aged ≥ 18 years) who were alive on December 31, 2007, we identified 3,337 affiliates who bought 1 or more APDs in 2007; the model predicted that 1,593 persons had PD (crude prevalence = 6.66/1,000). Correcting for the model's sensitivity and specificity, we obtained a slightly lower prevalence (6.04/1,000). Prevalence increased with age and was higher in men than in women (Web Figure 4). Assuming no PD cases under age 18 years, age- and sex-standardized prevalence was 2.93/1,000; the marked decrease is due to the older age structure of the MSA population as compared with the French population.

Table 2. Characteristics of Study Participants With and Without Parkinson's Disease, France, 2007

Characteristic	Persons With PD (<i>n</i> = 320)			Persons Without PD (<i>n</i> = 794)			Odds Ratio ^a	95% Confidence Interval ^a
	No.	%	Mean (SD)	No.	%	Mean (SD)		
Age, years			71.7 (6.7)			68.7 (11.3)	1.4***	1.2, 1.7
Male sex	185	57.8		353	44.5		1.7***	1.3, 2.2
Neurologist visits								
≥1 visit	131	40.9		36	4.5		14.6***	9.8, 21.8
No. of visits			2.4 (1.4)			1.8 (1.0)	1.8*	1.1, 2.9
General practitioner visits								
≥1 visit	275	85.9		714	89.9		0.7	0.5, 1.0
No. of visits			5.9 (3.1)			4.8 (3.2)	1.4***	1.2, 1.6
Proportion of time treated								
100%	294	91.9		483	60.8		7.3***	4.8, 11.1
Mean			98.8 (7.4)			80.7 (31.7)	5.2***	3.1, 8.8
Antiparkinsonian drug or class								
Amantadine ^b (≥1 claim)	19	5.9		8	1.0		6.2***	2.7, 14.3
Anticholinergic agents ^c (≥1 claim)	14	4.4		83	10.5		0.4**	0.2, 0.7
Catechol- <i>O</i> -methyl transferase inhibitors (≥1 claim)	84	26.3		11	1.4		25.3***	13.3, 48.3
Levodopa								
≥1 claim	277	86.6		136	17.1		31.2***	21.5, 45.1
Cumulative LEDs ^d			162,461.8 (115,900.7)			74,796.3 (68,197.3)	3.8***	2.7, 5.5
Piribedil								
≥1 claim	80	25.0		531	66.9		0.2***	0.1, 0.2
Cumulative LEDs ^d			40,683.8 (21,793.0)			14,666.7 (11,844.5)	4.0***	3.1, 5.2
Selegiline ^b (≥1 claim)	40	12.5		11	1.4		10.2***	5.1, 20.1
Type 1 dopamine agonists								
≥1 claim	110	34.4		69	8.7		5.5***	3.9, 7.7
Cumulative LEDs ^d			81,002.1 (51,696.4)			19,467.3 (36,934.4)	6.9***	3.6, 13.0
Type 2 dopamine agonists ^b (≥1 claim)	15	4.7		9	1.1		4.3***	1.9, 9.9

Abbreviations: LED, levodopa equivalent dose; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

^a Odds ratios, 95% confidence intervals, and P values were computed using logistic regression. For continuous variables, the odds ratio for a 1-SD increase is shown.

^b The cumulative dose per year (in LEDs) was not computed because there were fewer than 55 subjects treated.

^c No LED data were available for these classes of antiparkinsonian drugs.

^d The cumulative dose over 1 year was computed among treated subjects and is expressed in milligrams of LED.

DISCUSSION

In this population-based study, we illustrated how patterns of APD use derived from drug claims databases can be used to estimate the probability that a person has PD. By obtaining clinical information for a large number of persons who used APDs during a 1-year period, we built a prediction model and assessed its performance. Addition of quantitative information on dose and regularity to the model improved performance. Assessment of APD use over longer periods was associated with better performance. The prediction model was used to estimate PD prevalence (6.66/1,000); correcting this figure using the model's sensitivity and specificity yielded an estimate

(6.04/1,000) that was slightly lower but close to the crude estimate.

Few studies have used drug claims databases to estimate PD prevalence. Some of them relied on levodopa (5), while others used several APDs (4, 6, 8, 10, 23) or a combination of APDs and ICD codes (7, 9). None of these studies used information on dose or regularity of use. Diagnosis was not verified in the majority of studies, while a few studies used different gold standards—for example, neurologic examination (5, 10), expert chart review (8, 9), or self-reports (7). Only 1 PD prediction model has been reported; it was part of the Rotterdam Study and was based on a small number of APD users ($n = 63$) (24). Discrimination performance was computed among all participants (c statistic = 0.93). The

Table 3. Prediction Model for Parkinson's Disease Based on the Cumulative Dose of Antiparkinsonian Drugs Used Over a 1-Year Period, France, 2007^a

Characteristic and Model Coding	Estimate (SE)	Z Ratio ^b	Odds Ratio ^c	95% Confidence Interval ^c
Intercept	-5.332 (1.03)	-5.2		
Age, years (FP: x)	NR ^d			
Gender (male vs. female)	0.293 (0.22)	1.3	1.3	0.9, 2.1
No. of neurologist visits				
1 or 2 vs. 0	1.396 (0.35)	4.0	4.0***	2.0, 8.0
>2 vs. 0	0.171 (0.50)	0.3	1.2	0.4, 3.2
No. of general practitioner visits				
1 or 2 vs. 0	-0.502 (0.48)	-1.0	0.6	0.2, 1.6
3-6 vs. 0	-0.759 (0.44)	-1.8	0.5	0.2, 1.1
>6 vs. 0	-1.245 (0.46)	-2.7	0.3**	0.1, 0.7
Proportion of time treated (FP: x)	1.182 (0.29)	4.1	3.3***	1.9, 5.7
Antiparkinsonian drug or class ^e				
Amantadine (ever vs. never)	NR			
Anticholinergic drugs (ever vs. never)	-0.897 (0.49)	-1.9	0.4	0.2, 1.0
Catechol <i>O</i> -methyl transferase inhibitors (ever vs. never)	0.752 (0.41)	1.9	2.1	1.0, 4.7
Levodopa (FP ^f : $\log(x)$)	0.448 (0.04)	10.2	1.6***	1.4, 1.7
Piribedil (FP ^f : $x + \log(x)$)	1.220 (0.26)	4.7	3.4***	2.0, 5.6
Selegiline (ever vs. never)	-0.643 (0.20)	-3.2	0.5*	0.4, 0.8
Type 1 dopamine agonists (FP ^f : $x + x^2$)	2.104 (0.53)	4.0	8.2***	2.9, 23.1
Type 2 dopamine agonists (ever vs. never)	1.879 (0.39)	4.8	6.5***	3.0, 14.1
	-0.303 (0.08)	-3.9	0.7***	0.6, 0.9
	1.048 (0.76)	1.4	2.9	0.6, 13.0

Abbreviations: FP, fractional polynomial; NR, not retained; SE, standard error.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

^a The logit of the probability that a person has Parkinson's disease is computed by summing the intercept and the estimates from the model multiplied by the value of each variable for that person. The probability that the person has Parkinson's disease is then calculated as the inverse of $(1 + e^{-\text{logit}})$.

^b Z ratios were calculated by dividing regression coefficients by their standard error.

^c Odds ratios, 95% confidence intervals, and P values were computed using logistic regression. For continuous variables, the odds ratio for a 1-standard-deviation increase is shown (standard deviations: proportion of time treated, 28.2; levodopa, 110,563.2; piribedil, 16,141.6; type 1 dopamine agonists, 55,314.4). A backward selection procedure was used, with a 2-sided P value of 0.20 for retention in the model.

^d Not retained in the model.

^e For antiparkinsonian drugs, the fractional polynomial term (x) represents the cumulative dose.

^f Antiparkinsonian drugs coded using fractional polynomials were expressed in levodopa equivalents.

model did not include quantitative information, and calibration and internal validity were not assessed.

As expected, we observed large differences between persons with and without PD regarding APD use. The prediction model including several APDs performed considerably better than models based on individual APDs, particularly levodopa alone. Most PD patients were treated with higher cumulative doses of APDs, and adding this information to the model improved its performance. In addition to APDs, a key variable was the proportion of time treated: A higher proportion is a surrogate for more regular use, and regular APD users were more likely to have PD than persons who used APDs for short periods.

False-positive findings were more frequent for some diagnoses. Patients with neurodegenerative parkinsonism (progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corticobasal degeneration, parkinsonism following dementia, dementia with Lewy bodies) were incorrectly classified as having PD in over 75% of cases because, in the absence of any other treatment, they often receive levodopa at doses similar to those of PD patients. In addition, some of these patients were actually considered to have PD by their physicians and were treated as such. A number of patients with essential tremor were incorrectly diagnosed and treated for PD and were therefore identified by the model as having PD. Therefore, our prediction model did not perform well for

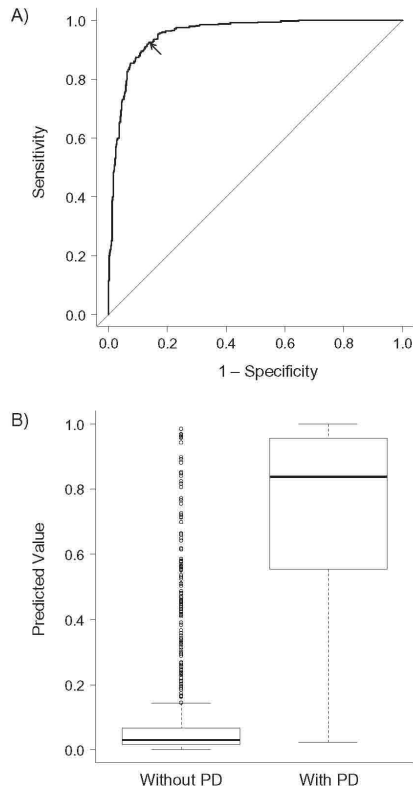


Figure 1. A) Receiver operating characteristic curve and B) box plot of predicted probabilities for a Parkinson's disease (PD) prediction model based on cumulative dose of antiparkinsonian drugs, France, 2007. In part A, the c statistic (area under the receiver operating characteristic curve) is 0.953. Sensitivity (92.5%), specificity (86.4%), positive predictive value (73.3%), and negative predictive value (96.6%) can be computed for the optimal cutoff ($P = 0.255$) that maximizes the Youden index among persons who used any antiparkinsonian drug in 2007 (shown as an arrow). In part B, the discrimination slope (absolute difference in average predictions for persons with and without PD) is 0.625.

conditions that are treated similarly to PD (neurodegenerative parkinsonism, which is considerably less frequent than PD) or for persons who had an incorrect PD diagnosis.

The performance of prediction models based on drug claims databases is influenced by multiple factors. First, by definition, only treated patients are present in drug claims databases; if the aim is to identify patients with a disease, the main assumption is that the majority of patients are being treated. In France, this assumption is reasonable for PD, except in the oldest age groups. In a previous population-based study (1988–1989), 11% of prevalent PD patients identified using a 2-phase approach were not diagnosed;

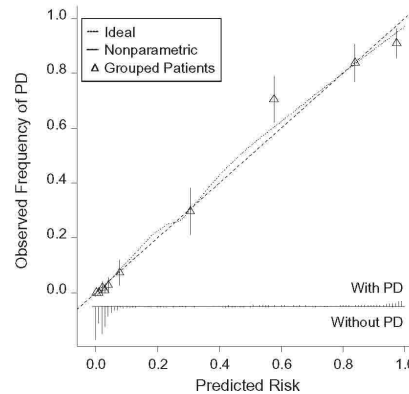


Figure 2. Calibration plot for a Parkinson's disease (PD) prediction model based on cumulative dose of antiparkinsonian drugs, France, 2007.

newly diagnosed patients were considerably more common above 80 years of age (25). The difficulty in identifying PD cases among the oldest subjects results from a variety of factors (e.g., diagnostic uncertainty, concern about more serious comorbidity, delayed diagnosis) (26). Altogether, prediction models may be less reliable in the oldest populations. Second, drug claims need to be recorded exhaustively. Conditions that are treated using over-the-counter drugs cannot be studied using this approach. Furthermore, prescriptions for some segments of the population may not be included in the databases. We did not identify persons institutionalized in nursing homes with indoor pharmacies; we estimate that a minority (<2%) of APD users were in this situation (27). Third, drugs used to develop the model need to be relatively specific to the disease. Even if similar drugs are used for the disease of interest and for other disorders, the pattern of use (i.e., dose, frequency) may help to improve the model's performance. We found that including cumulative dose and a variable assessing regularity of prescription improved model performance in terms of discrimination and calibration.

Drug claims databases are increasingly available in many countries. While they were not primarily designed for this purpose, they provide opportunities to study epidemiologic questions. Prediction models based on these databases have a number of advantages when attempting to estimate disease frequency. For diseases that are underdeclared on death certificates, such as PD (28), they represent a clear improvement over mortality studies (29). They are also useful for diseases that cannot be traced through laboratory test results or other investigations. Regarding PD, population-based door-to-door surveys are considered the reference method (25, 30, 31). However, this approach is costly and difficult to implement; in addition, because PD is not frequent, only a small number of cases are usually identified. Drug claims databases are usually available on a large scale (country,

state, etc.) and can identify larger numbers of patients, thus providing more stable frequency estimates and higher power to study risk factors. Another advantage of these models is that, once their validity has been assessed, and assuming that there are no major changes in medical care, they can be used repeatedly over time; if new drugs became available or therapeutic strategies were modified, their performance would need to be reevaluated.

Therefore, this approach may be particularly helpful for disease surveillance because it allows for the study of temporal trends. Further, if the place of residency is recorded in the databases, it allows investigators to study the spatial distribution of diseases; the relation between disease frequency and environmental factors can be studied using semi-ecologic designs. If data on characteristics such as sex or occupation are available, differences in disease frequency according to these characteristics can be investigated.

In order to conduct analytical studies, prediction models can be used in different ways. First, patients with the disease of interest can be identified using the prediction model based on a given probability cutoff, and the relation between exposure and disease can be evaluated using different study designs (e.g., case-control study, prevalence ratios). In our PD example, the cutoff that maximized sensitivity (92.5%) and specificity (86.4%) among APD users was 0.255, while specificity was greater than 99% at the total population level; when the number of false-positive cases for disease status is negligible, as in this example, association estimates between exposure and disease are unbiased, provided that misclassification is independent from exposure (32). For less specific models, it is possible to use cutoffs associated with higher specificity (Web Figure 3) in order to reduce the number of false positives and to correct association measures using standard formulas (32). Second, the prediction model can be used as a screening tool (2-stage designs), in order to identify patients likely to have the disease and for whom additional information (e.g., clinical data, laboratory tests) will be collected at the second stage to confirm diagnosis. This approach is appropriate for studies that require “pure phenotypes,” such as genetic association studies; it could also be used to recruit participants into clinical trials. Investigators can select the first-stage probability cutoff depending on how representative they want patients to be and how many false positives are acceptable at the second stage, particularly in terms of costs and time. Our PD prediction model has higher specificity than other PD screening tools at the general population level (33–36); therefore, the number of false positives that will need to be examined at the second stage is considerably reduced, resulting in sizeable savings.

Our study had limitations. First, our prediction model was developed among persons meeting specific inclusion criteria. All subjects had ≤ 15 years of disease duration; however, model sensitivity was similar among persons with short (< 6 years) and long (6–15 years) disease durations (data not shown). It is therefore unlikely that the model’s performance changed significantly with increasing disease duration. We did not include subjects with dementia or psychosis; the frequency of dementia and psychosis increases with PD duration and, as discussed above, we found no evidence that

the model’s performance was modified by duration. Finally, we included only subjects aged ≤ 80 years. Among subjects over 80 years of age, levodopa (56%) and piribedil (46%) represented the main APDs. For both drugs, there was no evidence of any interaction with age; therefore, it is unlikely that the model’s performance was significantly different in older subjects. Second, we did not perform external validation of the model, which would have required collecting similar data in another population. In France, all persons have access to health care in a similar manner, and affiliates of different health-care systems have access to the same physicians, including neurologists. In addition, the number of predictors that we included in the models was small compared with the number of subjects, and overfitting was not an issue. It is therefore unlikely that a study in another French population would have yielded significantly different findings. However, an obvious limitation of this approach is that prediction models based on drug claims databases are not universal. A prediction model developed in one country probably cannot be applied in another country without modification, unless there are no differences in access to medical care, medical practices, or drug availability. However, this is unlikely for many conditions, and regarding PD, heterogeneity in APD use has been described in Europe (37, 38). Nevertheless, a model developed in one country may be a useful aid in the development of similar models in other countries. Lastly, we did not consider interactions between APDs; assessment of whether simultaneous prescription of 2 or more drugs predicts the outcome differently compared with each of the drugs considered separately could be performed, but more complex models and larger sample sizes would be necessary.

In conclusion, prediction models based on drug claims databases can be used to estimate disease frequency. We illustrated this approach in the context of a prevalence study, but a similar strategy could be used for incidence. Use of drug claims databases for analytical studies can also be considered. Several features of the prediction model (e.g., dose, regularity) are likely to be relevant for other conditions. Development of prediction models should take into account specific aspects of the disease of interest. We used clinical examination as a gold standard, but, for other diseases, questionnaires, biologic samples, or administrative databases could be used, and ICD codes, if available, could be included to improve performance (39).

ACKNOWLEDGMENTS

Author affiliations: Unité 708–Neuroepidemiology, INSERM, Paris, France (Frédéric Moisan, Véronique Gourlet, Christophe Tzourio, Alexis Elbaz); Unité Mixte de Recherche en Santé 708, Université Pierre et Marie Curie, University of Paris VI, Paris, France (Frédéric Moisan, Véronique Gourlet, Christophe Tzourio, Alexis Elbaz); Département Santé Travail, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France (Marcel Goldberg, Ellen Imbernon, Alexis Elbaz); Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole, Bagnolet, France (Jean-Luc Dupupet, Jean Houssinot);

Caisse Départementale de la Gironde, Mutualité Sociale Agricole, Bordeaux, France (Jean-Louis Mazurie); Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Unité 1018—Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health, INSERM, Villejuif, France (Marcel Goldberg); Unité Mixte de Recherche en Santé 1018, University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France (Marcel Goldberg); and Unité Mixte de Recherche en Santé 1018, University of Paris XI, Villejuif, France (Marcel Goldberg).

This work was supported by l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, l'Agence Nationale de la Recherche, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail, and France Parkinson. Frédéric Moisan was supported by a scholarship from the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche and the Fondation pour la Recherche Médicale.

The authors thank the Mutualité Sociale Agricole physicians and personnel at each site (Drs. Jacques Aïmedieu, Daniel Albert, Catherine Bolut, Christophe Fuzeau, Virginie Gaussères, Maryline Grandjean, Jean Houssinot, Marine Jeantet, Bernard Ladèpêche, Didier Menu, Omar Tarsissi, Joël Gourgues, Sandrine Nogues, Emilie Richard, and Pierre Vannier); the study interviewers (Véronique Dumay, Viviane Palleau, Frédérique Pellerin, Estelle Seguin, and Sophie Siniibaldi); the study neurologists (Drs. Irina Balaboi, Isabelle Benatru, Julien Dumurgier, Elsa Krim, and Danièle Ranoux); Yann Hamon, who was involved in data management; and Aïcha Soumaré, who helped coordinate the study.

This work was presented in part as a poster at the 62nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, Ontario, Canada, April 10–17, 2010.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology*. 1999;52(6):1214–1220.
- Ferini-Strambi L, Manconi M. Treatment of restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(suppl 4):S65–S70.
- de Azevedo AA, Langguth B, de Oliveira PM, et al. Tinnitus treatment with piribedil guided by electrocochleography and acoustic otoemissions. *Otol Neurotol*. 2009;30(5):676–680.
- Menniti-Ippolito F, Spila-Alegiani S, Vanacore N, et al. Estimate of parkinsonism prevalence through drug prescription histories in the Province of Rome, Italy. *Acta Neurol Scand*. 1995;92(1):49–54.
- Chiò 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(3):400–405.
- van de Vijver DA, Roos RA, Jansen PA, et al. Estimation of incidence and prevalence of Parkinson's disease in the elderly using pharmacy records. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):549–554.
- Noyes K, Liu H, Holloway R, et al. Accuracy of Medicare claims data in identifying Parkinsonism cases: comparison with the Medicare current beneficiary survey. *Mov Disord*. 2007;22(4):509–514.
- Newman EJ, Grosset KA, Grosset DG. Geographical difference in Parkinson's disease prevalence within West Scotland. *Mov Disord*. 2009;24(3):401–406.
- Szumski NR, Cheng EM. Optimizing algorithms to identify Parkinson's disease cases within an administrative database. *Mov Disord*. 2009;24(1):51–56.
- Masalha R, Kordysh E, Alpert G, et al. The prevalence of Parkinson's disease in an Arab population, Wadi Ara, Israel. *Isr Med Assoc J*. 2010;12(1):32–35.
- Swarztrauber K, Anau J, Peters D. Identifying and distinguishing cases of parkinsonism and Parkinson's disease using ICD-9 CM codes and pharmacy data. *Mov Disord*. 2005;20(8):964–970.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649–2653.
- Steyerberg EW. Developing valid prediction models. In: Steyerberg EW, ed. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York, NY: Springer Publishing Company; 2009:113–331.
- Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1994;43(3):429–467.
- Royston P, Sauerbrei W. Building multivariable regression models with continuous covariates in clinical epidemiology—with an emphasis on fractional polynomials. *Methods Inf Med*. 2005;44(4):561–571.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–1379.
- le Cessie S, van Houwelingen JC. A goodness-of-fit test for binary regression models, based on smoothing methods. *Biometrics*. 1991;47(4):1267–1282.
- Harrell FE. Resampling, validating, describing and simplifying the model. In: Harrell FE, ed. *Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression and Survival Analysis*. New York, NY: Springer Publishing Company; 2001:87–103.
- Harrell FE. Binary logistic regression. In: Harrell FE, ed. *Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression and Survival Analysis*. New York, NY: Springer Publishing Company; 2001:215–267.
- Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J*. 2008;50(4):457–479.
- National Institute for Statistics and Economic Studies. *Pyramides des âges 2007*. Paris, France: National Institute for Statistics and Economic Studies, 2007. (<http://www.insee.fr>). (Accessed May 5, 2010).
- Couris CM, Colin C, Rabilloud M, et al. Method of correction to assess the number of hospitalized incident breast cancer cases based on claims databases. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(4):386–391.
- Lai BC, Schulzer M, Marion S, et al. The prevalence of Parkinson's disease in British Columbia, Canada, estimated by using drug tracer methodology. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(4):233–238.
- van de Vijver DA, Stricker BH, Breteler MM, et al. Evaluation of antiparkinsonian drugs in pharmacy records as a marker for Parkinson's disease. *Pharm World Sci*. 2001;23(4):148–152.
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON collaborative study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):10–15.

26. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):1015–1022.
27. Elbaz A, Leleu H, Houssinot J. Increased use of potentially inappropriate medications in patients with Parkinson's disease [abstract]. Presented at the 62nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, Canada, April 10–17, 2010.
28. Phillips NJ, Reay J, Martyn CN. Validity of mortality data for Parkinson's disease. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(9):587–588.
29. Mylne AQ, Griffiths C, Rooney C, et al. Trends in Parkinson's disease related mortality in England and Wales, 1993–2006. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):1010–1016.
30. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1995;45(12):2143–2146.
31. Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet*. 2005;365(9459):595–597.
32. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Bias analysis. In: *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:345–380.
33. Tanner CM, Gilley DW, Goetz CG. A brief screening questionnaire for parkinsonism [abstract]. Presented at the 115th Annual Meeting of the American Neurological Association, Atlanta, Georgia, October 14–17, 1990.
34. Rocca WA, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Validation of a telephone questionnaire for Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(6):517–523.
35. Pramstaller PP, Falk M, Schoenhuber R, et al. Validation of a mail questionnaire for parkinsonism in two languages (German and Italian). *J Neurol*. 1999;246(2):79–86.
36. Kim JH, Cheong HK, Lee CS, et al. The validity and reliability of a screening questionnaire for Parkinson's disease in a community. *J Prev Med Public Health*. 2010;43(1):9–17.
37. de Pedro-Cuesta J, Petersen IJ, Vassilopoulos D, et al. Epidemiological assessment of levodopa use by populations. *Acta Neurol Scand*. 1991;83(5):328–335.
38. Rosa MM, Ferreira JJ, Coelho M, et al. Prescribing patterns of antiparkinsonian agents in Europe. *Mov Disord*. 2010;25(8):1053–1060.
39. Henderson T, Shephard J, Sundararajan V. Quality of diagnosis and procedure coding in ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2006;44(11):1011–1019.

Web Appendix

A- Development of a prediction model

We developed a prediction model using a step-by-step sequential approach that is largely derived from previous work by F.E. Harrell and E.W. Steyerberg (1-4). The main steps that we used in order to build the prediction model are briefly described below.

Data inspection

The first step aims at characterizing the distribution of the predictors. How many persons are exposed to each predictor? Is there a sufficient number of subjects in each level of categorical variables or should some categories be combined? Is the distribution of continuous predictors normal? If not, is a transformation necessary?

An important issue concerns missing values and decisions about how they should be handled. This was not a problem for the present analyses, since predictors were collected through computerized administrative databases and missing values were not observed.

Coding of continuous predictors

Categorization of continuous variables can be useful for exploratory analyses, but it leads to loss of information and has several disadvantages for prediction models, in particular because it induces discontinuous steps in predicted probabilities. Including linear terms is an option, but it assumes that the relation between the outcome and the predictor is linear on the scale of the regression model, which may not be the case.

A number of more flexible alternatives are available, including *fractional polynomials* (FPs), *splines*, or *generalized additive models*. For continuous predictors with more than 55 exposed persons, we used FPs to assess deviations from linearity and to evaluate which transformation of continuous predictors provided the best fit, while maintaining parcimony in the number of terms included in the model. This was achieved through the implementation of a strategy that has been proposed for the simultaneous selection of continuous predictors and their FP transformations ("multivariable fractional polynomial modeling", MFP) (5).

Model specification

Restriction on the number of predictors: building a prediction model involves finding a trade-off between including important predictors and avoiding overfitting. It is important to consider the number of potential predictors and the sample size available. The number of predictors available is often large and one way to increase the validity of a prediction model is to restrict the number of candidate predictors that will be included in the model; in addition, simpler models are usually easier to interpret. Restriction on the number of predictors is usually achieved through a combination of approaches. First, one obvious approach is to rely on subject knowledge, based on a review of the literature and experts' opinion. Second, it is important to consider the

distribution of the predictors. For instance, it may be unreasonable to include predictors with many missing values or with a narrow distribution and little variability. Third, some variables can be grouped based on expert knowledge or using statistical methods such as principal component analysis. We combined in a single variable antiparkinsonian drugs of the same class which are used in a similar manner (Table 1).

Selection of predictors: once a limited list of candidate predictors has been selected, the number of predictors can be further reduced during the modeling phase. First, collinearity can sometimes lead to unstable estimates of regression coefficients, and variables that are strongly correlated can be combined or one of them can be deleted. Second, the decision to include or not a predictor in the final model can rely on statistical approaches, such as *stepwise selection*. We used a backwards selection procedure with a P-value for being retained in the model equal to 0.20. A discussion on the advantages and disadvantages of stepwise selection procedures for regression models is out of the scope of this outline, and the interested reader can refer to recent references on this topic (1, 2, 6). More sophisticated methods exist (e.g., resampling, Bayesian methods, shrinkage, Lasso) (6, 7); they are usually more computer intensive and difficult to implement using standard statistical packages.

Model estimation

In some cases, *shrinkage* of regression coefficients (drawing regression coefficient estimates from traditional regression techniques to less extreme values) or *penalized maximum likelihood* methods may be necessary after estimation of the regression model in order to improve the predictions from the model, in particular in presence of overfitting.

These methods are particularly useful in small datasets or when the numbers of predictors is large. This was not an issue in the present study because the number of observations per predictor was large and overfitting was limited.

Evaluation of the performances of the model and internal validation of the model are discussed below.

B- Measures of performances of prediction models

We present a brief description of the main measures used throughout the paper in order to characterize different aspects of the performances of prediction models. A more complete description of these, and several other indices, is available elsewhere (2, 3, 8).

Overall performance measures

The overall performance of the model is quantified based on the difference between observed and predicted outcomes; for binary outcomes, the predicted outcome is equal to the predicted probability from a logistic model. Better models have smaller differences between predicted and observed outcomes.

- *Nagelkerke R^2* is an adaptation of the R^2 from linear regression models to logistic regression. It is a measure of the amount of variability in outcomes predicted by the model, and it is comprised between 0% and 100%. It is derived from the comparison of observed outcomes and the logarithm of predictions. It can be used to compare the impact of different encoding and selection of predictors in different models (9).

- The *scaled Brier score* is an alternative measure of overall performance that ranges between 0% and 100%. It is derived from the comparison of observed outcomes and the square of predictions. An advantage of the Brier score compared to Nagelkerke R^2 is that it penalizes less false predictions close to 0% or 100%.

Discriminative ability

Measures of discrimination aim at quantifying how well persons are classified by the model as having or not the event of interest.

- The *c-statistic*, or *concordance statistic*, is the most commonly used measure of discrimination, and represents the probability of concordance between predicted probabilities and observed response. For binary outcomes, the *c-statistic* is identical to the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. A value of the *c-statistic* of 0.5 indicates random predictions, while a value of 1.0 indicates perfect prediction. The *c-statistic* is a unitless rank order statistic that is insensitive to errors in calibration.

- *Sensitivity* is the true-positive rate and is computed by dividing the number of true positives by the number of patients with the disease. *Specificity* is the false-positive rate and is computed by dividing the number of true negatives by the number of patients without the disease. The *positive predictive value* is the proportion of patients with positive test results who are correctly diagnosed and is computed by dividing the number of true positives by the number of patients with a positive test. The *negative predictive value* is the proportion of patients with negative test results who are correctly diagnosed and is computed by dividing the number of true negatives by the number of patients with a negative test. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value can be estimated for different probability cutoffs. In particular, they can be computed for the *optimal probability cutoff* that maximizes the *Youden index* (8); this is the cut-point that maximizes the number of correctly classified individuals.

- The *discrimination slope* is an alternative and simple measure of discriminative ability. It is computed as the absolute difference in average predictions for those with and without the outcome; it measures how well the two groups are separated.

Calibration

Calibration is defined as the agreement between observed and predicted outcomes.

- *Calibration plots* display predicted probabilities on the X-axis and observed outcomes on the Y-axis. Observed probabilities of the outcome are estimated using a loess smoother and plotted

against quantiles (e.g., deciles) of predicted probabilities. Perfect agreement between observed and predicted outcomes is represented by a 45° line.

- The *Le Cessie-Van Houwelingen test* is a test of goodness-of-fit, defined as the ability of the model to fit the dataset, which is closely related to calibration. The test statistic is a sum of squared smoothed residuals (10), and it is considered to display better statistical properties than another commonly used goodness-of-fit test, the Hosmer-Lemeshow test (11, 12).

Internal validation, overfitting, and optimism

- *Model validation* aims at assessing whether predicted outcomes from a model are likely to predict accurately outcomes in subjects who were not used to develop the model (13). *Internal validity* (or reproducibility) of a predictive model is tested by using the development sample; several methods are available, including *data-splitting*, *cross-validation*, *jackknifing*, or *bootstrapping* (14, 15).

- *Overfitting* arises when a prediction model has good performances in the original sample that was used to develop it, but does not predict well the outcome in a new sample: in other words, overfitting leads to *optimism* about the performances of the model. *Bootstrap* resampling is a statistical technique that draws samples with replacement of size n from an original sample of size n . An important application of bootstrapping is to quantify the optimism of a prediction model.

- *Optimism* is the difference in measures of performance of the prediction model when it is fitted in the original sample and in bootstrap samples; it can be estimated using any measure of performance, including the c -statistic, R^2 , or calibration estimates. Basically, the prediction model is fitted to a bootstrap sample (following all the steps used to develop the model in the original sample, including the selection of the variables) and the performance of the resulting model is evaluated in the original sample: optimism is the difference between the performance in the bootstrap and in the original samples; alternative approaches exist (14, 15). We calculated optimism over 200 bootstrap samples to obtain a stable estimate.

- The *optimism-corrected c-statistic* is calculated by subtracting the optimism estimate of the c -statistic from the c -statistic observed in the original sample. The optimism-corrected estimate is considered to estimate the performance that can be expected in an independent sample. A similar approach can be followed for Nagelkerke R^2 .

- *Calibration-in-the-large* is the difference between the mean of observed values and the mean of predicted values from the model in bootstrap samples. It indicates the extent to which predictions are systematically too low or too high (3).

- The *calibration slope* is a measure of overfitting. If there is no overfitting, the calibration slope is equal to 1; otherwise it is smaller than 1 and it can be used as a shrinkage factor, that is, it can be used to reduce the effects of covariates before the prediction model used in a new sample.

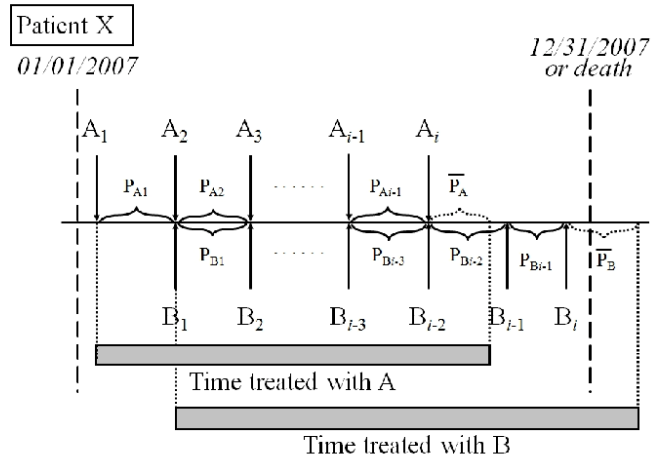
Supplementary references

1. Harrell FE, eds. *Regression Modeling Strategies With Application to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York, NY: Springer; 2001.
2. Steyerberg EW, eds. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York, NY: Springer; 2009.
3. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-138.
4. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361-387.
5. Sauerbrei W, Royston P. Building multivariable prognostic and diagnostic models: transformation of the predictors by using fractional polynomials. *J R Stat Soc Ser A Stat in Soc*. 1999;162(71-94).
6. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Jr. et al. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med*. 2000;19(8):1059-1079.
7. Austin PC. Bootstrap model selection had similar performance for selecting authentic and noise variables compared to backward variable elimination: a simulation study. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(10):1009-1017.
8. Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J*. 2008;50(4):457-479.
9. Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*. 1991;78(3):691-692.
10. le Cessie S., van Houwelingen HC. Testing the fit of a regression model via score tests in random effects models. *Biometrics*. 1995;51(2):600-614.
11. Marcin JP, Romano PS. Size matters to a model's fit. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2212-2213.
12. Hosmer DW, Hosmer T, le CS et al. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med*. 1997;16(9):965-980.
13. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*. 2000;19(4):453-473.
14. Molinaro AM, Simon R, Pfeiffer RM. Prediction error estimation: a comparison of resampling methods. *Bioinformatics*. 2005;21(15):3301-3307.
15. Efron B, Tibshirani RJ, eds. *An Introduction to the Bootstrap*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 1998.

Web Figure 1. Definition of the Mean Daily Dose (A) for Each of the Antiparkinsonian Drugs and of the Proportion of Time Treated Over One Year (B)

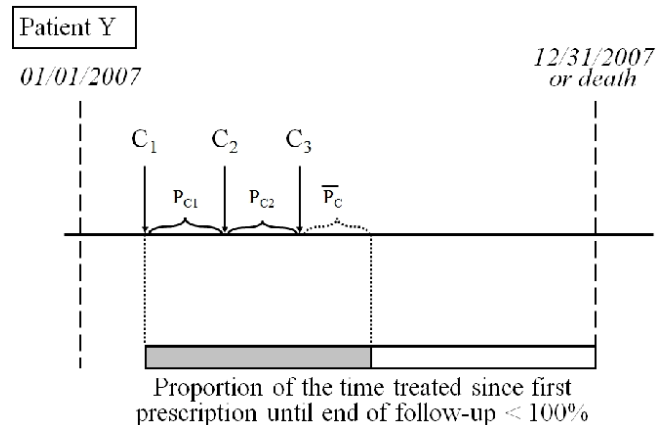
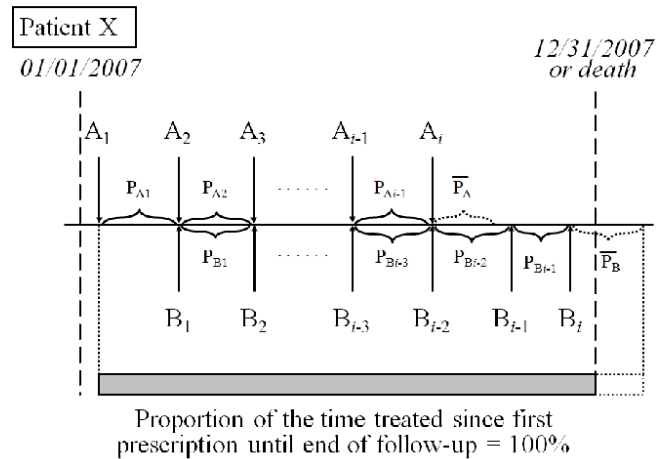
A- Mean daily dose: patient X was first treated with APD A and later received APD B; APD A was discontinued in 2007 but APD B was pursued. For both APDs, we computed a date of end of treatment by adding the mean delay between two prescriptions for patient X ($\overline{P_A}, \overline{P_B}$) to the date of last prescription in 2007; for patients who were prescribed an APD only once during 2007, we imputed a date of end of treatment by adding to the date of first prescription the mean delay between two prescriptions of the same drug for all participants who received that drug. For both APDs, mean daily dose was computed as the cumulative dose prescribed in 2007 (number of boxes bought/year \times the number of tablets/box \times tablet strength) divided by the difference between date of first prescription and end of treatment (duration of prescription).

A. Mean daily dose



B- Proportion of time treated: patient X was first treated with APD A and later received APD B; APD A was discontinued in 2007 but APD B was pursued. Therefore, the proportion of time treated between the first prescription of the first APD (A) and 12/31/2007 or death is 100%. Patient Y received three prescriptions of APD C in 2007 and the predicted date of end of treatment was earlier than 12/31/2007 or death; therefore, the proportion of time treated between the first prescription of APD C and end of follow-up is <100%.

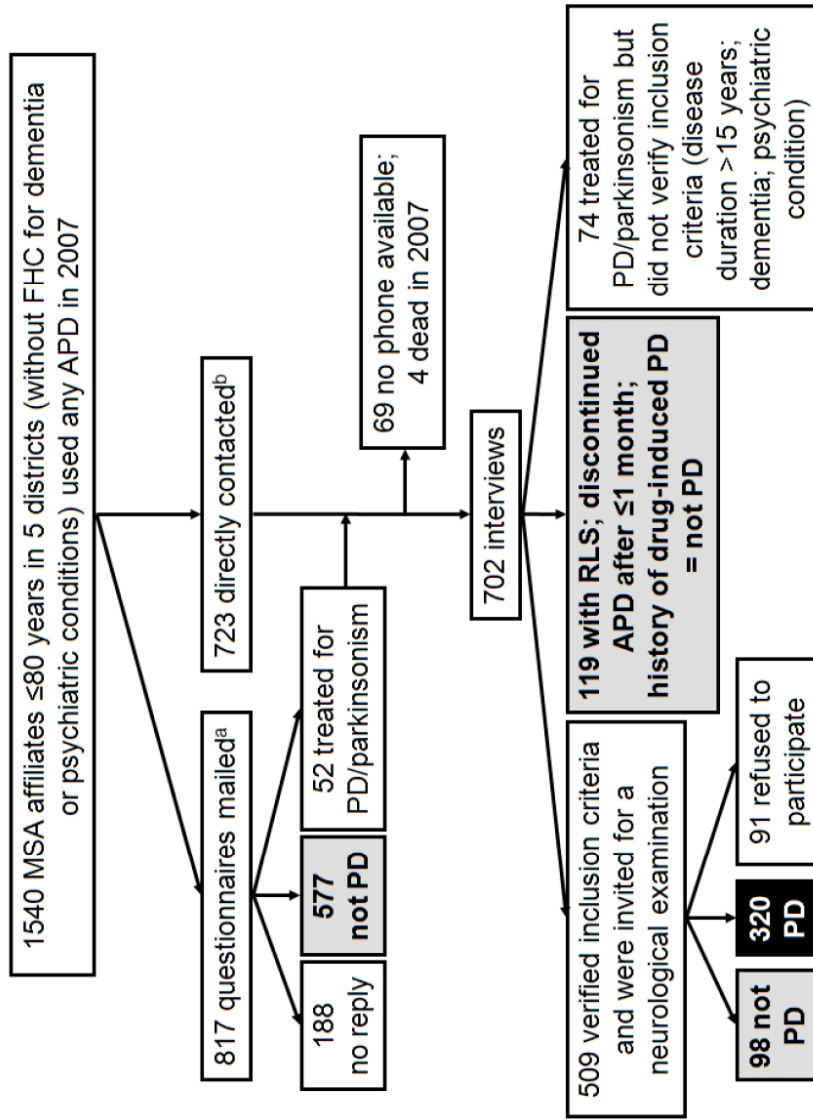
B. Proportion of the time treated



For instance, in 2007, a participant received 12 prescriptions (8 for 1 box, 4 for 2 boxes) of levodopa. The first one was on January 9 and the last on December 17; the mean delay between two prescriptions was of 25 days and the estimated date of end of treatment was January 11, 2008. Boxes contain 100 tablets (100 mg/tablet). Therefore:

- The number of prescriptions/year is 12;
- The number of boxes/year is 16 (1x8+2x4);
- The cumulative dose/year is 160,000 mg (1x8x100x100 + 2x4x100x100);
- The delay between the first prescription and the estimated end of treatment is 367 days;
- The mean daily dose is 436 mg (160,000/367);
- The proportion of time treated is of 100%.

Web Figure 2. Inclusion of Participants Into the Study

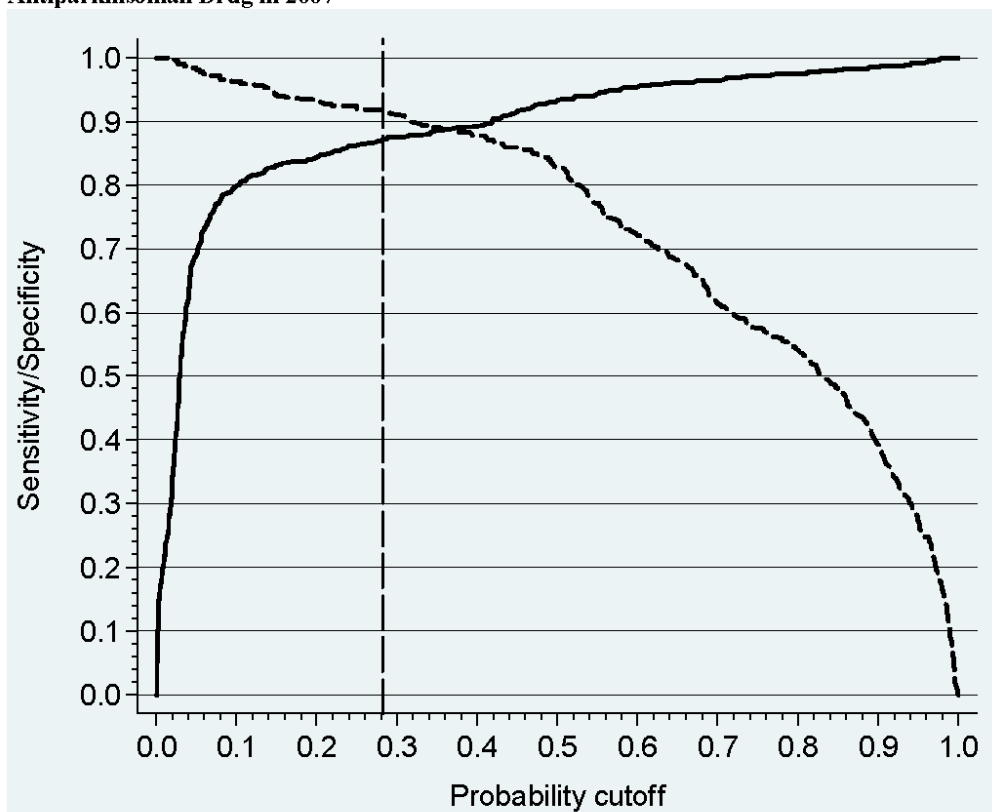


Abbreviations: APD, antiparkinsonian drug; FHC, free healthcare; MSA, *Mutualité Sociale Agricole*; PD, Parkinson's disease; RLS, restless legs syndrome. The shaded boxes correspond to 794 (577+119+98) subjects who were considered not to have PD. The dark box includes 320 subjects who were considered to have PD after examination by the study neurologist. Therefore, our validation study included 794 subjects without PD and 320 subjects with PD.

^a Subjects with at least one prescription of piribedil, amantadine, or anticholinergics in 2007 who did not use other antiparkinsonian drugs.

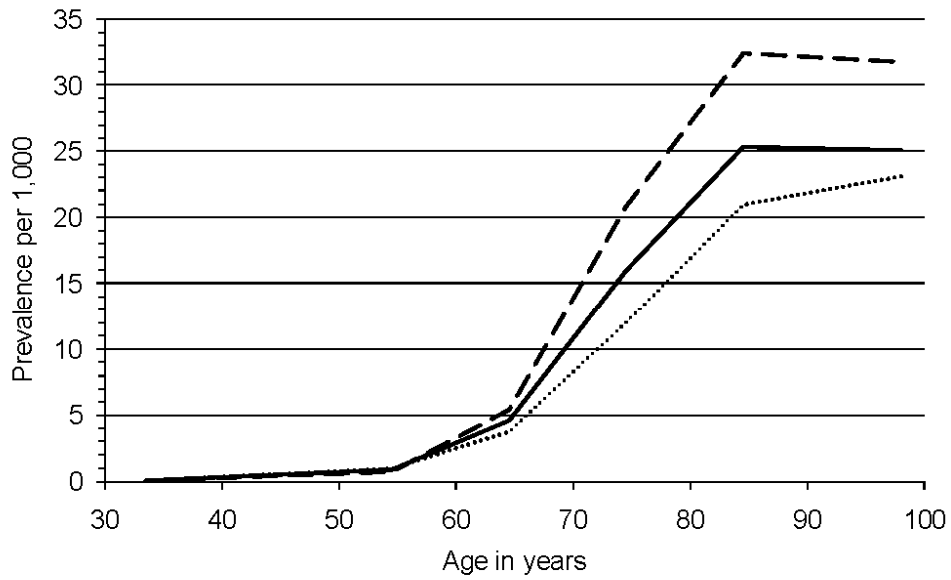
^b Subjects with at least one delivery of levodopa, entacapone, tolcapone, ropinirole, pramipexole, apomorphine, bromocriptine, or selegiline in 2007; includes 374 subjects with free healthcare for PD (≤ 15 years of disease duration).

Web Figure 3. Specificity and Sensitivity of the Prediction Model Based on Cumulative Dose of Antiparkinsonian Drugs for Different Probability Cutoffs Among Persons who Received any Antiparkinsonian Drug in 2007



The dashed line corresponds to sensitivity and the solid line to specificity. The long-dashed vertical line represents the probability cutoff that maximizes the Youden index ($p=0.255$). This cutoff leads to a sensitivity of 92.5% and specificity of 86.4%. Using a higher cutoff increases specificity but decreases sensitivity.

Web Figure 4. Prevalence of Parkinson's Disease on 12/31/2007 Predicted by the Model Based on Cumulative Dose of Antiparkinsonian Drugs Among MSA Affiliates Aged ≥ 18 years in Five French Districts



The solid line corresponds to the overall prevalence, while the dashed line shows the prevalence in men and the dotted line shows the prevalence in women.

Web Table 1. Alternative Quantitative Measures of Antiparkinsonian Drugs Use in Participants With and Without PD

Antiparkinsonian drugs ^a	With PD N = 320	Without PD N = 794	OR ^b	95% CI ^b	P-value ^b
Mean number of prescriptions/year (SD)					
Anticholinergics	9.1 (3.3)	7.8 (4.7)	1.3	0.8, 2.3	
COMT inhibitors	9.0 (4.0)	4.6 (4.0)	3.5	1.6, 7.9	**
Levodopa	13.3 (7.4)	8.4 (5.5)	2.5	1.9, 3.4	***
Piribedil	9.6 (3.4)	7.3 (4.2)	1.9	1.4, 2.5	***
Type 1 dopamine agonists	13.5 (6.6)	6.4 (6.3)	4.5	2.7, 7.6	***
Type 2 dopamine agonists	9.4 (5.2)	8.8 (4.3)	1.2	0.5, 2.7	
Mean number of boxes bought/year (SD)					
Anticholinergics	15.0 (8.7)	13.7 (12.0)	1.1	0.7, 1.9	
COMT inhibitors	11.3 (6.5)	4.7 (4.3)	5.8	1.9, 17.9	**
Levodopa	22.3 (15.8)	12.9 (10.5)	2.7	2.0, 3.9	***
Piribedil	27.7 (14.2)	10.1 (8.2)	4.0	3.1, 5.3	***
Type 1 dopamine agonists	49.4 (36.3)	18.8 (27.2)	3.9	2.3, 6.7	***
Type 2 dopamine agonists	24.0 (15.9)	16.2 (10.9)	1.9	0.7, 5.3	
Mean daily dose (SD)^c					
Levodopa	466.5 (301.0)	278.4 (183.1)	2.8	2.0, 4.0	***
Piribedil	124.2 (51.4)	58.4 (42.7)	3.9	2.9, 5.1	***
Type 1 dopamine agonists	232.5 (138.4)	88.8 (123.5)	4.1	2.5, 6.7	***

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Abbreviations: CI, confidence interval; COMT, catechol-O-methyl transferase; OR, odds ratio; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation.

^aThe mean number of prescriptions/year, mean number of boxes bought/year, and mean daily dose are computed among treated subjects. Quantitative variables were defined for antiparkinsonian drugs used by more than 55 subjects.

^bORs (95% CI) and p-values were computed using logistic regression. We show the OR for an increase in one standard deviation.

^cThe mean daily dose was expressed in milligrams of levodopa equivalent dose per day. It was not computed when there were less than 55 subjects exposed or when no equivalence in levodopa was available.

Web Table 2. Discrimination Ability of Each Antiparkinsonian Drug (Binary Variables) Among Persons who Received any Antiparkinsonian Drug in 2007

Antiparkinsonian drug	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	c-statistic
Amantadine	5.9	99.0	70.4	72.3	0.525
Anticholinergics	4.4	89.5	14.4	69.9	0.530
COMT inhibitors	26.3	98.6	88.4	76.8	0.624
Levodopa	86.6	82.9	67.1	93.9	0.847
Piribedil	25.0	33.1	13.1	52.3	0.709
Selegiline	12.5	98.6	78.4	73.7	0.556
Type 1 dopamine agonists	34.4	91.3	61.5	77.5	0.628
Type 2 dopamine agonists	4.7	98.9	62.5	72.0	0.518

Abbreviation: COMT, catechol-O-methyl transferase.

Web Table 3. Performances of the Prediction Model based on Cumulative Dose of Antiparkinsonian Drugs

Performances	Cumulative dose model
Overall performances	
Nagelkerke R^2	71.4%
Scaled Brier score	62.6%
Discrimination	
c -statistic (95% CI)	0.953 (0.941, 0.965)
Optimal cutoff	0.255
Sensitivity (95% CI) ^a	92.5% (89.1, 94.9)
Specificity (95% CI) ^a	86.4% (83.8, 88.6)
Positive predictive value (95% CI) ^a	73.3% (46.0, 94.9)
Negative predictive value (95% CI) ^a	96.6% (95.0, 97.7)
Discrimination slope	0.625
Calibration	
Le Cessie-Van Houwelingen test	$P=0.794$
Internal validation^b	
Optimism of Nagelkerke R^2	2.7%
Nagelkerke R^2 corrected	68.7%
Optimism of c -statistic	1.3%
c -statistic corrected	0.947
Calibration-in-the-large	-3.8%
Calibration slope	92.2%

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aComputed for the optimal cutoff that maximizes the Youden index among persons who used any antiparkinsonian drug in 2007.

^b200 bootstraps including the selection step.

Web Table 4. Diagnoses of Predicted True Negatives and False Positives From the Prediction Model Based on Cumulative Dose of Antiparkinsonian Drugs^a

Diagnosis	Number of patients	True negatives	False positives
	without PD N=794	n (%) N=686	n (%) N=108
Parkinsonism plus syndromes ^b	18	1 (5.6)	17 (94.4)
Parkinsonism with dementia ^c	20	2 (10.0)	18 (90.0)
Vascular parkinsonism	17	5 (29.4)	12 (70.6)
Drug-induced parkinsonism	78	72 (92.3)	6 (7.7)
Other parkinsonism	11	1 (9.1)	10 (90.9)
Essential tremor	103	76 (73.8)	27 (26.2)
Restless legs syndrome	95	87 (91.6)	8 (8.4)
Memory complaints	181	181 (100)	--
Vertigo/tinnitus/hypoacusis	147	147 (100)	--
Vascular disease	37	37 (100)	--
Other causes	74	69 (93.2)	5 (6.8)
Normal examination	9	6 (66.7)	3 (33.3)
Unknown	4	3 (75.0)	1 (25.0)

Abbreviation: PD, Parkinson's disease.

^aDefined based on the optimal cutoff that maximizes the Youden Index among persons who used any antiparkinsonian drug in 2007.

^bIncludes progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corticobasal degeneration.

^cIncludes parkinsonism following dementia and dementia with Lewy bodies.

Web Table 5. Prediction Model Based on Binary Covariates

Characteristics	Coding	Estimate (SE)	Z-ratio ^a	OR ^b	95% CI ^b	P-value ^b
Intercept	--	17.710 (5.480)	-3.23	--	--	--
Age in years	FP: $x + x^2$	4.301 (1.716)	2.5	8.1	1.6, 41.9	*
Gender	Male vs female	-0.034 (0.013)	-2.6	0.7 ^a	0.5, 0.9	**
Neurologist visits	≥1 vs none	0.315 (0.206)	1.5	1.4	0.9, 2.1	***
General practitioner visits	≥1 vs none	1.377 (0.274)	5.0	4.0	2.3, 6.8	***
Proportion of time treated	100% vs <100%	NR	--	--	--	--
Proportion of time treated	100% vs <100%	1.885 (0.285)	6.6	6.6	3.8, 11.5	***
Amantadine	Ever vs never	NR	--	--	--	--
Anticholinergic drugs	Ever vs never	-0.626 (0.486)	-1.3	0.5	0.2, 1.4	--
COMT inhibitors	Ever vs never	1.176 (0.382)	3.1	3.2	3.8, 11.5	**
Levodopa	Ever vs never	3.139 (0.245)	12.8	23.1	14.3, 37.3	***
Piribedil	Ever vs never	NR	--	--	--	--
Selegiline	Ever vs never	2.151 (0.529)	4.1	8.6	3.0, 24.2	***
Type 1 dopamine agonists	Ever vs never	1.341 (0.285)	4.7	3.8	2.2, 6.7	***
Type 2 dopamine agonists	Ever vs never	NR	--	--	--	--

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Abbreviations: CI, confidence interval; FP, fractional polynomial; COMT, catechol o-methyl transferase; NR, not retained in the model; OR, odds ratio; SE, standard error.

^aZ-ratios were calculated by dividing regression coefficients by their standard error.

^bORs (95% CI) and p-values were computed using logistic regression. For age, we show the OR for an increase in one standard deviation (SD=10.3). We used a backward selection procedure with a two-sided p-value of 0.20 for staying in the model.

Web Table 6. Sensitivity Analysis: Models Based on Dichotomous Variables or Alternative Quantitative Variables to Characterize Antiparkinsonian Drug Use

Performances	Binary covariates	Number of prescriptions per year	Number of boxes bought per year	Mean daily dose
Overall performance				
Nagelkerke R^2	67.2%	68.3%	71.1%	71.7%
Scaled Brier score	57.9%	59.1%	62.4%	62.1%
Discrimination				
c-statistic (95% CI)	0.939 (0.924, 0.953)	0.938 (0.923, 0.954)	0.952 (0.939, 0.964)	0.953 (0.942, 0.965)
Optimal cutoff	0.256	0.143	0.272	0.271
Sensitivity (95% CI) ^a	89.7% (85.9, 92.6)	93.8% (90.5-95.9)	91.9% (88.4-94.4)	92.5% (89.1-94.9)
Specificity (95% CI) ^a	86.9% (84.4, 89.1)	83.5% (80.8-85.9)	87.3% (84.8-89.2)	86.0% (83.4-88.3)
Positive predictive value (95% CI) ^a	73.4% (45.9, 92.6)	69.6% (46.0-95.9)	74.4% (46.0-94.4)	72.7% (45.9-94.9)
Negative predictive value (95% CI) ^a	95.4% (93.7, 96.7)	97.1% (95.5-98.1)	96.4% (94.8-97.5)	96.6% (95.0-97.7)
Discrimination slope	0.580	0.592	0.623	0.622
Calibration				
Le Cessie-Van Houwelingen test	$P=0.591$	$P=0.645$	$P=0.654$	$P=0.671$
Internal validation^b				
Optimism of Nagelkerke R^2	1.8%	2.2%	2.7%	2.4%
Nagelkerke R^2 corrected	65.4%	65.9%	68.4%	69.3%
Optimism of c-statistic	0.9%	1.2%	1.3%	1.2%
c-statistic corrected	0.934	0.932	0.945	0.947
Calibration-in-the-large	-2.5%	-2.8%	-4.4%	0.5%
Calibration slope	95.2%	93.9%	92.1%	92.8%

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aComputed for the optimal cutoff that maximizes the Youden index among persons who used any antiparkinsonian drug in 2007.

^b200 bootstraps including the selection step.

Web Table 7. Sensitivity Analysis: Prediction Model Based on Cumulative Dose of Antiparkinsonian Drugs Using Shorter Lengths of Follow-up to Define Drug Use (3, 6, 9 months)

Performances	Lentgh of follow-up		
	3 months ^a	6 months ^b	9 months ^c
Overall performances			
Nagelkerke R^2	66.9%	68.9%	70.8%
Scaled Brier score	58.4%	60.5%	62.7%
Discrimination			
c -statistic (95% CI)	0.936 (0.920-0.952)	0.943 (0.928-0.958)	0.950 (0.937-0.963)
Optimal cutoff	0.264	0.355	0.427
Sensitivity (95% CI) ^d	92.1% (88.6-94.6)	90.9% (87.3-93.6)	87.8% (83.7-90.9)
Specificity (95% CI) ^d	82.0% (78.7-84.9)	85.8% (82.9-88.2)	91.1% (88.8-92.9)
Positive predictive value (95% CI) ^d	73.6% (46.0-94.6)	75.3% (45.9-93.6)	80.9% (45.9-90.9)
Negative predictive value (95% CI) ^d	95.0% (92.7-96.6)	95.2% (93.2-96.6)	94.5% (92.6-96.0)
Discrimination slope	0.580	0.601	0.624
Calibration			
Le Cessie-Van Houwelingen test	$P=0.132$	$P=0.047$	$P=0.192$
Internal validation^e			
Optimism of Nagelkerke R^2	2.5%	2.5%	2.8%
Nagelkerke R^2 corrected	64.4%	66.5%	68.0%
Optimism of c -statistic	1.4%	1.3%	1.4%
c -statistic corrected	0.929	0.936	0.943
Calibration-in-the-large	-1.8%	-1.6%	-3.0%
Calibration slope	93.6%	93.4%	92.7%

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aModel developed among 900 APD users (317 PD cases and 583 non-PD cases).

^bModel developed among 986 APD users (319 PD cases and 667 non-PD cases).

^cModel developed among 1058 APD users (319 PD cases and 739 non-PD cases).

^dComputed for the optimal cutoff that maximizes the Youden index among persons who used any antiparkinsonian drug during the corresponding time period.

^e200 bootstraps including the selection step.

The Relation Between Type of Farming and Prevalence of Parkinson's Disease Among Agricultural Workers in Five French Districts

Frédéric Moisan, MSc,^{1,2*} Johan Spinosi, MSc,^{3,4} Jean-Luc Dupupet, MD,⁵ Laurène Delabre, BSc,³ Jean-Louis Mazurie, MD,⁶ Marcel Goldberg, MD, PhD,^{3,7,8,9} Ellen Imbernon, MD,³ Christophe Tzourio, MD, PhD,^{1,2} and Alexis Elbaz, MD, PhD^{1,2,3}

¹INSERM, Paris, France

²UPMC Univ Paris, Neuroepidemiology, Paris, France

³Département santé travail, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

⁴Umrestte (Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance transport, travail, environnement) InVS/UCBL/Inrets, Lyon, France

⁵Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole, Bagnolet, France

⁶Caisse départementale de la Gironde, Mutualité sociale agricole, Bordeaux, France

⁷INSERM, U1018, Epidemiology of occupational and social determinants of health, Centre for research in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France

⁸University of Versailles St-Quentin, Paris, France

⁹Univ Paris, Villejuif, France

ABSTRACT: Retrospective assessment of pesticide exposure is complex; however, patterns of pesticide use strongly depend on farming type, which is easier to assess than pesticide exposure. Our aim was to estimate Parkinson's disease (PD) prevalence in five French districts in 2007 among affiliates of *Mutualité Sociale Agricole* (MSA) and to investigate the relation between PD prevalence and farming type. We identified PD cases from administrative files as persons who used levodopa and/or benefited from free health care for PD. Densities of 16 farming types were defined at the canton of residence level (1988 French agricultural census). We used logistic regression to study the relation between PD prevalence and density of farming types and a semi-Bayes approach to deal with correlated exposures. We identified 1,659 PD cases, yielding an age- and sex-standardized PD prevalence of 3.01/

1,000. Prevalence increased with age and was higher in men than women. We found a higher PD prevalence among affiliates living in cantons characterized by a higher density of farms specialized in fruits and permanent crops (multivariable semi-Bayes model: OR₄₊₅ vs 1+2+3 quintiles = 1.21, 95% CI = 1.08–1.36; test for trend, $P = 0.035$). In France, farms specialized in fruits and permanent crops rank first in terms of insecticide use per hectare. Our findings are consistent with studies reporting an association between PD and insecticide use and show that workers in farms specialized in fruits or permanent crops may be an occupational group at higher PD risk. © 2010 Movement Disorder Society

Key Words: agriculture; environmental exposure; Parkinson disease; prevalence; pesticides

Additional Supporting information may be found in the online version of this article.

*Correspondence to: Frédéric Moisan, INSERM Unité 708, Neuroépidémiologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bvd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France; frederic.moisan@upmc.fr

Relevant conflict of interest/financial disclosures: Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

This work was supported by *Institut national de la santé et de la recherche médicale* (Inserm), *Agence nationale de la recherche*, *Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail* (Afsset) and *France Parkinson*. Frédéric Moisan was supported by a scholarship from the *Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche*.

Received: 22 May 2010; Revised: 24 June 2010; Accepted: 5 July 2010

Published online 13 December 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.23370

The cause of Parkinson's disease (PD) is multifactorial and involves environmental risk factors and susceptibility genes.¹ Among environmental exposures, an epidemiological association between pesticides and PD has been shown;^{2,3} these findings are supported by laboratory data.⁴

Retrospective assessment of pesticide exposure is complex: workers use a large variety of products; pesticides have considerably evolved through time; several factors determine exposure level (e.g., equipment, spraying frequency/duration, quantity). These complexities may lead to measurement error, multiple correlated exposures, and missing values. Because pesticide use patterns (including products and

characteristics outlined above) strongly depend on farming type, which is considerably easier to assess than pesticide use, we hypothesized that investigating the relation between PD and farming type may help characterize the type of exposure associated with PD and identify occupational groups at higher risk.

Our objective was to investigate the relation between PD prevalence and farming type in five French districts in 2007 among affiliates to the health insurance for farmers and workers in agriculture [*Mutualité Sociale Agricole* (MSA)] using data from the French agricultural census.

Subjects and Methods

Participants

MSA is responsible for the reimbursement of health-related expenses to agricultural populations (farmers; farm workers: workers in silos, agricultural cooperatives, seed shops; professional gardeners; and employees of MSA, an insurance company, and a bank). Workers (and spouses, if unemployed) benefit from health insurance while employed and retired. In 2007, MSA covered ~4 millions of persons. This study is based on MSA affiliates ≥ 18 years who lived in 2007 in five French districts (départements; Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, and Mayenne), which cover 6.5% of France. There are marked differences in farming types, both between and within districts. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the *Pitié-Salpêtrière* University hospital.

Cases

Cases were identified through two computerized MSA databases: (i) drug claims: in France, antiparkinsonian drugs (APD) cannot be obtained without medical prescription, their delivery is registered in a drug delivery database; we identified MSA affiliates who bought any levodopa (L-dopa)-containing medication in 2007; and (ii) PD belongs to a list of 30 diseases for which free health care (FHC) is granted, usually after a neurologist confirmed the diagnosis; MSA affiliates with FHC/PD were identified.

The prevalence date was June 1, 2007. PD cases were subjects with: (i) at least one L-dopa delivery in the 6 months preceding and following the prevalence date and/or (ii) FHC/PD at the prevalence date. We performed a validation study of our case definition among all persons who bought any APD in 2007 and verified the following criteria: age ≤ 80 years; disease duration ≤ 15 years; no FHC for dementia or psychiatric disease (Supporting Information Fig. 1). All subjects with at least one delivery of L-dopa, entacapone, tolcapone, ropinirole, pramipexole, apomorphine, bromocriptine, or selegiline or with FHC/PD (using any

APD) were invited to be examined by a neurologist (unless they used small doses of dopamine agonists for restless leg syndrome (RLS); treatment was discontinued after ≤ 1 month; there was a clear history of drug-induced parkinsonism) to confirm PD using standardized criteria.⁵ Those using APDs rarely prescribed for PD (piribedil, amantadine, and anticholinergics) were first contacted by mail; they were asked why APDs were prescribed and those who answered PD/parkinsonism or did not know were invited to be examined by a neurologist if they verified the inclusion criteria. We excluded women ≤ 50 years who used small doses of bromocriptine for a short time (lactation suppression) and subjects who received anticholinergics with neuroleptics (drug-induced parkinsonism). Of 1,114 persons identified in 2007 for whom we could obtain clinical information, 320 had PD: 290 used L-dopa and/or had FHC/PD (sensitivity = 91%); of 794 persons without PD: 122 used L-dopa and/or had FHC/PD (specificity = 85%); the c -statistic was 0.88. To compute prevalence, we obtained a list of all affiliates ≥ 18 years alive at the prevalence date in the participating districts.

Characteristics of the Participants

Participants' characteristics were defined at the individual and canton (small administrative subdivision of districts) level. There were 208 cantons [median (interquartile range) area = 17,009 [12,811] km²; median number of affiliates = 904 (1,094)].

The following information was available at the individual level: birth year, sex, and district/canton of residence. For participants with FHC/PD, age at request was available; it was strongly correlated with age at onset in the validation study (Pearson correlation coefficient = 0.94).

Farming type was defined at the canton level based on the 1988 French agricultural census.⁶ Our analyses are based on the density of 16 farming types, a common definition used by European administrations⁷; it is defined based on the relative importance of the different farm's activities and reflects the ratio of each activity's standard gross margin (SGM) to the farm's total SGM. SGM characterizes economic importance and is defined as the output value from one hectare or animal minus the input costs required to produce it. Farming type density was computed by dividing the number of farms with a given type by cantons' area.

There is evidence of socioeconomic variations in PD prevalence.⁸ We used the cantons' 2007 median household income as a surrogate for socioeconomic level.⁹

Statistical Methods

We computed prevalence, overall and by sex and 10-year age groups. We estimated sex- and age-

standardized prevalence (direct standardization) based on the age/sex distribution of the 2007 French population.⁹ To assess the impact of diagnostic misclassification, we computed a corrected number of PD cases by applying sensitivity/specificity estimates of our case definition to all persons using any APD at the prevalence date¹⁰; we divided this number by the number of MSA affiliates (corrected prevalence).

We used logistic regression to model prevalence.¹¹ The relation between prevalence and farming type was first investigated using a mixed-effects model with a random intercept per canton. After adjustment for age, sex, district, and income, the residual intraclass correlation was not different from zero ($P = 0.49$); we, therefore, used fixed-effects models.

First, we built separate models for each farming type while adjusting for covariates (age, sex, district, and income); we adjusted for district to take into account differences in unmeasured confounders that may vary across districts. Densities of farming types were categorized into quintiles of their distribution among unaffected subjects; for dose-effect analyses, we used the median of categories.¹² Age was included as linear and quadratic terms. We categorized median household income into quintiles; because there was no difference in PD prevalence in the four highest quintiles, we used a dichotomous coding, comparing cantons in the lowest quintile to those in the remaining four. Interactions were tested by including multiplicative terms.

We then built a multivariable model that included all farming types and other covariates (age, sex, district, and income). Exposure variables were dichotomized by grouping the two highest quintiles versus the three lowest; trend tests were also performed. Because, this approach may be problematic for multiple correlated exposures, alternative approaches have been suggested.¹³ Semi-Bayes models offer several advantages over traditional methods, including dealing with correlated exposures and multiple testing.¹³⁻¹⁵ We implemented an intercept-only model in which all farming types are considered exchangeable, with a second-level residual variance of 0.345.¹⁶

We conducted sex-stratified analyses because PD prevalence is higher in men than women, and men are occupationally exposed to pesticides more frequently than women. Because neuroleptics can induce parkinsonism, we excluded patients who regularly used typical neuroleptics (≥ 3 deliveries between January 1, 2007, and June 1, 2007) in sensitivity analyses. Cigarette smoking is inversely associated with PD.¹⁷ Because we did not have smoking data, we used external adjustment using data from a case-control study nested within our validation study.¹⁸

Analyses were performed using SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) and Stata 10 (StataCorp LP, College

Station, TX). Significance level was considered at the two-sided 0.05 level.

Results

Among 239,576 MSA affiliates ≥ 18 years in five districts, we identified 1,659 PD cases (Table 1). Cases were older [median age = 80.6 (9.8) years] than unaffected subjects [53.5 (36.1) years; Wilcoxon rank-sum test, $P < 0.001$]. Among 955 cases with FHC/PD, median age at request was 73.4 (12.6) years, with a median disease duration at prevalence date of 5.4 (7.1) years.

Supporting Information Table 1 shows the age and sex distribution of MSA affiliates by district; Mayenne and Haute-Vienne affiliates were the oldest. Densities of 16 farming types varied significantly across districts (Supporting Information Table 2).

PD Prevalence

PD prevalence among affiliates ≥ 18 years was 6.92/1,000. The corrected prevalence using sensitivity/specificity of our case definition was 6.80/1,000. Sex- and age-standardized prevalence (reference: French population ≥ 18 years) was 3.87/1,000; assuming that there were no cases < 18 years, the overall standardized prevalence (reference: total 2007 French population) was 3.01/1,000. The marked prevalence decrease results from the older age of MSA affiliates compared with the French population (Supporting Information Table 1). Prevalence ≥ 65 years was 19.64/1,000 and 16.86/1,000 after standardization (reference: 2007 French population ≥ 65 years).

Prevalence increased with age and was higher in men than women (Table 1; Supporting Information Fig. 2). The highest prevalence was observed in Mayenne and Haute-Vienne. Prevalence was higher in cantons with the lowest income.

PD Prevalence and Farming Type

Table 2 shows analyses of the relation between PD and densities of farming type. After adjustment for age, sex, district, and income, prevalence increased with the density of farms specialized in fruits and permanent crops (FSFPC); this association was confirmed in a mixed-effects model [$OR_{5th\ vs\ 1st\ quintile} = 1.21$ (1.02-1.43); P -trend = 0.008]. The relation between PD prevalence and FSFPC density was similar across districts (P -interaction = 0.410). PD prevalence remained higher in Mayenne and Haute-Vienne after adjustment for FSFPC density (data not shown), thus suggesting that other factors explain prevalence differences across districts. PD prevalence was increased in some quintiles of other farming types (various crops and livestock combined; specialist dairying; and mixed cropping) but without significant trends.

TABLE 1. Characteristics of Parkinson's disease cases and unaffected subjects from five French districts in 2007

Characteristics	Affected subjects (N = 1,659)		Unaffected subjects (N = 237,917)		Multivariable logistic model	
	N	%	N	%	OR ^a	95% CI ^a
Sex						
Women	824	49.7	115,466	48.5	Reference	
Men	835	50.3	122,451	51.5	1.52	1.38–1.68
Age (yr)						
18–49	4	0.2	106,828	44.9	14.29 ^b	9.99–20.44
50–59	26	1.6	34,445	14.5	0.93 ^c	0.92–0.94
60–69	119	7.2	27,167	11.4		
70–79	623	37.5	38,414	16.2		
80–89	741	44.7	26,514	11.1		
≥90	146	8.8	4,549	1.9		
District						
Gironde	441	26.6	89,011	37.4	Reference	
Charente-Maritime	415	25.0	57,288	24.1	1.11	0.96–1.27
Côte-d'Or	175	10.5	27,385	11.5	1.00	0.84–1.19
Haute-Vienne	265	16.0	25,772	10.8	1.18	1.01–1.39
Mayenne	363	21.9	38,461	16.2	1.20	1.05–1.39
Median household income of the canton of residence^d						
High	1,212	73.1	191,418	80.5	Reference	
Low	447	26.9	46,499	19.5	1.16	1.04–1.31
Identification of cases						
Free healthcare for PD only	235	14.2	–	–		
Levodopa users only	704	42.4	–	–		
Free healthcare for PD and levodopa users	720	43.4	–	–		

^aOR (95% CI) from a multivariable model including sex, age (linear and quadratic terms), district and median household income.

^bOR for an increase of 5 yr in age (linear term).

^cOR for an increase of 5 yr in age squared (quadratic term).

^dHigh median household income was defined by grouping the four highest quintiles; low median household income was defined by the lowest quintile. PD, Parkinson's disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

In sex-stratified analyses, PD prevalence increased with FSFPC density in men (P -trend = 0.020), with a similar but weaker pattern among women (P -trend = 0.147); this association was not modified by sex (P -interaction = 0.256). No differences were noted between men and women for other farming types. The relation between PD prevalence and FSFPC density was not modified by age (P -interaction = 0.332). Among cases with FHC/PD (n = 995), disease duration was not associated with FSFPC density (P = 0.312).

In univariate analyses including farming types as dichotomous variables, FSFPC were the only ones associated with PD (Table 3). When all farming types were included in a multivariable fixed-effects model, FSFPC remained associated with PD. The semi-Bayes model yielded similar findings: PD prevalence was associated with FSFPC density and ORs increased with density (P -trend = 0.035). For farms specialized in market garden vegetables, prevalence decreased with increasing density (P -trend = 0.041), but the OR for the two top quintiles was not significantly <1.

Ninety-five (5.7%) cases used typical neuroleptics regularly. After excluding them, PD prevalence

remained associated with FSFPC density [semi-Bayes OR_{4+5 vs 1+2+3 quintiles} = 1.20 (1.06–1.35); P -trend = 0.046]. As part of a case-control study that included PD cases identified in the validation study (Supporting Information Fig. 1) and two controls per case matched on sex, age (± 2 years), and district (randomly selected among all MSA affiliates; participation rate = 77%), PD was inversely associated with cigarette smoking (OR = 0.60); controls who lived in cantons with high FSFPC density were less often smokers than other controls (OR = 0.87). Based on these estimates, the OR for PD associated with FSFPC unadjusted for cigarette smoking was 1.02 times higher than an externally adjusted OR.

Discussion

Crude PD prevalence among MSA affiliates ≥ 18 years was 6.92/1,000. Using direct standardization (reference: total 2007 French population), the overall sex- and age-standardized prevalence was 3.01/1,000. Prevalence was higher in men than women and increased with age and FSFPC density (20% increased prevalence for persons living in cantons with high FSFPC density).

TABLE 2. Relation between the prevalence of Parkinson's disease in 2007 and the density of farming types in five French districts

Farming types	Quintiles	Range (per 100 km ²)	No. cases	No. unaffected	OR ^a	95%CI ^a	P
Cattle—dairying-rearing, and fattening combined	1	0–0	400	69,525	Reference		
	2	0–1	241	41,610	1.02	0.87–1.21	
	3	1–2	286	42,056	1.00	0.85–1.17	
	4	2–9	352	41,470	1.04	0.88–1.22	
	5	9–58	380	43,256	0.77	0.57–1.02	0.096
Field crops—grazing livestock combined	1	0–2	214	46,979	Reference		
	2	2–4	305	47,714	1.09	0.91–1.31	
	3	4–8	396	46,266	1.10	0.91–1.33	
	4	8–16	378	49,178	1.08	0.89–1.31	
	5	16–53	366	47,780	1.04	0.85–1.27	0.656
General field cropping	1	0–0	253	47,393	Reference		
	2	0–2	367	47,213	1.03	0.87–1.21	
	3	2–8	322	47,992	0.89	0.74–1.07	
	4	9–26	342	46,803	1.02	0.84–1.24	
	5	26–106	375	48,516	1.04	0.83–1.30	0.416
Mixed cropping	1	0–1	364	47,197	Reference		
	2	1–5	377	47,485	1.02	0.88–1.19	
	3	5–18	270	47,195	1.21	1.01–1.45	
	4	19–39	291	47,941	1.18	0.95–1.47	
	5	42–133	357	48,099	1.30	1.03–1.63	0.088
Mixed livestock, mainly granivores	1	0–0	627	101,356	Reference		
	2	0–1	225	33,757	0.98	0.84–1.15	
	3	1–1	216	34,027	0.98	0.84–1.15	
	4	1–4	273	34,616	0.97	0.82–1.14	
	5	4–27	318	34,161	0.96	0.70–1.32	0.813
Mixed livestock, mainly grazing livestock	1	0–3	252	47,093	Reference		
	2	3–5	288	47,524	1.14	0.95–1.36	
	3	5–9	301	47,050	0.96	0.80–1.15	
	4	10–15	389	47,689	1.08	0.90–1.29	
	5	15–61	429	48,561	1.05	0.88–1.26	0.808
Sheep, goats, and other grazing livestock	1	0–4	259	46,944	Reference		
	2	4–8	320	47,543	1.07	0.90–1.28	
	3	8–14	264	48,172	0.95	0.79–1.14	
	4	14–34	325	45,422	1.03	0.85–1.23	
	5	34–210	491	49,836	1.09	0.86–1.39	0.545
Specialist cattle—rearing and fattening	1	0–1	315	47,446	Reference		
	2	1–4	270	47,446	0.92	0.78–1.09	
	3	4–7	261	47,573	0.87	0.74–1.04	
	4	8–39	318	44,621	0.91	0.76–1.09	
	5	40–129	495	50,831	0.92	0.73–1.16	0.796
Specialist cereals, oilseed, and protein crops	1	0–1	369	46,798	Reference		
	2	2–4	300	48,067	0.94	0.80–1.11	
	3	4–8	285	45,636	1.10	0.91–1.33	
	4	8–14	347	48,814	1.13	0.94–1.35	
	5	14–81	358	48,602	1.07	0.88–1.29	0.389
Specialist dairying	1	0–1	246	46,638	Reference		
	2	1–3	317	45,886	1.19	1.00–1.41	
	3	3–6	281	49,449	1.00	0.84–1.20	
	4	6–19	393	47,214	1.17	0.98–1.39	
	5	19–331	422	48,730	0.95	0.74–1.21	0.251
Specialist fruits and permanent crops	1	0–0	315	47,232	Reference		
	2	0–1	314	47,625	1.05	0.90–1.24	
	3	1–2	377	47,398	0.99	0.85–1.16	
	4	2–4	343	47,437	1.19	1.01–1.39	
	5	4–31	310	48,225	1.21	1.02–1.43	0.008
Specialist granivores	1	0–0	392	65,577	Reference		
	2	0–1	278	43,030	1.01	0.86–1.18	
	3	1–1	287	43,064	0.98	0.84–1.14	

(Continued)

TABLE 2.,(Continued)

Farming types	Quintiles	Range (per 100 km ²)	No. cases	No. unaffected	OR ^a	95%CI ^a	P
Specialist horticulture	4	1–2	330	43,059	1.09	0.93–1.27	0.245
	5	2–12	372	43,187	1.10	0.92–1.31	
	1	0–0	371	46,397	Reference		
	2	0–1	348	47,854	1.00	0.86–1.16	
	3	1–2	366	48,341	1.06	0.90–1.24	
Specialist market garden vegetables	3	2–3	283	47,047	1.06	0.89–1.25	0.391
	4	3–47	291	48,278	1.08	0.92–1.27	
	1	0–0	541	68,420	Reference		
	2	0–1	315	42,175	0.98	0.85–1.13	
	3	1–2	307	42,204	1.11	0.94–1.31	
Specialist vineyards	4	2–6	254	42,145	1.03	0.86–1.23	0.506
	5	6–349	242	42,973	0.97	0.83–1.15	
	1	0–0	763	87,431	Reference		
	2	0–24	201	36,136	0.90	0.71–1.16	
	3	24–76	261	37,892	1.22	0.94–1.58	
Various crops and livestock combined	4	78–203	246	36,809	1.17	0.92–1.48	0.570
	5	213–565	188	39,649	1.06	0.82–1.36	
	1	0–3	362	46,839	Reference		
	2	3–5	366	47,118	1.01	0.86–1.19	
	3	5–10	301	48,398	1.20	1.01–1.43	
	4	10–16	311	47,078	1.11	0.91–1.34	0.203
	5	16–44	319	48,484	1.17	0.97–1.41	

^aOR (95% CI) adjusted for sex, age (linear and quadratic terms), district, and median household income. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Orchards (apples, pears, cherries, apricots, plums, and peaches), citrus, kiwi, shell and berry trees, and nurseries represent the main FSFPC activities. In 1989, FSFPC were the second farming type in terms of crop protection costs per hectare, after farms specialized in horticulture/vegetables.⁷ In 1992, FSFPC (excluding nurseries and berry trees) used herbicides three times, fungicides five times, and insecticides nine times more than other farms (per hectare); they ranked first in terms of insecticide and herbicide use.¹⁹ In 1998, although FSFPC (excluding nurseries) accounted for 1% of total French agricultural area, they represented 21% of the overall insecticide market. In addition, FSFPC are characterized in France by a specific technique of insecticide/fungicide application (air-assisted spraying),²⁰ which involves a higher loss of pesticides in the environment during application than non-air-assisted spraying. Besides, product loss takes place in a confined environment caused by the trees, and operator cabs for tractors are difficult to use. Therefore, there are important differences in type and amount of pesticides used for different farming types; pesticide applicators in FSFPC are potentially more exposed to pesticides, particularly to insecticides, than persons applying pesticides to other crops. For instance, farms specialized in market garden vegetables used five times less insecticides (per hectare) than FSFPC in 1992; vineyards ranked second in terms of insecticide use (per hectare), but they used half the amount of insecticides compared with FSFPC. Because the relation

between farms specialized in market garden vegetables and PD became only apparent in the semi-Bayes multivariable model with borderline significance, we do not believe that too much emphasis should be placed on this finding.

Our finding of a higher PD prevalence in cantons with high FSFPC density is consistent with a study that reported an increased PD risk for orchards' workers²¹ and with studies reporting an association between PD and insecticides^{3,22–25} or increased levels of organochlorine insecticides in the brain²⁶ or serum²⁷ of PD patients. In addition, laboratory studies show that some insecticides are neurotoxic and may be involved in PD pathophysiology. Injection of the rotenone insecticide in rats reproduces several PD features.²⁸ In mice, dieldrin increases alpha-synuclein expression, alters dopamine metabolism, and increases markers of oxidative stress.²⁹ *In vitro* studies show that organochlorines, rotenone, and pyrethroids inhibit complex I of the mitochondrial respiratory chain.^{30,31} Thus, insecticides may lead to oxidative stress,³² proteasome dysfunction, alpha-synuclein aggregation, and cell death.³³

We used a semi-individual design and assumed that same canton residents have the same exposure. Assuming that the agricultural census is comprehensive, this approach leads to Berkson exposure measurement error.³⁴ Exposure estimates were based on a large number of farms per canton [median = 317 (386)]. In addition, cantons are small spatial units and farming type depends on macroenvironmental factors (e.g., type of soil, climate, and agronomic history)

TABLE 3. Relation between the prevalence of Parkinson's disease in 2007 and the density of farming types in five French districts: univariate and multivariable models

Farming type	Univariate models ^a		Fixed-effects multivariable model ^b		Semi-Bayes multivariable model ^c	
	OR (95% CI) ^d , 4+5 vs 1+2+3 quintiles	P ^e	OR (95% CI) ^d , 4+5 vs 1+2+3 quintiles	P ^e	OR (95% CI) ^d , 4+5 vs 1+2+3 quintiles	P ^e
Cattle-dairying, rearing, and fattening combined	0.99 (0.86–1.13)	0.096	0.98 (0.82–1.17)	0.221	0.98 (0.84–1.14)	0.170
Field crops-grazing livestock combined	0.98 (0.88–1.10)	0.656	0.92 (0.80–1.06)	0.765	0.92 (0.82–1.05)	0.740
General field cropping	1.09 (0.95–1.24)	0.416	1.06 (0.89–1.28)	0.337	1.06 (0.90–1.25)	0.282
Mixed cropping	1.08 (0.92–1.27)	0.088	1.05 (0.85–1.29)	0.556	1.05 (0.87–1.26)	0.508
Mixed livestock—mainly granivores	0.97 (0.84–1.14)	0.813	0.91 (0.77–1.07)	0.839	0.91 (0.79–1.05)	0.818
Mixed livestock—mainly grazing livestock	1.04 (0.93–1.17)	0.808	1.03 (0.88–1.21)	0.998	1.03 (0.90–1.19)	0.998
Sheep-goats and other grazing livestock	1.03 (0.89–1.20)	0.545	1.02 (0.83–1.26)	0.414	1.02 (0.85–1.23)	0.359
Specialist cattle-rearing and fattening	0.97 (0.84–1.14)	0.796	0.99 (0.80–1.21)	0.927	0.99 (0.82–1.18)	0.919
Specialist cereals—oilseed and protein crops	1.08 (0.96–1.22)	0.389	0.99 (0.84–1.16)	0.457	0.99 (0.86–1.14)	0.407
Specialist dairying	1.06 (0.93–1.20)	0.251	1.09 (0.92–1.30)	0.913	1.09 (0.93–1.27)	0.895
Specialist fruits and permanent crops	1.18 (1.06–1.32)	0.008	1.22 (1.07–1.39)	0.062	1.21 (1.08–1.36)	0.035
Specialist granivores	1.09 (0.97–1.23)	0.245	1.09 (0.95–1.24)	0.296	1.09 (0.97–1.22)	0.239
Specialist horticulture	1.04 (0.94–1.16)	0.391	1.08 (0.94–1.23)	0.171	1.08 (0.96–1.21)	0.124
Specialist market garden vegetables	0.96 (0.86–1.08)	0.506	0.89 (0.77–1.03)	0.069	0.89 (0.78–1.02)	0.041
Specialist vineyards	1.09 (0.94–1.25)	0.570	0.94 (0.78–1.12)	0.718	0.94 (0.80–1.10)	0.686
Various crops and livestock combined	1.04 (0.91–1.18)	0.203	0.93 (0.80–1.09)	0.562	0.93 (0.81–1.07)	0.512

^aLogistic regression model built for each farming type separately; adjusted for sex, age (linear and quadratic terms), district, and median household income.
^bLogistic regression model including all farming types in the same model; adjusted for sex, age (linear and quadratic terms), district, and median household income.
^cSemi-Bayes logistic regression model adjusted for sex, age (linear and quadratic terms), district, and median household income, with all farming types in the same model and assumed to be exchangeable with a prior variance of 0.345.
^dOR for the effect of the two highest quintiles of the density of farming types compared to the three lowest quintiles.
^eTest for trend across the five quintiles. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

defined at a larger scale; therefore, between-worker variance of true exposure is not likely to be large. In logistic regression, Berkson error biases exposure-effect estimates toward the null, and under these conditions (large number of measures, small variance), it has a small impact on effect estimates.³⁵ The semi-individual design does not allow controlling for within-area confounding by unmeasured factors. The number of 208 cantons reduces the importance of this issue because it is unlikely that unmeasured factors covary with exposure across the entire range of areas.³⁶ An important feature of this design, however, is that because it uses individual information for the outcome and confounders, it is closer to individual-level than to ecological studies in terms of etiologic inference.³⁷

We defined agricultural exposures using the 1988 census. We may have under- or overestimated exposure to some farming types in persons who worked before 1988. Because all analyses are age adjusted, error measurement applies similarly to cases and unaffected subjects in a given age group and leads to bias ORs toward the null. In addition, there was a strong correlation in farming types, including FSFPC, over time at the canton level. The surface of land devoted to FSFPC in the five districts has remained stable between the 1960s and today, and the association between PD and FSFPC was not modified by age, thus suggesting that the impact of age-dependent measurement error was not important.

We defined exposure based on the address of residence at the prevalence date and assumed that participants lived in the same cantons in 1988 and 2007. As part of a case-control study nested within our validation study, we collected residential history; a similar proportion of cases (78%) and controls (79%, $P = 0.614$) had the same postal code (smaller unit than cantons) in 2007 and 1988. For those who moved, the median distance between centroids of postal codes was small (16 km) and similar for cases and controls ($P = 0.752$). Therefore, exposure misclassification induced by residential mobility would bias association measures toward the null.

Strengths of our study include its population-based design and large size. We were able to use comprehensive and detailed agricultural data covering all farms in five districts, and agricultural characteristics were gathered independently of disease status.

Limitations of our study include case definition, without confirmation by a neurologist. It is, however, unlikely that diagnostic misclassification depends on farming types; therefore, bias is likely to be nondifferential and lead to ORs closer to the null. In the validation study, we found that our case definition had a fair performance; more importantly, its sensitivity/specificity did not depend on FSFPC density ($P = 0.980$). Finally, excluding patients who regularly used typical neuroleptics did not affect our findings.

Studies based on prevalent cases may suffer from prevalence-incidence bias.³⁸ There is no obvious reason that PD patients working in FSFPC would have a better disease course than other patients, and disease duration was not associated with FSFPC density.

We did not have cigarette smoking data but we adjusted for an indicator of socioeconomic level associated with cigarette smoking.³⁹ Cigarette smoking would act as a confounder if it was associated with FSFPC density. There was no strong association between these two variables in a case-control study nested within the validation study; therefore, the bias due to failure to adjust for smoking was negligible.

In conclusion, among persons working mainly in agriculture, we found a higher PD prevalence in cantons with high FSFPC density; this finding is consistent with reports of an association between PD and insecticides. We cannot rule out that PD may be associated with other farming types that our study did not identify due to variable power or measurement error for different farming types. Our findings suggest that using farming type as a surrogate for pesticide exposure or agricultural environment is feasible and provides interesting information and that further studies should be conducted among FSFPC workers to study in greater detail this relation and identify ways to reduce pesticide exposure. ■

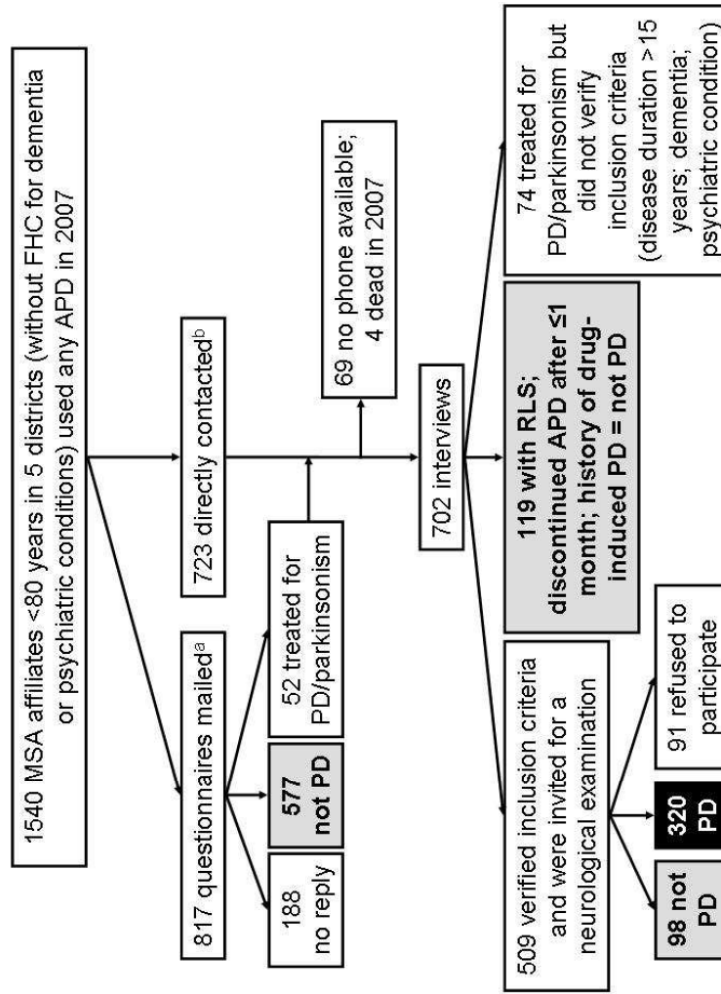
Acknowledgments: The authors thank Drs Basile Chaix and Chantal Guihenneuc-Jouyau for helpful statistical advice, the MSA physicians and personnel at each site (Drs Jacques Aïmedieu, Daniel Albert, Catherine Bolu, Christophe Fuzeau, Virginie Gaussières, Maryline Grandjean, Jean Houssinot, Marine Jeantet, Bernard Ladépeche, Didier Menu, Omar Tarsissi, Joël Gourgues, Sandrine Nogues, Emilie Richard, and Pierre Vannier), the study interviewers (Véronique Dumay, Viviane Palteau, Frédérique Pellerin, Estelle Seguin, and Sophie Sinibaldi), the study neurologists (Irina Balaboi, Isabelle Benatru, Julien Dumurgier, Elsa Krim, and Danièle Ranoux), and Aïcha Soumaré for her help in coordinating the study.

References

- Warner TT, Schapira AHV. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53:S16-S23.
- Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull* 2006;79:219-231.
- Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton I, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease—is there a link? *Environ Health Perspect* 2006;114:156-164.
- Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:322-329.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52:1214-1220.
- Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. Enquêtes—Recensement agricole—Pourquoi un recensement? 2009. Available at: <http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/recensement-agricole/article/pourquoi-un-recensement>. Accessed February 8, 2010.
- FADN (The Farm Accountancy Data Network). 2009. Available at: http://ec.europa.eu/agriculture/frica/index_en.cfm. Accessed February 8, 2010.
- Lix LM, Hobson DE, Azimae M, et al. Socioeconomic variations in the prevalence and incidence of Parkinson's disease: a population-based analysis. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:335-340.
- NISES (National Institute for Statistics and Economic Studies). 2007. Available at: <http://www.insee.fr>. Accessed February 8, 2010.
- Couris CM, Colin C, Rabilloud M, Schott AM, Ecochard R. Method of correction to assess the number of hospitalized incident breast cancer cases based on claims databases. *J Clin Epidemiol* 2002;55:386-391.
- Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol* 1997;26:220-223.
- Greenland S. Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology* 1995;6:450-454.
- 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.
- Thomas DC. The problem of multiple inference in identifying point-source environmental hazards. *Environ Health Perspect* 1985;62:407-414.
- Greenland S. Hierarchical regression for epidemiologic analyses of multiple exposures. *Environ Health Perspect* 1994;102(suppl 8):33-39.
- De Roos AJ, Poole C, Teschke K, Olshan AF. An application of hierarchical regression in the investigation of multiple paternal occupational exposures and neuroblastoma in offspring. *Am J Ind Med* 2001;39:477-486.
- Bronstein J, Carvey P, Chen H, et al. 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.
- Greenland S. Bias analysis. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern epidemiology*, Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p 345-380.
- ECPA (European Crop Protection Association). Agriculture and Environment: consumption of pesticides. 2009. Available at: http://nuu.epp.eurostat.ec.europa.eu/nuu/show.do?dataset=env_ag_pest&clang=en. Accessed February 8, 2010.
- French National Institute for Agricultural Research. Pesticides, agriculture et environnement: rapport d'expertise [in French]. 2005. Available at: http://www.inra.fr/_institut/expertise/expertises_realisees/pesticides_rapport_d_expertise. Accessed February 8, 2010.
- 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.
- 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.
- Kamel F, Tanner C, Umbach D, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007;165:364-374.
- Hancock D, Martin E, Mayhew G, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008;8:6.
- Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2009;66:494-504.
- 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.
- Waller LA, Gorway CA. Analyzing public health data. Applied spatial statistics for public health data. New York: Wiley-Interscience; 2004. p 7-37.
- Sherer TB, Kim JH, Betarbet R, Greenamyre JT. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp Neurol* 2003;179:9-16.
- Hatcher JM, Richardson JR, Guillot TS, et al. Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol* 2007;204:619-630.
- Schuh RA, Kristian T, Gupta RK, Flaws JA, Fiskum G. Methoxychlor inhibits brain mitochondrial respiration and increases hydrogen peroxide production and CREB phosphorylation. *Toxicol Sci* 2005;88:495-504.

31. Gassner B, Wuthrich A, Scholtysik G, Solioz M. The pyrethroids permethrin and cyhalothrin are potent inhibitors of the mitochondrial complex I. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:855-860.
32. Drechsel DA, Patel M. Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2008;44:1873-1886.
33. Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* 2005;26:701-719.
34. Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med* 1998;55:651-656.
35. Kim HM, Yasui Y, Burstyn I. Attenuation in risk estimates in logistic and Cox proportional-hazards models due to group-based exposure assessment strategy. *Ann Occup Hyg* 2006;50:623-635.
36. Navidi W, Thomas D, Stram D, Peters J. Design and analysis of multilevel analytic studies with applications to a study of air pollution. *Environ Health Perspect* 1994;102:25-32.
37. Kunzli N, Tager IB. The semi-individual study in air pollution epidemiology: a valid design as compared to ecologic studies. *Environ Health Perspect* 1997;105:1078-1083.
38. Ellenberg JH. Differential postmorbidity mortality in observational studies of risk factors for neurologic disorders. *Neuroepidemiology* 1994;13:187-194.
39. Diez Roux AV, Merkin SS, Hannan P, Jacobs DR, Kiefe CL. Area characteristics, individual-level socioeconomic indicators, and smoking in young adults: the coronary artery disease risk development in young adults study. *Am J Epidemiol* 2003;157:315-326.

SUPPLEMENTAL FIGURE 1. *Flow-chart for the validation study*



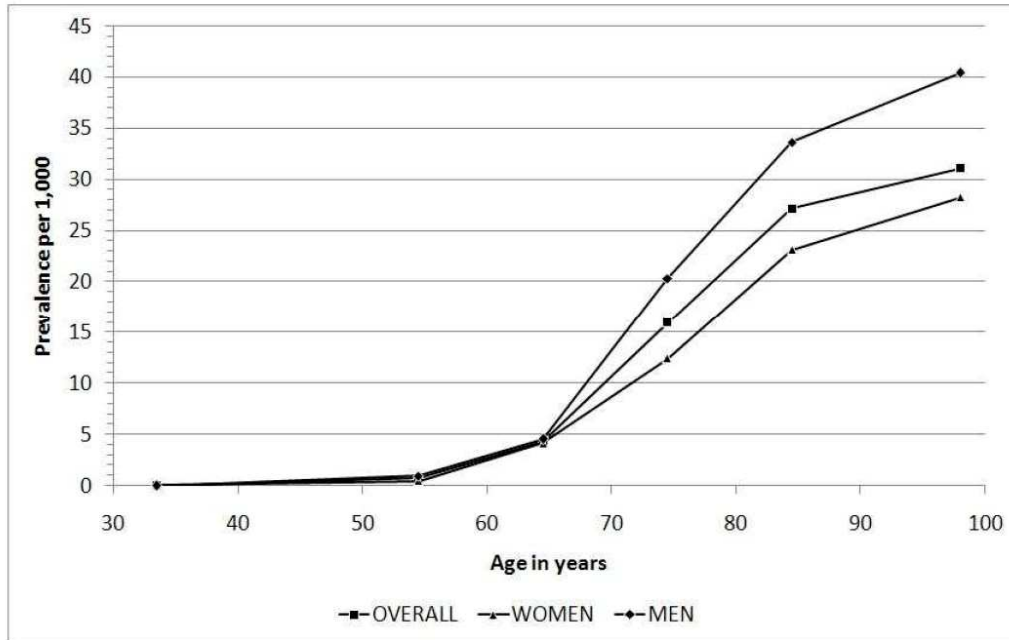
The shaded boxes correspond to 794 (577+119+98) subjects who were considered not to have PD. The dark box includes 320 subjects who were considered to have PD after examination by the study neurologists. Therefore, our validation study included 794 subjects without PD and 320 subjects with PD.

APD, antiparkinsonian drug; RLS, restless legs syndrome.

^a Includes subjects with at least one prescription of pramipexole, amantadine, or anticholinergics in 2007 but who did not use other antiparkinsonian drugs.

^b Includes 374 subjects with FHC for PD (<15 years of disease duration) who used any antiparkinsonian drug and 349 subjects with at least one delivery of levodopa, entacapone, tolcapone, ropinirole, pramipexole, apomorphine, bromocriptine, or selegiline in 2007.

SUPPLEMENTAL FIGURE 2. *Prevalence of Parkinson's disease by age and gender*



SUPPLEMENTAL TABLE 1. Age and sex distribution of MSA affiliates in five French districts compared to the French general population (2007)

Characteristics	Charente-			Haute-			French general		
	Maritime	Côte-d'Or	Gironde	Vienne	Mayenne	Five districts	population ≥18 years	No.=49 350 296	P ^b
Male sex (%)	49.7	55.9	50.7	51.9	52.3	<0.001 ^c	51.5	47.6	<0.001 ^c
18 to 49 years (%)	43.7	43.0	52.4	35.7	34.9		44.6	55.4	
50 to 59 years (%)	14.5	14.7	14.5	13.7	14.1		14.4	17.3	
60 to 69 years (%)	11.6	11.8	9.9	11.8	14.1		11.4	11.5	
70 to 79 years (%)	16.6	17.0	12.6	20.0	21.5		16.3	9.7	
80 to 89 years (%)	11.7	11.6	9.0	16.1	13.1		11.4	5.2	
≥ 90 years (%)	1.9	1.9	1.6	2.7	2.3	<0.001 ^c	1.9	0.9	<0.001 ^c
Median age (IQ range)	54.4 (37.0)	54.8 (35.8)	48.5 (33.9)	60.3 (35.2)	60.6 (32.9)	<0.001 ^d	53.8 (36.2)	46.0 (28.0)	<0.001 ^e

^a P-value for the comparison across the five districts.

^b P-value for the comparison between the MSA population in the five districts and the French general population.

^c Chi-square test.

^d Kruskal-Wallis test.

^e Wilcoxon rank-sum test.

IQ, interquartile.

SUPPLEMENTAL TABLE 2. Densities of the different farming types in 208 cantons from five French districts in 2007

Farming types	No. of farms	% of cantons ^b	Median density ^a (IQ range) in cantons with the farming type						P ^c
			Overall	Charente-Maritime	Côte-d'Or	Gironde	Haute-Vienne	Mayenne	
Cattle-dairying rearing and fattening combined	2 063	68.8	3 (9)	1 (4)	2 (4)	1 (2)	4 (5)	25 (17)	<0.001
Field crops-grazing livestock combined	4 088	88.9	8 (14)	14 (23)	11 (16)	2 (6)	5 (4)	13 (16)	<0.001
General field cropping	5 261	83.7	9 (26)	33 (32)	14 (24)	3 (5)	1 (1)	6 (12)	<0.001
Mixed cropping	6 319	90.4	6 (24)	37 (65)	2 (5)	17 (23)	2 (2)	2 (3)	<0.001
Mixed livestock mainly granivores	751	54.3	1 (4)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (1)	10 (8)	<0.001
Mixed livestock mainly grazing livestock	3 112	89.9	8 (11)	7 (7)	2 (5)	5 (10)	17 (9)	15 (7)	<0.001
Sheep goats and other grazing livestock	8 346	94.2	13 (32)	8 (8)	4 (6)	10 (10)	72 (38)	44 (21)	<0.001
Specialist cattle-rearing and fattening	8 192	88.9	8 (43)	4 (3)	2 (18)	5 (6)	66 (39)	46 (33)	<0.001
Specialist cereals oilseed and protein crops	2 790	88.5	6 (10)	12 (11)	9 (8)	5 (7)	1 (2)	5 (8)	<0.001
Specialist dairying	9 068	86.5	5 (15)	4 (6)	2 (2)	4 (5)	9 (12)	127 (67)	<0.001
Specialist fruits and permanent crops	695	70.7	2 (3)	3 (4)	2 (3)	2 (6)	1 (1)	1 (1)	<0.001
Specialist granivores	506	64.4	1 (2)	2 (2)	1 (0)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	<0.001
Specialist horticulture	455	73.1	1 (3)	2 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	<0.001
Specialist market garden vegetables	965	65.4	3 (6)	4 (8)	3 (13)	3 (5)	1 (6)	1 (1)	<0.001
Specialist vineyards	15 080	50.5	48 (138)	27 (44)	97 (148)	121 (285)	2 (0)	-- ^d	<0.001
Various crops and livestock combined	2 555	97.6	6 (10)	13 (8)	2 (3)	9 (13)	3 (4)	4 (2)	<0.001

^a Number of farms per 100 km².

^b Proportion of the 208 cantons in which the corresponding farming type was present. The number of cantons per *département* was: *Charente-Maritime*, n=47; *Côte-d'Or*, n=41; *Gironde*, n=55; *Haute-Vienne*, n=33; *Mayenne*, n=32.

^c Kruskal-Wallis test.

^d Farming type not present.

IQ, interquartile.

RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est l'une des principales pathologies neurodégénératives, mais il existe peu de données françaises sur sa fréquence. Des études antérieures suggèrent que l'exposition aux pesticides est un facteur de risque de maladie de Parkinson ; la population agricole représente donc une population particulièrement intéressante. Nous avons étudié l'intérêt d'une méthode utilisant les remboursements de médicaments antiparkinsoniens pour identifier les patients parkinsoniens parmi les affiliés de la Mutualité Sociale Agricole dans cinq départements en 2007 en développant, à partir de 1 114 consommateurs de médicaments antiparkinsoniens, un modèle prédictif dont nous avons estimé les performances (sensibilité = 92,5 %, spécificité = 86,4 %, statistique $c = 0,953$ %). A partir de ce modèle, nous estimons que la prévalence de la maladie de Parkinson dans les cinq départements est de 6,20 ‰ après 18 ans et de 2,76 ‰ après standardisation sur l'âge et le sexe (population française de 2007 comme référence). La prévalence est 1,3 fois plus élevée dans les cantons où la densité en exploitations spécialisées en vergers et autres cultures permanentes est la plus élevée ; ce type d'exploitation est caractérisé par une utilisation intensive de pesticides, notamment d'insecticides. Des informations détaillées sur l'utilisation professionnelle de pesticides ont été recueillies dans une étude cas-témoins (331 cas, 660 témoins). Nous observons une association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation intensive (nombre élevé d'applications par an) de fongicides et d'insecticides. Parmi les différents types d'exploitations, une association avec la maladie de Parkinson est uniquement retrouvée pour l'utilisation de pesticides dans les exploitations viticoles. Enfin, l'association avec l'exposition professionnelle aux pesticides semble plus marquée pour la présentation clinique de la maladie caractérisée par la présence d'un tremblement de repos.

Mots-clés : épidémiologie, maladie de Parkinson, pesticides, agriculture, modèles prédictifs, étude cas-témoins, environnement.

ABSTRACT

Parkinson's disease is one the main neurodegenerative diseases, but there are little French data on its frequency. Previous studies suggest that pesticide exposure is a risk factor for Parkinson's disease; the agricultural population is therefore particularly interesting. We studied the value of a method using antiparkinsonian drugs claims to identify Parkinson's disease patients among members of the *Mutuality Sociale Agricole* in five districts in 2007 by developing, based on 1,114 antiparkinsonian drugs users, a predictive model and estimating its performances (sensitivity = 92.5%, specificity = 86.4%, c -statistic = 0.953). Based on this model, we estimate that the prevalence of Parkinson's disease in the five districts is of 6.20 ‰ after 18 years and 2.76 ‰ after standardization on the age- and sex-distribution of the 2007 French population. The prevalence is 1.3 times higher in cantons where the density of farms specialized in orchards and other permanent crops is highest; this activity is characterized by intensive use of pesticides, especially insecticides. Detailed information on professional use of pesticides were collected in a case-control study (331 cases, 660 controls). We observed an association between Parkinson's disease and intensive use (high number of applications per year) of fungicides and insecticides. Among different types of farms, an association with Parkinson's disease is only found for pesticide use in vineyards. Finally, the association with occupational exposure to pesticides seems more pronounced for the clinical presentation of the disease characterized by the presence of resting tremor.

Keywords : epidemiology, Parkinson's disease, pesticides, agriculture, prediction model, case-control study, environment.