



HAL
open science

Relation entre les caractéristiques agricoles et deux maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique

Sofiane Kab

► **To cite this version:**

Sofiane Kab. Relation entre les caractéristiques agricoles et deux maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS089 . tel-01780848

HAL Id: tel-01780848

<https://theses.hal.science/tel-01780848>

Submitted on 28 Apr 2018

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.

NNT : 2017SACLS089

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 570
EDSP Santé publique

Spécialité de doctorat : Santé publique - épidémiologie

Par

Sofiane KAB

**Relation entre les caractéristiques agricoles et deux maladies neurodégénératives,
la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique**

Thèse présentée et soutenue à : Villejuif, le 27 avril 2017

Composition du Jury :

Monsieur Olivier GRIMAUD	Professeur EHESP Ecole des hautes études en santé publique	Rapporteur
Monsieur Marc WEISSKOPF	Professeur des Universités Harvard school of public health	Rapporteur
Monsieur Emmanuel BROUSSOLLE	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier Université de Lyon - Hôpital Pierre Wertheimer	Examineur
Monsieur Pascal GUENEL	Directeur de recherche INSERM U1018	Président
Madame Joëlle LE MOAL	Chargée de projet et d'expertise scientifique Santé publique France	Examineur
Monsieur Alexis ELBAZ	Directeur de recherche INSERM U1018	Directeur de thèse
Monsieur Frédéric MOISAN	Chargé de projet et d'expertise scientifique Santé publique France	Co-directeur de thèse

Titre : Relation entre les caractéristiques agricoles et deux maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique

Mots clés : Epidémiologie, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, pesticides, agriculture, bases de données administratives.

Résumé : Le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides dans la maladie de Parkinson (MP) est documenté, mais aucune étude n'a évalué l'excès de risque de MP parmi la population agricole française. De plus, peu d'études ont porté sur l'exposition non-professionnelle. A partir des bases de données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNNIRAM), nous avons identifié l'ensemble des cas incidents de MP en France métropolitaine (2010-2012). Nous avons comparé l'incidence et la prévalence de la MP parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole à celles des affiliés des autres régimes de l'assurance maladie et observé une augmentation de fréquence de MP parmi les affiliés à la MSA, notamment les exploitants agricoles. Parmi la population française métropolitaine, l'incidence de la MP augmentait avec la proportion de terres consacrées à l'agriculture dans les cantons. L'association la plus forte a été observée pour les cantons fortement viticoles.

Cette association a été confirmée chez les non-agriculteurs affiliés au Régime général de l'assurance maladie. L'association avec la viticulture pourrait s'expliquer par une utilisation importante de pesticides responsable d'une exposition environnementale à proximité des exploitations. Si cette association est confirmée, la fraction de MP attribuable aux pesticides serait plus importante que si seule l'exposition professionnelle était impliquée. La sclérose latérale amyotrophique ou maladie du motoneurone (MMN) est une maladie rare et il existe peu de données sur son incidence en France. Nous avons développé un algorithme permettant d'identifier les cas de MMN à partir du SNIIRAM, estimé son incidence (2010-2014) et étudié sa relation avec les caractéristiques agricoles. Il existait une augmentation modérée de l'incidence parmi les exploitants agricoles de la MSA ; en revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association avec les caractéristiques agricoles dans la population générale.

Title: Relation between agricultural characteristics and two neurodegenerative diseases, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis

Keywords: Epidemiology, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, pesticides, agriculture, administrative databases.

Abstract: The role of occupational exposure to pesticides in Parkinson's disease (PD) is recognized, but no studies have evaluated the excess risk of PD among the French agricultural population. In addition, few studies have examined non-occupational exposure. We used databases from the national health insurance information system (SNNIRAM) to identify incident PD cases in metropolitan France (2010-2012). We compared the incidence and prevalence of PD among affiliates of the *Mutualité agricole agricole* with those among affiliates of the other health insurance schemes and observed an increased frequency of PD among MSA affiliates, farmers in particular. In the French general population, the incidence of PD increased with the proportion of land devoted to agriculture in the cantons. occupational exposure was involved. The strongest association was observed for cantons with a high proportion of land devoted to vineyards.

This association was confirmed in non-farmers affiliated to the General health insurance scheme. The association with vineyards may be explained by an important use of pesticides leading to environmental exposure near farms. If this association is confirmed, the fraction of PD attributable to pesticides would be greater than if only occupational exposure was involved. Amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease (MMD) is a rare disease and there are few data on its incidence in France. We have developed an algorithm to identify cases of MMD in the SNIIRAM which allowed us to estimate the incidence of this disease in France (2010-2014) and to study its relationship with agricultural characteristics. There was a modest incidence increase in MSA farmers; we did not find any association with agricultural characteristics in the general population.

UNITES D'ACCUEIL

- Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), INSERM-U1018, équipe « Epidémiologie du vieillissement et des maladies liées à l'âge », Hôpital Paul Brousse, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, Villejuif, France.
- Santé publique France, Direction santé travail, 12, rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice, France.

FINANCEMENT

Cette thèse a été financée par une action pilotée par le Ministère chargé de l'agriculture, avec l'appui financier de l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques, par les crédits issus de la redevance pour pollutions diffuses attribués au financement du plan Ecophyto.

REMERCIEMENTS

Cette thèse est l'aboutissement d'un peu plus de trois années de travail, durant cette période j'ai pu compter sur le soutien de beaucoup de personnes que je voudrais remercier.

Premièrement, je tiens à remercier mon directeur et mon co-directeur de thèse, Alexis Elbaz et Frédéric Moisan qui ont dirigé ce travail. Je les remercie de m'avoir formé et du soutien et de la confiance dont ils m'ont honoré. Je les remercie pour leurs enseignements riches et divers, de leur disponibilité et de leur aide face aux difficultés. Je les remercie également pour la patience et bienveillance dont ils ont fait preuve tout au long de ces dernières années.

Je remercie également les membres de ma famille et ami(e)s pour leur présence et soutien inlassable tout au long de cette thèse et dans ma vie en général. Je remercie mes parents Salem et Zahra, mes grands-parents, mon frère Larbi, ma sœur Célia, ma fiancée Leila et ma belle-sœur Lynda. Je salue également le groupe des Anciens et des Pharmaciens, je remercie Sofiane, Idir, Mohand², Ghiles et Kamel.

Je remercie Madame Catherine Buisson, directrice de la Direction santé travail de Santé publique France, et Pascal Empereur-Bissonnet, directeur adjoint, de m'avoir accueilli au sein de leur direction. Je remercie également Mme Laurence Chérié-Challine responsable de l'unité pathologie de m'avoir accueilli au sein de son unité. Je les remercie pour la qualité de leur accueil et leur disponibilité malgré leurs emplois du temps très chargés. Je remercie Mr François Bourdillon, directeur général de Santé publique France de m'avoir accueilli au sein de son agence.

Je remercie Mme Archana Singh-Manoux, directrice de l'équipe Inserm « Epidémiologie du vieillissement et des maladies liées à l'âge » de m'avoir accueilli au sein de son équipe, de m'avoir fait profiter de son expérience par ses conseils et remarques pertinentes. Je remercie Mr Bruno Falissard, directeur de l'unité 1018 de l'Inserm, pour son accueil dans l'unité.

Je remercie Mr Pascal Guenel (président), Mr Olivier Grimaud et Mr Marc Weisskopf (rapporteurs), Mme Joëlle Le Moal et Mr Emmanuel Broussolle (examineurs) d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je suis honoré de voir mon travail évalué par des scientifiques de leur envergure.

Je remercie le Ministère chargé de l'agriculture et du développement durable et l'Office national de l'eau et des milieux aquatiques de m'avoir financé via le « Plan Ecophyto ». Merci à Mr Olivier Briand pour son aide.

Je remercie l'ensemble des membres du «Programme de surveillance des maladies neurodégénératives » de Santé publique France au sein duquel s'articule mon projet de thèse. Je remercie Marjorie Boussac, Cécile Quintin et Elodie Moutengou pour leur aide précieuse concernant les BDMA. Je remercie l'ensemble des membres et ex-membres de la Direction santé travail. Je remercie Yohan Spinosi, Laura Chaperon et Delphine Jezewski-Serra pour leur aide sur le recensement agricole. Merci à Dominique Renwick pour sa gestion irréprochable. Il serait trop long de citer ici toutes les personnes que j'ai croisées et avec qui j'ai eu le plaisir de partager des bons moments, des repas, ou des sorties après le travail. Je remercie particulièrement Guilhem, Noémie, Pauline, Kathleen, Tim, Lisa, Nicolas, Vladimir, Madeline, Sabira, Eléonore, Justine, Virginie, Imane, Annabelle G, Annabelle L, Julie C, Julie P, Dorothée, Emilie, Yannick, Julien, Yuriko, Nadine et Laetitia. Une mention spéciale à Bob, qui illumine notre couloir et nous accompagne au grès des saisons et j'en profite pour saluer au passage le comité des traditions et son président Jean-Luc.

Je n'oublie pas la bonne humeur légendaire des membres ou ex-membres du CESP de Villejuif avec lesquels j'ai eu l'occasion de partager de très bons moments. Ici aussi je ne peux malheureusement pas citer tout le monde. Une dédicace spéciale à Aline Dugravot pour ses conseils en statistiques. Je remercie Herman Nabi qui m'a encadré lors de mon stage de Master 2 et grâce à qui j'ai fait mes premiers pas dans le monde de la santé publique. Je remercie Corinne Pinguet pour sa disponibilité et son aide précieuse dans la gestion administrative. Je remercie Nasser, Emmanuel, Richard avec lesquels j'ai partagé mon bureau. Enfin je remercie Fanny, Marine, Aurore, Antouria, Séverine, Marianne, Jessica, Jennifer, Tesnime, Sacha, Lucile, Pascaline, Panayotis, Thomas, Marie, Elena, Ines, Kévin et le grand Baronnet. Merci aussi à Mme Anne-Marie Marty pour son soutien et son sens de l'organisation. Merci à Frédéric Robergeau sans lequel la visio-conférence n'aurait pas pu avoir lieu.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'ED 570, je tiens à rendre hommage à ce haut lieu de la santé publique pour son haut niveau de formation et de suivi des doctorants et pour l'implication de son équipe, particulièrement son directeur Jean Bouyer. Je tiens également à remercier Audrey Bourgeois pour son efficacité et sa gentillesse. Je remercie également Mme Nadia Iafrate de l'Université Paris-Saclay pour son aide précieuse.

Je voudrais conclure en saluant les personnels de la cantine de l'hôpital de Saint-Maurice et du CNRS de Villejuif, particulièrement Katy et Malika.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE	13
LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS	15
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES FIGURES	19
1. INTRODUCTION	21
<i>1.1. La maladie de Parkinson</i>	23
1.1.1. Caractéristiques cliniques	23
1.1.2. Epidémiologie descriptive	24
1.1.3. Epidémiologie étiologique.....	25
1.1.3.1. Habitat rural ou métier d’agriculteur	26
1.1.3.2. Exposition professionnelle aux pesticides	26
1.1.3.3. Exposition non professionnelle aux pesticides	31
1.1.3.4. Tabac	33
1.1.3.5. Autres facteurs environnementaux	35
<i>1.2. Sclérose latérale amyotrophique et maladie du motoneurone</i>	37
1.2.1. Caractéristiques cliniques	37
1.2.2. Epidémiologie descriptive	38
1.2.3. Epidémiologie étiologique.....	39
1.2.3.1. Habitat rural et métier d’agriculteur	39
1.2.3.2. Expositions aux pesticides.....	40
1.2.3.3. Tabac	43
1.2.3.4. Autres facteurs environnementaux	43
<i>1.3. Evaluation de l’exposition aux pesticides</i>	46
1.3.1. Classification des pesticides	46
1.3.2. Utilisation des pesticides en France.....	47
1.3.3. Déterminants de l’exposition professionnelle aux pesticides	48
1.3.4. Exposition non-professionnelle aux pesticides.....	49
1.3.5. Méthodes d’évaluation de l’exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques	50
2. OBJECTIFS	53

3. MATERIEL ET METHODES	57
3.1. <i>Système national inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM)</i>	59
3.1.1. Présentation générale	59
3.1.2. Datamart des consommations inter-régimes (DCIR).....	59
3.1.3. Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).....	60
3.1.4. Accès au SNIIRAM.....	61
3.2. <i>Données de population</i>	61
3.2.1. Estimation de la population française.....	62
3.2.2. Estimation de la population par régime d'assurance maladie (RG et MSA).....	63
3.2.3. Estimation de la population cantonale à partir des données de remboursements de prestations	63
3.3. <i>Identification des patients atteints de maladie de Parkinson</i>	67
3.4. <i>Données agricoles</i>	68
3.4.1. Recensement agricole	68
3.4.2. Définition de l'importance de l'agriculture	68
3.4.3. Définition des caractéristiques agricoles	70
3.4.4. Définition de groupes ou clusters de cantons	73
3.4.5. Définition des types d'exploitations	77
3.5. <i>Tabagisme</i>	81
3.5.1. Baromètres santé.....	81
3.5.2. Estimation des taux standardisés de fumeurs dans les cantons.....	82
3.6. <i>Indice de désavantage social</i>	84
3.7. <i>Densité de neurologues</i>	85
3.8. <i>Logiciels</i>	86
4. DEVELOPPEMENT D'UN ALGORITHME D'IDENTIFICATION DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DU MOTONEURONE A PARTIR DU SNIIRAM.....	87
4.1. <i>Introduction</i>	89
4.2. <i>Méthodes</i>	90
4.2.1. Identification des sources de données du SNIIRAM.....	90
4.2.1.1. DCIR – Médicament traceur.....	90

4.2.1.2.	DCIR – ALD	90
4.2.1.3.	PMSI.....	91
4.2.1.4.	Statut vital.....	91
4.2.1.5.	Caractéristiques socio-démographiques	91
4.2.2.	Définition des cas incidents de maladie du motoneurone.....	91
4.2.3.	Mortalité par maladie du motoneurone en 2012 à partir du SNIIRAM.....	92
4.2.4.	Calcul de l'incidence	92
4.2.5.	Validation externe des résultats	93
4.2.5.1.	Comparaison des taux de mortalité d'après le SNIIRAM et CépiDC	93
4.2.5.2.	Comparaison des taux d'incidence d'après le SNIIRAM et le registre du Limousin.....	93
4.2.5.3.	Comparaison des taux d'incidence d'après le SNIIRAM et les données internationales	94
4.3.	<i>Résultats</i>	95
4.4.	<i>Discussion</i>	103
5.	FREQUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON ET DE LA MALADIE DU MOTONEURONE EN FONCTION DU REGIME D’AFFILIATION (MSA vs NON-MSA).....	107
5.1.	<i>Introduction</i>	109
5.2.	<i>Méthodes</i>	110
5.2.1.	Mutualité sociale agricole.....	110
5.2.2.	Identification des cas et estimation des populations à risque	110
5.2.3.	Analyses statistiques	110
5.3.	<i>Résultats</i>	113
5.4.	<i>Discussion</i>	123
6.	ETUDE DE LA RELATION ENTRE LES CARACTERISTIQUES AGRICOLES ET L’INCIDENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE METROPOLITAINE.....	127
6.1.	<i>Introduction</i>	129
6.2.	<i>Méthodes</i>	130
6.2.1.	Identification des cas de MP et estimation de la population à risque	130
6.2.2.	Taux standardisés d'incidence	130
6.2.3.	Caractéristiques agricoles	130

6.2.4.	Covariables	131
6.2.5.	Analyses statistiques	131
6.3.	<i>Association avec l'incidence (2010-12)</i>	134
6.3.1.	Identification des cas et distribution spatiale.....	134
6.3.2.	Association avec l'importance de l'agriculture	137
6.3.3.	Association avec les caractéristiques agricoles	138
6.4.	<i>Discussion</i>	150
7.	ETUDE DE LA RELATION ENTRE LES CARACTERISTIQUES AGRICOLES ET L'INCIDENCE ET LA MORTALITE DE LA MALADIE DU MOTONEURONE EN FRANCE METROPOLITAINE .	155
7.1.	<i>Introduction</i>	157
7.2.	<i>Méthodes</i>	158
7.2.1.	Identification des cas incidents de maladie du motoneurone.....	158
7.2.2.	Identification des décès ayant pour cause principale ou associée la maladie du motoneurone	158
7.2.3.	Calcul des ratios standardisés d'incidence et de mortalité.....	158
7.2.4.	Caractéristiques agricoles	158
7.2.5.	Covariables	159
7.2.6.	Analyses statistiques	159
7.3.	<i>Résultats</i>	160
7.4.	<i>Discussion</i>	166
8.	SYNTHESE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION	169
8.1.	<i>Synthèse des principaux résultats</i>	171
8.2.	<i>Perspectives</i>	173
8.3.	<i>Conclusion</i>	174
	REFERENCES	175

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Articles originaux en rapport avec la thèse

- Articles publiés

Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, Elbaz A. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. Eur J Epidemiol. 2017. DOI 10.1007/s10654-017-0229-z.

Kab S, Moisan F, Preux PM, Marin B, Elbaz A. Nationwide incidence of motor neuron disease using the French health insurance information system database. ALS and Frontotemporal Degeneration. DOI 10.1080/21678421.2017.1306566.

- Article en révision

Kab S, Moisan F, Elbaz A. Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study.

- Article en préparation

Kab S, Moisan F, Elbaz A. Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study.

Autres articles

Elbaz A, Kab S, Moisan F. Risque professionnel des pathologies neurodégénératives. Concours médical. 2015;75(5):402-404.

Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris). 2016;172(1):14-26.

Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, Carcaillon L, Nicolau J, Duport N, Singh-Manoux A, Boussac-Zarebska M, Elbaz A. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(9):952-7.

Kravietz A, Kab S, Wald L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, Elbaz A. Association of UV radiation with Parkinson disease incidence: A nationwide French ecologic study. Environ Res. 2017(1);154:50-56.

Communications

Communication affichée

Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, Elbaz. Types of farming and prevalence and incidence of Parkinson's disease: French nationwide study - 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders – Berlin, June 20, 2016.

Communication orale

Kab S, Moisan F, Elbaz A. L'incidence de la maladie de Parkinson est-elle plus élevée chez les agriculteurs en France ? - VIIème Congrès International d'Epidémiologie, ADEL-EPITER – Rennes, 7-9 septembre 2016.

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS

2,4-D	Acide (dichloro-2,4 phénoxy) acétique
Aasqa	Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air
AHS	<i>Agricultural Health Study</i>
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Atrophie musculaire progressive
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
BYM	Besag–York–Mollie
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CFES	Comité français d'éducation pour la santé
CIM	Classification internationale des maladies
CIP	Code identifiant de présentation
CMU-C	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
DA	Diagnostic associé
DAD	Diagnostic associé documentaire
DAS	Diagnostic associé significatif
DCIR	Datamart des consommations inter-régimes
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DOM	Département d'outre-mer
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
EFSA	Agence européenne de sécurité des aliments
EGB	Echantillon général des bénéficiaires
ENMG	Electroneuromyographie
ENO	Echelle de Newcastle-Ottawa
EPI	Équipement de protection individuel
FDR	False discovery rate
FINESS	Fichier national des établissements sanitaires et sociaux
HAD	Hospitalisation à domicile
IC	Intervalle de confiance
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INVS	Institut de veille sanitaire
MBS	Marge brute standard
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
MMN	Maladies du motoneurone
MP	Maladie de Parkinson
MPP+	1-méthyle-4-phénylpyridinium
MPTP	1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine
MSA	Mutualité sociale agricole
NE	Nord-est
NIRPP ou NIR	Numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques

NO	Nord-ouest
NP	Niveau de preuve
OR	Odds ratio
ORP	Observatoire des résidus de pesticides
OTEX	Orientation technico-économique des exploitations agricoles
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
Q	Quartile
RA	Recensement agricole
RG	Régime général
RM	Rapport de mortalité
RNIAM	Répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie
RP	Rapport de prévalence
RR	Risque relatif
RSA	Résumé de sortie anonymisé
RSI	Régime social des indépendants
RUM	Résumé d'unité médicale
SAU	Surface agricole utilisée
SE	Sud-est
SIG	Système d'information géographique
SIR	Ratio standardisé d'incidence
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SLP	Sclérose latérale primaire
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
SO	Sud-ouest
SPR	Ratio standardisé de prévalence
SSR	Soins de suite ou de réadaptation
UV	Rayons ultraviolets

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classement des expositions environnementales associées à la MP suivant les niveaux de preuve sur la base d'une revue systématique des méta-analyses.....	36
Tableau 2: Classement des expositions environnementales associées à la MMN suivant les niveaux de preuve sur la base d'une revue systématique des méta-analyses.....	45
Tableau 3 : Comparaison en fonction de l'âge des estimations des effectifs de population en 2010 entre le SNIIRAM, l'Insee et le RNIAM.	65
Tableau 4 : Distribution de la ruralité (proportion de SAU par canton)	69
Tableau 5 : Distribution des 18 types de cultures et d'élevages	71
Tableau 6 : Corrélation de Spearman entre les densités de cultures-élevages	75
Tableau 7 : Caractéristiques agricoles des clusters	76
Tableau 8 : Distribution des 13 types d'orientations technico-économiques.....	78
Tableau 9 : Corrélation de Spearman entre les densités d'OTEX.....	80
Tableau 10 : Distribution départementale du nombre et de la densité de neurologues (pour 100 000 habitants) en 2010 en France métropolitaine	86
Tableau 11 : Incidence (2012-2014) pour 100 000 personnes-années de la MMN en France, estimations basées sur les données du SNIIRAM.	97
Tableau 12 : Taux d'incidences standardisés (SIRs) de la MMN dans les départements Français (2012-2014)	98
Tableau 13 : Incidence (pour 1 000 personnes-années) de la maladie de Parkinson (2011-2012) et de la maladie du motoneurone (2010-2014) en France.....	116
Tableau 14 : Prévalence (pour 1 000 personnes) de la maladie de Parkinson (2011) en France.	117
Tableau 15 : Comparaison de l'incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie du motoneurone entre les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et les affiliés aux autres régimes d'assurance maladie (non-MSA).	118
Tableau 16 : Comparaison de la prévalence de la maladie de Parkinson entre les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et les affiliés aux autres régimes d'assurance maladie (non-MSA).	119
Tableau 17 : Incidence de la MP en France métropolitaine (2010-2012).....	135
Tableau 18 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012).....	141
Tableau 19 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction de l'âge en population générale	142
Tableau 20 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction de l'âge chez les affiliés au Régime général	143

Tableau 21 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction du sexe en population générale	144
Tableau 22 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction du sexe chez les affiliés au Régime général	145
Tableau 23 : Viticulture et incidence de la MP dans quatre régions	146
Tableau 24 : Incidence de la MP (2010-2012) dans les clusters de cantons	147
Tableau 25 : Orientation technico-économiques des exploitations et incidence de la MP (2010-2012).....	149
Tableau 26 : Incidence (2012-2014) et mortalité (2006-2012) de la MMN en France métropolitaine.....	161
Tableau 27 : Association entre les caractéristiques agricoles et l'incidence (2012-2014) de la MMN.....	163
Tableau 28 : Association entre les caractéristiques agricoles et la mortalité (2006-2012) par MMN.....	164
Tableau 29 : Incidence (2012-2014) et mortalité de la MMN (2006-2012) dans les clusters de cantons.....	165

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Types d'agriculture et utilisation de pesticides.....	48
Figure 2 : Comparaison en fonction de l'âge et du sexe des estimations des effectifs de population en 2010 entre le SNIIRAM l'Insee et le RNIAM.	66
Figure 3 : Distribution cantonale de la ruralité	69
Figure 4 : Distribution spatiale des densités des différents types de cultures et d'élevages	72
Figure 5 : Distribution spatiale des clusters	74
Figure 6 : Distribution des densités des différents OTEX	79
Figure 7 : Distribution des quintiles (Q1-Q5) des taux standardisés de prévalence de tabagisme.....	83
Figure 8 : Distribution des quintiles de l'indice de désavantage cantonal (FDep99)	85
Figure 9 : Distribution départementale de la densité de neurologues (pour 100 000 habitants) en 2010 en France métropolitaine	86
Figure 10: Incidence annuelle de la MMN dans le Limousin standardisée en fonction de l'âge et du sexe (standardisation indirecte, taux de référence = incidence 2000-2013 dans le Limousin).	94
Figure 11 : Distribution spatiale des taux d'incidences standardisés (SIRs) lissés de la MMN (2012-2014) dans les départements Français à partir du SNIIRAM	100
Figure 12 : Mortalité de la MMN à partir du SNIIRAM (ligne rouge) et du CepiDc (tirets bleus) (2012)	101
Figure 13 : Incidence de la MMN dans le Limousin à partir du SNIIRAM (2012-2014 ; ligne rouge) et du registre du Limousin (2005-2013 ; tirets bleus).....	101
Figure 14 : Incidence de la MMN dans quatre études européennes basées sur des BDMA ..	102
Figure 15 : Risques relatifs d'incidence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la MSA (total, exploitants, salariés) par rapport aux affiliés autres régimes d'assurance maladie en fonction de l'âge.	120
Figure 16 : Risques relatifs de la prévalence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la MSA (total, exploitants, salariés) par rapport aux affiliés autres régimes d'assurance maladie en fonction de l'âge et du sexe.	121

Figure 17 : Risques relatifs comparant l'incidence de la maladie du motoneurone parmi les affiliés à la MSA (total, exploitants, salariés) par rapport aux affiliés aux autres régimes d'assurance maladie.	122
Figure 18 : Distribution des SIRs de MP lissés dans les cantons français (2010-2012)	136
Figure 19 : Proportion de SAU cantonale et incidence de la MP (2010-2012)	137
Figure 20 : SIR de la MP (2010-2012) en fonction des clusters de cantons définis par leurs caractéristiques agricoles.....	148
Figure 21 : Distribution spatiale des SIRs (2012-2014) et SMRs (2006-2012) de MMN lissés (modèle de Poisson avec intercept aléatoire au niveau cantonal)	162

1. INTRODUCTION

1.1. La maladie de Parkinson

1.1.1. Caractéristiques cliniques

Décrite par James Parkinson en 1817, la maladie de Parkinson (MP) est la première cause de syndrome parkinsonien et la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (1).

Les principaux signes moteurs de la MP sont le tremblement de repos, la lenteur des mouvements, la rigidité et l'instabilité posturale. Au début de la maladie, les symptômes sont le plus souvent unilatéraux ou nettement asymétriques, puis progressent avec le temps jusqu'à devenir source de handicap. De multiples symptômes non moteurs peuvent précéder les symptômes moteurs ou se développer au cours de la maladie et comprennent notamment la constipation, les troubles du sommeil, la dépression, les troubles cognitifs et, à un stade avancé, la démence (2, 3).

Les symptômes moteurs résultent de la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire qui conduit à une diminution des niveaux de dopamine dans le striatum et perturbe le contrôle moteur. Au niveau cellulaire, la formation d'agrégats d'alpha-synucléine et des inclusions cytoplasmiques éosinophiles (corps de Lewy) sont des marqueurs spécifiques de la MP. De plus, d'autres cellules nerveuses sont également touchées et cette atteinte se traduit par la présence de symptômes non moteurs. Au plan physiopathologique, les principaux mécanismes biologiques impliqués dans la perte neuronale sont un dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif (1).

Des études récentes montrent que la MP débute vraisemblablement plusieurs années avant que les symptômes moteurs ne deviennent évidents. Des études d'imagerie cérébrale montrent que les signes moteurs apparaissent lorsque la perte des neurones dopaminergiques est d'environ 50% ; on considère habituellement que la perte des neurones dopaminergiques débute 5 à 7 ans avant d'atteindre ce seuil et l'apparition des signes moteurs (4). De plus, les études de cohorte montrent que des symptômes non moteurs, comme les troubles du sommeil paradoxal, la constipation, l'anxiété ou l'anosmie, peuvent être présents des années avant l'apparition des signes moteurs, voire 20 ans avant dans certaines études (2). La longue phase pré-symptomatique de la maladie est importante à prendre en compte pour l'interprétation des études épidémiologiques et l'évaluation des expositions. En particulier, la présence de

symptômes moteurs et non moteurs pourrait avoir une influence sur les expositions et induire des associations (causalité inverse).

En dehors de l'examen pathologique du cerveau, il n'y a actuellement aucun autre test de laboratoire ou technique d'imagerie médicale qui permet de diagnostiquer la MP avec certitude. Son diagnostic est principalement clinique et repose sur le recueil des antécédents médicaux et l'évaluation neurologique ; des tests supplémentaires peuvent être utiles pour exclure d'autres causes de syndrome parkinsonien telles que l'atrophie multi-systématisée ou la paralysie supra-nucléaire progressive. Par rapport aux diagnostics finaux obtenus à l'autopsie, les diagnostics posés par des neurologues sont relativement fiables, bien qu'imparfaits (valeur prédictive positive = 76%) (5), surtout si des spécialistes des mouvements anormaux sont impliqués (valeur prédictive positive = 98%) (6), avec une amélioration au cours des dernières décennies (7).

Le traitement de la MP est surtout médical et symptomatique. Il vise à améliorer les symptômes de la maladie, mais ne permet pas de ralentir son évolution. La lévodopa est le traitement de référence de la MP mais d'autres médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques peuvent être utilisés, souvent en association. Dans certains cas, lorsque la thérapie médicamenteuse est jugée insuffisante, une alternative chirurgicale peut être envisagée (8).

1.1.2. Epidémiologie descriptive

L'incidence de la MP est généralement comprise entre 10 et 50 pour 100 000 personnes-années et sa prévalence varie entre 100 et 300 pour 100 000 personnes (9-11).

La MP est fortement liée à l'âge. Rare avant 50 ans, sa fréquence augmente progressivement à partir de 60 ans ; sa prévalence est d'environ 107 pour 100 000 personnes entre 50 et 59 ans, passe à 1 078 pour 100 000 personnes entre 70 et 79 ans (10).

La MP est environ 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (12-14). Cette différence pourrait être liée à des facteurs de risque professionnels plus fréquents chez les hommes, mais également à un effet neuro-protecteur des estrogènes. De plus, cette différence augmente avec l'âge, ce qui est en faveur de l'existence de facteurs de risque ou protecteurs différemment distribués chez les hommes et femmes et dont le rôle augmente avec l'âge (15).

En France, à partir des données mises à disposition par l'assurance maladie dans le SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie), il y avait en 2010 environ 150 000 cas prévalents (prévalence = 2,30 pour 1 000 habitants) et 25 000 cas incidents (incidence = 0,39 pour 1 000 personnes-années) (9).

Des disparités dans la distribution géographique de la MP ont été rapportées, mais des différences liées aux méthodes d'identification des cas ainsi qu'aux caractéristiques des populations rendent l'interprétation des résultats difficile. Une étude collaborative menée dans quatre pays européens en utilisant des méthodes de dépistage et des critères diagnostics semblables n'a pas révélé de différences de prévalence (16). Une méta-analyse de six études a montré une prévalence plus faible en Afrique par rapport aux pays occidentaux (17), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les Afro-Américains et les Caucasiens aux États-Unis (18); ces résultats suggèrent l'existence de facteurs de risque liés à l'environnement ou un mode de vie occidental. La fréquence de la MP semble être légèrement plus faible en Asie par rapport aux pays occidentaux (10, 19), bien que certaines études aient trouvé des estimations similaires (20).

Les tendances temporelles ont été peu étudiées. Compte tenu de l'évolution des critères de diagnostic et des règles de codage des certificats de décès, l'interprétation des tendances temporelles de la MP est difficile (21). Une étude dans le Minnesota (Etats-Unis d'Amérique) a montré que l'incidence de la MP augmentait uniquement chez les hommes (surtout après 70 ans) entre 1976 et 2005 (22); cette augmentation est également retrouvée par une étude Finlandaise comparant l'incidence et la prévalence de la MP entre 1971 et 1992 (23). A l'inverse, une autre étude réalisée à partir d'un petit nombre de cas issus de la cohorte de Rotterdam (Pays-Bas) suggère une diminution importante de l'incidence de la MP entre 1990 et 2011 (24), mais il est possible qu'elle soit due à l'évolution des critères diagnostiques et à une meilleure identification des autres causes de syndromes parkinsoniens.

1.1.3. Épidémiologie étiologique

La MP est considérée comme une maladie multifactorielle résultant des effets combinés de facteurs génétiques et environnementaux (25). Les formes génétiques familiales de MP sont rares et sont le plus souvent responsables de formes jeunes (26-28). Les études pangénomiques ont également montré que des facteurs de susceptibilité génétique à effet faible, dont le rôle diminue lorsque l'âge augmente (29, 30), peuvent jouer un rôle dans les

formes sporadiques (28). D'un autre côté, des études épidémiologiques et toxicologiques mettent en évidence des arguments en faveur du rôle de facteurs environnementaux.

Nous décrivons en détail ci-dessous les résultats concernant deux des principales expositions associées avec la MP, les expositions agricoles et le tabagisme, que nous avons pris en compte dans nos analyses. Pour d'autres expositions, nous donnons les résultats de méta-analyses récentes.

1.1.3.1. Habitat rural ou métier d'agriculteur

Une méta-analyse publiée en 2012 par *Noyce et al.* à partir de 19 études (18 études cas-témoins, 1 étude de cohorte) rapporte un OR associé à la vie en milieu rural de 1,43 (IC 95% 1,13-1,81) (31). Dans leur publication de 2013, *Pezzoli et Cereda* ont également réalisé une méta-analyse portant sur la relation entre la vie en milieu rural et la MP (32). Parmi 31 études, l'unique étude de cohorte ne retrouve pas d'association (33) ; en revanche, l'analyse combinée de 30 études cas-témoins rapporte une association entre la vie en milieu rural et la MP (OR = 1,32, IC 95% [1,18-1,48], $I^2 = 75,2$) (32). Quant au métier d'agriculteur, la méta-analyse de 34 études cas-témoins est en faveur d'une association avec la MP (OR = 1,30, IC 95% [1,14-1,49]) ; la méta-analyse de 3 études de cohorte retrouve des résultats similaires (RR = 1,33, IC 95% [1,14-1,56]) (32).

Dans certaines études, certains types d'agriculture spécifiques ont été associés à la MP : grandes cultures ou cultures céréalières (34), élevage (35, 36), horticulture (37), cultures fruitières ou légumières (36, 38). En France, une étude cas-témoins parmi des agriculteurs a retrouvé une association entre le travail dans des exploitations viticoles et la MP, alors qu'il n'existait pas d'association avec les autres types d'agriculture (39). Une autre étude française parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole (MSA) a montré une augmentation de la prévalence de la MP dans les cantons avec une forte densité d'exploitations de fruits et cultures permanentes (40).

1.1.3.2. Exposition professionnelle aux pesticides

L'hypothèse d'un lien entre la MP et l'exposition aux pesticides a été émise au début des années 1980 suite à l'apparition de plusieurs cas de syndrome parkinsonien après injection intraveineuse de 1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP) (41). 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 1960, 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 aux pesticides dans la MP et une expertise collective de l'Inserm parue en 2013, présente de manière détaillée l'état de la science concernant les effets des pesticides sur la santé dont la MP (42).

1.1.3.2.1 Exposition aux pesticides sans distinction des types de produits

Une méta-analyse publiée par *Pezzoli et Cereda* en 2013 a inclus 89 études (6 études de cohortes, 83 études cas-témoins) publiées jusqu'en décembre 2011 et portant sur le métier d'agriculteur, la consommation d'eau de puits, la vie en milieu rural ou l'exposition aux pesticides (32). Cinq études de cohorte ont évalué la relation entre l'exposition aux pesticides et la MP. Parmi les études cas-témoins, 51 portaient sur l'exposition aux pesticides sans distinction des familles ou des types de produits. Les auteurs ont évalué la qualité de chaque étude en utilisant l'Echelle de Newcastle-Ottawa (ENO), qui classe les études en attribuant des points (9 maximum) en fonctions de trois critères : la source des participants (3 points), la comparabilité des groupes (2 points) et l'évaluation de l'exposition ou de l'événement d'intérêt respectivement pour les études cas-témoins et de cohorte (4 points) (43).

L'analyse combinée des cinq études de cohortes (33, 44-47) ne rapporte pas d'association statistiquement significative (RR = 1,26, IC 95% [0,89-1,78], $I^2 = 52,9\%$). L'évaluation de l'exposition grâce à des questionnaires auto-administrés est la principale limite commune à ces études (97%). Pour plus de 50% des études, le diagnostic de MP a été établi par auto-déclaration (33, 44, 46). Il n'y avait pas d'hétérogénéité des résultats en fonction de l'évaluation de l'exposition aux pesticides. En revanche, une étude pour laquelle le diagnostic de la MP a été confirmé par un neurologue retrouvait des associations plus élevées (32). Cette dernière observation a été confirmée dans une autre méta-analyse, portant sur 12 études cohortes et publiée en 2012 par *Van Maele-Fabry et al.*, concluant à une association globale entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la MP (RR = 1,13, IC 95% [1,03-1,59], $I^2 = 74\%$), qui était plus forte pour les études dont le diagnostic de MP a été confirmé par un neurologue (RR = 2,56, IC 95% [1,46-4,48], $I^2 = 60\%$) par rapport aux autres études (RR = 1,07, IC 95% [0,89-1,28], $I^2 = 57\%$) (48). Dans cette méta-analyse, les études portant sur des cohortes prospectives et incluant des cas incidents retrouvaient les associations les plus élevées (48).

D'après la méta-analyse de 51 études cas-témoins de *Pezzoli et Cereda*, l'exposition aux pesticides est associée à la MP (OR = 1,76, IC 95% [1,56-2,04], $I^2 = 67,3\%$) (32). Cette association, reste statistiquement significative dans une analyse restreinte aux 18 études cas-témoins jugées de meilleure qualité (score ENO ≥ 7 ; OR = 1,58, IC 95% [1,34-1,86], $I^2 = 45,1\%$) (32).

Une autre méta-analyse a été publiée par *Van der Mark et al.* en 2012 à partir des études publiées entre 1950 et novembre 2010 (49). Parmi les 46 études retenues, 40 portaient sur les pesticides sans distinction des familles ou des types de produits. Seulement deux études, une étude cas-témoins Canadienne publiée en langue Française (50) et une étude de cohorte américaine évaluant la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les syndromes parkinsoniens sans distinction (uniquement chez les hommes) (51) n'étaient pas incluses dans la méta-analyse de *Pezzoli et Cereda*. Les auteurs concluaient que les personnes exposées aux pesticides ont un risque plus élevé de MP (OR = 1,62, IC 95% [1,40-1,88]). Il existait néanmoins une forte hétérogénéité entre les études ($I^2 = 63,7\%$) et un travail important a été réalisé par les auteurs afin d'en comprendre l'origine. Le seul facteur expliquant une partie de cette hétérogénéité était la méthode d'évaluation de l'exposition ; les études ayant utilisé des méthodes plus objectives (exposition définie à partir du codage des métiers, 3 études) rapportaient des associations plus importantes (OR = 2,50, IC 95% [1,54-4,05]) par rapport aux études où l'exposition était auto-déclarée (n = 36). Dans ce dernier groupe, les études ayant utilisé des questionnaires prenant en compte la fréquence de l'exposition (n = 13) rapportaient des associations un peu plus fortes (OR = 1,71, IC 95% [1,30-2,25]) que les études reposant sur une définition binaire (n = 23) (OR = 1,50, IC 95% [1,26-1,78]). Les études de cohortes retrouvaient une association moins forte (RR = 1,39, IC 95% [0,92-2,10], n = 4) que les études cas-témoins (OR = 1,67, IC 95% [1,43-1,96], n=33) ; la différence n'était pas significative (p=0,65) mais le nombre d'études de cohorte était faible. Il n'existait pas de différence entre les associations pour les études cas-témoins en fonction de l'origine des témoins pour les études cas-témoins (p = 0,88), ni en fonction du continent (p = 0,48). Une analyse stratifiée rapportait des résultats très proches entre les études ayant exclusivement évalué l'exposition professionnelle (OR = 1,52, IC 95% [1,23-1,89], n = 16) et celles n'ayant pas fait la distinction entre exposition professionnelle et non-professionnelle (OR = 1,69, IC 95% [1,38-2,06], n = 23). Enfin, la prise en compte de facteurs de confusion comme le tabac ou la consommation de café (n = 22) n'expliquait pas non plus l'hétérogénéité.

1.1.3.2.2 Exposition aux pesticides en fonction du type de pesticide

Dans la méta-analyse de *Pezzoli et Cereda*, 19 études ont réalisé des analyses portant sur les herbicides, 18 sur les insecticides, 12 sur les fongicides et 4 sur les rodenticides (32). Parmi les 46 études retenues par *Van der Mark et al.*, 15 ont réalisé des analyses portant sur les herbicides, 15 sur les insecticides et 9 sur les fongicides (49). Une des principales limites de la plupart des études incluses dans ces méta-analyses est liée au fait qu'elles ont été réalisées dans des populations où la prévalence de l'exposition était souvent faible ou très faible ; en conséquence, le nombre de participants exposés à ces catégories de produits était le plus souvent très petit. Par ailleurs, la co-exposition aux différents pesticides est rarement prise en compte dans les études et les associations entre la MP et l'exposition aux différentes substances sont considérées indépendamment les unes des autres.

Dans la méta-analyse des études cas-témoins de *Pezzoli et Cereda*, l'association la plus forte a été retrouvée pour les insecticides (OR = 1,53, IC 95% [1,12-1,08], n = 18) ; l'association était plus faible pour les herbicides (OR = 1,33, IC 95% [1,08-1,65], n = 19) et il n'existait pas d'association pour les fongicides (OR = 0,97, IC 95% [0,69-1,38], n = 12) et les rodenticides (OR = 0,99, IC 95% [0,53-1,66], n = 4) ; toutefois, ces deux dernières familles ont été étudiées dans un nombre limité d'études (32). Une grande partie de ces études étaient également incluses dans la méta-analyse de *Van der Mark et al.* qui retrouve des résultats similaires (les rodenticides n'étaient pas pris en compte) (49).

Concernant des substances actives spécifiques, parmi les herbicides, la méta-analyse de *Pezzoli et Cereda* rapporte des associations entre la MP et le paraquat (OR = 2,19, IC 95% [1,48-3,26], n = 7). Ce résultat a été confirmé dans une autre méta-analyse qui retrouve également une relation dose-effet en fonction de l'intensité de l'exposition au paraquat (52). Une étude cas-témoins (16 cas, 7 témoins) retrouve une association entre l'exposition à l'acide 2,4-dichlorophenoxyacétique (2,4-D, agricole ou non) et la MP (53), mais cette association n'est pas répliquée dans d'autres études (54-56).

Parmi les insecticides, la méta-analyse de *Pezzoli et Cereda* ne rapporte d'associations significatives avec les organochlorés et organophosphorés (32). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Pour les organochlorés, ils reposent sur cinq études cas-témoins dont les résultats étaient hétérogènes (57-61) ; 3 études ont rapporté des OR > 1,7 (57, 58, 61) tandis qu'une étude Canadienne retrouvait un OR < 1 (OR = 0,62, IC 95% [0,19-2,01]) mais reposait sur 6 cas et 6 témoins exposés parmi 403 cas et 405 témoins (60). Par

ailleurs, une étude cas-témoins française en population agricole (224 cas, 557 témoins) n'a pas été incluse dans cette méta-analyse spécifique aux organochlorés et rapportait une association entre l'exposition professionnelle aux insecticides organochlorés et la MP (OR = 1,9, IC 95% [1,10-3,50]) caractérisée par une relation dose-effet (54). Ce résultat est cohérent avec celui d'une étude cas-témoin nichée dans une cohorte finlandaise qui retrouvait une association entre la concentration plasmatique de dieldrine, un insecticide organo-chloré, et la MP (62). Toujours dans la méta-analyse de *Pezzoli et Cereda*, le manèbe et le mancozèbe (deux fongicides) n'étaient pas associés à la MP (32).

Une étude cas-témoins à partir de cas prévalents de MP identifiés dans l'*Agricultural Health Study* et dont le diagnostic a été confirmé par un neurologue (110 cas, 358 témoins) a considéré l'exposition professionnelle aux pesticides en les regroupant en fonction de mécanismes toxicologiques définis *a priori* (stress oxydatif, inhibition du complexe mitochondrial I) (55). Dix-huit pesticides, auxquels plus de 10 participants ont été exposés, étaient retenus pour l'analyse. Un risque de MP deux fois plus élevé (OR = 2,0, IC 95% [1,2-3,6]) a été observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydatif et un risque 1,7 fois plus élevé (OR = 1,7, IC 95% [1,0-2,8]) chez celles ayant été exposées à un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial. Par ailleurs, dans chacun de ces deux groupes, une association avec un pesticide spécifique a été observée : le paraquat (OR = 2,5, IC 95% [1,4-4,7]) et la roténone (OR = 2,5, IC 95% [1,3-4,7]) respectivement (55).

1.1.3.2.3 Relation dose-effet

Peu d'études ont pu étudier des relations dose-effet car le nombre de sujets exposés était le plus souvent limité. Une méta-analyse rapporte des associations plus importantes pour des expositions plus intenses aux insecticides (OR = 2,59, IC 95% [1,49-4,49], n = 8), herbicides (OR = 1,65, IC 95% [1,02-2,66], n=10) et fongicides (OR = 1,53, IC 95% [0,74-3,16], n = 5) par rapport aux expositions qui ne tenaient pas compte de l'intensité de l'exposition (insecticides, OR = 1,46, IC 95% [1,01-2,11] ; herbicides, OR = 1,20, IC 95% [1,00-1,43] ; fongicides, OR = 0,96, IC 95% [0,74-1,25]) (52).

En France, une étude conduite parmi des agriculteurs caractérisés par une prévalence élevée de l'exposition, a réalisé des analyses portant spécifiquement sur les relations dose-effet et a rapporté que la relation dose-effet était plus forte pour l'intensité de l'exposition que pour la durée (39). Une autre étude française parmi des agriculteurs retrouvait également une

relation dose-effet significative pour l'exposition aux insecticides organochlorés en fonction du nombre cumulé d'années ou d'heures d'exposition (54).

1.1.3.3. Exposition non professionnelle aux pesticides

Peu de travaux ont porté sur la relation entre l'exposition non professionnelle aux pesticides et la MP (42). Une étude conduite entre 1992 et 2002 dans l'état de Washington aux États-Unis (250 cas, 388 témoins) a porté, entre autres, sur l'utilisation domestique de pesticides et ne rapportait pas d'association avec la MP (OR = 0,95, IC 95% [0,66-1,37]) (63). Dans cette étude, une augmentation de risque (non statistiquement significative) a été retrouvée chez les personnes ayant vécu au moins cinq ans dans une ferme dans l'enfance (OR = 1,21, IC 95% [0,82-1,79]) ou habitant à proximité (1,6 km) d'exploitations agricoles traitées par pesticides (OR = 1,31, IC 95% [0,84-2,03]) (63). En revanche, la consommation d'eau de puit tout au long de la vie était associée avec la MP (OR = 1,81, IC 95% [1,02-3,21]) (63).

Une autre étude en Californie a évalué l'exposition environnementale aux pesticides à partir de systèmes d'information géographique (SIG) en combinant les lieux de résidence et de travail avec un registre d'utilisation de pesticides (64). La région de l'étude (*Central Valley of California*) est une région agricole où la majorité des traitements pesticides est réalisée par voie aérienne. L'exposition environnementale aux pesticides a été définie à partir de l'ensemble des traitements pesticides réalisés annuellement entre 1974 et 1999 dans un rayon de 500 mètres autour du lieu d'habitation. Les personnes exposées à la fois au paraquat (herbicide) et au manèbe (fongicide) avaient un risque 1,75 fois (IC 95% 1,13-2,73) plus élevé de MP par rapport aux participants non exposés, tandis qu'il n'existait pas d'association en cas d'exposition à un seul des deux produits. Les mêmes auteurs ont également rapporté une association entre la MP et la co-exposition au paraquat, manèbe et zirame (fongicide dithiocarbamate) ; l'association était plus forte pour les expositions à proximité du lieu de travail (OR = 3,09, IC 95% [1,69-5,64]) que pour celles à proximité du domicile (OR = 1,82, IC 95% [1,03-3,21]) (65). Ces résultats suggèrent la possibilité d'effets neurotoxiques synergiques des pesticides.

Dans la même étude, l'utilisation de pesticides à usage domestique était associée à la MP (OR = 1,47, IC 95% [1,13-1,92]) ; cette relation était plus forte pour les organophosphorés (OR = 1,71, IC 95% [1,21-2,41]) et elle était indépendante des autres expositions aux pesticides (ambiante et professionnelle) (66).

A notre connaissance, il n'y a actuellement pas d'études qui ont porté sur l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides et la MP. Certaines études ayant observé un lien entre la consommation de certains types d'aliments et la MP ont évoqué la bioaccumulation ou la contamination par des pesticides comme éventuel explication. Une étude cas-témoins conduite dans les îles Féroé, a retrouvé une association entre la prévalence de la MP et la consommation de viande de baleine (67). 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. Une récente méta-analyse portant sur sept études issues de cinq cohortes prospectives a rapporté une augmentation du risque de MP parmi les hommes ayant une forte consommation de produits laitiers (68). Parmi les hypothèses avancées, la contamination des produits laitiers par certains pesticides a été émise mais reste à confirmer. Dans leur méta-analyse, *Pezzoli et Cereda* retrouvent également une association entre la consommation d'eau issue de puits privés et la MP (OR = 1,34, IC 95% [1,16-1,55] ; n = 37). Il existait toutefois une hétérogénéité importante entre les études ($I^2 = 66,4$) et une sous analyse restreinte à 10 études jugées de haute qualité (≥ 7 sur ENO) et moins hétérogènes ($I^2 = 17,2$) ne retrouvait pas d'association (OR = 1,00, IC 95% [0,85-1,17]) (32). Une étude cas-témoins conduite en Californie a identifié les puits potentiellement contaminés par des pesticides après des applications agricoles à l'aide d'un SIG et retrouvé une association avec la MP, indépendante de l'exposition environnementale ou professionnelle aux pesticides (69).

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué le lien entre des expositions aux pesticides in utero ou pendant l'enfance et la MP. Chez l'animal (rats), une étude a montré qu'une exposition à l'atrazine lors de la période gestationnelle affecterait le développement du système dopaminergique et induirait une baisse de la concentration de dopamine dans le striatum (70).

En résumé, ces résultats sont en faveur d'une association générique entre l'exposition aux pesticides et la MP. La plupart du temps, l'évaluation de l'exposition a été définie de manière sommaire et souvent sans distinguer l'exposition professionnelle et non-professionnelle. Comme la MP est une maladie rare, peu d'études de cohortes sont disponibles. Peu d'études ont recueilli des informations sur les types de produits ou conduit des analyses stratifiées en fonction de l'âge ou du sexe. De même, peu d'études ont pu évaluer

les relations doses effets. A côté des études épidémiologiques, il existe également des arguments toxicologiques en faveur d'effets neurotoxiques sur les neurones dopaminergiques liés à certains pesticides et à des mécanismes comme le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, la fibrillation de l' α -synucléine ou la perte de cellules neuronales (42, 71, 72). L'exposition aux pesticides pourrait aussi être un marqueur d'une autre exposition présente en milieu rural. Par exemple, l'époxomicine, un inhibiteur naturel du protéasome synthétisé par des bactéries du sol, a été utilisé pour générer un modèle animal de MP (73), mais ce modèle n'a pas été répliqué dans plusieurs autres laboratoires (74, 75). 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*) (76). Ces résultats doivent être approfondis, en particulier par l'étude de la relation entre les caractéristiques agricoles, l'utilisation de pesticides et la présence de ces bactéries.

1.1.3.4. Tabac

Depuis plus de 30 ans, de nombreuses études ont rapporté une association inverse entre le tabagisme et la MP. Une méta-analyse de 44 études cas-témoins et 4 études de cohorte retrouve une diminution de risque de MP d'environ 40% (OR = 0,59, IC 95% [0,50-0,63]) chez les personnes ayant fumé par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (77). Une autre étude regroupant les données individuelles de huit études cas-témoins et trois études de cohortes conduites aux Etats-Unis retrouve des résultats similaires (78). Cette association inverse est caractérisée par une relation dose-effet en fonction du nombre de paquets-années ou du nombre d'années de tabagisme (77, 78). Une étude de cohorte a cherché à distinguer le rôle respectif de la durée et de l'intensité du tabagisme, et la durée du tabagisme semblait plus déterminante que l'intensité (79).

Cette association est observée chez les hommes et les femmes (78, 79), et aucune interaction entre le tabagisme et le niveau d'éducation ou l'exposition aux pesticides n'a été démontrée (78, 80). Une relation similaire a été observée avec d'autres formes d'usage du tabac telles que le tabac à chiquer, les cigares ou les pipes (78). L'association semble être plus forte chez les cas jeunes (< 75 ans) par rapport aux cas d'apparition plus tardive (\geq 75 ans) (78). Par ailleurs, une étude longitudinale de patients parkinsoniens suggère que le tabagisme n'a pas effet sur la progression de la maladie (81).

Cependant, la causalité de l'association reste controversée et plusieurs hypothèses alternatives ont été proposées (82, 83). Un biais de survie ne semble pas être responsable puisque plusieurs études de cohorte ont confirmé que le tabagisme ne semble pas être associé à une mortalité plus élevée chez les parkinsoniens par rapport aux non parkinsoniens (84). Des facteurs de susceptibilité génétiques communs au tabagisme et à la MP ne semblent pas expliquer cette association puisqu'elle est retrouvée dans des études comparant des paires de jumeaux atteints et non atteints de MP (85, 86).

Un biais de causalité inverse représente une explication possible : en raison d'une moindre appétence pour la cigarette ou d'une sensibilité moindre à la nicotine, les patients parkinsoniens pourraient plus souvent s'arrêter de fumer ou moins souvent commencer à fumer avant l'apparition clinique de la maladie par rapport aux non parkinsoniens (87). Il a également été émis l'hypothèse que certains traits de personnalité associés à une moindre appétence pour la cigarette tels que la faible recherche de nouvelles sensations (88-90) ou l'introversion (91) seraient plus fréquents chez les patients parkinsoniens (92). Toutefois, une association inverse avec le tabagisme a été rapportée 20 ans avant l'apparition de la maladie (78, 79) ; cette hypothèse serait donc plausible s'il existait une très longue phase prodromique, ce que semblent suggérer des études de cohorte récentes.

Deux études cas-témoins ont porté sur le tabagisme passif, moins susceptible d'être affecté par des facteurs génétiques, des traits de personnalité ou d'autres comportements, et ont retrouvé une association inverse entre la MP et le fait de vivre ou travailler avec des fumeurs (93, 94). Une autre étude cas-témoins a évalué l'apport alimentaire de nicotine provenant de légumes de la famille des solanacées (tomates, poivrons, aubergines, pommes de terre) et a observé une association inverse, en particulier chez les non-fumeurs (95).

Après plusieurs années de recherche sur l'association entre la MP et le tabagisme, de nombreuses études ont confirmé une association inverse, mais l'origine de cette association reste débattue et il est difficile d'exclure formellement un biais de causalité inverse. Toutefois, les études toxicologiques apportent quelques arguments (96). Des mécanismes biologiques comme l'inhibition de la monoamine-oxydase B (MAO-B) dans le cerveau des fumeurs pourraient expliquer un effet protecteur pour les neurones dopaminergiques (97). La nicotine pourrait aussi avoir des propriétés anti-oxydantes (98). Une étude récente a montré que parmi cinq composés retrouvés dans la fumée de cigarette (anabasine, cotinine, hydroquinone, la nicotine et nornicotine), la nicotine et l'hydroquinone conduisent à la plus grande inhibition de

la fibrillation de l'alpha-synucléine (99). L'une des principales difficultés dans les études toxicologiques en relation avec le tabac est le grand nombre de composants de la fumée de cigarette (plus de 4 000 molécules différentes). Des études permettant d'élucider les mécanismes à l'origine de l'association entre le tabagisme et la MP sont donc encore nécessaires.

1.1.3.5. Autres facteurs environnementaux

Bellou et al. ont conduit une revue systématique des méta-analyses (« umbrella review ») ayant examiné la relation entre des expositions ou biomarqueurs et la MP. Au total, 38 articles publiés entre 2005 et 2015, correspondant à 75 méta-analyses (dont 47 incluaient plus de 1 000 cas), basées sur 755 études ont été retenus. La médiane était de 7 études (IQR 5-10) et de 1 418 cas (IQR 707-5 263) par méta-analyse. Lorsque plusieurs méta-analyses étaient disponibles pour une même exposition, la méta-analyse incluant le plus grand nombre d'études a été sélectionnée (100).

Les résultats de ce travail sont résumés dans le Tableau 1 pour les expositions/biomarqueurs non agricoles. Les expositions/biomarqueurs ayant une relation statistiquement significative avec la MP ont été classées en quatre classes. La classe I correspond au niveau de preuve jugé convainquant, lorsque le nombre de cas est supérieur à 1 000, l'effet estimé très significatif ($p < 10^{-6}$), qu'il n'y a pas d'argument en faveur d'un biais de publication et qu'il existe peu d'hétérogénéité entre les études ($I^2 < 50\%$). La classe II correspond aux associations hautement suspectées lorsque le nombre de cas est supérieur à 1 000, l'effet estimé très significatif ($p < 10^{-6}$) et que l'étude de plus grande taille incluse dans la méta-analyse est significative. La classe III correspond aux associations suspectées, lorsque le nombre de cas est supérieur à 1 000 et l'effet estimé significatif ($p < 0,001$). La classe IV correspond aux associations avec un faible niveau de preuve (p compris entre 0,001 et 0,05).

Pour les pesticides, le métier d'agriculteur et la ruralité, le niveau de preuve était considéré « suspecté » (classe III), en raison de l'hétérogénéité pour les pesticides ($I^2 = 63,7\%$) et la ruralité ($I^2 = 78,6\%$) et d'un niveau de significativité ($p = 5,7 \times 10^{-6}$) au-dessus du seuil prédéfini de 10^{-6} .

Tableau 1: Classement des expositions environnementales associées à la MP suivant les niveaux de preuve sur la base d'une revue systématique des méta-analyses

Premier-auteur*	Année*	N*	Exposition	OR* (IC 95%)	NP*
<i>Variables liées à l'agriculture</i>					
Van der Mark	2012	39	Pesticides	1,62 (1,40-1,88)	Suspecté
Pezzoli	2013	38	Métier d'agriculteur	1,30 (1,16-1,46)	Suspecté
Pezzoli	2013	31	Ruralité	1,32 (1,18-1,48)	Suspecté
Noyce	2012	28	Consommation d'eau de puits privés	1,21 (1,05-1,40)	Faible
<i>Association positive</i>					
Jafari	2013	22	Traumatismes crâniens	1,55 (1,33-1,81)	Hautement suspecté
Pezzoli	2013	18	Solvants organiques	1,22 (1,01-1,47)	Faible
Palin	2015	14	Exposition aux hydrocarbures	1,36 (1,13-1,63)	Faible
Noyce	2012	13	Anxiété ou dépression	1,86 (1,64-2,10)	Hautement suspecté
Adams-Carr	2015	9	Constipation	2,30 (2,02-2,63)	Convainquant
Wang	2014	8	Apports glucidiques	1,24 (1,05-1,48)	Faible
Wang	2014	8	Apports caloriques	1,39 (1,01-1,92)	Faible
Jiang	2014	7	Consommation de produits laitiers	1,40 (1,20-1,63)	Suspecté
Noyce	2012	3	Béta-bloquants	1,28 (1,19-1,39)	Hautement suspecté
<i>Association inverse</i>					
Noyce	2012	67	Tabac	0,64 (0,60-0,69)	Hautement suspecté
Zhang	2014	33	Alcool	0,75 (0,66-0,85)	Suspecté
Noyce	2012	19	Café	0,67 (0,58-0,76)	Suspecté
Yu	2014	13	Couche de fibre nerveuse rétinienne	0,40 (0,24-0,66)	Faible
Noyce	2012	12	Hypertension artérielle	0,75 (0,61-0,90)	Faible
Gao	2015	11	Cons. α -syn. dans LCR ^a	0,29 (0,13-0,62)	Faible
Shen	2015	10	Taux sérique de vitamine B12	0,50 (0,40-0,63)	Faible
Mortimer	2012	9	Soudure	0,86 (0,80-0,92)	Suspecté
Zhao	2013	9	DMO dans RL ^b	0,29 (0,16-0,54)	Faible
Sako	2014	8	Perte du volume de la substantia nigra	0,31 (0,17-0,55)	Faible
Undela	2013	8	Statines	0,77 (0,64-0,92)	Faible
Zhao	2013	8	DMO dans CF ^c	0,25 (0,09-0,66)	Faible
Ly	2014	7	Taux sérique de vitamine D	0,16 (0,05-0,50)	Faible
Gagne	2010	7	AINS hors aspirine	0,85 (0,77-0,94)	Faible
Etminan	2005	7	Vitamine E	0,81 (0,67-0,98)	Faible
Shen	2013	6	Taux sérique d'acide urique (OR)	0,39 (0,27-0,57)	Hautement suspecté
Shen	2013	6	Taux sérique d'urate (RR)	0,65 (0,43-0,97)	Faible
Zhao	2013	6	Densité minérale osseuse - hanche	0,55 (0,38-0,80)	Faible
Yang	2015	5	Activité physique	0,66 (0,57-0,78)	Convainquant
Lang	2015	5	Inhibiteurs des canaux calciques	0,78 (0,67-0,90)	Suspecté
Gao	2011	5	Ibuprofène	0,73 (0,62-0,85)	Suspecté

* Pour chaque méta-analyse, le tableau ci-dessus résume le premier auteur, l'année de publication, le nombre d'études incluses (N), l'odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (OR, IC 95%) et le niveau de preuve (NP).

^a Cons. α -syn. dans LCR = Concentration d' α -synucléine dans le liquide céphalorachidien.

^b DMO dans RL = Densité minérale osseuse dans le rachis lombaire.

^c DMO dans CF = Densité minérale osseuse dans le col du fémur.

1.2. Sclérose latérale amyotrophique et maladie du motoneurone

1.2.1. Caractéristiques cliniques

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) également connue sous le nom de maladie de Charcot, du nom du médecin qui l'a décrite pour la première fois en 1869, est une maladie neurodégénérative rare. Elle résulte de la dégénérescence des motoneurons centraux et périphériques qui se traduit par une paralysie et une atrophie progressives de l'ensemble des muscles squelettiques et des muscles respiratoires, entraînant le plus souvent le décès par détresse respiratoire (101). On distingue deux formes cliniques principales : une forme « spinale » débutant par les membres et une forme « bulbaire » (environ 20%) (102).

Le pronostic de la SLA est sombre, avec une médiane de survie d'environ 19 mois après le diagnostic (30 mois après l'apparition des premiers symptômes) (101). Le Riluzole est le seul traitement disponible, permettant de prolonger la survie de quelque mois. Le recours à la ventilation non-invasive et la prise en charge précoce en soin palliatifs pourrait également améliorer légèrement le pronostic (101).

Il n'existe actuellement pas de marqueur diagnostique spécifique à la SLA. Le diagnostic repose essentiellement sur les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de la maladie. Le diagnostic de SLA doit être évoqué devant la combinaison de symptômes liés à une atteinte du motoneurone central et périphérique associée à une diffusion progressive des symptômes. L'électroneuromyographie (ENMG), permettant d'évaluer l'atteinte neuronale, est l'examen de référence pour établir le diagnostic de SLA (103).

La SLA est la plus fréquente des maladies du motoneurone (MMN) (>90%). Du fait de l'absence de marqueurs diagnostiques spécifiques et la présence de symptômes communs, le diagnostic différentiel des différents phénotypes des MMN est parfois difficile. Il n'est pas clair si la sclérose latérale primaire (SLP) et l'atrophie musculaire progressive (AMP) sont deux pathologies distinctes ou deux manifestations d'une même pathologie (104). Du fait de ces difficultés, en Grande Bretagne on se réfère généralement à la SLA, SLP et AMP sous l'appellation indifférenciée de MMN, tandis qu'aux Etats-Unis et dans d'autres pays, le terme SLA englobe à la fois la SLA mais aussi la SLP et l'AMP (104). Ainsi, dans une grande partie des publications, le terme SLA correspond aux MMN. Dans la suite de ce travail, nous utiliserons exclusivement le terme MMN.

Les critères d'El Escorial ont été développés afin de standardiser les modalités d'inclusion des patients dans les essais cliniques et les études observationnelles et permettent de définir le niveau de certitude du diagnostic (105). Ainsi, en fonction de critères comme la présence d'une atteinte signes centrale et périphérique, d'une atteinte bulbaire, ou de l'extension des symptômes, le diagnostic sera classé comme cliniquement certain, probable, possible ou suspecté (105-107).

1.2.2. Épidémiologie descriptive

D'après une récente revue de la littérature sur l'épidémiologie de la MMN, la majeure partie des études épidémiologiques ayant permis d'obtenir des estimations d'incidence et/ou de prévalence ont été menées en Europe (108). L'incidence brute de MMN dans les populations européennes est d'environ 2 à 3 pour 100 000 personnes-années (109, 110).

L'identification des cas de MMN à partir de plusieurs sources de données (services hospitaliers, consultations neurologiques, services de rééducation, associations, etc) est considérée comme la méthode de référence pour les études épidémiologiques. Cette approche a été implémentée dans plusieurs registres européens. Depuis 2000, un registre qui recense les cas incidents de MMN a été mis en place dans la région du Limousin (départements de la Corrèze [19], Creuse [23] et Haute-Vienne [87]) ; il est actuellement le seul registre existant au niveau national permettant d'obtenir une estimation de l'incidence de la MMN en France (111). A partir des données de ce registre, entre 2000 et 2011, l'incidence (standardisée sur la population européenne) de la MMN était de 2,58 (CI 95% 2,27-2,89) pour 100 000 personnes-années dans le Limousin (111). En outre, compte tenu de la courte survie des cas de MMN et de la sévérité de cette pathologie, la mortalité peut également être utilisée pour estimer la fréquence de la MMN (112). Une étude française réalisée à partir des données du CépiDc a montré une augmentation du taux de mortalité de la MMN entre 1968 et 2007, augmentation plus marquée chez les femmes et plus vraisemblablement expliquée par un effet cohorte que par un effet période, ce qui pourrait faire évoquer le rôle de facteurs de risque environnementaux (113). Une augmentation temporelle de l'incidence ou de la mortalité liées à la MMN a également été rapportée dans d'autres pays, notamment en Suède (114), Norvège (115), Danemark (116) et Etats-Unis (117).

L'incidence de la MMN augmente progressivement avec l'âge, atteint un pic vers 75 ans puis décline. L'intensité de ce déclin doit être considérée avec précaution du fait d'une possible sous-identification des cas chez les sujets les plus âgés (108). D'autres facteurs

pourraient jouer un rôle, tels que l'exposition à une toxine environnementale avec une longue période de latence ou des interactions gène-environnement qui expliqueraient que la majorité des personnes présentant une susceptibilité génétique à une toxine développent la pathologie avant l'âge de 80 ans (101).

La MMN est plus fréquente chez les hommes par rapport aux femmes. Le rapport de l'incidence chez les hommes par rapport aux femmes est généralement compris entre 1,2 et 1,5 (118). Plusieurs études ont montré, y compris en France (113), que le rapport hommes/femmes a toutefois eu tendance à diminuer au cours des dernières décennies.

Concernant les variations géographiques d'incidence, une méta-analyse basée sur 44 études multi-sources incluant au total 13 146 cas répartis dans 45 régions géographiques et 11 sous-continentes a retrouvé des taux d'incidences homogènes en Europe, Amérique du Nord et Nouvelle-Zélande et des taux plus faibles en Asie ; les données étaient insuffisantes en Afrique (119). Plusieurs clusters de MMN ont été signalés en Finlande, Grande Bretagne et Italie (108), mais aucun facteur commun à ces clusters n'a pu être identifié.

Une récente étude Nord-américaine rapporte des variations d'incidence en fonction de l'ethnicité, avec des incidences plus faibles parmi les populations de type africaines, asiatiques ou hispaniques par rapport à la population d'origine européenne (120). Une revue de la littérature a conclu à un résultat semblable (121).

1.2.3. Epidémiologie étiologique

Comme la MP, la MMN est une maladie multifactorielle impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux (108, 122). Parmi les facteurs environnementaux, quelques études ont porté sur le rôle des expositions agricoles.

1.2.3.1. Habitat rural et métier d'agriculteur

Quelques études cas-témoins, portant généralement sur de petits effectifs, ont étudié la relation entre la MMN et le métier d'agriculteur ou l'habitat en milieu rural et leurs résultats ont été intégrés dans une méta-analyse récente (10 études cas-témoins, nombre médian de cas par étude = 213) qui retrouve une association entre le métier agricole et la MMN (OR = 1,42, IC 95% [1,17-1,73], $I^2 = 42,1\%$) (123).

Cette association était principalement expliquée par quatre études cas-témoin en milieu hospitalier de petite taille (OR compris entre 1,60 à 2,88) (124-127), dont trois études ont été publiées avant 1995 (date de publication des critères El Escorial) (124, 126, 127). Les

ORs pour les autres études étaient compris entre 0,20 et 1,20. Cette méta-analyse incluait notamment une étude cas-témoins américaine ne montrant pas d'association entre la MMN et le travail dans les secteurs de l'agriculture /sylviculture/pêche (3 cas exposés, 6 témoins; OR = 1,0, IC 95% [0,2-4,2]) (128). Dans une autre étude américaine, basée sur des certificats de décès, les auteurs ont examiné quatre maladies neurodégénératives (démence, Alzheimer, MP, MMN) et 87 professions et ont rapporté un OR de 1,20 (IC 95% = 1,02-1,41) à partir de 245 décès par MMN chez les agriculteurs ; après prise en compte des tests multiples, cette association n'est pas significative (129).

En outre, la seule méta-analyse relative à la relation entre la ruralité et la MMN ne rapporte pas d'association statistiquement significative (5 études cas témoins, OR = 1,25, IC 95% [0,84-1,87]) (123).

Une seule étude de cohorte (*Cancer Prevention Study II*) a étudié la relation entre les secteurs d'activité et la mortalité par MMN (1989-2002) (130). Au cours de l'étude, 507 décès par MMN sont survenus chez les hommes et 430 chez les femmes, dont 23 et 2 respectivement chez les agriculteurs ; il n'existait pas d'association avec cette catégorie professionnelle dans les deux sexes (hommes, RR = 0,77, IC 95% [0,50-1,19] ; femmes, RR = 1,41, IC 95% [0,35-5,68]). Deux autres études n'ont pas été incluses dans la méta-analyse. Une étude d'incidence réalisée en Sardaigne (1965-1974) a observé une incidence plus élevée parmi les agriculteurs (n = 48 ; 5,28/100 000 personnes-années) que parmi les travailleurs de l'industrie (n = 15 ; 1,01/100 000 personnes-années) ou les autres métiers (n = 16 ; 0,6/100 000 personnes-années) ; cette différence était statistiquement significative mais la comparaison ne tenait pas compte de la distribution par âge et sexe (131). La dernière étude réalisée en Ecosse (1961-1981) a comparé la fréquence des métiers occupés par 83 hommes atteints de SLA à la fréquence attendue d'après des données de population et n'a pas retrouvé une surreprésentation d'agriculteurs, mais ici aussi ces comparaisons ne tenaient pas compte de l'âge (132).

1.2.3.2. Expositions aux pesticides

En 1983, Bharucha et al. publient la première étude rapportant une mortalité accrue de MMN en zone rurale aux Etats-Unis (133). Par la suite, treize études cas-témoins (125, 126, 128, 134-143) et trois études de cohorte (144-146) ont porté sur la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la MMN.

Parmi les études cas-témoins, 6 ont été réalisées en Europe (125, 126, 134, 135, 138, 143), 4 aux États-Unis (128, 137, 139, 140), 2 en Australie (141, 142) et 1 en Inde (136). Les résultats de ses études sont hétérogènes, sept études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition aux pesticides et la MMN (125, 134, 136, 139-142) alors que six études ne rapportent pas de différence significative (126, 128, 135, 137, 138, 143). L'exposition était généralement évaluée de manière sommaire (questionnaires auto-rapportés) et le rôle de familles ou substances actives spécifiques n'a pas été étudié.

Dans une seule étude cas-témoins conduite en Californie en population générale (174 cas, 348 témoins) (140), les données d'exposition collectées par questionnaire ont été validées par des hygiénistes industriels qui ont estimé des probabilités d'exposition à 28 agents chimiques dont les pesticides. Après cette expertise, une association a été mise en évidence entre l'exposition aux pesticides et la MMN chez les hommes (OR = 2,4, IC 95% [1,2-4,8]), avec une relation dose-effet. En revanche, il n'y avait pas d'association chez les femmes (OR = 0,8, IC 95% [0,3-2,4]). Chez les hommes, l'association était similaire pour les insecticides et herbicides alors que le faible nombre d'exposés n'a pas permis d'étudier les fongicides (140).

Une étude cas témoins récente (156 cas et 218 témoins, Michigan, Etats-Unis d'Amérique) a retrouvé des niveaux sanguins élevés de deux pesticides chez les personnes atteintes de MMN par rapport à des témoins (pentachlorobenzène: OR = 2,21, IC 95% [1,06-4,60], $p = 0,04$; cis-chlordane: OR = 5,74, IC 95% [1,80-18,20], $p = 0,005$) (147).

Compte tenu du caractère rare de la pathologie, seulement trois études de cohorte, réalisées aux Etats-Unis, ont étudié la relation entre la MMN et les pesticides (144-146). La première est une cohorte historique composée d'hommes ayant travaillé entre 1945 et 1994 dans une usine de production d'acide 2,4-dichlorophenoxyacétique (herbicide 2,4-D) (144). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la relation entre l'exposition au 2,4-D et la mortalité par lymphomes non-hodgkinien, mais les auteurs ont également identifié la survenue d'autres pathologies dont la MMN. L'évaluation de l'exposition reposait sur une matrice emploi-exposition. Parmi 1 517 employés, 330 sont décédés dont 3 par MMN. Les employés exposés au 2,4-D avaient un risque augmenté de mortalité par MMN (RR = 3,45, IC 95% [1,10-11,11]) (144).

La deuxième étude de cohorte a été réalisée à partir des données de l'*American Cancer Society's Cancer Prevention Study II* (146). Les participants étaient interrogés sur l'exposition

à 11 catégories de produits chimiques, dont les pesticides. Parmi 987 229 participants, 1 156 décès liés à la MMN ont été identifiés entre 1989 et 2004. Dans l'ensemble, il n'existait pas d'association entre la MMN et l'exposition aux pesticides (RR = 1,07, IC 95% [0,79-1,43]). Toutefois, par rapport aux personnes non exposées, les personnes exposées entre 4 et 10 ans avaient un risque relatif de 1,92 (IC 95% [0,71-5,19]) et celles exposées plus de 10 ans de 1,48 (IC 95% [0,82-2,67]) (146).

La troisième étude de cohorte a été réalisée à partir des données de l'*Agricultural Health Study (AHS)* (145). Les participants ont renseigné des informations sur l'usage de 50 pesticides spécifiques. Les données de mortalité des participants (inclus entre 1993 et 1997) étaient disponibles jusqu'en février 2010. Parmi les 84 739 participants, 41 cas de MMN ont été identifiés à partir des certificats de décès. Il n'y avait pas d'association entre la MMN et l'exposition aux pesticides (OR = 1,1, IC 95% [0,4-3,0]). Cette étude est la seule à avoir évalué le rôle de produits spécifiques et de familles de produits ; la fréquence de l'exposition à 29 produits auxquels au moins 5 cas avaient été exposés a été comparée chez les cas et les autres participants. Il existait une augmentation non statistiquement significative du risque de MMN chez les personnes exposées aux herbicides (OR = 1,6, IC 95% [0,7-3,7]), les insecticides (OR = 1,3, IC 95% [0,6-2,9]), et les fumigants (OR = 1,8, IC 95% [0,8-3,9]) alors qu'il n'existait pas d'association avec les fongicides (OR = 1,0, IC 95% [0,4-2,2]). Aucun résultat significatif n'était retrouvé pour les différents types d'insecticides (organochlorés, organophosphorés, carbamates) (145).

Une méta-analyse récente, considérant l'ensemble des études parues jusqu'en septembre 2013, repose sur un total de 15 études, incluant les 3 études de cohortes et 12 études cas-témoins. Cette méta-analyse rapporte un risque de MMN augmenté chez les personnes ayant été exposées aux pesticides (OR = 1,44, IC 95% [1,22-1,70]) (123). Il n'y avait pas d'hétérogénéité en fonction du design de l'étude, du sexe, du pays, de la définition des cas et des méthodes d'évaluation de l'exposition. A noter que dans une étude le métier d'agriculteur a été utilisé comme proxy de l'exposition professionnelle aux pesticides (129). Une étude cas-témoins de 2006 rapportant une association entre l'exposition aux pesticides et herbicides et la MMN (OR = 1,57 CI 95% [1,03-2,41]) (141) et une étude de 2014 rapportant également une association positive entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la MMN (OR = 6,50 CI 95% [1,78-23,77]) (139) n'ont pas été incluses dans la méta-analyse. Toutefois, il existe des arguments en faveur d'un biais de publication et ses conclusions doivent donc être interprétées avec prudence (148).

L'ensemble des études décrites portent soit sur l'exposition professionnelle aux pesticides soit sur une exposition indifférenciée et aucune étude n'a porté sur la relation entre l'exposition environnementale aux pesticides et la MMN.

A notre connaissance, aucune étude toxicologique n'a porté spécifiquement sur l'effet des pesticides sur les neurones moteurs atteints dans la MMN ; il n'y a pas non plus de modèle animal de MMN induit par les pesticides. En revanche, on sait que les pesticides peuvent induire un stress oxydant qui a été impliqué dans l'étiologie de la MMN (149).

1.2.3.3. Tabac

Une méta-analyse portant sur 15 études cas-témoins et 5 études de cohortes ne retrouve pas d'association dans l'ensemble entre le tabagisme et la MMN (OR = 1,12, IC 95% [0,98-1,27]) (150). A noter qu'une partie de la variabilité entre les études était expliquée par la proportion de femmes avec une augmentation de l'OR en fonction de la proportion de femmes, mais il n'y avait pas eu d'analyses stratifiées sur le sexe.

Une autre méta-analyse plus récente ne retrouvait pas non plus d'arguments pour une association avec un OR global de 0,97 (IC 95% [0,88-1,08]) estimé à partir de 20 études cas-témoin. Toutefois, l'analyse combinée des femmes de 3 études de cohorte retrouvait un RR de 1.34 (IC 95% [1,17-1,55] ; $I^2 = 12\%$) pouvant suggérer une association chez les femmes ; il n'y a pas d'explication quant à une éventuelle différence d'association en fonction du sexe. De plus, d'autres études n'ont pas retrouvé d'association entre l'incidence de la SLA et l'incidence du cancer du poumon, ce qui n'est pas en faveur d'une forte association (151).

1.2.3.4. Autres facteurs environnementaux

Belbasis et al. ont conduit une revue systématique des méta-analyses (« umbrella review ») ayant examiné la relation entre des expositions ou des biomarqueurs et la MMN. Au total, 12 articles publiés entre 2005 et 2015, correspondant à 16 méta-analyses de 138 études, ont été retenus. La médiane était de 8 études (IQR 5-9) et de 1 779 (IQR 937-2911) cas par méta-analyse. Lorsque plusieurs méta-analyses étaient disponibles pour une même question, la méta-analyse ayant inclus le plus grand nombre d'études a été sélectionnée (148).

Les résultats de ce travail sont résumés dans le Tableau 2. Les facteurs ayant une relation statistiquement significative avec la MMN ont été classés en 3 classes. Le niveau de preuve est jugé convainquant, lorsque le nombre de cas inclus > 1 000, l'effet estimé très significatif ($p < 0,001$), pas d'arguments en faveur d'un biais de publication et peu

d'hétérogénéité entre les études ($I^2 < 50\%$). Le niveau de preuve est classé comme étant suspecté, s'il n'y avait pas d'arguments en faveur d'un biais de publication et peu d'hétérogénéité entre les études ($I^2 < 50\%$). Le reste des associations significatives étaient classées comme faibles. Pour l'exposition aux pesticides et le métier d'agriculteur, le niveau de preuve était jugé faible.

Tableau 2: Classement des expositions environnementales associées à la MMN suivant les niveaux de preuve sur la base d'une revue systématique des méta-analyses

Premier-auteur*	Année*	N*	Exposition	OR (IC 95%)*	NP*
<i>Variables agricoles</i>					
Kang	2014	15	Pesticides	1,44 (1,22-1,70)	Faible
Kang	2014	10	Métier d'agriculteur	1,42 (1,17-1,73)	Faible
<i>Associations positives</i>					
Zhou	2012	17	CMTBF	1,29 (1,03-1,62)	Faible
Wang	2014	9	Plomb	1,89 (1,39-2,35)	Convainquant
Chen	2007	8	Traumatismes crâniens	1,65 (1,09-2,50)	Suggéré
Wang	2014	4	Autres métaux lourds	2,13 (1,33-3,41)	Suggéré
<i>Associations inverses</i>					
Fitzgerald	2013	9	β -carotène	0,92 (0,87-0,97)	Suggéré
Fitzgerald	2014	8	Acides gras	0,66 (0,53-0,82)	Faible
Abraham	2014	3	Taux sérique d'acide urique	0,31 (0,18-0,52)	Faible

* Pour chaque méta-analyse, le tableau ci-dessus résumé le premier auteur, l'année de publication, le nombre d'études (N), l'odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (OR, IC 95%), le niveau de preuve (NP).

^a CMTBF = Champs magnétiques de très basse fréquence.

1.3. Evaluation de l'exposition aux pesticides

Le terme de « pesticide » est couramment employé pour désigner les substances actives (ou produits commerciaux) utilisées pour éliminer les organismes nuisibles (plantes, animaux, champignons, parasites, bactéries, virus) dans un contexte agricole (produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires) ou non agricole.

Le règlement européen N° 1107/2009 du 21 octobre 2009 relatif à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques les définit 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 [...] ». ».

Notre travail se concentre sur l'utilisation agricole des pesticides ; ainsi, le terme « pesticides » est utilisé comme synonyme de produits phytosanitaires.

1.3.1. Classification des pesticides

Les pesticides appartiennent à de nombreuses familles chimiques différentes avec des modes d'action différents. On regroupe généralement les pesticides suivant leur cible principale ; les trois catégories principales sont : les herbicides qui luttent contre les plantes adventices, les fongicides qui luttent contre les champignons pathogènes, les insecticides qui luttent contre les insectes nuisibles. A côté de ces trois grands groupes on peut rajouter les acaricides (contre les acariens), les rodenticides (contre les rongeurs), les nématicides (contre les vers) et les taupicides (contre les taupes) (42). Avant 1993, date de début de la mise en œuvre de la Directive 91/414/CE, environ 800 substances actives différentes sont utilisées en agriculture en Europe (400 en France) (152) ; ce chiffre diminue progressivement ensuite pour passer à 520 substances actives en 2000, et 489 en 2005 (153).

L'appartenance à une famille chimique ne définit pas à elle seule les propriétés des molécules ; celles-ci dépendent à la fois de leur composition élémentaire et de leur structure. Ainsi, certaines familles chimiques peuvent contenir des substances ayant des cibles différentes, comme les carbamates qui peuvent être insecticides, fongicides ou herbicides. (42). Le choix de la classification d'une substance est parfois difficile et peut être variable entre les études.

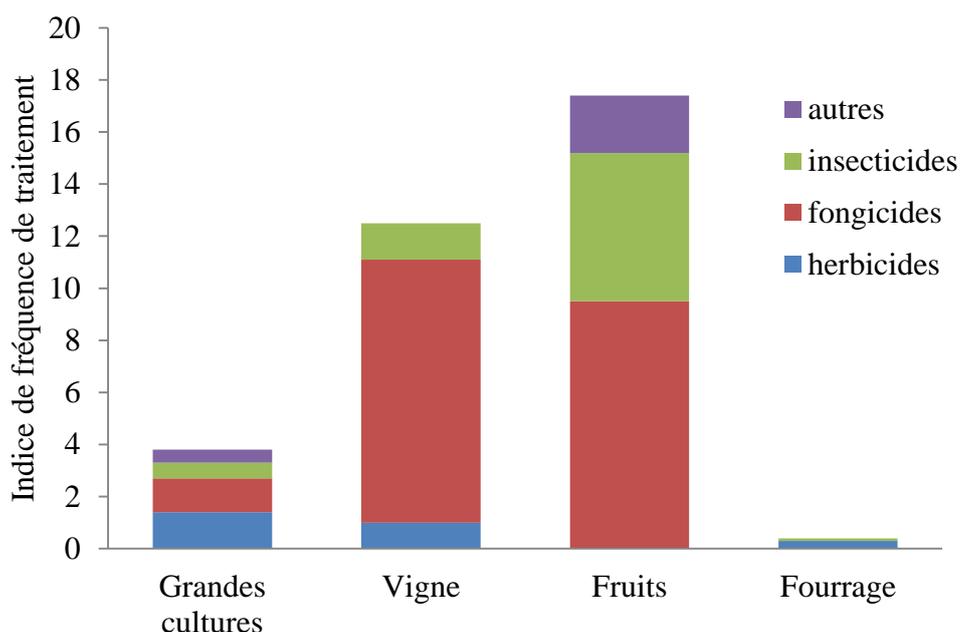
1.3.2. Utilisation des pesticides en France

La France est le troisième consommateur mondial de pesticides en termes de tonnage et le premier en Europe (75 339 tonnes d'ingrédients actifs en 2014, dont plus de 90% pour usage agricole). Les fongicides représentent 46% du tonnage, les herbicides 41%, les insecticides 5% et les autres produits 9%. Cette répartition est constante dans le temps avec des chiffres en 2004 de 76 100 tonnes d'ingrédients actifs dont 55% de fongicides, 41% d'herbicides et 5% d'insecticides (154).

L'utilisation de pesticides est très différente en fonction des activités agricoles. Quarante pourcent de l'utilisation de pesticides en France est le résultat de quatre cultures : céréales (24% de la superficie agricole utilisée et 40% du tonnage de pesticides), vignes (3% de la superficie agricole utilisée et plus de 20% du tonnage de pesticides), maïs (7% de la superficie agricole utilisée et 10% du tonnage de pesticides) et colza (4% de la superficie agricole utilisée et 9% du tonnage de pesticides) (153). Par ailleurs, certaines cultures – comme l'arboriculture – représentant une faible surface du territoire sont néanmoins caractérisées par une utilisation fréquente de pesticides (Figure 1). De plus, le type de pesticides est lui aussi différent en fonction des cultures. Les fongicides sont principalement utilisés pour les céréales à pailles et les vignes, les herbicides pour le maïs et les insecticides pour le colza (153). Enfin, les cultures de fruits (pommes, poires, pêches, prunes, cerise, agrumes, kiwi, fruits à coque, baies, etc.) représentent 1% de la superficie agricole mais une part importante de la consommation nationale de fongicides et d'insecticides (en 1998, 21% du marché global des insecticides et 4% des fongicides) (153).

En France, environ 10% des pesticides sont destinés à un usage non agricole. L'usage non agricole des pesticides concerne essentiellement les particuliers (jardiniers amateurs), les communes (entretien des trottoirs, espaces verts ...), les gestionnaires des voies de transport et les gestionnaires de terrains de sport et de loisirs (155).

Figure 1 : Types d'agriculture et utilisation de pesticides



Source : Rapport Ecophyto R&D Quelles voies pour réduire l'usage des pesticides ? 2010

1.3.3. Déterminants de l'exposition professionnelle aux pesticides

Les sources de l'exposition professionnelle agricole aux pesticides comprennent : l'achat, le transport et stockage des substances ; la préparation de la substance à épandre, l'épandage, le nettoyage de l'appareil ; la réentrée dans les cultures (42). L'exposition peut se faire par ingestion (voie orale), inhalation (voie respiratoire) ou encore par voie cutanée qui représente la principale voie d'exposition professionnelle. Elle est soit directe, lors de l'épandage, ou indirecte, lors de la réentrée dans une zone traitée (42).

Concernant les déterminants de l'exposition aux pesticides, ils sont nombreux et de différente nature (156) :

- Les facteurs dépendant du système de production. Ils peuvent être plus ou moins exposants suivant les choix techniques et le rôle accordé aux pesticides dans la production agricole. Ils dépendent du type de cultures/élevage, des conditions de milieu et des débouchés économiques existants. Par exemple, pour les grandes cultures, environ 75% de la contamination cutanée se fait au moment de la préparation des bouillies des substances à épandre, alors qu'en viticulture, la contamination lors de la phase d'épandage est généralement supérieure à celle de la préparation (156).
- Les facteurs dépendant du matériel agricole, des équipements de protection individuel (EPI) et du suivi des bonnes pratiques. En effet, le niveau d'exposition peut être

déterminé par le type de matériel (tracteur avec cabine ou non, etc.), les moments de traitement (épandage quand il n'y a pas de vent), l'hygiène, le mode de stockage des produits, et le port de certains EPI. Néanmoins, les EPI ou l'utilisation de matériel destiné à isoler l'utilisateur des pesticides peuvent avoir une efficacité limitée (contamination préalable par les EPI, non étanchéité des cabines, ...).

- Les facteurs associés aux caractéristiques des personnes exposées qui comprennent notamment l'âge, le sexe, l'état de santé, le type d'emploi (exploitant, salarié, saisonnier, aide familial, etc.), ou le niveau de formation.
- Des facteurs externes comme les politiques publiques qui vont soutenir certains choix techniques, élaborer des normes ou des réglementations, ou comme les conditions climatiques qui peuvent avoir un effet sur la dispersion des substances actives (vitesse du vent, précipitations ...), leur accumulation (chimie des sols) ou le comportement des opérateurs (port d'EPI lors de fortes chaleurs ou taux d'humidité importants) (42).

1.3.4. Exposition non-professionnelle aux pesticides

La population générale peut être exposée aux pesticides à travers différentes sources : résidus dans l'alimentation ou l'eau de boisson ; résidence à proximité de champs agricoles ; utilisation à domicile (traitements des jardins par des pesticides et des animaux domestiques) ; résidus d'exposition professionnelle (lavage des affaires contaminées du conjoints) (42).

Dans son rapport de 2013, l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) a évalué la présence de résidus de 685 pesticides dans près de 81 000 échantillons issus d'une grande variété de produits alimentaires (transformés ou non) de 29 pays ; 1,5% des échantillons analysés dépassaient nettement les limites légales, 97,4% des échantillons étaient dans les limites légales (54,6% en dessous du seuil détectable) et les résidus de plus d'un pesticide (résidus multiples) ont été détectés dans 27,3% des échantillons. Concernant le risque sur la santé humaine, l'EFSA conclu à un faible risque à court terme (exposition aiguë) et à un risque à long terme (exposition chronique) improbable (157).

Le traitement des cultures induit inévitablement la contamination de l'environnement ambiant. Dans la pratique, en fonction du type de pesticide, de la technique d'application et de la culture, une part importante de la substance active n'atteint pas sa cible : lors de pulvérisation sur le feuillage, on peut observer des pertes allant de 10% à 70% vers le sol et de 30% à 50% vers l'air ; lors de la fumigation du sol, même si les règles d'application sont respectées, on constate des pertes de 20% à 30% dans l'air (153).

En 2013, des pesticides ont été détectés dans 92% (93% en France métropolitaine et 51% dans les DOMs) des 2 950 points de surveillance exploitables de la qualité des cours d'eau français et plus de 10 pesticides ont été retrouvés dans environ 60% des cas. Les points de surveillance exempts de pesticides étaient principalement situés dans les régions ayant des agricultures peu intensives et à proximité des zones de relief (en métropole : quart sud-est à proximité des Alpes, en bordure du Massif central, des massifs vosgiens et jurassiens ; dans les DOM, à l'exception des Antilles). A l'inverse, les régions les plus touchées étaient : des zones de grandes cultures, de type céréales et assimilées (Beauce, le Bassin parisien, le Nord-Pas-de-Calais et le centre de la région Midi-Pyrénées) ; les secteurs viticoles (pourtour méditerranéen) ; des territoires à filières spécifiques, comme en Martinique (pollution historique au chlordécone) (158).

Concernant la contamination de l'air par les pesticides, il n'y a actuellement pas de réglementation nationale ou européenne spécifique et elle a été moins souvent évaluée que la contamination des eaux ou des aliments (159). Les études menées par les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (Aasqa) démontrent que les concentrations de pesticides dans l'air varient en fonction de la nature du site (urbain ou rural), des cultures environnantes (grandes cultures, viticulture, arboriculture, etc.) et de la nature des mesures (fond ou proximité) (160). Les niveaux les plus importants sont observés en milieu rural et pendant les périodes de traitement (160). Certains pesticides tels que le lindane ou le 4,4'-Dichlorodiphényldichloroéthane (4,4'-DDD, dérivé du DDT) peuvent être retrouvés plusieurs années après leur interdiction ; cette présence est attribuée à une re-volatilisation depuis les sols ou les boiseries ou à des apports d'autres pays (42).

Plusieurs études conduites aux Etats-Unis retrouvent une association entre l'habitat à proximité de cultures et des mesures de pesticides au domicile (161-163). 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 (164).

1.3.5. Méthodes d'évaluation de l'exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques

L'évaluation de l'exposition aux pesticides (professionnelle et non-professionnelle) est complexe. Connaître l'ensemble des substances actives auxquelles une personne (agriculteur

ou pas) a été exposée, la période exacte et le niveau de cette exposition est difficile, notamment pour les raisons suivantes :

- multiplicité des substances actives, de leurs propriétés et des voies d'expositions ;
- co-expositions ;
- évolution de la réglementation en matière d'autorisation de mise sur le marché qui induit une évolution des substances actives disponibles ;
- pour des maladies neurodégénératives telles que la MP et la MMN, relativement rares, se développant sur plusieurs années et touchant en majorité des personnes âgées, il est difficile d'évaluer l'exposition sur de longues périodes de manière rétrospective, comme dans les études cas-témoins, ce qui peut conduire à des données inexactes ou imprécises ; de plus le déclin cognitif présent chez certains patients atteints de MP peut entraîner un biais de rappel différentiel (42).

Le choix de la méthode d'évaluation est important, car des effets différents peuvent être estimés en fonction la méthode utilisée (165). Les méthodes les plus simples et les plus répandues (surtout pour l'évaluation de l'exposition professionnelle) reposent sur l'utilisation de questionnaires permettant de définir les caractéristiques de l'exposition en termes de produits, cible, matériel, durée, fréquence et mode d'épandage (42, 166, 167). Cependant, le recueil de ces informations dépend de la perception individuelle, du niveau d'information de l'individu et des erreurs de classement peuvent survenir, surtout lors de multi-expositions. La fiabilité des informations fournies par ces questionnaires est bonne pour des informations qualitatives (avoir été exposé) et moins bonnes pour des informations quantitatives (durée, fréquence) (42, 166, 167). De plus, la qualité des informations recueillies est parfois variable en fonction des pesticides (55, 168).

Les données recueillies par questionnaire ou à l'aide d'une autre source peuvent être combinées avec des matrices emploi/, culture/, ou tâche/exposition. Ainsi pour chaque emploi, culture ou tâche, un indice d'exposition est affecté. Les indicateurs obtenus peuvent être soit binaires (exposé, non exposé), semi-quantitatif (exposition faible, moyenne ou forte) ou quantitatif (probabilité, fréquence, intensité d'exposition ...). Ces informations peuvent concerner les pesticides de manière globale ou bien des familles chimiques ou molécules en particulier. Cependant la qualité des informations obtenue par ces outils peut être très hétérogène et leur application n'est valable que pour des contextes locaux bien définis (42).

Quant à l'évaluation de l'exposition environnementale aux pesticides, hormis quelques mesures directes de présence de pesticides dans le milieu (air, eaux ...), l'évaluation des expositions environnementales aux pesticides fait souvent appel aux SIG (42). En France, la principale limite de cette approche est le fait qu'elle nécessite la connaissance géographique des usages de pesticides, pour laquelle les données sont aujourd'hui lacunaires (42).

Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué précédemment, l'utilisation de pesticides aussi bien en terme de produits, fréquence et mode d'épandage dépend fortement de la production agricole (42, 169). Ce type d'information est disponible en France notamment à travers le recensement agricole mis en place par le ministère de l'agriculture au niveau communal tous les 10 ans (1988, 2000, 2010). En effet, si les recensements informent à niveau géographique fin les superficies des différents types de cultures et les orientations-technico-économiques des exploitations, aucune information n'est recueillie sur les produits utilisés dans le traitement pour la protection des cultures ou élevages (170). Ainsi, l'utilisation des données sur les productions agricoles comme proxy de l'exposition aux pesticides représente une alternative intéressante (40).

2. OBJECTIFS

Compte tenu, d'une part, des difficultés méthodologiques rencontrées pour identifier les patients atteints de MMN dans les études épidémiologiques et d'autre part, du fait qu'en France il y a peu de données d'incidence pour cette pathologie (un seul registre dans le Limousin), le **premier objectif** de cette thèse est d'étudier l'intérêt d'une méthode utilisant les remboursements de Riluzole, les hospitalisations et la mise en affection longue durée (ALD) comme « traceur » de la MMN, de décrire l'incidence entre 2012-2014 et d'étudier la distribution spatiale au sein des départements.

L'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la MMN a été peu étudiée et les résultats de la littérature reposent sur des études de petite taille rapportant des résultats contradictoires. De plus, bien que le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides soit reconnu pour la MP, cette dernière est multifactorielle et aucune étude en France n'a évalué si sa fréquence est plus élevée chez les agriculteurs par rapport au reste de la population. Le **deuxième objectif** est de comparer, par rapport aux bénéficiaires des autres régimes de l'assurance maladie, les fréquences de la MP (incidence et prévalence) et de la MMN (incidence) parmi les bénéficiaires de la MSA en distinguant notamment les exploitants et les salariés agricoles.

Si le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides est bien établi pour la MP, peu d'études ont porté sur le rôle de l'exposition non-professionnelle, alors que si cette association existe, la fraction attribuable de la MP liée aux pesticides serait plus importante. Par ailleurs, peu d'études et souvent de petite taille, ont évalué le rôle de l'exposition aux pesticides dans la MMN et rapportent des résultats contradictoires ; aucune étude n'a évalué le rôle l'exposition non-professionnelle. Notre **troisième objectif** est de déterminer au sein de la population générale et au niveau cantonal, si un type d'environnement agricole, défini à partir du recensement agricole, est plus particulièrement associé aux fréquences de la MP (incidence) ou de la MMN (incidence et mortalité). En effet, les activités agricoles ne sont pas réparties de façon homogène au niveau cantonal 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 pourrait permettre d'identifier des populations vivant dans des territoires associés à une fréquence plus importante de la MP ou des MMN.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Système national inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM)

3.1.1. Présentation générale

Le SNIIRAM est un entrepôt de données anonymes, créé en 2002 suite à la loi de financement de la sécurité sociale de 1999 (171). Il contient un ensemble de bases de données relatives aux consommations de soins remboursées par l'assurance maladie. L'assurance maladie est constituée de trois grands régimes : le régime général (RG), le régime agricole (géré par la MSA et incluant les exploitants et salariés agricoles) et le régime social des indépendants (RSI) ; à côté de ces régimes principaux, d'autres régimes existent mais représentent un faible pourcentage de la population (172). Les données disponibles dans le SNIIRAM peuvent être classées en trois grands ensembles (171) :

- Une base de données individuelle exhaustive des remboursements de prestations (datamart des consommations inter-régime, DCIR) ;
- Un échantillon général des bénéficiaires au 100^e de la population protégée (EGB) avec leurs informations de remboursement de soin ;
- 15 bases de données agrégées (datamarts) en fonction d'objectifs particuliers : suivi des dépenses (Damir), analyse de l'offre de soins libérale, etc.

Hormis l'âge, le sexe, le régime d'assurance maladie, la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), la commune, le département de résidence et la date de décès, le SNIIRAM ne comprend pas de données relatives aux conditions socio-économiques (diplôme, emploi, revenu, ...) ou aux comportements (tabac, ...) ni à des caractéristiques des individus telles que le poids ou la taille.

3.1.2. Datamart des consommations inter-régimes (DCIR)

Le DCIR contient le codage détaillé au niveau individuel de l'ensemble des prestations de soins de ville remboursées par l'assurance maladie (biologie, pharmacie ...) et des exonérations de paiements de soins (affection longue durée, invalidité ...) pour plus de 97% de la population française.

Grâce à la table des prestations affinées de pharmacie, il est possible de repérer l'ensemble des délivrances de médicaments remboursées par l'assurance maladie, les dates de prescription et de délivrance, la spécialité du médecin prescripteur ainsi que le nombre de boîtes délivrées. Chaque boîte de médicament est identifiée grâce aux codes identifiants de

prestations (CIP7, CIP13) attribués aux spécialités pharmaceutiques à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il est également possible d'identifier les exonérations de soins et leurs motifs (affection longue durée [ALD] ; numéro d'ALD et motif d'exonération codé en fonction de la classification internationale des maladies [CIM-10]; accident du travail ; maladie professionnelle).

3.1.3. Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Le SNIIRAM permet d'avoir accès aux bases de données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) mises à disposition par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) et d'obtenir ainsi un résumé détaillé de chaque séjour hospitalier (diagnostic principal, relié et associé codés en CIM-10 ; dates d'entrée et sortie d'hospitalisation ...).

Le diagnostic principal (DP) renseigne sur le motif de la prise en charge initiale. Lorsqu'il y a plusieurs pathologies, la caractérisation se fait prioritairement en fonction du diagnostic qui a induit l'essentiel de l'effort médical. Lorsque le classement hiérarchique des pathologies est difficile, le choix du DP peut être soit la raison initiale de la prise en charge ou le diagnostic jugé le plus pertinent. Le diagnostic relié (DR), permet d'apporter des précisions sur la pathologie lorsque le DP est insuffisant, comme par exemple lorsque le DP fait partie de la liste du chapitre XXI de la CIM-10 (Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé, Z00-Z99) qui donne une indication générale sur le motif de la prise en charge (ex. : Z40 chirurgie prophylactique, Z92 Traitements médicaux). Le diagnostic associé (DA) renseigne sur les comorbidités associées au diagnostic principal. Il y a deux types de diagnostics associés : lorsque le DA induit une prise en charge au cours du séjour (dans ce cas, il peut aussi s'agir d'une évolution de la pathologie), il est dit significatif (DAS) ; lorsque le DA n'induit pas de prise en charge, il est dit documentaire (DAD). Dans les tables du PMSI, le diagnostic associé correspond uniquement au DAS.

Lors d'un séjour hospitalier, chaque passage dans une unité médicale sera documenté par un résumé d'unité médicale (RUM) qui contiendra entre autre les DP, DR et différents DA. A la fin du séjour, les informations des différents RUM seront groupées dans un résumé de sortie anonymisé (RSA). Dans le processus de groupage, un DP et un DR parmi l'ensemble des DP et DR des RUM seront retenus pour le RSA. Tous les autres diagnostics non retenus comme DP ou DR du RSA seront considérés comme DA. Depuis 2010, la liste des DA du

RSA n'intègre plus systématiquement l'ensemble des DP et DR non retenus des RUM. En conséquence, lorsque l'objectif est d'extraire l'ensemble des séjours hospitaliers ayant un DP, DR ou DA correspondant à un code CIM-10 donné (par exemple : G122 = maladie du motoneurone), il est conseillé de travailler non pas à partir du RSA mais des RUM, également accessibles au niveau du PMSI.

Il est possible de chaîner les données du PMSI aux informations du DCIR grâce à l'identifiant anonyme du SNIIRAM, obtenu à partir du chiffrage du numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques (numéro de sécurité sociale, NIRPP ou NIR) de l'assuré ouvré de droits et de la date de naissance et sexe du bénéficiaire.

3.1.4. Accès au SNIIRAM

Les accès autorisés au SNIIRAM sont définis par l'arrêté du 19 juillet 2013 relatif à sa mise en œuvre. L'Institut de veille sanitaire (InVS, Santé publique France depuis 2016) figure parmi les instituts ayant un accès complet au SNIIRAM.

Les données sont accessibles en ligne : les 15 bases de données agrégées sans limite de conservation, l'EGB sur une durée de 20 ans, le PMSI sur 10 ans, et le DCIR sur 3 ans au-delà de l'année en cours (171). L'ensemble de ces données est ensuite archivé sur une durée de 10 ans. En février 2016, Santé publique France a obtenu l'autorisation de traitement des données archivées de l'ensemble du SNIIRAM depuis 2006.

3.2. Données de population

Les analyses reposent sur différentes populations (population générale française, affiliés au RG d'assurance maladie, affiliés à la MSA) à divers niveaux géographiques (France entière ou métropolitaine, régions, départements, cantons). Pour cela, trois sources de données différentes ont été utilisées afin de définir les populations d'intérêt :

- Estimation de la population française mise à disposition par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ;
- Population couverte pour le risque de maladie par la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) pour le RG (RNIAM-RG) et par la MSA pour le régime agricole (RNIAM-MSA) à partir du répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'assurance maladie (RNIAM),
- Population des consommateurs de soins de santé présents dans le SNIIRAM.

Pour les estimations de population obtenues à partir des données de l'Insee, nous avons utilisé l'âge en années révolues, tandis que les estimations disponibles à partir des données des caisses d'assurance maladie (RNIAM-RG et RNIAM-MSA) et du SNIIRAM sont définies en âge atteint (173).

3.2.1. Estimation de la population française

Chaque année, l'Insee estime la population au niveau national, régional, départemental et communal (France métropolitaine et départements d'outre-mer [DOM]) à la date du 1er janvier (174). Ces estimations annuelles de population sont déclinées par sexe et par âge. Au 1er janvier de l'année n , les premières estimations de la population nationale au 1er janvier n sont publiées, de même que la population régionale au 1^{er} janvier de l'année $n-1$ et la population départementale au 1^{er} janvier de l'année $n-2$; par ailleurs, des estimations définitives de ces populations et des populations communales pour l'année $n-3$ sont obtenues à l'année n (175).

Pour calculer l'incidence cantonale de la MP (2010-2012) et de la MMN (2012-2014), il est nécessaire de connaître la population cantonale entre 2010 et 2015. Or les estimations de population cantonale (obtenues à partir des estimations de population des communes) en fonction de l'âge (quinquennal) et du sexe étaient disponibles uniquement entre 2006 et 2012 au moment de l'analyse.

Ainsi, nous avons estimé les populations cantonales en France métropolitaine pour les années 2013, 2014 et 2015 par projection à partir d'un modèle linéaire mixte multiniveau ; la variable dépendante était l'effectif de population, les variables âge et sexe étaient représentées par des effets fixes, le canton était inclus comme un effet aléatoire (intercept aléatoire) et l'année était représentée par un effet linéaire fixe et aléatoire (pente aléatoire). Les estimations des effets fixes et aléatoires de ce modèle ont permis de réaliser des projections des populations cantonales entre 2013-2015 (par année, âge quinquennal et sexe) et à partir de ces données nous avons calculé le nombre de personnes années.

A partir de ces données de population, les effectifs de personnes-années ont été calculés en utilisant les formules adaptées suivant la définition de l'âge dans les bases de données (173) : l'âge en années évouées pour les recensements de la population de l'Insee (175) et l'âge en années atteintes pour les données de l'assurance maladie (176) et les estimations réalisées à partir du SNIIRAM

L'Insee ne réalise pas d'estimations de la population en fonction du régime d'assurance maladie dont nous avons eu besoin pour certaines de nos analyses, ce qui nous a conduit à avoir également recours à d'autres sources.

3.2.2. Estimation de la population par régime d'assurance maladie (RG et MSA)

En 2012, la branche maladie du RG comptait 58,8 millions de bénéficiaires (environ 90% de la population française) (177) et la branche maladie de la MSA 3,3 millions de bénéficiaires (environ 5,3% de la population française) (178).

Entre 2010 et 2015, les populations couvertes pour le risque de maladie par le RG ou la MSA ont été estimées, au niveau départemental et en fonction de l'âge (quinquennal) et du sexe, à partir du fichier national d'identification des assurés sociaux : RNIAM-RG et RNAIM-MSA respectivement. Des estimations de population à un niveau plus fin (commune, canton) ne sont en revanche pas disponibles, ce qui nous a conduit à utiliser une troisième source de données pour certaines des analyses.

3.2.3. Estimation de la population cantonale à partir des données de remboursements de prestations

Afin d'estimer les populations couvertes en maladie par le RG et la MSA au niveau du canton, nous avons utilisé les données du DCIR.

Entre 2010-2014 (année par année, les effectifs sont définis au 1^{er} janvier), nous avons utilisé les données mises à disposition par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés qui identifie l'ensemble des personnes avec au moins un remboursement de soins (médicament, consultation médicale, soin infirmier, kinésithérapie, test sanguin ...). Pour chaque personne, nous avons obtenu l'année de naissance, le sexe, la commune de résidence et le régime d'assurance maladie.

Nous avons pu ainsi estimer la population cantonale par classe d'âge (quinquennal) et sexe pour l'ensemble de la population française et pour les affiliés au RG et à la MSA ; pour la MSA, nous avons pu distinguer les exploitants (propriétaires d'une exploitation agricole) des salariés (groupe plus hétérogène, qui comprend environ 35% de travailleurs agricoles, le reste étant composé de personnes travaillant dans un autre secteur en lien avec l'agriculture, tels que les salariés de la MSA, du crédit agricole ou de coopératives agricoles).

Afin d'évaluer la validité de ces estimations, nous les avons comparées, pour les données France entière, aux estimations de l'Insee, et pour les données du RG ou de la MSA, aux estimations fournies par le RNIAM de chacun des régimes. Dans l'ensemble, la différence relative entre les estimations de référence et celles faites à partir des données de remboursement était inférieure à 5% (Tableau 3) ; la corrélation entre les estimations était supérieure à 0,97. La Figure 2 présente ces résultats dans l'ensemble et en fonction du sexe et de l'âge ; les différences sont très faibles après 55 ans. Ainsi, lorsque nous avons utilisé les estimations de population issues des remboursements de prestations, les analyses ont été limitées aux personnes âgées de 55 ans et plus.

En plus d'une estimation de la population cantonale par régime, les données de remboursements ont également été utilisées pour estimer au niveau national la population qui n'était pas affiliée à la MSA. En effet, nous avons été confrontés à une définition de l'âge différente entre les sources de données de population, en années révolues pour l'Insee et en années atteintes pour le RNIAM-MSA. Afin d'avoir une définition cohérente du dénominateur de la population générale et des affiliés à la MSA, nous avons donc utilisé des estimations de population obtenues à partir du DCIR par régime (paragraphe 3.2.3). Ces estimations n'étaient disponibles qu'entre 2010 et 2014.

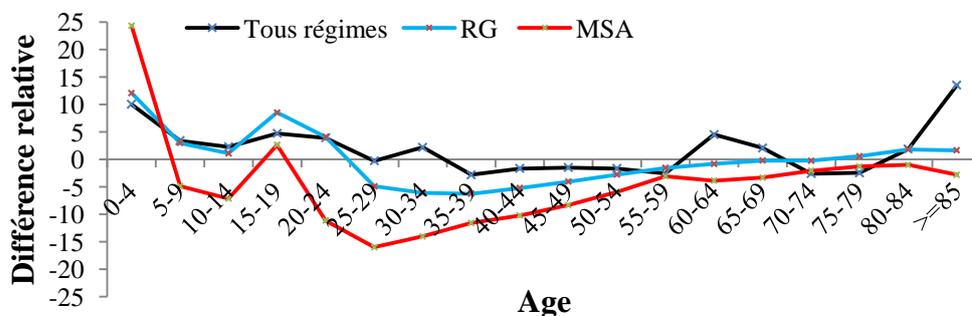
Tableau 3 : Comparaison en fonction de l'âge des estimations des effectifs de population en 2010 entre le SNIIRAM, l'Insee et le RNIAM.

Age (années)	Tous régimes			Affiliés RG			Affiliés MSA		
	Insee	SNIIRAM	DR	RNAIM- RG	SNIIRAM	DR	RNAIM- MSA	SNIIRAM	DR
0-4	4 004 061	4 404 773	10,0	3 510 147	3 934 343	12,08	125 174	155 612	24,3
5-9	4 040 986	4 178 661	3,4	3 569 126	3 675 274	2,97	146 988	139 834	-4,9
10-14	3 953 904	4 044 074	2,3	3 483 018	3 521 439	1,10	158 639	147 348	-7,1
15-19	4 011 584	4 201 622	4,7	3 396 978	3 687 136	8,54	154 973	159 064	2,6
20-24	4 030 881	4 188 964	3,9	3 702 174	3 853 712	4,09	133 849	118 948	-11,1
25-29	4 017 109	4 006 094	-0,3	3 804 960	3 619 474	-4,87	155 863	130 954	-16,0
30-34	3 931 027	4 017 251	2,2	3 787 613	3 555 914	-6,12	150 069	129 049	-14,0
35-39	4 508 952	4 383 260	-2,8	4 060 506	3 807 309	-6,24	179 810	159 034	-11,6
40-44	4 505 708	4 430 770	-1,7	3 992 029	3 783 705	-5,22	199 216	178 891	-10,2
45-49	4 504 285	4 437 564	-1,5	3 912 842	3 754 598	-4,04	218 090	199 979	-8,3
50-54	4 296 483	4 225 432	-1,6	3 683 700	3 582 182	-2,76	211 161	198 677	-5,9
55-59	4 202 785	4 094 761	-2,6	3 527 397	3 472 955	-1,54	215 850	209 275	-3,0
60-64	3 873 473	4 049 163	4,5	3 459 171	3 431 350	-0,80	213 730	205 479	-3,9
65-69	2 609 263	2 663 604	2,1	2 245 658	2 240 817	-0,22	158 767	153 481	-3,3
70-74	2 462 980	2 398 906	-2,6	1 969 653	1 965 255	-0,22	217 992	213 467	-2,1
75-79	2 292 174	2 235 942	-2,4	1 747 828	1 757 742	0,57	254 721	251 486	-1,3
80-84	1 775 893	1 809 228	1,9	1 327 698	1 352 093	1,84	238 513	236 148	-1,0
>= 85	1 591 391	1 806 451	13,5	1 214 489	1 234 688	1,66	223 484	217 258	-2,8
Total	64 612 939	65 576 520	1,5	56 394 987	56 229 986	-0,29	3 356 889	3 203 984	-4,5

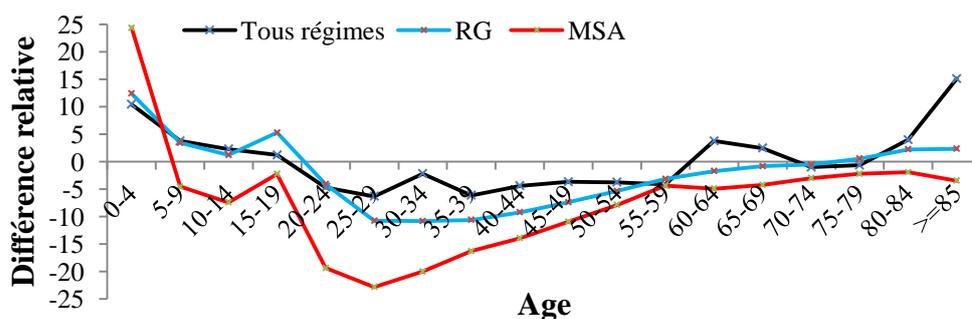
DR : différence relative = (Effectifs SNIIRAM-Effectifs Référence)/(Effectifs Référence) × 100.

Figure 2 : Comparaison en fonction de l'âge et du sexe des estimations des effectifs de population en 2010 entre le SNIIRAM l'Insee et le RNIAM.

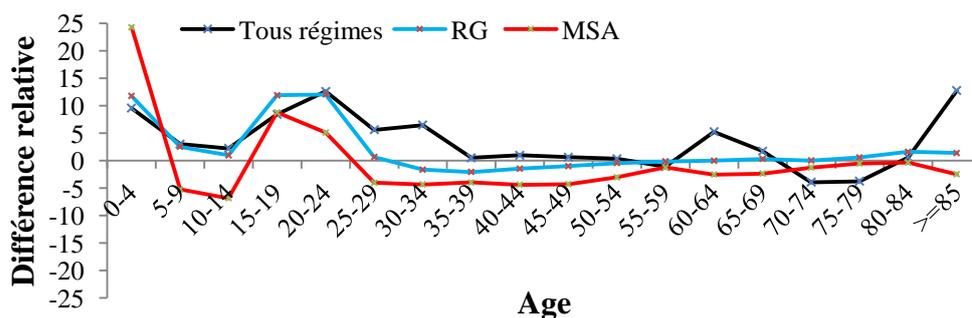
Ensemble



Hommes



Femmes



DR : différence relative = (Effectifs SNIIRAM-Effectifs Référence)/(Effectifs Référence) × 100

3.3. Identification des patients atteints de maladie de Parkinson

Les cas de MP ont été identifiés sur la base d'un modèle prédictif qui estime la probabilité d'une personne d'être traitée pour la MP, à partir des profils de remboursements de 15 médicaments antiparkinsoniens (179). Il comprend notamment :

- des informations sur les remboursements (remboursement oui/non ou doses cumulées) de 8 groupes de médicaments antiparkinsoniens reçus dans l'année : lévodopa + carbidopa/bensérazide, agonistes dopaminergiques souvent prescrits comme traitement de la MP (pramipexole, ropinirole, pergolide, rotigotine), piribidil, agonistes dopaminergiques rarement prescrits comme traitement de la MP (apomorphine, bromocriptine, lisuride), anticholinergiques (trihexyphenidyl, bipéridène, tropatépine), amantadine, inhibiteurs de la monoamine oxidase-B (MAO-B) (selegiline, rasagiline), inhibiteurs de la catechol-O-methyl transferase (COMT) (entacapone, tolcapone) ;
- la spécialité du médecin prescripteur (neurologue non hospitalier ou généraliste) ;
- la régularité avec laquelle cette personne a été traitée sur l'année ;
- le sexe de la personne.

L'équation permettant de calculer cette probabilité et les variables retenues dans le modèle sont présentées en détail ailleurs (179). Pour chaque année, le modèle a été appliqué aux personnes ayant au moins un remboursement de médicaments antiparkinsoniens au cours de l'année après exclusion :

- des personnes âgés de moins de 20 ans ;
- des femmes âgées de moins de 50 ans ayant uniquement un remboursement de bromocriptine à la dose de 2,5 mg, car il s'agit vraisemblablement d'un traitement inhibiteur de la lactation ;
- des personnes ayant uniquement des remboursements de médicaments antiparkinsoniens de type anticholinergiques (code ATC N04A) en association avec des neuroleptiques, car il s'agit vraisemblablement d'un traitement correcteur d'un syndrome extrapyramidal induit par les neuroleptiques.

Ce modèle a été validé contre un examen clinique et il est caractérisé par une sensibilité et spécificité respectivement de 92% et 87% (179).

Au total, à partir des données du DCIR, nous avons identifié toutes les personnes avec au moins un remboursement de médicaments antiparkinsoniens entre 2009-2012 et âgées d'au moins 20 ans. Nous avons ensuite appliqué le modèle prédictif qui a permis de calculer la probabilité d'être traité pour MP ; les personnes avec une probabilité supérieure à la probabilité associée à la meilleure sensibilité et spécificité ont été classées comme souffrant de la MP. Les cas prévalents d'une année donnée sont les personnes identifiées par le modèle l'année en question et vivantes au 31 décembre de l'année. Les cas incidents d'une année donnée sont les cas identifiés par le modèle l'année en question, sans aucun remboursement de médicament antiparkinsonien l'année précédente. Le nombre de cas incidents et prévalents a ensuite été corrigé en fonction de la sensibilité et spécificité du modèle (180).

3.4. Données agricoles

3.4.1. Recensement agricole

Les recensements agricoles (RA) sont des statistiques produites par le ministère de l'Agriculture environ toutes les 10 années (1970, 1979, 1988, 2000, 2010), dans le but de fournir un portrait instantané complet et détaillé du secteur agricole français (181). Les données sont recueillies à l'échelle communale (commune du siège de l'exploitation) et elles sont disponibles au niveau cantonal (France métropolitaine, 3 689 cantons).

Les analyses réalisées dans le cadre de cette thèse reposent sur le RA de 1988. En effet, la MP a une longue période de latence (182). De plus, elle concerne essentiellement des personnes âgées et retraitées ; pour ces raisons, nous avons choisi de définir les expositions agricoles à partir de données recueillies plus de 20 ans avant la période de l'étude d'incidence. Les analyses reposant sur le RA ont été limitées à la France métropolitaine. Concernant la MP, afin de vérifier la robustesse de nos résultats, une analyse de sensibilité basée sur les données du RA de 2000 a été conduite.

Parmi les principales données collectées on peut citer : les cultures, l'élevage et le cheptel, l'équipement des exploitations, ou la diversification des activités (ex : tourisme vert). Aucune donnée relative à l'utilisation de pesticides n'est recueillie.

3.4.2. Définition de l'importance de l'agriculture

Nous avons extrait du RA la surface agricole utilisée (SAU) de chaque canton. La SAU est une notion normalisée dans la statistique agricole européenne. Elle correspond à la surface totale dévolue à l'agriculture. Elle comprend les terres arables (y compris pâturages

temporaires, jachères, cultures sous abri, jardins familiaux, ...), les surfaces toujours en herbe et les cultures permanentes (vignes, vergers, ...) (174).

Nous avons défini un indicateur de l'importance de l'agriculture dans un canton (proportion de SAU cantonale) en divisant la SAU par la superficie du canton ; plus la proportion de SAU du canton est élevée, plus le canton aura tendance à être occupé par une activité agricole. La Figure 3 présente les caractéristiques des cantons en termes de quintiles de la proportion de SAU ; les cantons avec la plus grande proportion de SAU tendaient à être localisés dans le Nord-Ouest. Le Tableau 4 présente la distribution de cette variable parmi les cantons de France métropolitaine ; en 1988, la SAU représentait en moyenne 48% de la superficie des cantons métropolitains.

Figure 3 : Distribution cantonale de la ruralité

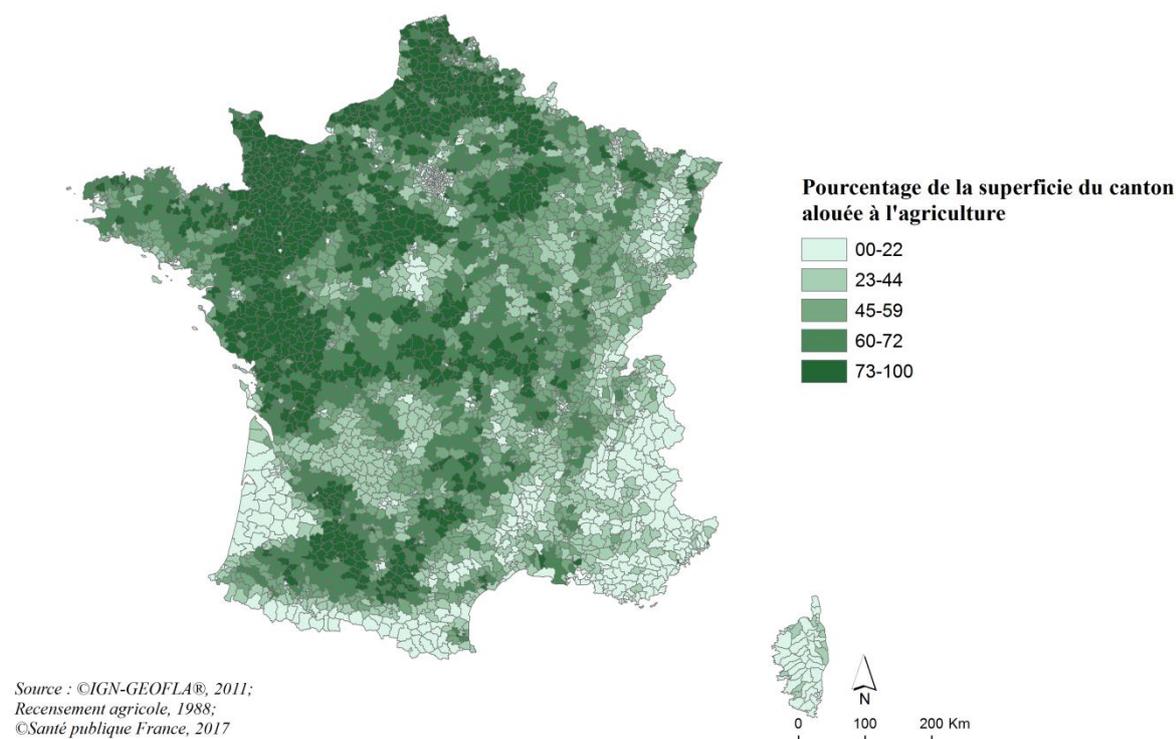


Tableau 4 : Distribution de la ruralité (proportion de SAU par canton)

Variable	Moyenne	Déviation standard	Min.	Percentile					Max.
				20	40	50	60	80	
Proportion de SAU par canton (%)	48,3	25,2	0	22,5	44,1	52,2	58,9	72,4	100,0

3.4.3. Définition des caractéristiques agricoles

Pour chaque canton, nous avons extrait du RA la surface agricole (en hectares) de chaque type de culture (N=13) recouvrant l'ensemble de la SAU ainsi que le nombre de têtes de chaque type d'élevage (N=5). La densité de chaque type de culture a été calculée en divisant la superficie de chaque culture par la SAU du canton. La densité de chaque type d'élevage a été calculée en divisant le nombre de têtes de chaque élevage par la SAU du canton. Certains types d'agriculture, tels que les cultures céréalières (94,3%), les fourrages (91,9%) ou l'élevage de bovins (91,4%), sont retrouvées dans la quasi-totalité des cantons, alors que d'autres, telles que les vergers ou la viticulture, sont présentes dans environ la moitié des cantons et que les légumes frais sous serre sont présents dans seulement un cinquième des cantons (Tableau 5). De plus, la distribution géographique des différents types d'agriculture est hétérogène (Figure 4).

Tableau 5 : Distribution des 18 types de cultures et d'élevages

Type de cultures et d'élevages	Pourcentage de cantons exposés	25 ^{ème} Percentile*	50 ^{ème} Percentile*	75 ^{ème} percentile*
Cultures				
Céréales	94,3	11,91	27,58	48,26
Fleurs et plantes ornementales	43,9	0,01	0,04	0,16
Fourrages	91,9	4,36	9,76	17,22
Légumes frais sous serre	21,7	0,01	0,04	0,12
Légumes frais plein air	74,7	0,06	0,30	1,90
Jardins et vergers familiaux	89,6	0,10	0,18	0,30
Cultures industrielles ^a	59,1	0,11	0,49	2,92
Oléagineux ^b	76,8	1,16	3,73	10,52
Vergers	50,3	0,04	0,18	1,06
Autres cultures permanentes ^c	68,5	0,04	0,13	0,50
Pommes de terre	67,0	0,04	0,15	0,62
Légumes secs et protéagineux	67,5	0,17	0,79	2,61
Viticulture	51,0	0,13	0,57	4,38
Elevages				
Bovins	91,4	23,47	62,73	106,66
Caprins	84,3	0,35	1,38	5,44
Ovins	91,7	7,29	16,17	43,8
Porcins	87,5	2,26	10,76	32,78
Volailles	95,4	61,75	181,43	624,45

Densité des cultures : surface de la culture/SAU canton × 100 (%).

Densité des élevages : nombre de têtes de l'élevage/SAU canton (hectares) × 100.

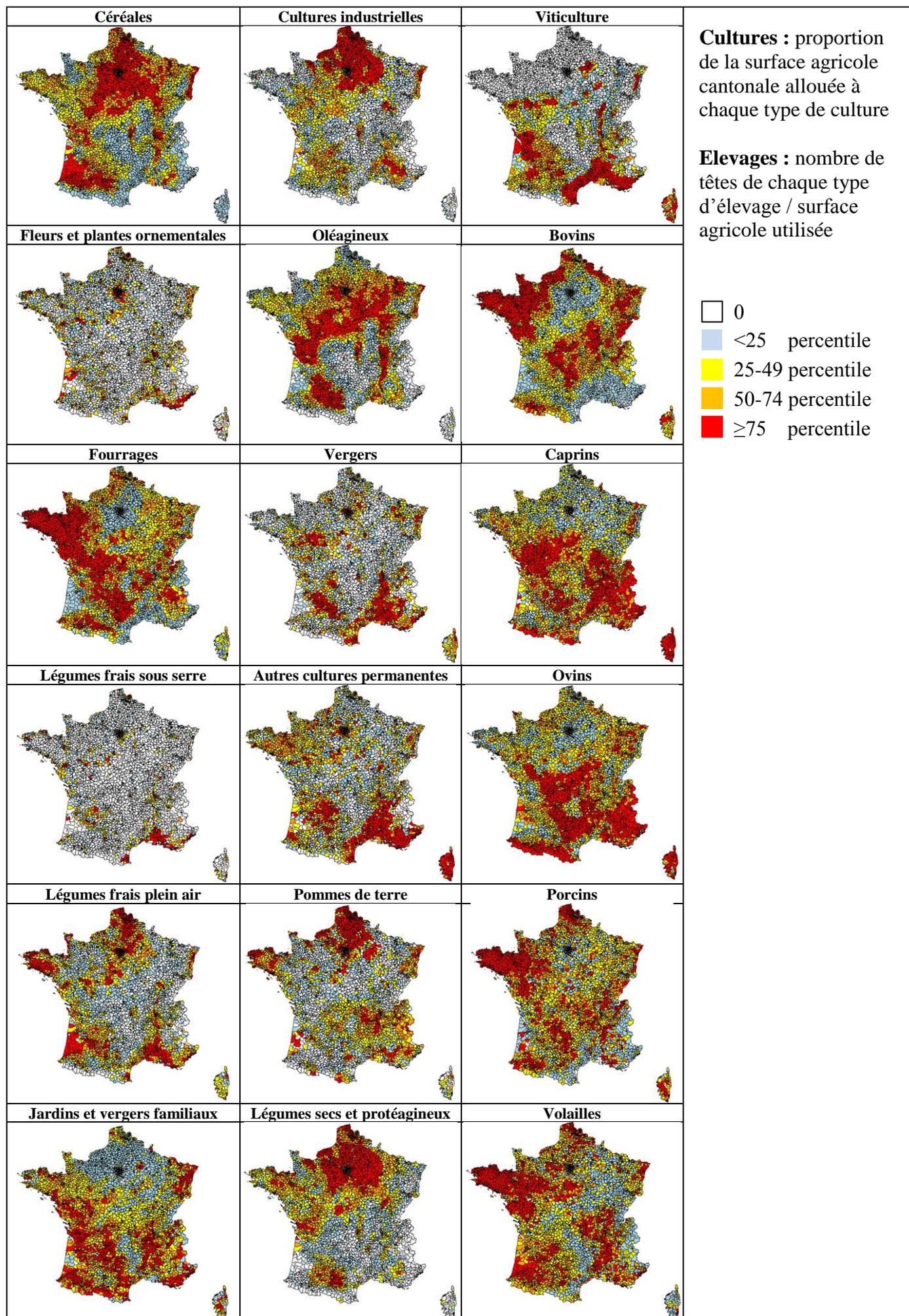
*Percentiles calculés parmi les cantons exposés.

^aCultures industrielles : betteraves à sucre, les oléagineux (autres), les textiles, le houblon, le tabac, les plantes médicinales, à parfum, aromatiques et condimentaires, les semences grainières ...

^bOléagineux : colza et navette, tournesol, soja, lin oléagineux ...

^cAutres cultures permanentes : pépinières et arbres fruitiers: kiwis, figues, agrumes, bais rouges, noix.

Figure 4 : Distribution spatiale des densités des différents types de cultures et d'élevages



3.4.4. Définition de groupes ou clusters de cantons

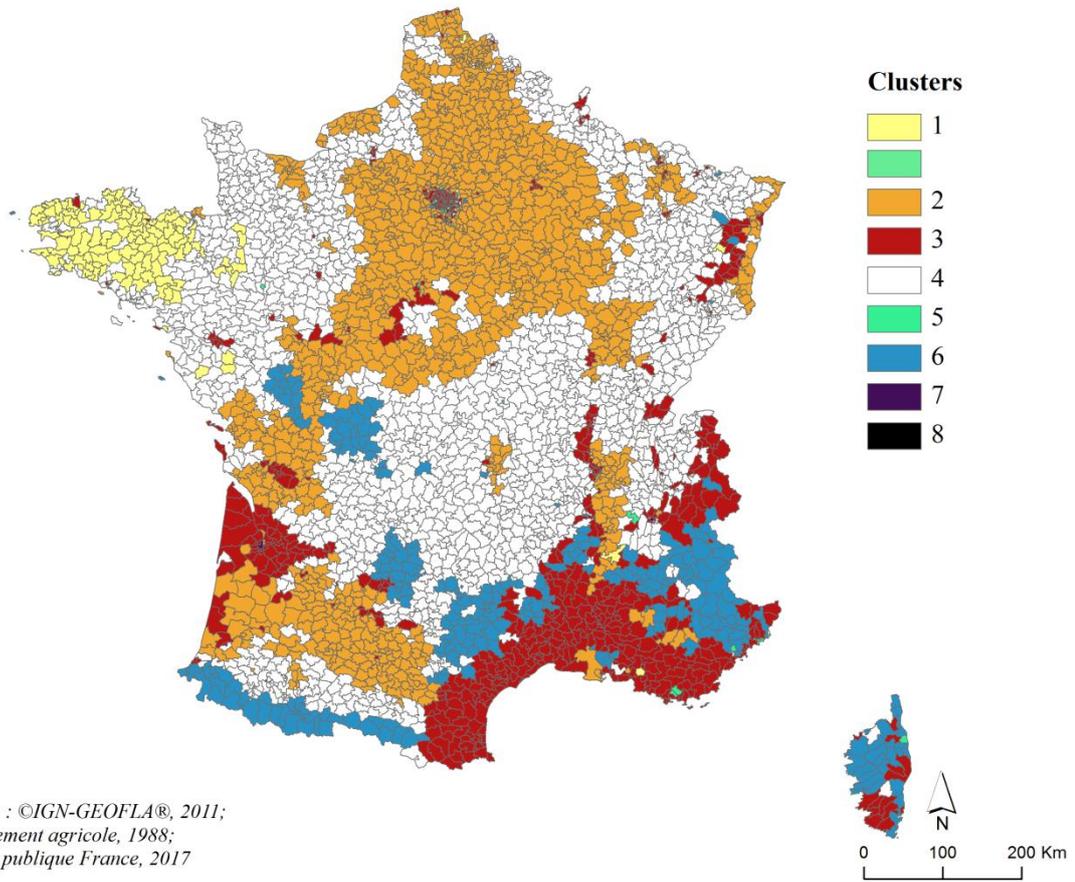
Les cantons ne sont pas caractérisés par un seul type d'agriculture ; en moyenne, il y a 13 cultures ou élevages différents par canton (médiane = 14, IQR [écart inter quartiles, Q3-Q1] = 4). De plus, les différents types de culture et d'élevages ne sont pas indépendants (Tableau 6) ; par exemple, l'élevage de bovins est corrélé positivement aux fourrages (coefficient de Spearman = 0,71), la culture d'oléagineux avec celle des céréales ... Ainsi, il est difficile d'isoler l'effet des différents contextes agricoles indépendamment les uns des autres et un regroupement des cantons avec des caractéristiques agricoles similaires est une approche envisageable.

A partir des 18 types de cultures et d'élevages et de la proportion de SAU (variables centrées et réduites), nous avons défini des clusters de cantons ayant des caractéristiques agricoles similaires en utilisant la méthode des nuées dynamiques (*k*-means) (183). Les observations à l'intérieur d'un même cluster sont proches les unes des autres et à l'inverse éloignées des observations des autres clusters.

Cette méthode itérative vise à définir des partitions (classes) dont la distance (euclidienne) des différentes observations par rapport au centre de la classe est la plus proche possible. La procédure FASTCLUS de SAS a été utilisée ; nous avons essayé plusieurs scénarios allant de 2 à 20 clusters et nous nous sommes basés sur les deux critères suivants pour déterminer le nombre optimal de clusters : le « Cubic clustering criterion » (CCC) et le « Pseudo F statistic ». Nous avons pu définir 8 clusters, parmi lesquels deux sont constitués de 1 et 2 cantons uniquement qui ont été exclus des analyses car ils représentent des valeurs aberrantes.

La Figure 5 représente la distribution spatiale des clusters de cantons ainsi définis et le Tableau 7 leurs caractéristiques. Le cluster 1 est caractérisé par une densité importante d'élevage de « bovins », « porcins », « volailles » et de « fourrages ». Le cluster 2 présente une densité élevée de cultures « céréalières », « industrielles » et « oléagineux », et le cluster 3 une densité élevée de « vignes » et de « légumes frais plein air ». A l'exception des « bovins », le cluster 4 présente une faible densité de toutes les cultures ou élevages. En plus d'une densité élevée de « caprins », le cluster 5 contient beaucoup de « fleurs et plantes ornementales », « légumes frais plein air », « jardins et vergers familiaux », « cultures industrielles » et « vergers ». Enfin le cluster 6 a une densité importante d'élevages de « caprins » et d'« ovins ».

Figure 5 : Distribution spatiale des clusters



Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
Recensement agricole, 1988;
©Santé publique France, 2017

Tableau 6 : Corrélation de Spearman entre les densités de cultures-élevages

	Proportion de surface agricole	Céréales	Fleurs et plantes ornem.	Fourrages	Légumes frais sous serre	Légumes frais plein air	Jardins et vergers familiaux	Cultures industrielles	Oléagineux	Vergers	Autres cultures perm.	Pommes de terre	Légumes et protéagineux	Viticulture	Bovins	Caprins	Ovins	Porcins
Proportion de surface agricole	1,00																	
Céréales	0,32#	1,00																
Fleurs et plantes ornementales	-0,13#	0,10#	1,00															
Fourrages	0,39#	-0,02	-0,13#	1,00														
Légumes frais sous serre	-0,03	0,00	0,42#	-0,04*	1,00													
Légumes frais plein air	-0,01	0,29#	0,43#	-0,14#	0,47#	1,00												
Jardins et vergers familiaux	-0,06#	-0,15#	0,08#	0,29#	0,24#	0,10#	1,00											
Cultures industrielles	0,36#	0,55#	0,07#	-0,02	0,06#	0,32#	-0,11#	1,00										
Oléagineux	0,38#	0,71#	0,02	0,07#	0,06#	0,12#	-0,00	0,41#	1,00									
Vergers	-0,06#	0,01	0,21#	-0,09#	0,31#	0,32#	0,29#	0,13#	0,17#	1,00								
Autres cultures permanentes	-0,10#	-0,07#	0,30#	0,00	0,34#	0,36#	0,33#	0,05#	0,01	0,46#	1,00							
Pommes de terre	0,04**	0,17#	0,17#	0,03	0,18#	0,43#	0,07#	0,30#	-0,07#	0,11#	0,14#	1,00						
Légumes secs et protéagineux	0,54#	0,66#	0,00	0,09#	-0,01	0,19#	-0,25#	0,60#	0,61#	-0,04*	-0,08#	0,18#	1,00					
Viticulture	-0,07#	-0,03	0,09#	-0,03	0,28#	0,19#	0,52#	0,07#	0,24#	0,45#	0,36#	-0,11#	-0,14#	1,00				
Bovins	0,38#	-0,20#	-0,14#	0,71#	-0,11#	-0,25#	0,14#	-0,14#	-0,16#	-0,22#	-0,10#	0,04**	-0,01	-0,29#	1,00			
Caprins	-0,03	-0,25#	-0,08#	0,29#	0,05**	-0,10#	0,45#	-0,12#	-0,01	0,18#	0,22#	0,02	-0,20#	0,38#	0,16#	1,00		
Ovins	-0,07#	-0,30#	-0,18#	0,33#	-0,04**	-0,22#	0,33#	-0,14#	-0,14#	0,09#	0,09#	0,00	-0,24#	0,21#	0,23#	0,51#	1,00	
Porcins	0,40#	0,09#	-0,06#	0,58#	0,01	0,01	0,23#	0,12#	0,05**	-0,04**	0,08#	0,17#	0,14#	-0,05**	0,55#	0,22#	0,19#	1,00
Volailles	0,25#	0,18	0,17#	0,38#	0,20#	0,31#	0,31#	0,20#	0,12#	0,17#	0,27#	0,23#	0,14#	0,13#	0,28#	0,23#	0,07#	0,48#

Les corrélations ($p < 0,05$) sont définies comme suit: blanc, très faibles (0,00-0,19); bleu, faibles (0,20-0,39); jaune, modérées (0,40-0,59); orange, fortes (0,60-0,79); rouge, très fortes (0,80-1,00).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $p < 0,001$.

Tableau 7 : Caractéristiques agricoles des clusters

Type d'agriculture	Cluster 1			Cluster 2			Cluster 3			Cluster 4			Cluster 5			Cluster 6		
	N=125 cantons			N=1 141 cantons			N=638 cantons			N=1 492 cantons			N=27 cantons			N=263 cantons		
	% cantons exposés	M	DS	% cantons exposés	M	DS	% cantons exposés	M	DS	% cantons exposés	M	DS	% cantons exposés	M	DS	% cantons exposés	M	DS
Cultures (proportion de la SAU)																		
Céréales	100,0	28,5	12,1	100,0	54,6	12,9	73,4	17,0	16,6	99,4	20,6	13,1	44,4	21,5	22,6	94,3	11,2	9,9
Fleurs et plantes ornementales	52,8	0,1	0,1	49,9	0,2	0,7	51,3	7,3	20,5	38,6	0,4	4,5	81,5	15,7	17,6	22,1	2,1	7,7
Fourrages	100,0	45,7	15,3	95,1	6,7	5,0	69,7	3,7	3,8	99,3	17,9	11,7	11,1	6,3	5,3	95,8	16,4	13,0
Légumes frais sous serre	32,8	0,1	0,1	20,4	0,1	0,1	36,4	0,8	1,7	17,4	0,1	0,2	14,8	0,8	1,0	11,8	0,6	1,2
Légumes frais plein air	95,2	3,5	6,6	87,6	1,9	3,3	71,9	9,1	17,9	66,5	0,7	2,5	66,7	11,1	8,0	63,9	1,1	3,9
Jardins et vergers familiaux	96,8	0,2	0,1	89,0	0,2	0,1	71,2	0,5	0,7	97,5	0,2	0,2	25,9	2,1	2,4	95,4	0,3	0,3
Cultures industrielles	45,6	0,9	3,5	86,0	5,7	6,7	37,8	1,5	3,8	52,5	0,7	1,4	7,4	3,1	4,3	43,3	0,7	1,6
Oléagineux	96,8	2,0	1,6	94,7	12,3	8,3	48,4	3,9	4,1	79,8	3,5	3,6	7,4	1,9	0,8	49,8	2,5	3,8
Vergers	41,6	0,2	0,9	50,0	1,0	2,4	61,6	7,2	13,5	44,8	0,6	1,4	63,0	15,3	16,7	58,9	1,1	2,2
Autres cultures permanentes	93,6	0,2	0,2	64,9	0,4	1,0	67,6	2,4	3,7	68,8	0,3	0,9	100,0	43,2	19,9	70,0	1,9	4,0
Pommes de terre	96,0	1,4	2,7	70,6	2,0	4,1	54,4	0,6	1,2	67,6	0,3	1,0	25,9	1,4	1,8	69,2	0,3	0,4
Légumes secs et protéagineux	95,2	1,3	1,2	92,2	4,4	4,2	27,7	0,4	0,7	69,5	0,7	1,0	14,8	5,8	11,0	38,0	0,3	0,6
Viticulture	8,0	1,7	2,8	50,6	2,7	5,9	63,5	33,8	28,7	46,9	1,2	3,1	22,2	15,7	16,6	70,0	1,4	2,6
Elevages (nombre de têtes par km²)																		
Bovins	99,2	139,7	40,8	94,7	32,0	25,8	65,7	24,1	29,9	99,8	107,5	44,4	18,5	13,5	22,2	96,2	48,7	45,0
Caprins	92,0	1,8	2,9	78,2	3,5	8,4	65,4	7,6	9,5	95,4	3,3	5,8	25,9	28,8	27,8	96,6	26,2	41,4
Ovins	96,8	10,6	11,2	93,4	13,1	16,3	70,5	40,6	42,6	99,1	35,3	37,6	29,6	53,7	64,4	99,2	268,8	165,7
Porcins	96,8	464,4	311,5	89,0	20,2	39,9	60,0	16,7	51,9	97,8	31,2	43,5	11,1	201,4	295,0	94,3	21,1	34,3
Volailles	99,2	77,3	82,4	98,3	5,4	11,4	79,9	7,2	19,4	99,6	5,7	10,5	51,9	13,4	22,0	99,6	4,1	9,3
Proportion de SAU (%)	100,0	61,7	16,4	100,0	58,2	21,5	88,7	25,0	20,2	100,0	54,7	19,9	100,0	6,20	10,6	100,0	31,0	23,9

Abréviations : M, moyenne; DS, déviation standard.

Les clusters 7 et 8 ayant respectivement 1 et 2 cantons ont été exclus (valeurs aberrantes). La moyenne et la déviation standard sont calculées parmi les cantons exposés.

3.4.5. Définition des types d'exploitations

La spécialisation des exploitations peut être caractérisée en utilisant une définition européenne : l'orientation technico-économique des exploitations (OTEX) (184). Chaque exploitation agricole est classée dans une seule OTEX parmi 16, 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).

Les OTEX sont disponibles pour le recensement agricole de 1988 au niveau cantonal. Les exploitations spécialisées en bovins (bovins lait, bovins viande, bovin lait-viande) ont été regroupées de même que les exploitations spécialisées en granivores (granivores et polyélevage à orientation granivores), ce qui nous a conduit à analyser la relation avec 13 catégories d'OTEX. Pour chaque canton, le nombre d'exploitations agricoles de chaque orientation est renseigné et la densité de chaque OTEX a été calculée en divisant le nombre d'exploitations par la population totale du canton en 2010.

Comme pour les densités des cultures-élevages, nous avons décrit les distributions et corrélations entre différents types d'OTEX (Tableau 8, Tableau 9, Figure 6).

Tableau 8 : Distribution des 13 types d'orientations technico-économiques

Type d'OTEX	% de cantons exposés	Percentile*		
		25	50	75
Autres combinaisons cultures-élevage	91,2	0,33	0,84	1,83
Bovins totaux	83,4	0,69	4,20	16,86
Céréales et oléoprotéagineux	76,8	0,32	1,07	3,02
Cultures générales	78,8	0,45	1,75	5,44
Fleurs et horticultures diverses	64,7	0,1	0,17	0,28
Fruits et autres cultures permanentes	67,3	0,13	0,29	0,85
Grandes cultures et herbivores	79,8	0,52	1,88	5,14
Granivores totaux	67,0	0,26	0,60	1,31
Maraîchage	59,0	0,11	0,22	0,45
Ovins-caprins et autres herbivores	90,2	0,6	2,35	6,69
Polyculture	83,6	0,3	1,02	2,85
Polyélevage à orientation herbivores	80,5	0,41	1,4	3,22
Viticulture (appellation et autre)	34,9	0,34	1,34	6,11

* $1000 \times$ nombre d'exploitations de chaque type d'OTEX/population cantonale totale.

Figure 6 : Distribution des densités des différents OTEX

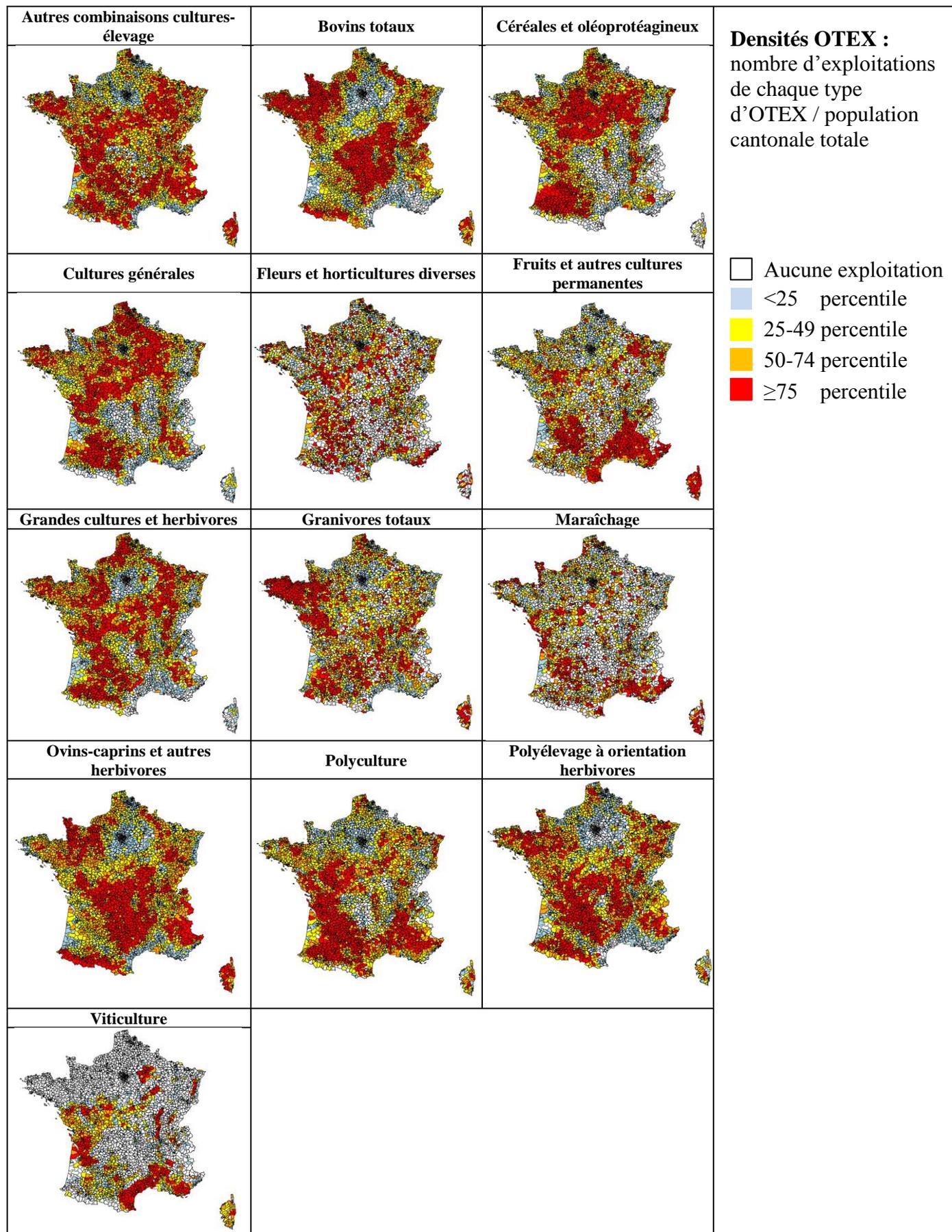


Tableau 9 : Corrélation de Spearman entre les densités d’OTEX

	Proportion de surface agricole	Autres combinaisons cultures-élevage	Bovins totaux	Céréales et oléoprotéagineux	Cultures générales	Fleurs et horticultures diverses	Fruits et autres cultures permanentes	Grandes cultures et herbivores	Granivores totaux	Maraîchage	Ovins-caprins et autres herbivores	Polyculture	Polyélevage à orientation herbivores
Proportion de surface agricole	1,00												
Autres combinaisons cultures-élevage	0,25#	1,00											
Bovins totaux	0,41#	0,46#	1,00										
Céréales et oléoprotéagineux	0,54#	0,41#	0,12#	1,00									
Cultures générales	0,59#	0,45#	0,11#	0,81#	1,00								
Fleurs et horticultures diverses	0,11#	0,03	-0,09#	0,15#	0,13#	1,00							
Fruits et autres cultures permanentes	0,05**	0,39#	0,06#	0,20#	0,21#	0,19#	1,00						
Grandes cultures et herbivores	0,54#	0,57#	0,58#	0,65#	0,70#	0,03	0,17#	1,00					
Granivores totaux	0,40#	0,49#	0,54#	0,35#	0,38#	0,05#	0,23#	0,51#	1,00				
Maraîchage	0,07#	0,05**	-0,15#	0,13#	0,14#	0,32#	0,27#	-0,01	0,05**	1,00			
Ovins-caprins et autres herbivores	0,29#	0,57#	0,84#	0,12#	0,15#	-0,12#	0,18#	0,57#	0,47#	-0,13#	1,00		
Polyculture	0,27#	0,66#	0,18#	0,55#	0,59#	0,18#	0,52#	0,56#	0,41#	0,29#	0,31#	1,00	
Polyélevage à orientation herbivores	0,30#	0,68#	0,78#	0,28#	0,28#	-0,04*	0,25#	0,70#	0,55#	-0,04**	0,81#	0,52#	1,00
Viticulture (appellation et autre)	0,00	0,29#	-0,18#	0,15#	0,16#	0,17#	0,40#	0,01	0,06**	0,26#	-0,02	0,53#	0,03

Les corrélations ($p < 0,05$) sont définies comme suit: blanc, très faibles (0,00-0,19); bleu, faibles (0,20-0,39); jaune, modérées (0,40-0,59); orange, fortes (0,60-0,79); rouge, très fortes (0,80-1,00).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $p < 0,001$.

3.5. Tabagisme

Il existe association inverse entre le tabagisme et la MP (31). Quant à la MMN, les résultats des études sont discordants et une méta-analyse a conclu à l'absence d'association, mais il est possible qu'il existe des différences liées au sexe (150). Afin de prendre en compte le tabagisme dans les analyses et ne disposant pas de données individuelles, nous avons utilisé les données des Baromètres santé de 2005 et 2010, pour définir un indicateur de tabagisme pour chaque canton.

3.5.1. Baromètres santé

Créés en 1992 par le Comité français d'éducation pour la santé (CFES), devenu Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en 2002 puis Santé publique France en 2016, il s'agit d'enquêtes déclaratives répétées permettant d'établir un état des lieux, pour différents thèmes (tabagisme, alcool, consommation de drogues, pratiques vaccinales, comportement sexuel, dépistage des cancers, pratique d'une activité physique, nutrition, qualité de vie, sommeil, accidents, douleur, consommation de soins, santé mentale, ...) des perceptions, attitudes et comportements des personnes résidant en France (185). Ce dispositif d'enquête permet une surveillance conjointe de la perception des risques et des comportements de santé et sa répétition rend possible le suivi de leurs évolutions dans le temps (185).

Le Baromètre santé de 2005, réalisé téléphoniquement auprès de 30 514 personnes, fournit une estimation de la proportion de fumeurs dans les régions françaises en fonction de l'âge (entre 12 et 75 ans) et du sexe. La proportion de fumeurs actuels était d'environ 29,9% dans l'ensemble (33,4% chez les hommes, 26,6% chez les femmes) ; la proportion de personnes ayant fumé au cours de leur vie était d'environ 57,2% dans l'ensemble (63,5% chez les hommes, 51,0% chez les femmes) (186).

Le Baromètre santé de 2010 (N = 27 568) fournit une estimation de la proportion de fumeurs dans les régions en fonction de l'âge (entre 15 et 85 ans) et du sexe. La proportion de fumeurs actuels était d'environ 31,6% dans l'ensemble (35,6% des hommes, 27,9% des femmes) ; la proportion de personnes ayant fumé au cours de leur vie était d'environ 74,1% dans l'ensemble (81,4% des hommes, 67,4% des femmes) (187).

3.5.2. Estimation des taux standardisés de fumeurs dans les cantons

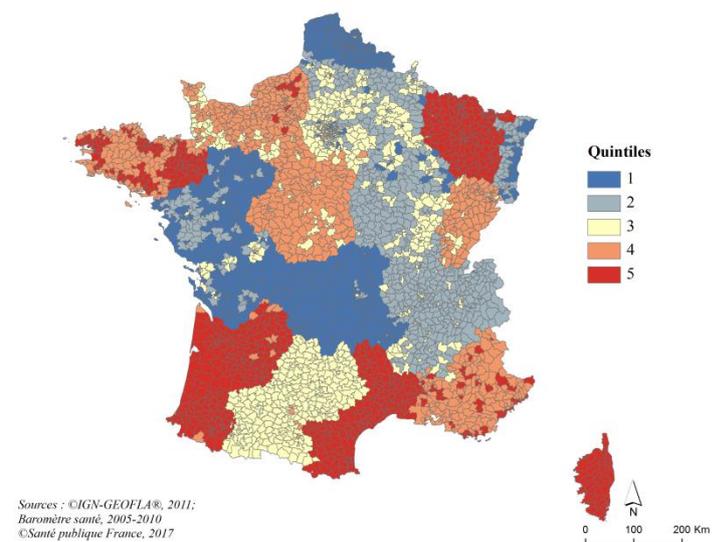
Afin de classer les cantons de France métropolitaine en fonction de la proportion de fumeurs (personnes ayant fumé au cours de leur vie), nous avons suivi les étapes suivantes :

- 1) Imputation de la proportion de fumeurs après 75 ans en 2005 en fonction du sexe et de la région, à partir des données de 2010. Nous avons supposé que la proportion de fumeurs des « plus de 85 ans » en 2005 était la même que celle dans la classe d'âge des « 76-85 ans » en 2010.
- 2) Calcul des taux standardisés de tabagisme au niveau cantonal en 2010 :
 - Les proportions régionales de tabagisme ont été appliquées à l'ensemble des cantons appartenant à une région en fonction des distributions d'âge et de sexe de chaque canton (médiane de 164 cantons par région, écart interquartiles (Q3-Q1) IQR = 59).
 - Pour calculer les taux standardisés, nous avons rapporté le nombre de fumeurs observés au nombre de fumeurs attendus dans le canton :
 - Pour calculer le « nombre de fumeurs observé » dans un canton, nous avons appliqué les proportions de fumeurs par classe d'âge et sexe de la région dans laquelle le canton se trouve à la distribution de la population cantonale.
 - Pour calculer le « nombre de fumeurs attendu » dans un canton, nous avons appliqué la proportion par classe d'âge et par sexe de la France entière à la distribution de la population cantonale.
 - Pour les analyses stratifiées par sexe, des taux standardisés sur l'âge de prévalence du tabagisme ont été calculés pour les hommes et les femmes séparément.

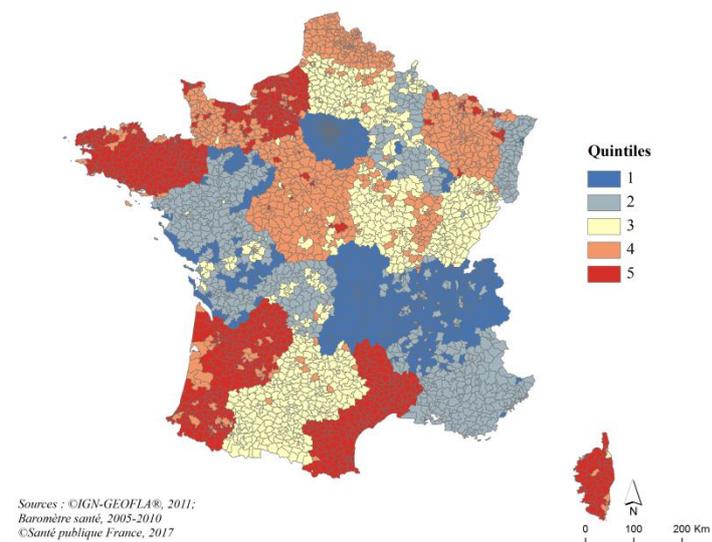
Les cantons ont été classés en fonction des quintiles des taux standardisés de tabagisme (Figure 7).

Figure 7 : Distribution des quintiles (Q1-Q5) des taux standardisés de prévalence de tabagisme

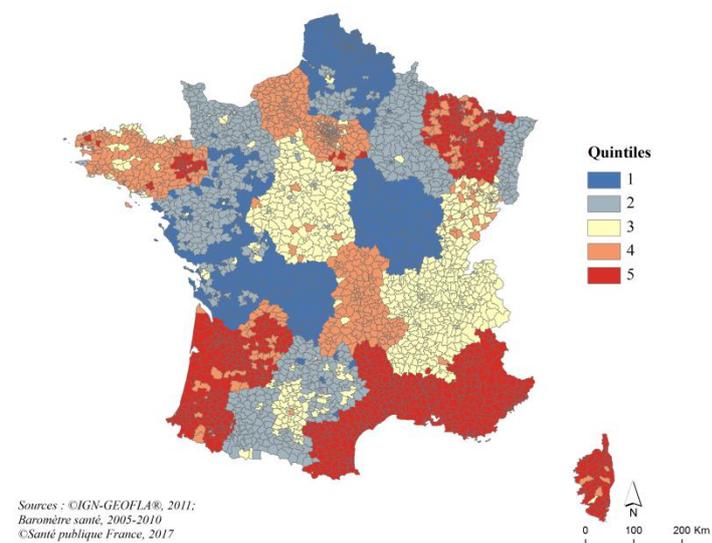
Ensemble



Hommes



Femmes



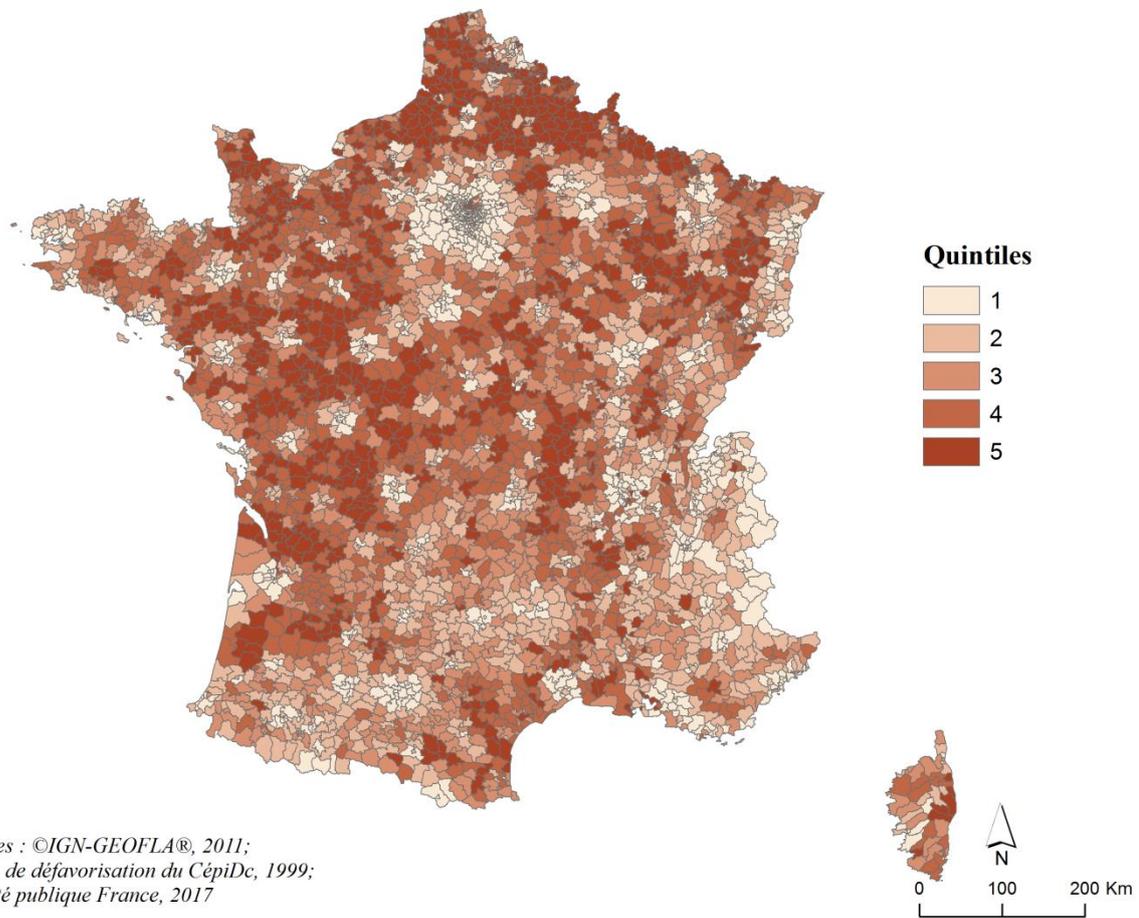
3.6. Indice de désavantage social

D'autres comportements, comme l'alimentation ou l'activité physique, associés au niveau socio-économique, pourraient être liés au risque de maladies neurodégénératives (188). Le SNIIRAM ne dispose d'aucune information individuelle relative aux habitudes de vie ou aux conditions socio-économiques des personnes, hormis la CMU-C.

Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) a construit un indice écologique de désavantage social (FDep99) au niveau communal, en utilisant des données socio-économiques disponibles à cette échelle : le recensement de la population de 1999 (Insee) et les données sur le revenu des ménages de l'administration fiscale de 2001 (Insee). Ces dernières données n'étant disponibles que pour les communes de plus de 50 ménages, cet indice a été calculé pour 30 500 des 36 600 des communes françaises, soit 99,2% de la population totale. Il est défini comme la première composante d'une analyse en composantes principales sur les quatre variables suivantes : revenu médian annuel par unité de consommation dans le ménage ; pourcentage d'ouvriers dans la population active ; pourcentage de bacheliers dans la population de 15 ans et plus ; taux de chômage (pourcentage de chômeurs dans la population active). Cette composante explique 68% de la variance totale du nuage de points (189). Plus l'indice est élevé, plus la commune aura tendance à être défavorisée.

L'indice de désavantage des cantons en 1999 a été défini comme la somme des indices de désavantage de leurs communes respectives pondérés par la taille de la population des communes en 1999. La Figure 8 montre la distribution spatiale de l'indice de désavantage des cantons.

Figure 8 : Distribution des quintiles de l'indice de désavantage cantonal (FDep99)



Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
Indice de défavorisation du CépiDc, 1999;
©Santé publique France, 2017

3.7. Densité de neurologues

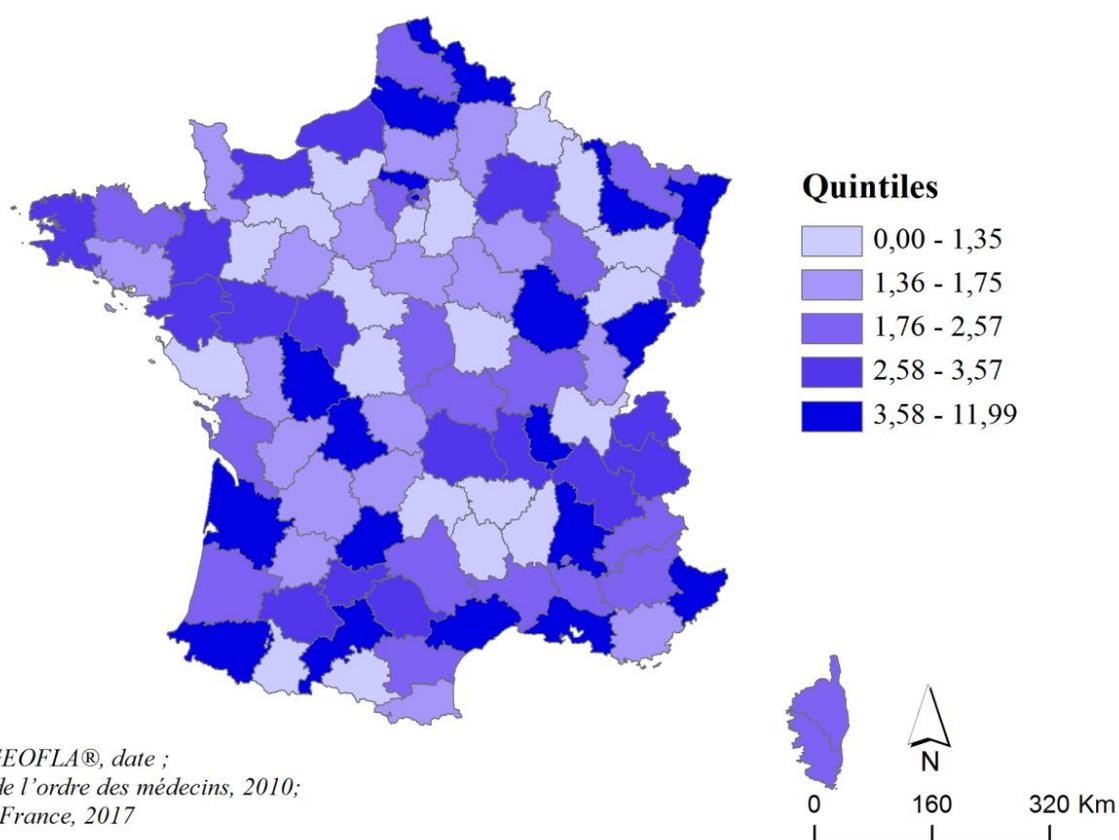
Ce travail de recherche repose en grande partie sur la distribution spatiale de la fréquence de la MP et de la MMN. Les personnes vivant dans des zones géographiques avec une plus grande densité de neurologues ont peut-être une probabilité plus élevée d'être diagnostiqués lorsqu'ils sont malades. Nos analyses ont donc été ajustées sur la densité de neurologues des départements.

A partir des données mises à disposition par le conseil national de l'ordre des médecins (190), nous avons obtenu le nombre de neurologues par département (France métropolitaine) en 2010. La densité de neurologues est définie comme le nombre de neurologues rapporté à la population départementale en 2010. Le Tableau 10 et la Figure 9 montrent la distribution de cet indicateur et sa répartition spatiale.

Tableau 10 : Distribution départementale du nombre et de la densité de neurologues (pour 100 000 habitants) en 2010 en France métropolitaine

Variable	Somme	Moyenne	Déviation standard	Min.	Percentile					
					20	40	50	60	80	Max.
Nombre de neurologues	1 925	20,3	32,2	0	4	8	10	16	28	269
Densité de neurologues	--	2,5	1,6	0,0	1,3	1,7	2,2	2,6	3,6	12,0

Figure 9 : Distribution départementale de la densité de neurologues (pour 100 000 habitants) en 2010 en France métropolitaine



Source : ©IGN-GEOFLA®, date ; conseil national de l'ordre des médecins, 2010; ©Santé publique France, 2017

3.8. Logiciels

Les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC), Stata13 (College Station, TX), Winbugs 1.4 (191) et le package INLA de R 3.3.2 (4). Les tests réalisés étaient bilatéraux avec un niveau de signification de 0,05.

4. DEVELOPPEMENT D'UN ALGORITHME D'IDENTIFICATION DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DU MOTONEURONE A PARTIR DU SNIIRAM

4.1. Introduction

Des bases de données médico-administratives (BDMA) sont maintenant disponibles dans de nombreux de pays et permettent d'identifier de façon quasiment exhaustive des patients atteints de pathologies donnant lieu à des consommations de soins. Peu d'études ont utilisé les BDMA pour identifier les patients atteints de MMN et deux d'entre elles ont évalué si ces dernières offrent une qualité d'identification suffisante pour la recherche épidémiologique (109, 192).

En France, très peu de données sur l'incidence de la MMN à l'échelle nationale sont disponibles. Depuis 2000, un registre qui recense les cas incidents de MMN a été mis en place dans la région du Limousin (départements de la Corrèze [19], Creuse [23] et Haute-Vienne [87]) ; les patients inclus ont été diagnostiqués selon les critères révisés d'El Escorial et ont été identifiés par au moins une des sources suivantes: (i) l'organisme national français de coordination des centres de référence ALS; (ii) les hôpitaux publics et privés de la région; (iii) les données sur l'assurance maladie relatives aux affections longue durée (ALD) (111). L'exhaustivité du registre a été estimée à 98,4% (IC 95% 95,6–99,4) (111).

Dans le contexte de la surveillance des maladies neurodégénératives mise en place à Santé publique France à partir des BDMA, notre objectif a été de développer un algorithme permettant d'identifier les cas incidents de MMN entre 2012 et 2014 sur l'ensemble du territoire français à partir du SNIIRAM.

4.2. Méthodes

4.2.1. Identification des sources de données du SNIIRAM

Nous avons identifié trois sources de données dans le SNIIRAM qui pourraient contribuer à identifier les cas de MMN :

- DCIR – Médicament traceur (Riluzole),
- DCIR – Exonération pour affection longue durée (ALD),
- PMSI – Hospitalisation.

Les données des années 2011 à 2015 ont été utilisées pour ce travail afin d'estimer l'incidence sur la période 2012-2014.

4.2.1.1. DCIR – Médicament traceur

Grâce au code unique du Riluzole (N07XX02) de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) utilisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), nous avons identifié l'ensemble des délivrances de Riluzole et caractérisé la consommation de ce médicament en termes de nombre de boîtes délivrées et du délai entre les délivrances.

4.2.1.2. DCIR – ALD

La MMN fait partie des ALD n°9 qui regroupent les «*Formes graves des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave*», un ensemble de pathologies plus large que la MMN. Dans la table des exonérations du DCIR, en plus du numéro d'ALD, nous disposons du motif d'exonération codé selon la classification internationale des maladies CIM-10.

Malheureusement, l'information sur le motif d'exonération n'est pas assez précise dans le SNIIRAM car, le plus souvent (95% de la population couverte par le SNIIRAM), le motif d'exonération pour maladies du motoneurone est rempli uniquement sur 3 positions (G12) au lieu de 4 (G122). Le code G12 de la CIM10 correspond aux amyotrophies spinales et syndromes apparentés qui incluent d'autres pathologies que la MMN.

- G12 : Amyotrophie spinale et syndromes apparentés
 - G120 Amyotrophie spinale infantile
 - G121 Autres amyotrophies spinales héréditaires
 - G122 Maladies du neurone moteur (MMN)
 - G128 Autres amyotrophies spinales et syndromes apparentés
 - G129 Amyotrophie spinale, sans précision

En conclusion, les ALD ne sont pas exploitables pour identifier directement les personnes atteintes de MMN. En revanche, nous verrons plus tard qu'elles permettent de compléter les informations pour les personnes identifiées par une autre des deux sources décrites ci-dessous.

4.2.1.3. PMSI

Afin d'extraire l'ensemble des séjours avec un DP, DR ou DA correspondant à une MMN (CIM-10, code G122) que ce soit en court, moyen ou long séjour, nous avons utilisé les RUM des 3 tables suivantes : médecine, chirurgie, obstétrique (MCO, courts séjours), soins de suite ou de réadaptation (SSR, moyens séjours), hospitalisation à domicile (HAD, long séjour).

Pour chaque séjour nous avons extrait : l'identifiant SNIIRAM de la personne hospitalisée, les dates d'entrée et sortie d'hospitalisation et les identifiants FINESS (Fichier national des établissements sanitaires et sociaux) des hôpitaux afin identifier les séjours ayant eu lieu dans l'un des 18 centres disposant d'un service de référence pour la prise en charge de la MMN (193).

4.2.1.4. Statut vital

Pour l'ensemble des personnes ayant eu au moins une délivrance de Riluzole ou une hospitalisation pour MMN, nous avons identifié celles qui sont décédées au cours de la période de l'étude à partir du DCIR et du PMSI :

- DCIR : date de décès dans le référentiel des bénéficiaires ;
- PMSI : séjour hospitalier (quel que soit le diagnostic) avec un motif de sortie correspondant au décès (la date de décès est la date de sortie dans ce cas).

4.2.1.5. Caractéristiques socio-démographiques

L'année de naissance, le département de résidence et le sexe de chaque personne ont été obtenus à partir des informations associées aux remboursements de Riluzole ou aux hospitalisations.

4.2.2. Définition des cas incidents de maladie du motoneurone

Les cas incidents de MMN entre 2012 et 2014 doivent remplir les 3 critères suivants:

- Au moins une délivrance de Riluzole ou hospitalisation pour MMN entre 2012 et 2014 ;
- Au moins un deuxième contact (délivrance de Riluzole, hospitalisation [CIM-10=G122], mise en ALD-G12) dans les six mois suivants, sauf si décès du patient pendant cette période ;

- Aucun remboursement de Riluzole, hospitalisation pour MMN, ou ALD-G12 en 2011.

La date d'incidence est définie comme la première date d'hospitalisation, de délivrance de Riluzole ou de mise en route d'une ALD-G12. Ainsi, l'information sur les ALD-G12 a été utilisée uniquement pour les personnes identifiées par au moins une autre des deux sources (délivrance de Riluzole, hospitalisation pour MMN).

4.2.3. Mortalité par maladie du motoneurone en 2012 à partir du SNIIRAM

Pour l'année 2012, nous avons identifié l'ensemble des cas de MMN (prévalents et incidents) à partir des 3 critères suivants :

- Au moins une délivrance de riluzole ou hospitalisation pour MMN en 2011 ou 2012 ;
- Au moins un deuxième contact (délivrance de Riluzole, hospitalisation [CIM-10=G122], mise en place d'une ALD-G12) dans les six mois suivants, sauf si décès du patient pendant cette période ;
- Non décédés en 2011.

Parmi ces cas, nous avons identifié ceux qui sont décédés en 2012, définissant ainsi la mortalité par MMN à partir du SNIIRAM que nous avons comparée à la mortalité par MMN établie à partir des données du CépiDC (paragraphe 4.2.5.1).

4.2.4. Calcul de l'incidence

L'incidence de la MMN (2012-2014) a été calculée dans l'ensemble et en fonction de l'âge (quinquennal) et du sexe en divisant le nombre de cas incidents identifiés entre 2012 et 2014 par les personnes-années correspondantes calculées à partir des estimations de population de l'Insee (section méthodes 3.2.1). Des taux d'incidence standardisés en fonction de l'âge (groupes d'âge de 5 ans) et du sexe ont été calculés en prenant comme référence la population des États-Unis en 2010 afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'une revue systématique récente ayant utilisé cette population de référence (119). Nous avons comparé l'incidence chez les hommes et les femmes en utilisant la régression de Poisson ajustée pour l'âge.

Afin d'examiner la distribution spatiale de la MMN, nous avons calculé le taux d'incidence standardisé (SIRs) dans chaque département français (N = 96 ; population moyenne de 652 412 habitants par département en 2012), en divisant le nombre de cas observé par le nombre de cas attendu, calculé à partir de la distribution par âge (5 ans) et sexe de la population de chaque département en prenant comme taux de référence l'incidence de

MMN France entière. Afin de lisser les SIRs, nous avons utilisé le modèle BYM (Besag, York et Mollié) grâce au logiciel Winbugs (loi *a priori* uniforme non-informative, plus d'un million d'itérations) (191). Cette approche prend en compte la structure spatiale des données, et permet de diminuer le risque de faux positifs par rapport à des SIR non lissés, notamment en cas de maladie rare (194).

4.2.5. Validation externe des résultats

Nous avons effectué trois types de comparaisons à des données externes.

4.2.5.1. Comparaison des taux de mortalité d'après le SNIIRAM et CépiDC

Nous avons extrait à partir des données du CépiDC de l'année 2012, par âge quinquennal et sexe, l'ensemble des décès dont la cause principale ou les causes associées correspondaient à la MMN (CIM-10 = G12.2) (195).

Cela nous a permis de comparer la mortalité des cas du SNIIRAM aux données du CépiDC, le dénominateur étant le nombre de personnes-années en 2012 calculées à partir des estimations de population de l'Insee (France entière) :

- Comparaison des courbes de mortalité, dans l'ensemble et en fonction de l'âge (quinquennal) et du sexe ;
- Nous avons comparé le nombre de décès observés dans le SNIIRAM au nombre de décès attendu à partir des taux de mortalité spécifiques par âge et sexe du CépiDC et calculé un intervalle de confiance du rapport grâce à la loi de Poisson.

4.2.5.2. Comparaison des taux d'incidence d'après le SNIIRAM et le registre du Limousin

Grâce aux données du registre du Limousin (111), nous avons obtenu le nombre de cas incidents de MMN dans le Limousin entre les années 2000-2013 (6 premiers mois de 2013), en fonction de l'âge et du sexe. Parallèlement, parmi les personnes identifiées dans le SNIIRAM par notre algorithme, nous avons identifié les personnes résidant dans le Limousin.

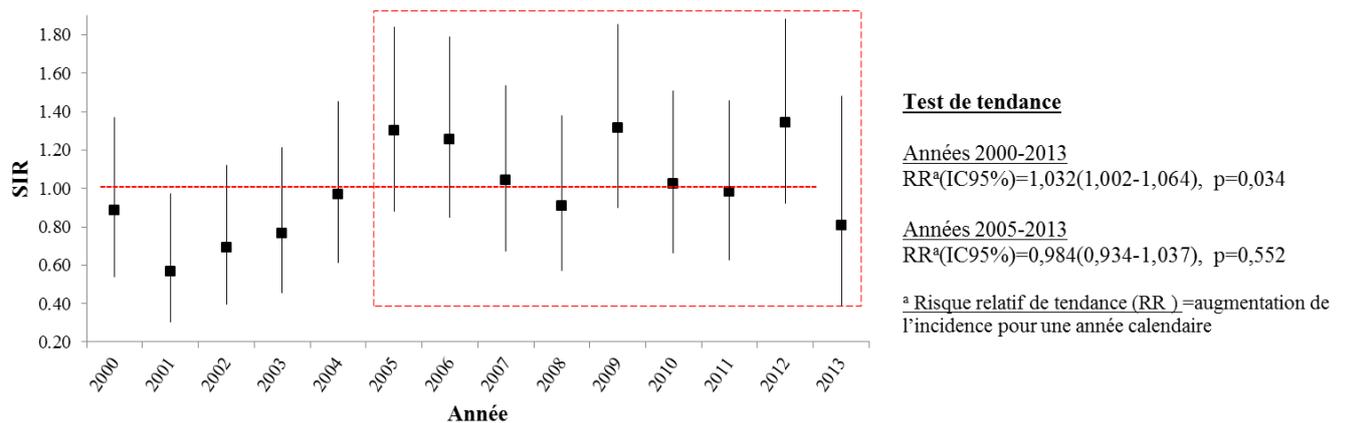
Nous avons comparé l'incidence estimée à partir du SNIIRAM entre 2012-2014 dans le Limousin à celle estimée à partir des données du registre pour la période 2005-2013, le dénominateur étant le nombre de personnes-années calculées à partir des estimations de population de l'Insee pour la région du Limousin :

- Comparaison globale des courbes d'incidence, dans l'ensemble et en fonction de l'âge (quinquennal) et du sexe ;

- Calcul des taux d'incidence standardisés (SIR, standardisation indirecte) en comparant le nombre de cas observés dans le SNIIRAM au nombre de cas attendus à partir des taux d'incidence spécifiques (2005-2013) par âge et sexe du registre.

Le choix de la période 2005-2013 pour les données du registre résulte de l'observation de SIRs plus faibles sur la période 2000-2004 par rapport à la période suivante (Figure 10 ; p de tendance = 0,034). Cette tendance temporelle peut être le résultat d'une identification des cas de MMN moins exhaustive dans les premières années du registre et nous avons pour cette raison choisi d'utiliser la période 2005-2013 comme période de référence pour conduire les comparaisons avec nos résultats. Nous avons vérifié que l'incidence de la MMN était stable sur cette période (p de tendance = 0,552).

Figure 10: Incidence annuelle de la MMN dans le Limousin standardisée en fonction de l'âge et du sexe (standardisation indirecte, taux de référence = incidence 2000-2013 dans le Limousin).



4.2.5.3. Comparaison des taux d'incidence d'après le SNIIRAM et les données internationales

Nous avons comparé nos taux d'incidence à ceux de trois études européennes qui ont également utilisé des BDMA, en Suède (1991-2005, n = 3 481) (114), au Royaume-Uni (1990-2005, n = 830) (109) et au Danemark (1970-2009, n = 3 228) (116). Les auteurs de l'étude du Danois (116) ont accepté de partager avec nous leurs données d'incidence année par année ; en raison de changements dans le codage CIM et dans le but d'avoir une période de comparaison proche de la nôtre, les analyses ont été limitées à la période 2000-2009 (N = 1 365 cas). Pour l'étude suédoise, nous avons extrait les chiffres d'incidence à partir de la figure publiée dans leur article (114) et pour l'étude du Royaume-Uni, à partir des données présentées sous forme de tableau (109).

4.3. Résultats

Entre 2012 et 2014, nous avons identifié 6 553 cas incidents de MMN (3 616 hommes, 2 937 femmes). L'incidence brute était de 3,32 pour 100 000 personnes-années (Tableau 11). Après standardisation sur la distribution par âge et sexe de la population des États-Unis de 2010, l'incidence de la MMN était de 2,72 pour 100 000 personnes-années (3,37 pour les hommes ; 2,17 pour les femmes). L'incidence était plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes (RR = 1,53, IC 95% [1,46 à 1,61]). Elle augmente également avec l'âge pour atteindre un pic entre 75-79 ans puis diminue par la suite.

La figure 2 montre la distribution spatiale des SIRs de la MMN dans les départements français. Le nombre de cas par département est compris entre 12 et 225 (moyenne, 68,20 ; déviation standard (DS) = 44,28). Les SIR non lissés étaient compris 0,57 et 1,60 et entre 0,77 et 1,14 après lissage. Après lissage, il n'y a aucun département avec un nombre de cas significativement plus élevé qu'attendu ; en revanche, trois départements ont un nombre de cas plus faible que prévu (Moselle, Seine-et-Marne, Corse ; Tableau 12). Le SIR le plus bas (0,77, IC 95% [0,64-0,93]) correspond aux départements d'Outre-mer (DOM) : Guadeloupe, Martinique, Guyane, La Réunion, Mayotte). L'ajustement sur la densité de neurologues ne modifiait pas ces conclusions.

Parmi les cas incidents, 5 560 (85%) avaient au moins une hospitalisation pour MMN (dont 58% dans des hôpitaux avec un service spécialisé dans la prise en charge des MMN [n = 3 213]), 4 754 (73%) avaient au moins une délivrance de Riluzole, 2 970 (45%) ont bénéficié d'une ALD-G12 et 1 552 (24%) sont décédés. Environ 30% (1 939) des cas ont été identifiés par une source unique (hospitalisation, n = 1 512, 78% ; délivrance de Riluzole, n = 427, 22%), 2 497 (38%) par une combinaison de deux sources et 2 117 (32%) par les trois sources. Le délai médian entre deux contacts (délivrance de Riluzole, hospitalisation, ALD-G12) était d'environ un mois ; le délai médian entre deux hospitalisations (2 mois) était plus long que le délai médian entre deux délivrances de Riluzole (1 mois).

En 2012, 1 729 (923 hommes, 806 femmes) décès avec une cause principale ou secondaire correspondant à une MMN (CIM-10 = G12) étaient retrouvés par le CépiDc (taux de mortalité de 2,64 pour 100 000 personnes-années ; 2,91 pour les hommes, 2,38 pour les femmes). Toujours en 2012, à partir du SNIIRAM, nous avons identifié au total 6,905 cas de MMN, dont 1 742 (949 hommes, 793 femmes) sont décédés durant l'année (taux de mortalité, 2,66 pour 100 000 personnes-années ; 3,00 pour les hommes, 2,35 pour les femmes). Les

rapports du nombre de décès observés et du nombre de décès attendus ne sont pas différents de 1,00 (ensemble, 1,01, IC 95% [0,96-1,06] ; hommes, 1,03, IC 95% [0,96-1,10] ; femmes, 0,98, IC 95% [0,92-1,05]) et les taux de mortalité en fonction des deux sources étaient similaires (Figure 12).

Entre 2005-2013, 232 (137 hommes, 95 femmes) cas incidents de MMN ont été identifiés à partir du registre du Limousin, ce qui correspond après standardisation par âge et sexe (référence, population des États-Unis 2010) à une incidence de 2,52 (IC 95% [2,19-2,86]) pour 100 000 personnes- années. Entre 2012-2014, nous avons identifié 76 (36 hommes, 40 femmes) cas incidents de MMN qui vivaient dans cette région, ce qui correspond après standardisation par âge et sexe (référence, population des États-Unis 2010) à une incidence de 2,29 (IC 95% [1,76-2,83]) pour 100 000 personnes-années. Après standardisation, le rapport des taux ne diffère pas de 1,00 (0,92, IC 95% [0,72 à 1,15]), mais notre algorithme a eu tendance à sous-identifier les cas de MMN chez les hommes (SIR = 0,73, IC 95% = 0,51 à 1,01), tandis qu'il a eu tendance à identifier plus de cas que le registre chez les femmes (SIR = 1,20, IC 95% [0,86-1,63]) (Figure 13). Cependant, aucun de ces rapports n'était significativement différent de 1,00.

Les taux d'incidence de MMN estimés à partir du SNIIRAM étaient du même ordre que ceux des trois études européennes qui ont utilisé des BDMA (Figure 14), bien que les taux calculés à partir du SNIIRAM étaient légèrement plus élevés, en particulier après 75 ans.

Tableau 11 : Incidence (2012-2014) pour 100 000 personnes-années de la MMN en France, estimations basées sur les données du SNIIRAM.

Age	Ensemble			Hommes			Femmes		
	N	Personnes- années	Inc.	N	Personnes -années	Inc.	N	Personnes- années	Inc.
0-24	12	60 298 731	0,020	8	30 747 607	0,026	4	29 551 124	0,014
25-29	21	11 872 324	0,177	16	5 857 486	0,273	5	6 014 838	0,083
30-34	38	12 355 474	0,308	25	6 076 345	0,411	13	6 279 129	0,207
35-39	70	12 413 421	0,564	51	6 153 755	0,829	19	6 259 666	0,304
40-44	132	13 688 107	0,964	95	6 791 298	1,399	37	6 896 809	0,536
45-49	217	13 597 361	1,596	145	6 703 544	2,163	72	6 893 817	1,044
50-54	339	13 199 897	2,568	210	6 458 393	3,252	129	6 741 504	1,914
55-59	588	12 577 193	4,675	345	6 090 577	5,664	243	6 486 616	3,746
60-64	864	12 289 340	7,030	516	5 906 476	8,736	348	6 382 864	5,452
65-69	1 001	10 028 256	9,982	560	4 765 925	11,750	441	5 262 331	8,380
70-74	948	7 169 121	13,223	530	3 292 810	16,096	418	3 876 311	10,783
75-79	1 030	6 681 083	15,417	529	2 858 205	18,508	501	3 822 878	13,105
80-84	809	5 588 322	14,477	365	2 161 419	16,887	444	3 426 903	12,956
85-89	369	3 623 266	10,184	178	1 201 758	14,812	191	2 421 508	7,888
≥90	115	1 944 143	5,915	43	501 059	8,582	72	1 443 084	4,989
Total	6 553	197 326 039	3,321	3 616	95 566 657	3,784	2 937	101 759 382	2,886

Inc., incidence.

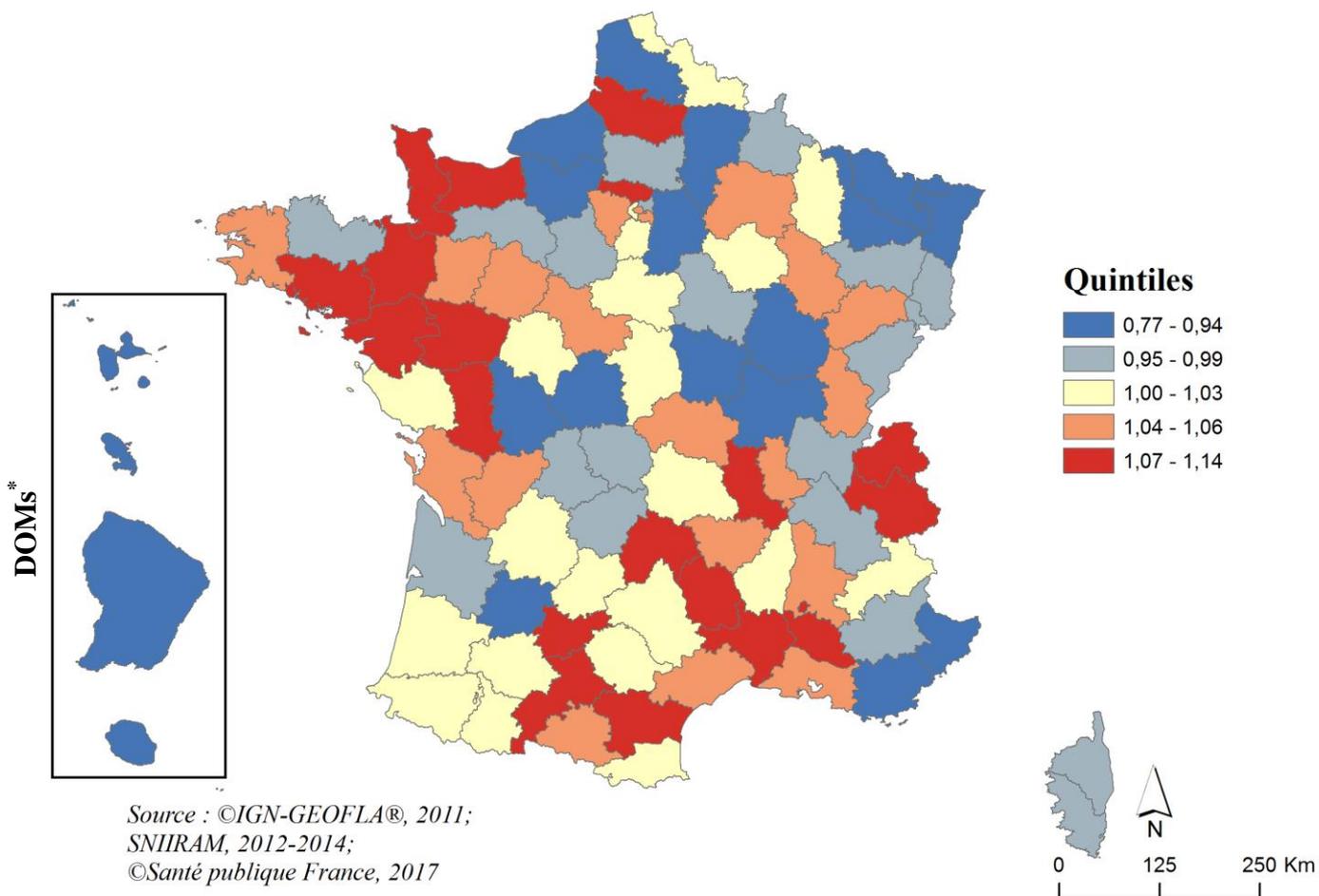
Tableau 12 : Taux d'incidences standardisés (SIRs) de la MMN dans les départements Français (2012-2014)

<i>Département</i>		N cas observés	N cas attendus	SIR	IC 95%	SIR lissé	IC 95%
Numéro	Nom						
1	Ain	51	57,63	0,885	0,659-1,164	0,961	0,808-1,122
2	Aisne	40	54,46	0,734	0,525-1,000	0,902	0,750-1,058
3	Allier	48	43,67	1,099	0,810-1,457	1,030	0,869-1,218
4	Alpes-De-Haute-Provence	18	20,01	0,900	0,533-1,422	0,986	0,808-1,183
5	Hautes-Alpes	18	16,16	1,114	0,660-1,761	1,024	0,840-1,239
6	Alpes-Maritimes	113	126,23	0,895	0,738-1,076	0,940	0,813-1,073
7	Ardèche	39	37,82	1,031	0,733-1,410	1,015	0,850-1,201
8	Ardennes	25	29,24	0,855	0,553-1,262	0,957	0,788-1,142
9	Ariège	24	19,10	1,257	0,805-1,870	1,063	0,873-1,290
10	Aube	33	32,60	1,012	0,697-1,422	0,996	0,830-1,186
11	Aude	56	44,52	1,258	0,950-1,633	1,097	0,925-1,300
12	Aveyron	34	36,25	0,938	0,650-1,311	0,993	0,826-1,174
13	Bouches-Du-Rhône	211	201,49	1,047	0,911-1,198	1,033	0,920-1,155
14	Calvados	88	71,32	1,234	0,990-1,520	1,106	0,948-1,291
15	Cantal	26	19,52	1,332	0,870-1,952	1,065	0,882-1,288
16	Charente	48	42,69	1,124	0,829-1,491	1,043	0,879-1,234
17	Charente-Maritime	84	79,74	1,054	0,840-1,304	1,028	0,883-1,190
18	Cher	40	37,89	1,056	0,754-1,437	1,014	0,850-1,202
19	Corrèze	23	31,06	0,741	0,469-1,111	0,942	0,773-1,117
21	Côte-D'Or	44	54,14	0,813	0,591-1,091	0,930	0,778-1,088
22	Cotes-D'Armor	68	72,83	0,934	0,725-1,184	0,984	0,833-1,147
23	Creuse	12	17,04	0,704	0,364-1,230	0,958	0,779-1,148
24	Dordogne	54	55,63	0,971	0,729-1,267	0,993	0,839-1,161
25	Doubs	50	52,14	0,959	0,712-1,264	0,979	0,823-1,151
26	Drome	60	53,24	1,127	0,860-1,451	1,049	0,890-1,233
27	Eure	46	57,19	0,804	0,589-1,073	0,930	0,778-1,086
28	Eure-Et-Loir	42	43,63	0,963	0,694-1,301	0,989	0,830-1,165
29	Finistère	107	100,57	1,064	0,872-1,286	1,044	0,901-1,202
30	Gard	92	81,59	1,128	0,909-1,383	1,064	0,917-1,230
31	Haute-Garonne	137	115,09	1,190	0,999-1,407	1,111	0,970-1,271
32	Gers	25	24,98	1,001	0,648-1,477	1,009	0,833-1,206
33	Gironde	141	147,73	0,955	0,803-1,126	0,975	0,854-1,103
34	Hérault	124	115,15	1,077	0,896-1,284	1,048	0,914-1,197
35	Ille-Et-Vilaine	107	93,95	1,139	0,933-1,376	1,078	0,933-1,241
36	Indre	18	29,51	0,610	0,362-0,964*	0,914	0,743-1,086
37	Indre-Et-Loire	63	63,45	0,993	0,763-1,270	1,001	0,850-1,165
38	Isère	112	115,52	0,970	0,798-1,167	0,987	0,857-1,125
39	Jura	34	29,16	1,166	0,807-1,629	1,035	0,862-1,241
40	Landes	46	47,28	0,973	0,712-1,298	0,996	0,836-1,172
41	Loir-Et-Cher	47	39,27	1,197	0,879-1,591	1,058	0,891-1,257
42	Loire	94	82,49	1,140	0,921-1,395	1,066	0,919-1,234
43	Haute-Loire	31	26,35	1,176	0,799-1,670	1,045	0,870-1,252
44	Loire-Atlantique	151	125,22	1,206	1,021-1,414	1,125	0,986-1,282
45	Loiret	70	67,06	1,044	0,814-1,319	1,015	0,867-1,181
46	Lot	26	23,81	1,092	0,713-1,600	1,025	0,849-1,228
47	Lot-Et-Garonne	32	41,70	0,767	0,525-1,083	0,937	0,774-1,105

48	Lozère	15	9,36	1,603	0,897-2,643	1,067	0,873-1,307
49	Maine-Et-Loire	98	78,67	1,246	1,011-1,518	1,118	0,964-1,299
50	Manche	72	58,92	1,222	0,956-1,539	1,095	0,932-1,285
51	Marne	64	55,10	1,162	0,895-1,483	1,050	0,891-1,240
52	Haute-Marne	27	21,26	1,270	0,837-1,848	1,040	0,861-1,262
53	Mayenne	37	32,95	1,123	0,791-1,548	1,042	0,869-1,240
54	Meurthe-Et-Moselle	62	71,84	0,863	0,662-1,106	0,928	0,784-1,083
55	Meuse	22	20,89	1,053	0,660-1,595	0,997	0,821-1,205
56	Morbihan	107	84,87	1,261	1,033-1,523	1,136	0,980-1,318
57	Moselle	78	105,25	0,741	0,586-0,925*	0,855	0,722-0,992*
58	Nièvre	19	28,78	0,660	0,398-1,031	0,921	0,752-1,094
59	Nord	225	226,65	0,993	0,867-1,131	0,991	0,884-1,104
60	Oise	70	72,00	0,972	0,758-1,228	0,984	0,840-1,142
61	Orne	29	34,66	0,837	0,560-1,202	0,964	0,796-1,14
62	Pas-De-Calais	121	138,18	0,876	0,727-1,046	0,923	0,801-1,051
63	Puy-De-Dôme	68	68,86	0,988	0,767-1,252	0,997	0,850-1,158
64	Pyrénées-Atlantiques	75	76,86	0,976	0,768-1,223	0,994	0,848-1,154
65	Hautes-Pyrénées	31	29,18	1,062	0,722-1,508	1,025	0,849-1,226
66	Pyrénées-Orientales	58	56,46	1,027	0,780-1,328	1,023	0,861-1,205
67	Bas-Rhin	90	105,43	0,854	0,686-1,049	0,913	0,782-1,052
68	Haut-Rhin	73	75,68	0,965	0,756-1,213	0,973	0,827-1,133
69	Rhône	169	157,13	1,076	0,920-1,251	1,046	0,925-1,181
70	Haute-Saône	32	26,42	1,211	0,829-1,710	1,037	0,862-1,250
71	Saône-Et-Loire	47	67,34	0,698	0,513-0,928*	0,882	0,734-1,029
72	Sarthe	64	60,63	1,056	0,813-1,348	1,026	0,873-1,197
73	Savoie	59	43,17	1,367	1,040-1,763	1,124	0,947-1,342
74	Haute-Savoie	83	69,18	1,200	0,956-1,487	1,092	0,932-1,277
75	Paris	202	192,26	1,051	0,911-1,206	1,032	0,917-1,156
76	Seine-Maritime	110	123,63	0,890	0,731-1,072	0,936	0,810-1,068
77	Seine-Et-Marne	80	108,93	0,734	0,582-0,914*	0,864	0,733-0,995*
78	Yvelines	134	123,41	1,086	0,910-1,286	1,046	0,915-1,192
79	Deux-Sèvres	53	42,47	1,248	0,935-1,632	1,085	0,915-1,288
80	Somme	68	56,45	1,205	0,935-1,527	1,069	0,907-1,261
81	Tarn	48	46,27	1,037	0,765-1,376	1,023	0,859-1,205
82	Tarn-Et-Garonne	35	27,72	1,263	0,879-1,756	1,070	0,893-1,283
83	Var	102	126,07	0,809	0,660-0,982*	0,897	0,771-1,026
84	Vaucluse	70	59,19	1,183	0,922-1,494	1,073	0,915-1,259
85	Vendée	72	74,84	0,962	0,753-1,212	0,992	0,845-1,149
86	Vienne	35	46,32	0,756	0,526-1,051	0,928	0,768-1,092
87	Haute-Vienne	41	43,89	0,934	0,670-1,267	0,982	0,822-1,155
88	Vosges	36	42,29	0,851	0,596-1,178	0,944	0,786-1,116
89	Yonne	32	39,44	0,811	0,555-1,146	0,941	0,781-1,111
90	Territoire-De-Belfort	14	13,94	1,005	0,549-1,686	0,989	0,806-1,202
91	Essonne	104	104,64	0,994	0,812-1,204	0,995	0,862-1,139
92	Hauts-De-Seine	131	129,44	1,012	0,846-1,201	1,005	0,879-1,142
93	Seine-Saint-Denis	100	111,96	0,893	0,727-1,086	0,942	0,813-1,077
94	Val-De-Marne	118	111,21	1,061	0,878-1,271	1,030	0,896-1,178
95	Val-D'Oise	105	92,10	1,140	0,933-1,380	1,065	0,922-1,230
97	Corse (ensemble)	29	36,61	0,792	0,531-1,138	0,947	0,784-1,115
209	Départements d'Outre-mer	81	141,02	0,574	0,456-0,714*	0,772	0,640-0,933*

* $p \leq 0,05$.

Figure 11 : Distribution spatiale des taux d'incidences standardisés (SIRs) lissés de la MMN (2012-2014) dans les départements Français à partir du SNIIRAM



* DOMs : départements d'outre-mer.

Figure 12 : Mortalité de la MMN à partir du SNIIRAM (ligne rouge) et du CepiDc (tirets bleus) (2012)

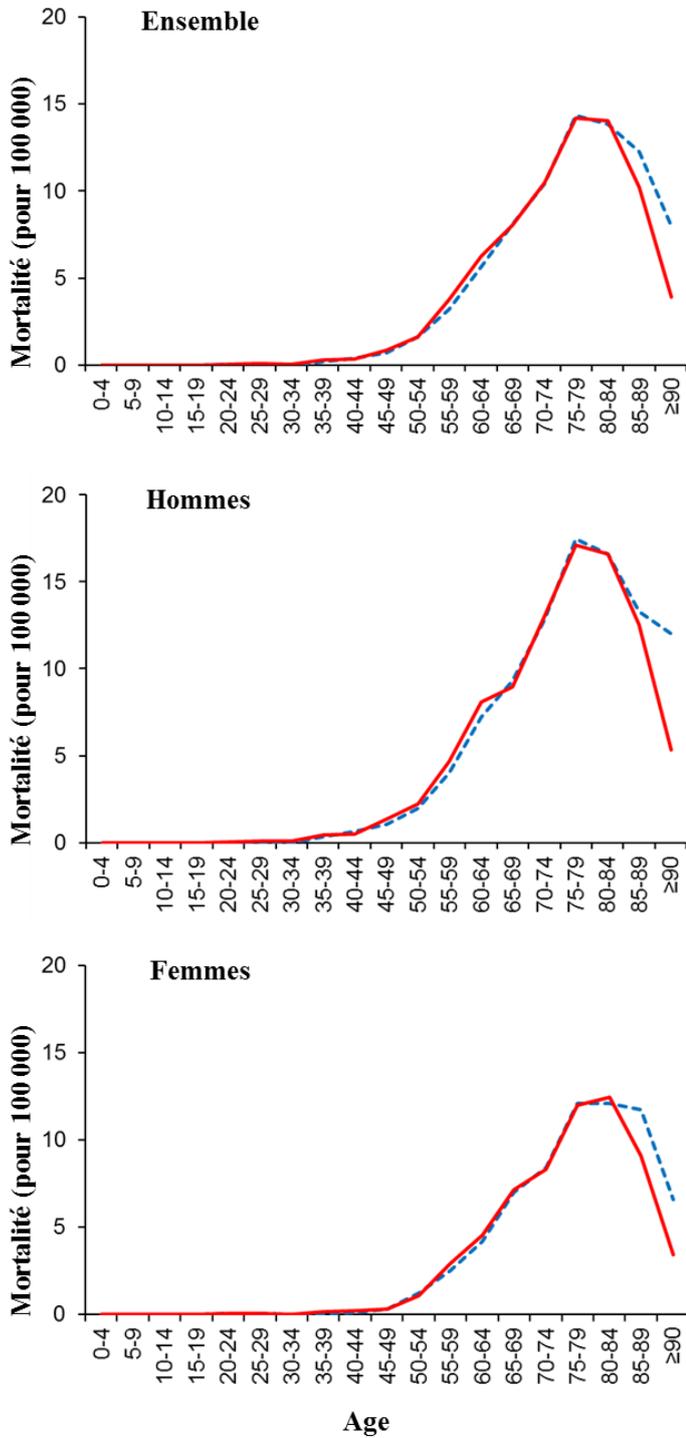


Figure 13 : Incidence de la MMN dans le Limousin à partir du SNIIRAM (2012-2014 ; ligne rouge) et du registre du Limousin (2005-2013 ; tirets bleus)

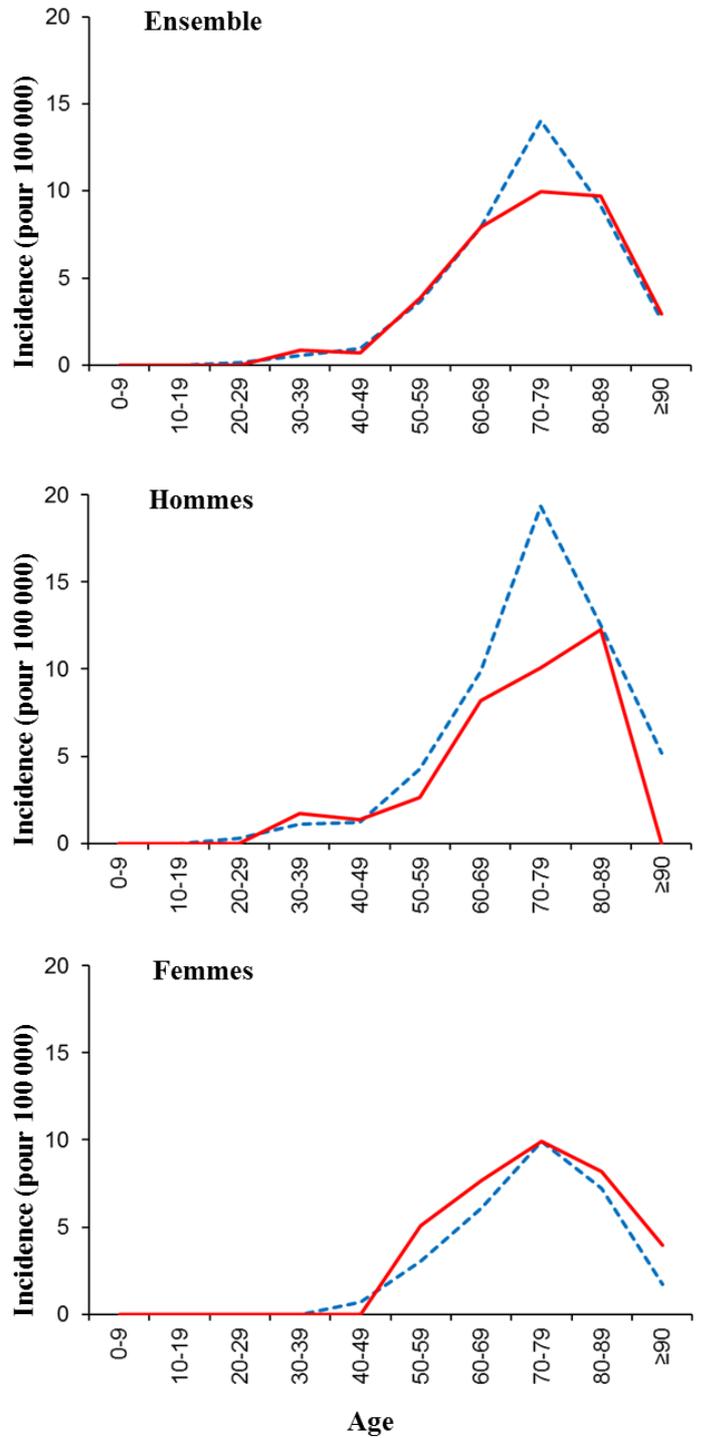
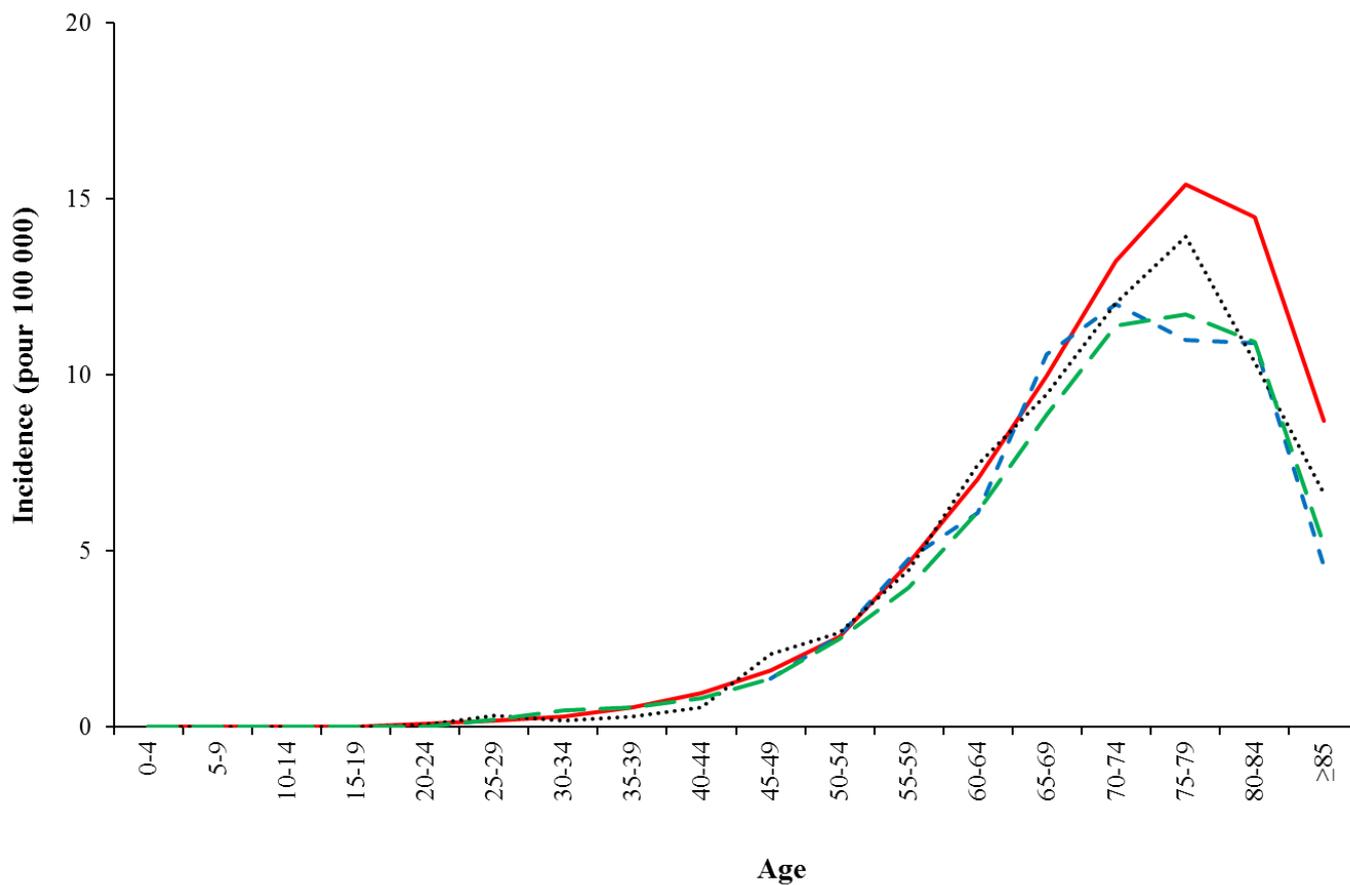


Figure 14 : Incidence de la MMN dans quatre études européennes basées sur des BDMA



Note : France 2012-2014, ligne rouge ; Danemark 2000-2009, tirets bleus ; Suède 1991-2005, tirets verts ; Royaume-Uni 1990-2005, pointillés noirs.

4.4. Discussion

Nous avons utilisé le SNIIRAM afin d'estimer l'incidence de la MMN selon l'âge et le sexe entre 2012 et 2014 au niveau de la France entière et identifié plus de 6 000 cas, ce qui en fait la plus grande étude sur l'incidence de la MMN à ce jour. L'incidence de la MMN augmentait avec l'âge jusqu'à 80 ans puis diminuait ensuite et elle était 1,5 fois plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures (108). Dans l'ensemble, les comparaisons externes ont montré une bonne cohérence et nos résultats suggèrent que l'algorithme de diagnostic que nous avons développé à partir des données disponibles dans le SNIIRAM fournit des estimations réalistes de l'incidence de la MMN.

Trois études européennes ont utilisé des BDMA pour estimer des taux d'incidence de MMN, en Suède (1991-2005) (114), au Royaume-Uni (1990-2005) (109) et au Danemark (1970-2009) (116). L'algorithme a été validé uniquement dans les études conduites au Royaume-Uni (109) et au Danemark (116). Au Royaume Uni, les auteurs ont sélectionné pour la validation un échantillon aléatoire de 81 cas et ont été en mesure d'obtenir des dossiers médicaux pour 65 d'entre eux. Le diagnostic de MMN a été confirmé pour 85% (n = 55) des cas avec un bon accord pour la date du diagnostic. Pour les 10 cas restants, les dossiers médicaux étaient de qualité insuffisante pour parvenir à un diagnostic (n = 4) ou indiquaient une autre pathologie (n = 6) (109). Au Danemark (116), les auteurs ont utilisé les diagnostics d'hospitalisations obtenus à partir du Registre national Danois des hospitalisations pour identifier les cas de MMN. Ils ont également montré une bonne concordance entre les diagnostics d'hospitalisations et les certificats de décès ; ces deux sources ont également été comparées aux dossiers médicaux avec une valeur prédictive positive élevée (>80%) (192)(196).

Les taux de MMN étaient légèrement plus élevés dans notre étude par rapport aux études précédentes ayant utilisé des BDMA, en particulier chez les personnes âgées. Une explication possible est que l'incidence de la MMN semble augmenter au cours du temps ; cette tendance a été retrouvée dans plusieurs pays, dont la France, le Danemark et la Suède (113, 114, 116, 197, 198). Par conséquent, notre étude étant la plus récente, cette tendance temporelle pourrait expliquer certaines de ces différences. Une autre explication possible est le fait que nous avons utilisé plusieurs sources de données disponibles dans le SNIIRAM;

aucune autre étude n'a utilisé les remboursements de Riluzole, ce qui contribue probablement à une identification plus exhaustive et plus précoce des cas dans nos données.

Le taux de mortalité des patients MMN identifiés par notre algorithme en 2012 était remarquablement cohérent avec le taux de mortalité issu du CépiDC. Les certificats de décès ont été proposés comme une approche possible pour la surveillance de la MMN (112, 192). Cependant, le SNIIRAM comprend des informations qui ne sont pas disponibles dans le CépiDC et permettrait donc des analyses plus détaillées, telles que l'étude du pronostic et du parcours de soins et des études pharmaco-épidémiologiques ; de plus, il est possible au sein du SNIIRAM de recueillir des informations relatives aux comorbidités et à certains facteurs de confusion ou médiateurs qui pourraient être importants pour les analyses étiologiques.

Nos résultats ont également montré une bonne cohérence avec les données d'incidence du seul registre qui recense les cas de MMN en France. Après stratification sur le sexe, il existait des différences de performance de l'algorithme en fonction du sexe, mais compte tenu du faible nombre de cas dans les catégories définies par le croisement de l'âge et du sexe (en moyenne 4,5 chez les hommes et 5,0 chez les femmes) et de l'absence de différence significative entre les deux sources de données dans les deux sexes, ces résultats sont à interpréter avec prudence et restent à confirmer lorsque des effectifs plus importants seront disponibles.

L'analyse spatiale n'a pas révélé de différences notables entre départements. Les départements représentent de grandes unités géographiques et des analyses basées sur de plus petites unités spatiales (communes, cantons) pourraient représenter une meilleure approche afin d'étudier la distribution spatiale de la maladie, mais nous étions limités par le nombre de cas qui ne nous a pas permis de faire des analyses plus fines. Le département ayant le plus petit SIR était celui des DOM. Une étude précédente en Guadeloupe a également montré une plus faible incidence de MMN (199). Des études plus poussées sont nécessaires afin de déterminer si cette observation est due à une sous-identification des cas de MMN ou reflète l'effet de facteurs génétiques ou environnementaux.

Alors que ce travail était achevé, une étude a été publiée dont l'objectif était d'évaluer la validité des données d'hospitalisation et d'ALD pour identifier les cas de MMN(200). Cette étude, réalisée par les investigateurs du registre du Limousin, a identifié les cas incidents de MMN entre 2000-2013 dans la région du Limousin comme l'ensemble des personnes ayant eu au moins une hospitalisation avec un DP, DR ou DA pour MMN (CIM-10=G12.2) ou

bénéficiaires d'une l'ALD-G12 (N=497). Après chainage avec les données du registre du Limousin (2000-2013, N=322) prises comme référence, la sensibilité de cette approche était élevée (93,8%, IC 95% = 90,6 à 96,2) mais sa valeur prédictive positive était plus modeste (60,8%, IC 95% = 56,3 à 65,1). Dans cette étude, plusieurs facteurs étaient associés à une meilleure cohérence entre les deux sources, parmi lesquels le nombre d'hospitalisations et une période récente ; cette dernière observation est probablement due une meilleurs exhaustivité du registre pour les dernières années. Les auteurs de ce travail concluaient que les données utilisées (hospitalisations, ALD-G12) ne permettaient pas une identification suffisamment fiable de la MMN pour être utilisées à des fins de recherche et que des données supplémentaires, telles que les remboursements de Riluzole, seraient utiles pour améliorer l'algorithme. Plusieurs différences entre cette étude et notre travail peuvent expliquer les différences dans les résultats et les conclusions. Premièrement, nous avons été en mesure d'utiliser les données des remboursements de Riluzole ; cette source de données s'est avérée être une source importante, sans laquelle uniquement 4 341 (66%) des 6 553 cas incidents auraient été retenus. Deuxièmement, la MMN est une maladie très grave nécessitant des soins fréquents. Il est peu probable que des patients ayant uniquement un seul contact de soin en relation avec la MMN (par exemple, une seule hospitalisation) soient de vrais positifs ; des erreurs de codages ou des changements de diagnostic pourraient vraisemblablement jouer un rôle, notamment si le code G12.2 est attribué comme motif d'hospitalisation à un patient admis pour une suspicion de MMN dont le diagnostic se révèle par la suite être un autre. Pour cette raison, et afin de réduire le nombre de faux positifs, nous avons retenu uniquement les patients ayant au moins deux contacts médicaux dans les six mois suivant la date de première identification. Puisque le nombre d'hospitalisations était associé à la probabilité d'un diagnostic correct dans l'étude du Limousin, l'utilisation de critères plus stricts pour le nombre d'hospitalisations aurait permis d'améliorer la valeur prédictive positive. Troisièmement, nous n'avons pas utilisé l'ALD-G12 comme source directe d'identification de personnes atteintes de MMN, car la CIM-10 G12 correspond aux « amyotrophies spinales et syndromes apparentés » qui comprennent d'autres pathologies en plus de MMN ; il n'est donc pas surprenant que cette source de données à elle seule ait une faible valeur prédictive positive. Dans notre algorithme, nous avons uniquement utilisé les ALD en combinaison avec les deux autres sources de données, pour affiner la date d'incidence ou pour identifier des patients ayant eu plusieurs contacts médicaux après la date d'incidence.

La principale force de ce travail est l'identification d'un grand nombre de cas incidents pris en charge pour MMN sur l'ensemble du territoire national grâce à un algorithme construit à partir des données d'hospitalisation et de consommation de Riluzole. Cet algorithme devrait permettre d'effectuer des analyses plus détaillées sur des tendances spatio-temporelles et des facteurs étiologiques. La principale limite est la non-validation individuelle du diagnostic, étant donné le caractère anonyme des bases de données que nous avons utilisées. Cependant, nos estimations sont cohérentes avec trois sources de données externes.

En conclusion, l'identification des patients atteints de MMN à partir du SNIIRAM est possible ; elle devrait contribuer à la surveillance spatio-temporelle de la MMN et pourrait permettre de réaliser des analyses étiologiques à partir d'un grand nombre de cas. Ces objectifs sont particulièrement importants, compte tenu de l'augmentation au cours du temps de la fréquence des MMN observée dans plusieurs parties du monde.

5. FREQUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON ET DE LA MALADIE DU MOTONEURONE EN FONCTION DU REGIME D’AFFILIATION (MSA vs NON-MSA)

5.1. Introduction

Parmi les facteurs de risques environnementaux associés à la MP, la relation avec le métier d'agriculteur et l'exposition professionnelle aux pesticides est bien établie (32). En France, sous certaines conditions définies par le Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012, notamment avoir effectué des travaux exposant aux pesticides pendant au moins 10 ans et un diagnostic confirmé par un neurologue, la MP peut être reconnue comme maladie professionnelle chez les agriculteurs. Cependant, il n'y a actuellement aucune étude à l'échelle nationale ayant permis d'avoir une estimation de l'excès de risque de MP chez les agriculteurs.

Quant à la MMN, aucun facteur de risque environnemental n'est actuellement établi avec certitude (108). Un petit nombre d'études souvent cas-témoins et de petite taille ont porté sur la relation entre l'exposition aux pesticides ou le métier d'agriculteur et la MMN. Une récente méta-analyse est en faveur d'une association entre la MMN et le métier d'agriculteur ainsi que l'exposition aux pesticides (123). Cependant cette méta-analyse repose sur un nombre restreint d'études hétérogènes de petite taille. Une revue de la littérature sur les facteurs de risque environnementaux de la MMN est en faveur d'un biais de publication pour l'exposition aux pesticides (148).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la relation entre le métier d'agriculteur – en utilisant comme proxy l'appartenance au régime de la MSA – et l'incidence de la MP et de la MMN en France métropolitaine.

5.2. Méthodes

5.2.1. Mutualité sociale agricole

En France, la MSA garantit les prestations d'assurance maladie (y compris pendant la retraite) pour les travailleurs du secteur agricole ainsi que leurs ayants droit. On distingue principalement deux sous régimes ; le régime qui couvre les « exploitants » et celui qui couvre les « salariés ». Les « salariés » représentent un groupe hétérogène, comprenant les travailleurs qui s'occupent des tâches agricoles au sein d'une exploitation (~ 35% des salariés agricoles) ainsi que les personnes en charge de l'administratif (MSA, crédit agricole) ou travaillant dans un secteur en lien avec le monde agricole, comme par exemple les coopératives agricoles. En 2012, la MSA couvrait les frais de santé d'environ 3,4 millions de personnes (5% de la population française, 48% exploitants agricoles, 52% salariés) (178). Au sein du SNIIRAM, il est possible de distinguer les exploitants des salariés, mais les différents types de salariés ne peuvent être distingués.

Etant donné que dans les DOM, les prestations de santé des exploitants agricoles sont liquidées par les caisses du Régime général, seules les personnes vivant en France métropolitaine ont été incluses dans notre étude.

5.2.2. Identification des cas et estimation des populations à risque

Pour la MP, nos analyses reposent sur les cas incidents (2011-2012) et prévalents (2011) qui ont été identifiés selon les méthodes décrites dans le paragraphe 3.3.

Les cas incidents de MMN entre 2010 et 2014 ont été identifiés selon l'algorithme développé dans le paragraphe 4.2.2 ; la période d'étude est plus longue pour la MMN que pour la MP en raison de la plus faible incidence de la MMN et afin d'augmenter le nombre de cas ; nous n'avons pas pu utiliser de données antérieures à cette date en raison de données manquantes pour le régime d'affiliation.

Les populations couvertes par la MSA et les autres régimes chez les plus de 55 ans ont été estimées à partir des données du DCIR (paragraphe 3.2.3).

5.2.3. Analyses statistiques

Les taux d'incidence et de prévalence standardisés en fonction de l'âge (5 ans) et du sexe ont été calculés en utilisant la standardisation directe (population de référence, France 2012).

Nous avons utilisé la régression de Poisson ajustée sur la sur-dispersion, l'âge (classes de 5 ans), le sexe et l'interaction entre ces deux variables pour estimer les risques relatifs (RR) (ou les rapports de prévalence [PR]) et leurs IC 95%.

Aussi bien pour la MP (incidence, prévalence) que pour la MMN (incidence), nous avons effectué deux analyses distinctes. Premièrement, nous avons comparé la fréquence des deux maladies parmi les affiliés à la MSA et les affiliés à un autre régime (non-MSA). Puisque traditionnellement les exploitants agricoles sont plus impliqués dans l'épandage de pesticides que les salariés (201) et que ces derniers constituent un groupe hétérogène, nous avons ensuite distingué les exploitants des salariés.

L'effet des facteurs environnementaux pouvant varier en fonction de l'âge (15) et les hommes étant plus exposés professionnellement aux pesticides que les femmes, nous avons testé les interactions de l'appartenance au régime agricole avec l'âge et le sexe et réalisé des analyses stratifiées lorsque les interactions étaient significatives ($p \leq 0,05$).

Pour la MP, nous avons effectué une analyse de sensibilité afin d'examiner l'influence du tabagisme sur nos résultats. A partir de la littérature, nous avons considéré que l'odds ratio (OR) de MP pour les personnes ayant fumé par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé est de 0,64 (IC 95% [0,60-0,69]) (31). Contrairement à la MP, le tabac n'est pas facteur de risque établi pour la MMN et les résultats de la littérature ne sont pas cohérents (122, 150) ; tandis qu'il ne semble pas exister d'association chez les hommes, voire une association inverse, quelques études suggèrent une association positive chez les femmes, mais la cause de cette différence n'est pas connue (paragraphe 1.2.3.3) ; dans le cadre d'analyses de sensibilité, nous avons donc fait varier l'OR mesurant l'association entre le tabagisme et la MMN entre 0,8 à 1,3 par pas de 0,1 (d'après les estimations des méta-analyses, dans l'ensemble et par sexe) afin d'évaluer l'influence que le tabagisme pourrait avoir. Nous savons par ailleurs que la fréquence des personnes ayant fumé (fumeurs actuels et ex-fumeurs) dans la population française en 2003 était comprise entre 40-50% et que, dans l'ensemble, les agriculteurs exploitants fument 0,41 (IC 95% [0,34-0,51]) fois moins que le reste de la population (hommes, OR = 0,46, IC 95% [0,37-0,59] ; femmes, OR = 0,14, IC 95% [0,08-0,23]) (202) ; ces données ne sont pas disponibles par âge. Nous avons considéré que 35% des salariés sont des ouvriers agricoles avec la même prévalence de tabagisme que les exploitants et que les 65% des salariés retsants avaient la même prévalence de tabagisme que la population générale ; les différences de tabagisme en fonction du sexe ont été prises en compte. Nous

avons ainsi pu réaliser un ajustement externe probabiliste sur le tabagisme par simulation de Monte-Carlo (203).

Afin d'examiner l'influence du dénominateur que nous avons utilisé, une deuxième analyse de sensibilité a consisté à estimer l'incidence de la MP et de la MMN parmi les exploitants et les salariés agricoles affiliés à la MSA, en utilisant comme dénominateur les données du RNIAM (partie 3.2.).

5.3. Résultats

Nous avons identifié 45 409 cas incidents de MP (23 611 [52%] hommes, 21 798 [48%] femmes) âgés de 55 ans et plus (âge médian = 77,5 ans [EIQ = 10]), entre 2011 et 2012 (5 005 affiliés MSA, 11%) ; parmi les affiliés à la MSA, 74% (3 699) étaient des exploitants agricoles (Tableau 13). Nous avons identifié 146 839 cas prévalents de MP en 2011 (17 151 affiliés MSA, 12%) ; parmi les affiliés à la MSA, 75% (12 933) étaient des exploitants agricoles (Tableau 14).

Nous avons identifié 8 931 cas incidents de MMN (4 774 [53%] hommes, 4 157 [47%] femmes) âgés de 55 ans et plus (âge médian = 72,5 ans [EIQ = 15]) entre 2010 et 2014 (770 affiliés MSA, 9%) ; parmi les affiliés à la MSA, 69% (534) étaient des exploitants agricoles (Tableau 13).

Le Tableau 15 récapitule les résultats pour l'incidence de la MP et MMN en fonction de l'appartenance au régime agricole et le Tableau 16 ceux pour la prévalence de la MP. La fréquence de la MP était plus élevée chez les affiliés à la MSA par rapport aux affiliés des autres régimes (incidence, $RR_{\text{MSA-total vs Non-MSA}} = 1,09$, $p < 0,001$ [Tableau 15]; prévalence, $RR_{\text{MSA-total vs Non-MSA}} = 1,14$, $p < 0,001$ [Tableau 16]). Les exploitants agricoles avaient une fréquence de MP plus élevée par rapport aux personnes non affiliées à la MSA ou aux salariés agricoles : incidence, $RR_{\text{MSA-exploitants vs non-MSA}} = 1,13$, $p < 0,001$, $RR_{\text{MSA-exploitants vs MSA-salariés}} = 1,10$, $p = 0,011$ (Tableau 15) ; prévalence, $RR_{\text{MSA-exploitants vs non-MSA}} = 1,17$, $p < 0,001$, $RR_{\text{MSA-exploitants vs MSA-salariés}} = 1,14$, $p < 0,001$ (Tableau 16). Il n'y avait pas de différence entre les salariés agricoles et les non-MSA (incidence, $RR_{\text{MSA-salariés vs Non-MSA}} = 1,03$, $p = 0,41$ [Tableau 15] ; prévalence, $RR_{\text{MSA-salariés vs Non-MSA}} = 1,03$, $p = 0,28$ [Tableau 16]).

Aussi bien pour l'incidence que la prévalence de la MP, il existait une interaction significative entre l'âge et l'appartenance au régime agricole ($p < 0,001$). Pour l'incidence de la MP, les interactions entre le statut agricole et le sexe ($p > 0,45$) et l'âge et le sexe ($p > 0,60$) n'étaient pas statistiquement significatives. Pour la prévalence de la MP, la triple interaction du statut agricole avec l'âge et le sexe ($p > 0,23$) n'était pas statistiquement significative, mais l'interaction avec le sexe était significative ($p < 0,003$), avec une association plus forte chez les hommes que chez les femmes, en particulier chez les exploitants ; en revanche, la comparaison des exploitants et salariés retrouvait une différence similaire dans les deux sexes (Tableau 16).

La Figure 15 récapitule les résultats de l'analyse stratifiée par âge pour l'incidence de la MP. L'incidence de la MP était similaire parmi les affiliés à la MSA et aux autres régimes chez les plus jeunes et les plus âgés. Elle était en revanche plus élevée parmi les affiliés à la MSA entre 65-84 ans (RRs entre 1,10-1,23) ; après ajustement sur le tabac, l'association diminuait mais restait statistiquement significative entre 70-84 ans (RRs entre 1,06-1,17). Cette tendance était plus prononcée chez les exploitants agricoles ($p = 0,003$), avec de plus fortes associations (RRs entre 1,15-1,30) entre 60-84 ans (sauf dans le groupe 65-69 ans) qui restaient significatives après ajustement externe sur le tabac (RRs entre 1,07-1,21). Dans le groupe des personnes âgées de 60-84 ans, le RR était de 1,18 (IC 95% [1,13-1,22]) et de 1,09 (IC 95% [1,05-1,14]) après ajustement sur le tabac. Quant aux salariés agricoles, l'interaction avec l'âge était statistiquement significative ($p = 0,027$), mais l'association était restreinte au groupe des 70-74 ans.

La Figure 16 récapitule les résultats de l'analyse stratifiée par âge et sexe pour la prévalence de la MP. Comme pour l'incidence, il n'y avait pas de différence de prévalence entre les affiliés à la MSA et aux autres régimes chez les plus jeunes et les plus âgés. La prévalence était en revanche plus élevée parmi les affiliés à la MSA entre 60-84 ans (RP-compris entre 1,15-1,23 dans l'ensemble ; 1,15-1,30 chez les hommes ; 1,12-1,24 chez les femmes) ; après ajustement sur le tabac, l'association diminuait et restait statistiquement significative dans l'ensemble (RP_{65-84 ans} entre 1,12-1,24) et chez les hommes (RP_{65-84 ans} entre 1,12-1,24), mais pas chez les femmes. Cette tendance était plus prononcée chez les exploitants agricoles notamment chez les hommes, et restait significative après ajustement externe sur le tabac dans l'ensemble et chez les hommes mais pas chez les femmes. Ainsi chez les exploitants agricoles, entre 60-84 ans, le RP était de 1,23 (IC 95% [1,19-1,28]) dans l'ensemble et de 1,28 (IC 95% [1,22-1,34]) chez les hommes ; après ajustement externe sur le tabac, le RP, était de 1,15 (IC 95% [1,09-1,21]) dans l'ensemble et de 1,19 (IC 95% [1,12-1,26]) chez les hommes. Par rapport aux personnes non affiliées à la MSA, la prévalence de la MP n'était pas plus élevée chez les salariés agricoles de manière statistiquement significative ; la différence entre exploitants et salariés était de même ordre de grandeur chez les hommes et chez les femmes.

Quant à la MMN, il n'existait pas d'interaction du statut agricole avec l'âge ($p > 0,67$), le sexe ($p > 0,63$) ou l'âge et le sexe ($p > 0,40$). Par rapport aux affiliés aux autres régimes, l'incidence de la MMN était similaire chez les affiliés à la MSA (RR=1,04, IC 95% [0,96-1,18] ; $p = 0,31$) ; toutefois, l'incidence de la MMN était un peu plus élevée parmi les

exploitants (RR = 1,08, IC 95% [0,99-1,18] ; p = 0,07), alors qu'il n'y avait de différence pour les salariés (RR = 0,96, IC 95% [0,85-1,09] ; p = 0,51) (Tableau 15). L'effet de l'ajustement externe sur le tabac dépendait, comme attendu du sens de la relation entre le tabagisme et la MMN ; un OR inférieur à 1 entraîne une diminution de l'association entre le statut agricole et la MMN, alors qu'un OR supérieur à 1 conduit à renforcer l'association. Toutefois, l'ajustement externe a moins d'importance pour les salariés (chez qui la fréquence du tabagisme est plus proche de celle de la population générale) que pour les exploitants. Chez ces derniers, l'incidence de la MMN devient significativement plus élevée que dans la population générale en cas d'association, même faible, entre le tabagisme et la MMN (Figure 17).

Les résultats étaient similaires lorsque la population à risque était définie à partir du RNIAM : incidence-MP ($RR_{\text{exploitants vs salariés}} = 1,11, p = 0,02$) ; prévalence-MP ($RP_{\text{exploitants vs salariés}} = 1,17, p < 0,0001$) ; incidence MMN ($RR_{\text{exploitants vs salariés}} = 1,14, p = 0,070$).

Tableau 13 : Incidence (pour 1 000 personnes-années) de la maladie de Parkinson (2011-2012) et de la maladie du motoneurone (2010-2014) en France.

Groupe	Maladie de Parkinson								Maladie du motoneurone								
	Non-MSA		MSA-total		MSA- exploitants		MSA- salariés		Non-MSA		MSA- total		MSA- exploitants		MSA- salariés		
	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	
Ensemble																	
55-59	1 955	0,256	102	0,261	46	0,276	56	0,253	878	0,046	49	0,049	26	0,060	23	0,041	
60-64	3 264	0,433	208	0,493	115	0,581	93	0,420	1295	0,069	75	0,071	35	0,070	40	0,072	
65-69	4 205	0,679	281	0,765	149	0,757	132	0,785	1425	0,089	87	0,090	44	0,084	43	0,097	
70-74	5 761	1,325	536	1,646	348	1,667	188	1,633	1365	0,123	108	0,133	75	0,144	33	0,112	
75-79	8 323	2,104	1041	2,364	788	2,443	253	2,194	1474	0,148	187	0,173	145	0,182	42	0,147	
80-84	8 667	2,614	1405	2,980	1099	3,014	306	2,937	1097	0,132	167	0,142	134	0,145	33	0,128	
85-89	5 862	2,657	1048	2,766	834	2,786	214	2,767	490	0,087	84	0,087	66	0,085	18	0,093	
>=90	2 367	1,700	384	1,691	320	1,776	64	1,410	137	0,038	13	0,022	9	0,019	4	0,034	
Total	40 404	1,104	5005	1,655	3699	1,910	1306	1,220	8161	0,088	770	0,100	534	0,108	236	0,087	
Hommes																	
55-59	1 074	0,298	73	0,321	30	0,287	43	0,354	494	0,054	33	0,056	20	0,073	13	0,042	
60-64	1 851	0,518	139	0,578	73	0,644	66	0,525	768	0,086	49	0,081	20	0,069	29	0,091	
65-69	2 381	0,811	179	0,902	90	0,892	89	0,920	809	0,107	48	0,091	23	0,084	25	0,098	
70-74	3 194	1,581	317	2,003	182	1,973	135	2,062	762	0,148	60	0,150	40	0,172	20	0,120	
75-79	4 443	2,583	563	2,841	405	3,006	158	2,514	754	0,174	96	0,196	75	0,224	21	0,134	
80-84	4 361	3,363	757	3,857	569	3,963	188	3,614	492	0,150	87	0,176	68	0,186	19	0,146	
85-89	2 663	3,617	521	3,702	400	3,761	121	3,585	218	0,115	47	0,130	37	0,134	10	0,117	
>=90	936	2,578	159	2,362	131	2,573	28	1,765	48	0,051	9	0,050	6	0,044	3	0,072	
Total	20 903	1,286	2708	1,896	1880	2,221	828	1,439	4345	0,106	429	0,118	289	0,132	140	0,096	
Femmes																	
55-59	881	0,218	29	0,177	16	0,257	13	0,131	384	0,038	16	0,039	6	0,038	10	0,039	
60-64	1 413	0,356	69	0,379	42	0,497	27	0,280	527	0,053	26	0,058	15	0,072	11	0,046	
65-69	1 824	0,560	102	0,605	59	0,615	43	0,603	616	0,073	39	0,089	21	0,084	18	0,096	
70-74	2 567	1,102	219	1,310	166	1,426	53	1,071	603	0,102	48	0,116	35	0,122	13	0,103	
75-79	3 880	1,735	478	1,975	383	2,040	95	1,811	720	0,129	91	0,153	70	0,151	21	0,163	
80-84	4 306	2,132	648	2,354	530	2,398	118	2,261	605	0,120	80	0,117	66	0,119	14	0,109	
85-89	3 199	2,177	527	2,212	434	2,248	93	2,132	272	0,073	37	0,061	29	0,058	8	0,074	
>=90	1 431	1,391	225	1,408	189	1,462	36	1,219	89	0,034	4	0,009	3	0,009	1	0,013	
Total	19 501	0,958	2297	1,438	1819	1,669	478	0,965	3816	0,074	341	0,085	245	0,089	96	0,077	

 Abréviations: MSA, *Mutualité Sociale Agricole*; Inc., incidence.

Tableau 14 : Prévalence (pour 1 000 personnes) de la maladie de Parkinson (2011) en France.

Groupe	Maladie de Parkinson							
	Non-MSA		MSA-total		MSA-exploitants		MSA-salariés	
	N	Prév.	N	Prév.	N	Prév.	N	Prév.
Ensemble								
55-59	5 165	1,356	290	1,487	137	1,640	153	1,373
60-64	9 625	2,552	667	3,171	376	3,740	291	2,649
65-69	12 512	4,211	912	5,161	527	5,445	385	4,818
70-74	18 949	8,862	1 821	10,947	1 281	11,716	540	9,472
75-79	27 079	13,873	3 658	16,442	2 775	16,792	883	15,429
80-84	28 586	17,698	4 795	20,489	3 855	21,084	940	18,363
85-89	19 590	18,659	3 597	19,887	2 868	19,928	729	19,725
>=90	8 182	13,278	1 411	14,321	1 114	14,195	297	14,814
Total	129 688	7,236	17 151	11,555	12 933	13,462	4 218	8,055
Hommes								
55-59	2 894	1,610	210	1,856	106	2,036	104	1,703
60-64	5 573	3,114	438	3,646	249	4,363	189	2,997
65-69	7 067	5,017	569	6,046	320	6,590	249	5,466
70-74	10 211	10,319	1 070	13,393	696	14,621	374	11,583
75-79	14 037	16,664	2 030	20,394	1 463	21,335	567	18,309
80-84	13 665	21,867	2 446	25,354	1 876	26,308	570	22,651
85-89	8 280	24,077	1 712	25,797	1 308	25,919	404	25,407
>=90	2 718	17,209	549	19,217	426	19,652	123	17,849
Total	64 445	8,102	9 024	12,924	6 444	15,442	2 580	9,184
Femmes								
55-59	2 271	1,129	80	0,977	31	0,984	49	0,973
60-64	4 052	2,045	229	2,538	127	2,922	102	2,181
65-69	5 445	3,484	343	4,153	207	4,291	136	3,958
70-74	8 738	7,607	751	8,686	585	9,475	166	6,715
75-79	13 042	11,754	1 628	13,242	1 312	13,570	316	12,033
80-84	14 921	15,067	2 349	17,077	1 979	17,744	370	14,217
85-89	11 310	16,020	1 885	16,461	1 560	16,693	325	15,434
>=90	5 464	11,923	862	12,321	688	12,112	174	13,224
Total	65 243	6,544	8 127	10,338	6 489	11,941	1 638	6,749

Abréviations: MSA, *Mutualité Sociale Agricole*; Prév., prévalence

Tableau 15 : Comparaison de l'incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie du motoneurone entre les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et les affiliés aux autres régimes d'assurance maladie (non-MSA).

	Incidence ^a	RR (95% IC) ^b	p ^b	RR (95% IC) ^b	p ^b
Maladie de Parkinson					
Non-MSA	1,111	1,00 (référence)	--		
MSA- total	1,227	1,09 (1,05-1,13)	<0,001		
MSA-salariés	1,142	1,03 (0,96-1,09)	0,41	1,00 (référence)	--
MSA- exploitants	1,282	1,13 (1,08-1,17)	<0,001	1,10 (1,02-1,18)	0,011
Maladie du motoneurone					
Non-MSA	0,089	1,00 (référence)	--		
MSA-total	0,093	1,04 (0,96-1,13)	0,31		
MSA-salariés	0,087	0,96 (0,85-1,09)	0,51	1,00 (référence)	--
MSA-exploitants	0,097	1,08 (0,99-1,18)	0,067	1,13 (0,97-1,31)	0,11

^a Taux d'incidence standardisée (par 1 000 personnes-années) en fonction de l'âge (5ans) et du sexe calculés en utilisant la standardisation directe (référence, population Française 2012).

^b Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance 95% calculés en utilisant la régression de Poisson ajustée sur l'âge, le sexe et la sur-dispersion.

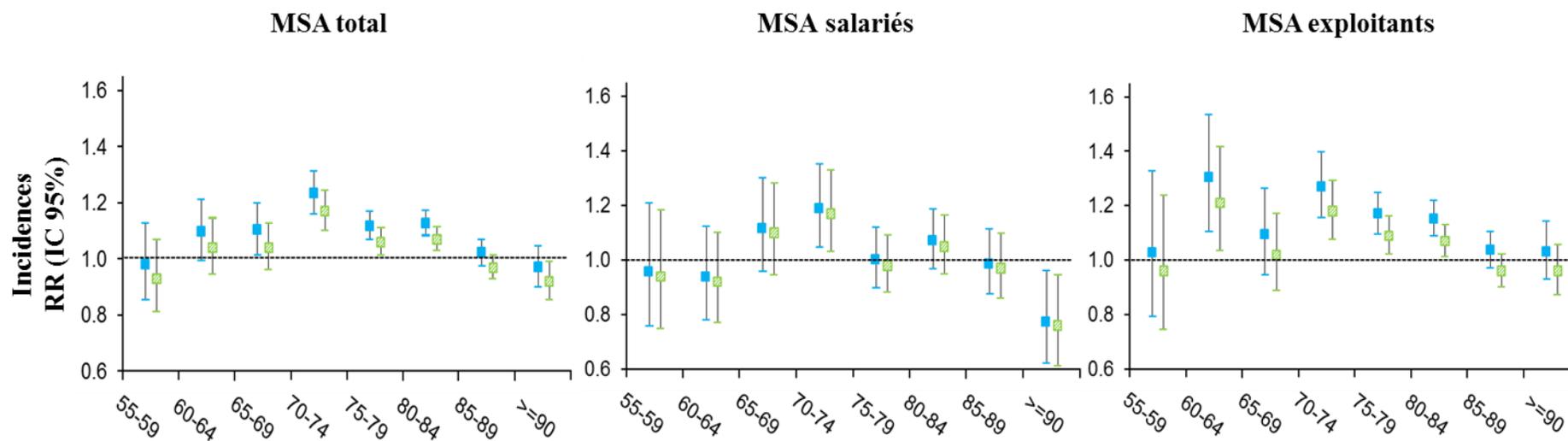
Tableau 16 : Comparaison de la prévalence de la maladie de Parkinson entre les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et les affiliés aux autres régimes d'assurance maladie (non-MSA).

		RP		RP	
	Prévalence ^a	(95% IC) ^b	p ^b	(95% IC) ^b	p ^b
Ensemble					
Non-MSA	7,357	1,00 (référence)	--		
MSA- total	8,392	1,14 (1,10-1,18)	<0,001		
MSA-salariés	7,546	1,03 (0,97-1,10)	0,28	1,00 (référence)	--
MSA-exploitants	8,903	1,17 (1,13-1,22)	<0,001	1,14 (1,06-1,22)	<0,001
Hommes					
Non-MSA	8,152	1,00 (référence)	--		
MSA-total	9,652	1,17 (1,12-1,22)	<0,001		
MSA-salariés	8,693	1,07 (0,99-1,15)	0,085	1,00 (référence)	--
MSA-exploitants	10,322	1,22 (1,17-1,28)	<0,001	1,15 (1,05-1,25)	0,001
Femmes					
Non-MSA	6,718	1,00 (référence)	--		
MSA- total	7,378	1,10 (1,05-1,15)	<0,001		
MSA-salariés	6,623	0,99 (0,91-1,08)	0,81	1,00 (référence)	--
MSA-exploitants	7,761	1,13 (1,08-1,18)	<0,001	1,14 (1,04-1,26)	<0,001

^a Taux de prévalence standardisée (par 1 000 personnes) en fonction de l'âge (5ans) et du sexe calculés en utilisant la standardisation directe (référence, population Française 2012).

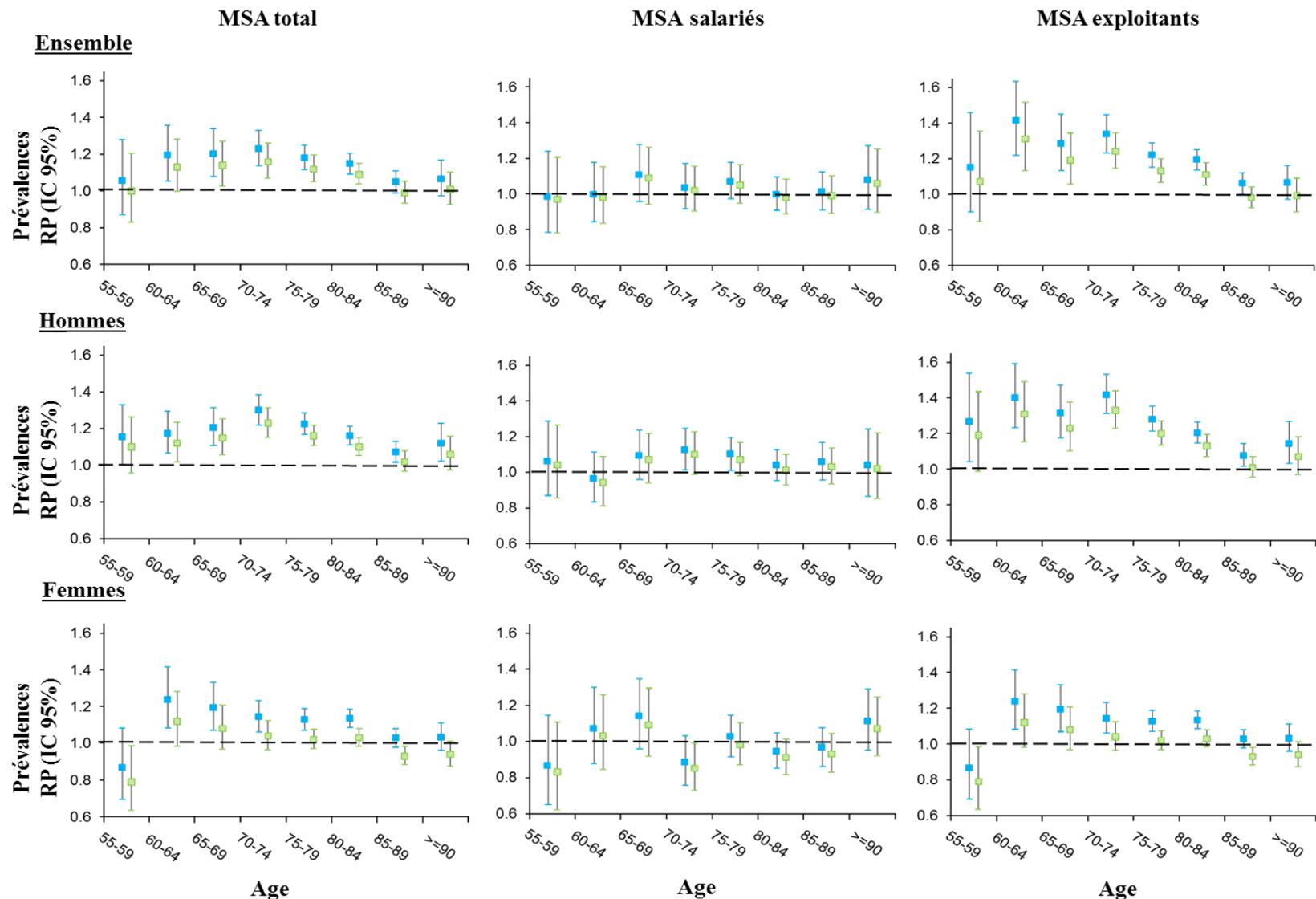
^b Rapports de prévalence (RP) et intervalles de confiance 95% calculés en utilisant la régression de Poisson ajustée sur l'âge, le sexe et la sur-dispersion.

Figure 15 : Risques relatifs d'incidence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la MSA (total, exploitants, salariés) par rapport aux affiliés autres régimes d'assurance maladie en fonction de l'âge.



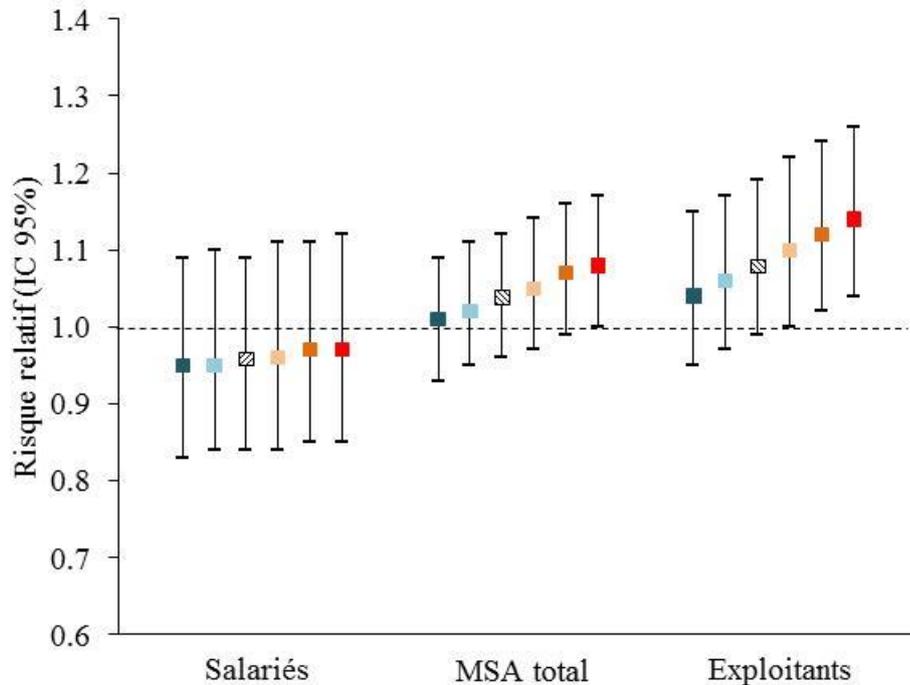
Les risques relatifs (RR) en fonction de l'âge et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés en utilisant la régression de Poisson avec les covariables suivantes et leurs interactions : sexe, âge, âge × sexe, statut MSA, statut MSA × âge (carrés bleu). Les estimations des RR obtenus après ajustement externe sur le tabagisme sont représentées en vert ; les intervalles de confiance sont définis comme les 2,5 et 97,5 percentiles de la distribution des RRs parmi 2 000 itérations.

Figure 16 : Risques relatifs de la prévalence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la MSA (total, exploitants, salariés) par rapport aux affiliés autres régimes d'assurance maladie en fonction de l'âge et du sexe.



Les rapports de prévalence (RP) en fonction de l'âge et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés en utilisant la régression de Poisson avec les covariables suivantes et leurs interactions : sexe, âge, âge × sexe, statut MSA, statut MSA × âge (carrés bleu). Les estimations des RP obtenus après ajustement externe sur le tabagisme sont représentées en vert ; les intervalles de confiance sont définis comme les 2,5 et 97,5 percentiles de la distribution des RPs parmi 2 000 itérations.

Figure 17 : Risques relatifs comparant l'incidence de la maladie du motoneurone parmi les affiliés à la MSA (total, exploitants, salariés) par rapport aux affiliés aux autres régimes d'assurance maladie.



Les risques relatifs (RRs) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés en utilisant la régression de Poisson avec les covariables et interactions suivantes : sexe, âge, âge × sexe, statut MSA (carrés noirs rayés).

Les estimations des RRs obtenus après ajustement externe sur le tabagisme sont représentées en fonction des odds ratio (OR) mesurant l'association entre le tabac et la MMN (OR=0,8 bleu, OR=0,9 bleu clair, OR=1,10 jaune orangé, OR=1,20 orange, OR=1,30 rouge) ; les intervalles de confiance sont définis comme les 2,5 et 97,5 percentiles de la distribution des RRs parmi 2 000 itérations.

5.4. Discussion

Cette étude, reposant sur l'ensemble de la population française métropolitaine, confirme l'association entre le statut d'exploitant agricole et la MP et suggère une association un peu moins forte pour la MMN.

Nos résultats sont cohérents avec une méta-analyse, incluant 34 études cas-témoins et 3 études de cohortes, dont les résultats sont en faveur d'une association entre le métier d'agriculteur et la MP (32). Ces études étaient principalement des études cas-témoins qui n'ont pas permis de comparer l'incidence de la MP chez les agriculteurs et les non-agriculteurs. Un petit nombre d'études en population ont rapporté un excès de risque de MP chez les agriculteurs. Deux études menées au Danemark et en Suède ont rapporté une association entre le métier agricole et la MP, mais ces études reposaient sur des registres hospitaliers (48) ; puisque les patients parkinsoniens sont rarement hospitalisés au début de la maladie, ces données ne concernent pas des cas incidents et leurs résultats pourraient être affectés par un biais de survie. Notre étude est la première à avoir utilisé des données d'incidence à l'échelle nationale.

Des données épidémiologiques et toxicologiques suggèrent que les pesticides contribuent largement à cette association (204). Trois méta-analyses récentes (32, 48, 49), dont une reposait sur 12 études de cohortes et concernait uniquement l'exposition professionnelle (48), sont en faveur d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la MP. En France, dans 5 départements, une prévalence est plus élevée de la MP a été observée parmi les affiliés à la MSA résidant dans des cantons avec une forte densité de cultures caractérisées par une utilisation de pesticides importante (40) ; de plus, des risques plus élevée de MP ont été observés avec l'exposition à certains pesticides comme les insecticides (39), notamment organochlorés (54).

Dans notre étude, la différence entre exploitants et salariés est probablement expliquée par le fait que les salariés représentent un groupe hétérogène, comprenant les ouvriers agricoles (~ 35%) et d'autres travailleurs peu susceptibles d'être exposés aux pesticides (employés administratifs notamment). De plus, en France, les exploitants agricoles sont traditionnellement plus impliqués dans la pulvérisation de pesticides par rapport aux salariés agricoles (201, 205).

L'association avec la MP restait statistiquement significative après ajustement externe sur le tabagisme et dans les analyses comparant les exploitants aux salariés agricoles qui sont plus susceptibles d'avoir des modes de vie similaires.

La relation entre l'appartenance au régime agricole et la fréquence MP dépendait de l'âge. Le statut agricole n'était pas été associé à la MP chez les personnes les plus jeunes et les plus âgées. Une composante génétique plus forte pour les formes de MP débutant à un âge jeune pourrait peut-être expliquer cette tendance (15, 30). Pour les âges les plus avancés, des erreurs de classement sur le diagnostic et la sous détection des cas de MP pourraient jouer un rôle, surtout si ces phénomènes étaient plus fréquents chez les agriculteurs.

L'association entre la MP et l'appartenance au régime agricole était similaire chez les hommes et les femmes pour l'incidence, mais plus forte chez les hommes que chez les femmes pour la prévalence. Une explication possible pour les résultats sur la prévalence est que ce sont traditionnellement les hommes qui sont le plus souvent impliqués dans la préparation et l'épandage des pesticides (42) ; même si les femmes sont souvent exposées lors de travaux de ré-entrée ou lors de la manipulation de vêtements souillés, il s'agit de tâches entraînant des niveaux d'expositions moins élevés. Le nombre de cas prévalents est plus élevé que le nombre de cas incidents, ce qui pourrait expliquer une meilleure puissance statistique pour tester des interactions et mettre en évidence des différences entre les hommes et les femmes.

A partir de ces résultats, on ne peut attribuer l'association observée entre l'appartenance au régime agricole et la MP uniquement à l'exposition professionnelle aux pesticides, d'autres facteurs liés au métier ou à l'environnement agricole pouvant aussi être impliqués. Il est bien connu que les agriculteurs fument moins que les autres catégories socio-professionnelles ; compte tenu de l'association inverse qu'il existe entre le tabagisme et la MP, nous avons conduit une analyse de sensibilité reposant sur un ajustement externe, faute de données individuelles sur le tabagisme dans le SNIIRAM, et nous avons observé que la prise en compte du tabagisme n'expliquait pas complètement nos résultats, sauf pour la prévalence chez les femmes.

Une méta-analyse a montré une association entre le métier agricole et la MMN (123). Cette association était principalement expliquée par quatre études cas-témoin en milieu hospitalier de petite taille alors que les études plus récentes ne montraient pas d'association.

Notre étude, qui est à notre connaissance la plus grande à avoir examiné l'association entre l'appartenance au régime agricole et la MMN, en particulier à partir de données d'incidence, retrouve une augmentation de l'incidence de la MMN parmi les exploitants agricoles à la limite de la signification. Cette augmentation était un peu moins importante que pour la MP, mais elle était renforcée après ajustement sur le tabagisme sous l'hypothèse d'une association entre le tabagisme et la MMN. Or cette association reste très discutée, avec des résultats qui suggèrent des différences liées au sexe non la cause n'est pas connue.

Les principales forces de notre étude sont sa grande taille et l'analyse simultanée de données d'incidence de MP et MMN, avec la confirmation de l'association attendue avec la MP. Parmi les limites de notre étude, on peut souligner le manque d'informations sur des facteurs de confusion dans le SNIIRAM qui nous ont conduit à utiliser une méthode d'ajustement externe permettant de réaliser des analyses de sensibilité afin d'essayer de comprendre l'influence des variables d'ajustement sur les résultats. On a défini le métier agricole de manière générique, sans distinguer les différents types d'activités agricoles puisque ces informations ne sont pas disponibles dans le SNIIRAM. Enfin, une autre limite est liée à la faible fréquence de la MMN ; le nombre de cas disponibles pour les analyses était plus élevé pour la MP que pour la MMN et nous avons pour objectif de répéter ces analyses sur une période d'étude plus longue lorsque les données seront disponibles.

**6. ETUDE DE LA RELATION ENTRE LES
CARACTERISTIQUES AGRICOLES ET L'INCIDENCE
DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE
METROPOLITAINE**

6.1. Introduction

Parmi les expositions environnementales, la vie en milieu rural et l'exposition aux pesticides ont été associées à un risque augmenté de MP (31, 32, 49). De plus, des expériences in vitro confirment que certains pesticides pourraient être impliqués dans des mécanismes neurodégénératifs (71).

La plupart des études sur la relation entre MP et pesticides ont porté sur l'exposition professionnelle parmi des agriculteurs qui représentent la population la plus exposée à ces produits. Très peu d'études ont porté sur l'exposition non-professionnelle (64, 206), or il s'agit d'une question importante car, si elle jouait un rôle, la part de la MP attribuable aux pesticides serait plus élevée qu'on ne le pensait.

Les modes d'utilisation des pesticides (par exemple, les types de pesticides, la fréquence ou le mode de pulvérisation) sont fortement corrélés avec le type d'agriculture (Introduction, paragraphe 1.3.2). Nous avons utilisé les différentes activités agricoles comme un proxy de l'exposition aux pesticides et examiné leur association avec l'incidence de la MP dans le cadre d'une étude écologique portant sur l'ensemble de la France métropolitaine. Nous émettons l'hypothèse que les personnes vivant dans des zones où les activités agricoles nécessitent une utilisation plus intensive des pesticides seraient à risque plus élevé, même lorsqu'elles n'exercent pas le métier d'agriculteur.

6.2. Méthodes

Les principes généraux des méthodes sont résumés dans ce paragraphe ; ils sont décrits plus en détail dans la section Méthodes du document (paragraphe 3).

6.2.1. Identification des cas de MP et estimation de la population à risque

Nos analyses reposent sur les cas incidents (2011-2012) de MP qui ont été identifiés selon les méthodes décrites dans le paragraphe 3.3.

Les données de population utilisées ont été celles de la population française cantonale présentées en partie 3.2.1. et celles de la population des bénéficiaires du RG âgés de 50 ans et plus (paragraphe 3.2.2.).

6.2.2. Taux standardisés d'incidence

Pour chaque canton de France métropolitaine (défini par le lieu de résidence au moment de la première délivrance de médicament antiparkinsonien), nous avons calculé le nombre annuel de cas incidents corrigé en fonction de la sensibilité et de la spécificité de notre modèle par sexe et classe d'âge de 5 ans (180). Les cantons (N=3 689) représentent de petites unités administratives (superficie médiane = 146,8 km², intervalle interquartile [IQR] = 142,3, population médiane en 2010 = 10 273 habitants, IQR = 14 562).

Nous avons utilisé la standardisation indirecte pour estimer les taux d'incidence (SIRs) standardisés selon l'âge et le sexe à partir de la fréquence de MP en France (incidence : 2010-2012). De plus, nous avons calculé les SIRs en fonction du sexe et dans deux groupes d'âge définis par l'âge médian (75 ans) afin d'examiner si l'âge et le sexe modifient les associations.

Nous avons également calculé des SIRs pour les affiliés au RG, le principal régime d'assurance maladie (~ 59 millions, 89% de la population française), afin d'exclure les agriculteurs et les ouvriers agricoles affiliés à la MSA (environ 3,3 millions) qui sont plus à risque d'avoir été exposés professionnellement aux pesticides.

6.2.3. Caractéristiques agricoles

Nos analyses reposent sur un indicateur de ruralité (proportion de SAU cantonale, paragraphe 3.4.2.) et sur la densité de 13 types de cultures et de 5 types d'élevage (paragraphe 3.4.3). A partir de ces caractéristiques, 6 clusters de cantons ayant des caractéristiques agricoles similaires ont été identifiés (paragraphe 3.4.4).

6.2.4. Covariables

Nous avons pris en compte un indicateur de tabagisme ($RR_{Q5 \text{ vs } Q1} = 0,91$, IC 95% [0,88-0,94]), de niveau socio-économique (indice de désavantage social ($RR_{Q5 \text{ vs } Q1} = 1,00$, IC 95% [0,97-1,05]) et de densité de neurologues ($RR_{Q5 \text{ vs } Q1} = 1,17$, IC 95% [1,13-1,22] ; Méthodes, paragraphes 3.5-3.7).

Une association dépendante de l'âge entre l'exposition aux rayons ultraviolets B (UV-B) et l'incidence de la MP a récemment été rapportée et pourrait faire évoquer un rôle protecteur de la vitamine D (207). L'exposition aux UV a été calculée à partir des données sur le rayonnement solaire de la base de données HelioClim-3 (208-210). Les données sont produites par le traitement d'images satellites, principalement les satellites Meteosat. Seuls les UV-B ont été considérés en raison de leur rôle dans la synthèse de la vitamine D (211). Nous avons utilisé l'exposition annuelle moyenne annuelle aux UV-B au niveau cantonal en 2005 (207).

6.2.5. Analyses statistiques

Nous avons utilisé un modèle de Poisson avec un intercept aléatoire au niveau du canton et prenant en compte la sur-dispersion afin de modéliser les SIRs en fonction des variables d'exposition et de calculer les risques relatifs (RR) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%.

Afin d'examiner la relation entre les densités des cultures ou d'élevages et la fréquence de la MP, nous avons utilisé deux approches complémentaires :

- Nous avons construit un modèle multivarié incluant l'ensemble des caractéristiques agricoles. Nous avons généré 18 variables catégorielles à quatre niveaux, correspondant aux 18 types d'agriculture ou d'élevage, pour lesquelles la première classe correspond à la combinaison des cantons non-exposés et de ceux dans le premier quartile de la variable d'exposition et les catégories suivantes correspondent respectivement aux 2ème, 3ème et 4ème quartiles ; nous avons également construit 18 variables ordinales, permettant de réaliser des tests de tendance linéaire, définies à partir des médianes de chacune des quatre catégories des variables précédentes. Nous avons construit deux modèles de Poisson distincts, le premier à partir des variables catégorielles et le deuxième à partir des variables ordinales. Les modèles étaient ajustés sur la proportion de SAU afin de prendre en compte la surface totale dédiée à l'agriculture en plus des proportions des cultures ou d'élevage. Pour prendre en

compte les comparaisons multiples, nous avons appliqué une méthode de correction (FDR, « false discovery rate ») afin de calculer les valeurs des p-values ajustées (valeurs q) : (i) pour les RR comparant la catégorie supérieure à la référence (modèle avec les variables catégorielles), (ii) pour les tests de tendance (212, 213).

- Nous avons construit un modèle avec une variable catégorielle caractérisant les groupes de canton avec des caractéristiques agricoles similaires (paragraphe 3.4.4 ; Tableau 7) ; le cluster de plus grande taille (cluster 4) a été utilisé comme référence :
 - Cluster 1 : bovins, porcins, volailles, fourrages.
 - Cluster 2 : céréales, cultures industrielles, oléagineux.
 - Cluster 3 : vignes, légumes frais en plein air.
 - Cluster 4 : bovins.
 - Cluster 5 : caprins, fleurs et plantes ornementales, légumes frais en plein air, jardins et vergers familiaux, cultures industrielles, vergers.
 - Cluster 6 : caprins, ovins.

L'ensemble des analyses ont été ajustées sur la proportion cantonale de SAU, la proportion de fumeurs, l'indice de désavantage et la densité de neurologues (méthodes 3.4.2, 3.5-3.7). L'analyse a été conduite aussi bien en population générale qu'en population non-agricole (affiliés au RG). Nous avons également stratifié les analyses en fonction du sexe et de l'âge et testé les interactions en comparant les RRs des derniers quartiles (214).

Analyses de sensibilité

- L'association la plus forte et robuste a été retrouvée pour la viticulture. Afin de rechercher une hétérogénéité géographique dans l'association entre cette culture et la fréquence de la MP, nous avons classé les cantons viticoles en fonction de leur localisation géographique (nord-est [NE], sud-est [SE], nord-ouest [NO], sud-ouest [SO]) et comparé la fréquence de MP dans les cantons appartenant à ces régions à celle des cantons non-viticoles ; nous avons aussi réalisé des tests d'homogénéité entre les différentes régions viticoles.
- Afin d'étudier l'influence des déménagements, nous avons exclu des analyses les cas dont le département de résidence, d'après les données d'hospitalisation, était différent dans les cinq années précédant le diagnostic par rapport à l'année d'incidence.

- Nous avons utilisé comme principal indicateur d'exposition les proportions de surfaces des différents types de cultures (ou nombre de tête pour les élevages). Dans le cadre d'analyses de sensibilité, nous avons utilisé les orientations technico-économiques des exploitations (OTEX ; nombre d'exploitations pour 1 000 habitants : paragraphe 3.4.5.).
- Nous avons également testé la robustesse de nos résultats en examinant l'impact de l'ajustement pour l'exposition aux rayons UV-B.
- Nous avons répété l'analyse en utilisant les densités de cultures et d'élevages du RA de 2000.
- L'influence sur les résultats de l'autocorrélation spatiale au niveau des cantons a été évaluée à l'aide du modèle de Besag-York-Mollie (BYM ; package INLA) (215).

6.3. Association avec l'incidence (2010-12)

6.3.1. Identification des cas et distribution spatiale

Nous avons identifié 86 879 cas incidents de MP entre 2010 et 2012 ; après correction par la sensibilité et de la spécificité du modèle prédictif, le nombre de cas était 75 832 cas incidents, parmi lesquels nous avons les informations de résidence pour 70 314 personnes dont 69 010 vivaient en France métropolitaine (Tableau 17).

Le nombre médian de cas par canton était de 12 (EIQ = 15) et seuls 40 cantons (1,1%) n'avaient pas de cas incidents de MP.

Parmi l'ensemble de ces cas, 53 745 étaient âgés de plus de 50 ans et affiliés au RG (Tableau 17). Le nombre médian de cas par canton était de 8 (EIQ = 12) et 121 cantons n'avaient pas de cas incidents (3,3%).

La Figure 18 montre que la distribution des quintiles de SIRs de MP lissés par canton pour la population générale et les affiliés au RG était relativement hétérogène. Les SIRs étaient compris entre 0,59 et 2,10 (1^{er} quintile \leq 0,86 ; dernier quintile $>$ 1,10) pour la population générale et 0,63 et 1,93 pour les affiliés au RG (1^{er} quintile \leq 0,87 ; dernier quintile $>$ 1,05).

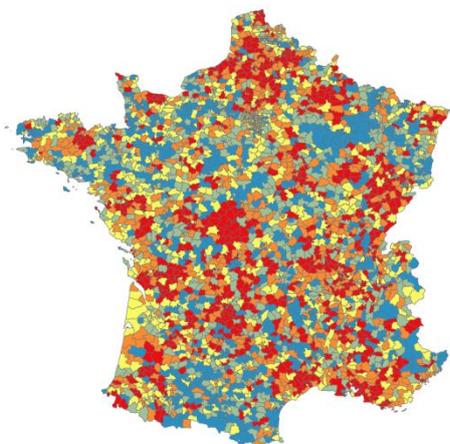
Tableau 17 : Incidence de la MP en France métropolitaine (2010-2012)

Age	Population générale			Régime général (non-agriculteurs)		
	N	Personnes- années	Incidence ^a	N	Personnes- années	Incidence ^a
Hommes						
<45	1 155	53 817 285	0,021	--	--	--
45-49	686	6 480 239	0,106	--	--	--
50-54	1 051	6 146 015	0,171	893	4 326 266	0,206
55-59	1 647	5 978 744	0,275	1 382	4 037 613	0,342
60-64	2 762	5 864 901	0,471	2 300	4 012 414	0,573
65-69	3 356	3 904 413	0,860	2 830	3 135 740	0,902
70-74	4 982	3 231 248	1,542	4 164	2 249 773	1,851
75-79	6 973	2 853 401	2,444	5 589	1 925 165	2,903
80-84	7 061	2 054 195	3,437	5 409	1 429 293	3,784
85-89	4 382	1 203 226	3,642	3 275	782 558	4,185
≥90	1 408	376 373	3,741	1 057	342 618	3,085
Total	35 463	91 910 040	0,386	26 899	22 241 440	1,209
Femmes						
<45	1 033	53 079 211	0,019	--	--	--
45-49	640	6 680 269	0,096	--	--	--
50-54	911	6 444 094	0,141	826	5 032 040	0,164
55-59	1 320	6 363 166	0,207	1 207	4 767 485	0,253
60-64	2 155	6 223 978	0,346	1 950	4 604 486	0,423
65-69	2 622	4 285 022	0,612	2 378	3 566 699	0,667
70-74	4 043	3 884 041	1,041	3 510	2 667 113	1,316
75-79	6 207	3 909 258	1,588	5 244	2 664 990	1,968
80-84	7 045	3 368 156	2,092	5 750	2 406 222	2,390
85-89	5 317	2 468 093	2,154	4 212	1 699 242	2,479
≥90	2 254	1 150 324	1,959	1 769	1 098 978	1,610
Total	33 547	97 855 612	0,343	26 846	28 507 255	0,942
Ensemble						
<45	2 188	106 896 496	0,020	--	--	--
45-49	1 326	13 160 508	0,101	--	--	--
50-54	1 962	12 590 110	0,156	1 719	9 358 306	0,184
55-59	2 967	12 341 910	0,240	2 589	8 805 098	0,294
60-64	4 917	12 088 878	0,407	4 250	8 616 900	0,493
65-69	5 978	8 189 434	0,730	5 208	6 702 439	0,777
70-74	9 025	7 115 289	1,268	7 674	4 916 886	1,561
75-79	13 180	6 762 659	1,949	10 833	4 590 155	2,360
80-84	14 106	5 422 351	2,601	11 159	3 835 515	2,909
85-89	9 699	3 671 319	2,642	7 487	2 481 800	3,016
≥90	3 662	1 526 698	2,399	2 826	1 441 596	1,961
Total	69 010	189 765 652	0,364	53 745	50 748 695	1,059

^a Incidence pour 1000 personnes-années.

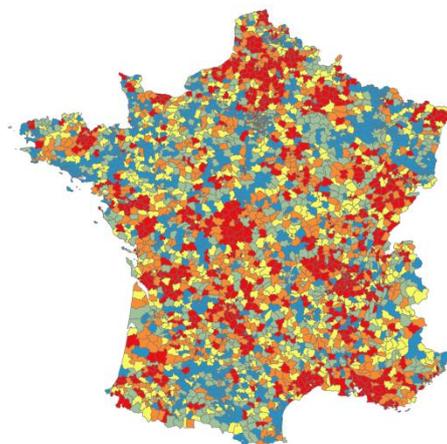
Figure 18 : Distribution des SIRs de MP lissés dans les cantons français (2010-2012)

SIRs bruts
Tous régimes



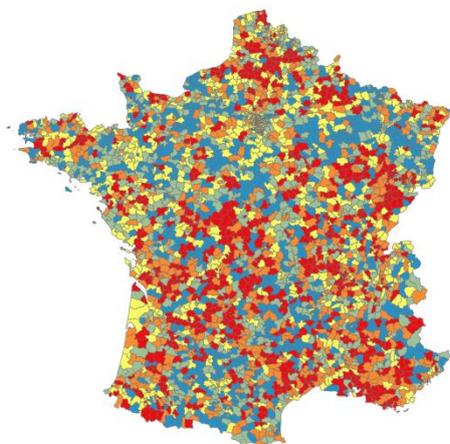
Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
SNIRAM, 2010-12
©Santé publique France, 2017

SIRs lissés
Tous régimes



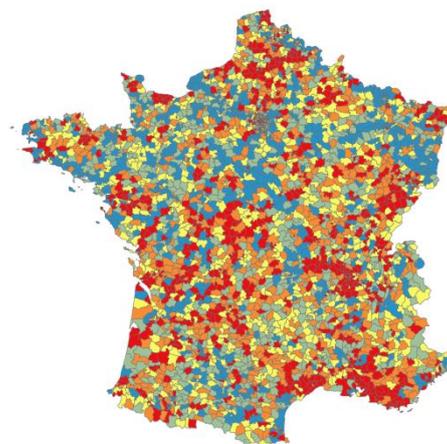
Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
SNIRAM, 2010-12
©Santé publique France, 2017

SIRs bruts
Régime général



Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
SNIRAM, 2010-12
©Santé publique France, 2017

SIRs lissés
Régime général

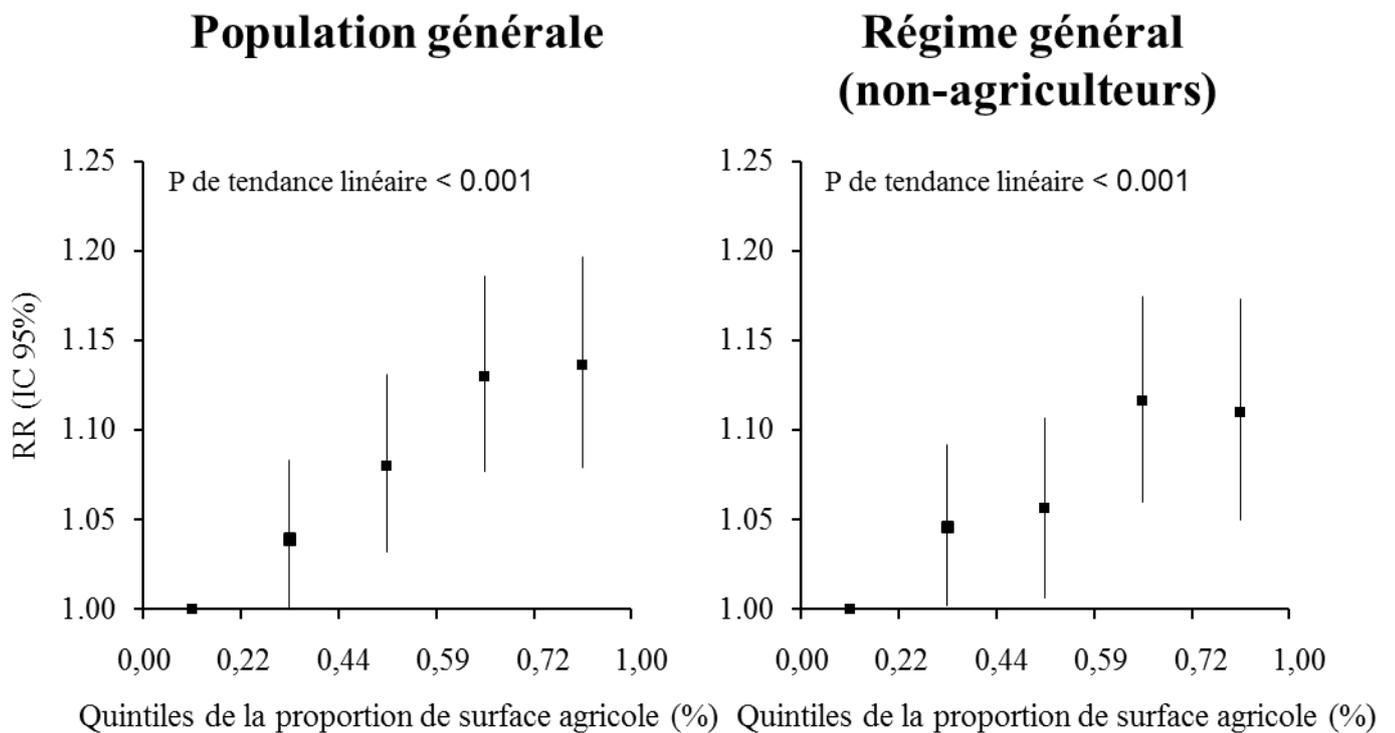


Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
SNIRAM, 2010-12
©Santé publique France, 2017

6.3.2. Association avec l'importance de l'agriculture

La Figure 19 présente les résultats des analyses portant sur l'association entre l'importance de l'agriculture et l'incidence de la MP. L'incidence de la MP (population générale et non-agricole) augmente progressivement (p de tendance linéaire < 0,001) avec l'augmentation de la proportion de SAU cantonale.

Figure 19 : Proportion de SAU cantonale et incidence de la MP (2010-2012)



Note : Les risques relatifs et les intervalles de confiance à 95% sont calculés à partir d'un modèle de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton et ajusté sur la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage et les 18 types de cultures-élevages.

6.3.3. Association avec les caractéristiques agricoles

Le Tableau 18 présente les résultats des analyses sur la relation entre les caractéristiques agricoles et l'incidence de la MP. Parmi la population générale, après prise en compte des tests multiples, l'incidence était plus élevée dans le quartile supérieur et augmentait progressivement avec la proportion de « viticulture » et d'élevage de « caprins ». Quant aux « légumes frais sous serre », « cultures industrielles » et élevage de « porcins », l'incidence était plus élevée dans le quartile supérieur mais il n'y avait pas de tendance linéaire significative. L'association la plus forte pour le quartile supérieur a été observée pour la « viticulture » (RR = 1,102, IC 95% [1,049-1,158]).

L'incidence était plus faible dans le quartile supérieur des « légumes et protéagineux » et « ovins », mais les tests de tendance linéaire n'étaient pas significatifs ; à l'inverse, pour les « oléagineux », le test de tendance était statistiquement significatif, tandis que l'association inverse n'était pas significative dans le quartile supérieur.

Dans les analyses restreintes aux affiliés du RG, des résultats similaires ont été observés (Tableau 18), notamment pour la « viticulture » dont le quartile supérieur affichait toujours l'association la plus forte (RR = 1,127, IC 95% [1,070-1,187]). En outre, on observait également une association positive (quartile supérieur et tendance) pour les « autres cultures permanentes » (incluant les pépinières et arbres fruitiers: kiwis, figues, agrumes, baies rouges, noix).

Les Tableau 19 (population générale) et Tableau 20 (affiliés au RG) présentent les résultats des analyses stratifiées par âge (< 75 ans, ≥ 75 ans). Il existait une interaction significative uniquement pour la « viticulture » : l'association présente après 75 ans (RR_{quartile supérieur} = 1,158, IC 95% [1,088-1,232]) devenait non significative chez les plus jeunes (Tableau 19). Cette observation a été confirmée dans l'analyse restreinte aux affiliés du RG (Tableau 20). Aucune des autres caractéristiques étudiées n'était associée chez les moins de 75 ans, alors que chez les plus âgés, il y avait une association positive avec les « autres cultures permanentes », « viticulture » et « caprins » et une association inverse avec les « oléagineux ».

Les analyses stratifiées en fonction du sexe (Tableau 21, population générale ; Tableau 22, RG) n'ont montré aucune différence majeure entre les hommes et les femmes.

Comparés aux cantons non-viticoles, il existe une augmentation de l'incidence de la MP dans les cantons viticoles dans les quatre zones géographiques (SO, SE, NO, NE) que l'on retrouve de manière plus nette parmi les affiliés au RG et chez les sujets les plus âgés (Tableau 23). Chez les femmes en population générale uniquement, il existait une hétérogénéité entre ces zones, avec des associations similaires dans le SO, SE et NE et une association plus faible dans le SE. Il existe également une hétérogénéité dans les analyses stratifiées en fonction de l'âge ; chez les sujets les plus âgés, les associations étaient plus fortes dans le sud que dans le nord, mais significatives dans l'ensemble des régions.

Nous avons identifié 6 clusters de cantons décrits précédemment (Méthodes, paragraphe 3.4.4). Le Tableau 24 présente les résultats des analyses sur l'incidence de la MP dans les clusters de cantons. Par rapport au cluster de plus grande taille (cluster 4), l'incidence de la MP était significativement plus élevée uniquement dans le cluster 3 (RR = 1,085 ; $p < 0,001$). Cette association était retrouvée chez les affiliés du RG, chez les hommes et les femmes et dans les deux groupes d'âges. Il existait une interaction significative entre le sexe et le cluster 1, mais les RR n'étaient pas différents de 1 pour les deux sexes. Pour le cluster 2, l'interaction avec l'âge était significative en population générale, avec une association positive chez moins de 75 ans. Le cluster 3 était le seul cluster avec des SIRs au-dessus de la moyenne dans tous les sous-groupes (Figure 20).

Analyses de sensibilité

- Le taux annuel de migration était de 1% dans les 5 ans précédant la date de diagnostic. Nous avons exclu 5,1% des cas qui avaient une adresse différente dans les 5 années précédant le premier remboursement de médicaments antiparkinsoniens ; ces personnes résidaient dans 1 756 cantons (47,6% de tous les cantons) répartis aléatoirement en France. Par rapport à l'analyse principale, les résultats étaient pratiquement inchangés : le RR pour le quartile supérieur des vignobles était de 1,101 (IC 95% = 1,056-1,166, $p < 0,001$) et dans le cluster 3 de 1,088 (IC 95% = 1,061-1,147, $p < 0,001$).
- L'ajustement sur les UV-B n'a pas modifié nos conclusions ; le RR pour le quartile supérieur des vignobles était de 1,115 (IC 95% [1,059-1,173], q-tendance = 0,019 ; non-agriculteurs, 1,124, IC 95% [1,065-1,186], q-tendance = 0,047) et le RR pour le

cluster 3 par rapport au cluster 4 était de 1,083 (IC 95% [1,041-1,127], $p < 0,001$; non-agriculteurs, 1,075, IC 95% [1,031-1,121], $p < 0,001$).

- La prise en compte de l'autocorrélation spatiale par le modèle BYM n'influence pas nos résultats : le RR pour le quartile supérieur des vignobles était de 1,106 (IC 95% [1,051-1,161] ; non-agriculteurs, 1,126, IC 95% [1,069-1,189]).
- Les résultats des analyses à partir du recensement agricole de 2000 étaient également similaires ; en effet, il y avait une forte corrélation entre les indicateurs agricoles de 1988 et 2000 (corrélation moyenne de Spearman = 0,80 ; DS = 0,10 ; minimum = 0,60 [fleurs et plantes ornementales], maximum = 0,95 [bovins] ; corrélation de 0,93 pour les vignobles). Le RR pour le quartile supérieur des vignobles était de 1,098 (IC 95% [1,043-1,155], q-tendance = 0,033).
- Dans les analyses à partir des OTEX des exploitations (Tableau 25), l'incidence était plus élevée dans le quartile supérieur et augmentait progressivement uniquement dans les cantons avec une forte densité d'exploitation spécialisées en « viticultures » aussi bien en population générale (RR = 1,089, q-tendance = 0,009), que chez les affiliés au RG (RR = 1,099, q-tendance = 0,041).

Tableau 18 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012)

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (IC 95%) ^a				Tendance linéaire	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b
Population générale (69 010 cas)						
Cultures						
Céréales	1,000	1,061 (1,018, 1,106)	1,050 (0,998, 1,103)	1,032 (0,978, 1,090)	0,464	0,587
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,965 (0,929, 1,002)	0,962 (0,926, 0,999)	0,996 (0,956, 1,038)	0,965	0,965
Fourrages	1,000	0,988 (0,950, 1,027)	1,000 (0,956, 1,046)	0,943 (0,895, 0,993)	0,028	0,073
Légumes frais sous serre	1,000	0,992 (0,943, 1,044)	0,994 (0,945, 1,046)	1,066 (1,012, 1,123) ^c	0,015	0,054
Légumes frais plein air	1,000	0,994 (0,959, 1,031)	1,010 (0,971, 1,052)	0,981 (0,938, 1,026)	0,168	0,276
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,946 (0,911, 0,982)	0,972 (0,933, 1,012)	0,987 (0,947, 1,030)	0,057	0,103
Cultures industrielles	1,000	0,974 (0,937, 1,012)	1,025 (0,986, 1,064)	1,069 (1,016, 1,124) ^c	0,012	0,053
Oléagineux	1,000	1,021 (0,983, 1,060)	0,928 (0,888, 0,969)	0,951 (0,902, 1,003)	0,003	0,025
Vergers	1,000	0,962 (0,927, 0,999)	0,984 (0,948, 1,022)	0,966 (0,926, 1,008)	0,522	0,587
Autres cultures permanentes	1,000	1,017 (0,982, 1,052)	1,016 (0,980, 1,052)	1,044 (1,003, 1,086)	0,027	0,073
Pommes de terre	1,000	1,022 (0,986, 1,059)	1,013 (0,978, 1,05)	1,005 (0,964, 1,047)	0,759	0,804
Légumes et protéagineux	1,000	0,941 (0,905, 0,978)	0,918 (0,880, 0,958)	0,916 (0,870, 0,964) ^c	0,033	0,074
Viticulture	1,000	1,026 (0,983, 1,070)	1,077 (1,031, 1,125)	1,102 (1,049, 1,158) ^c	0,007	0,040
Elevages						
Bovins	1,000	1,010 (0,972, 1,050)	0,976 (0,929, 1,026)	0,969 (0,916, 1,026)	0,499	0,587
Caprins	1,000	1,011 (0,977, 1,046)	1,021 (0,984, 1,059)	1,057 (1,015, 1,100) ^c	<0,001	0,009
Ovins	1,000	0,994 (0,961, 1,028)	0,973 (0,939, 1,008)	0,944 (0,907, 0,983) ^c	0,056	0,103
Porcins	1,000	1,058 (1,021, 1,097)	1,066 (1,026, 1,108)	1,051 (1,008, 1,095) ^c	0,448	0,587
Volailles	1,000	1,022 (0,986, 1,059)	0,977 (0,942, 1,015)	0,983 (0,945, 1,023)	0,213	0,320
Régime général (non-agriculteurs) (53 745 cas)						
Cultures						
Céréales	1,000	1,070 (1,024, 1,118)	1,032 (0,979, 1,087)	1,018 (0,962, 1,077)	0,976	0,976
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,962 (0,923, 1,002)	0,974 (0,937, 1,014)	0,996 (0,956, 1,038)	0,957	0,976
Fourrages	1,000	1,012 (0,971, 1,054)	1,023 (0,975, 1,074)	0,987 (0,933, 1,044)	0,903	0,976
Légumes frais sous serre	1,000	0,984 (0,932, 1,038)	1,013 (0,961, 1,067)	1,056 (1,003, 1,113)	0,029	0,085
Légumes frais plein air	1,000	0,989 (0,951, 1,028)	1,003 (0,961, 1,047)	0,972 (0,928, 1,018)	0,138	0,248
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,956 (0,918, 0,995)	0,953 (0,913, 0,995)	0,953 (0,912, 0,996)	0,871	0,976
Cultures industrielles	1,000	0,984 (0,944, 1,026)	0,992 (0,952, 1,033)	1,034 (0,981, 1,089)	0,347	0,568
Oléagineux	1,000	0,997 (0,958, 1,038)	0,902 (0,861, 0,944)	0,918 (0,868, 0,970) ^c	<0,001	0,003
Vergers	1,000	0,946 (0,908, 0,985)	0,977 (0,939, 1,017)	0,940 (0,900, 0,983) ^c	0,061	0,137
Autres cultures permanentes	1,000	1,025 (0,988, 1,065)	1,030 (0,992, 1,070)	1,072 (1,029, 1,117) ^c	0,001	0,006
Pommes de terre	1,000	1,028 (0,989, 1,069)	1,005 (0,967, 1,044)	1,004 (0,962, 1,048)	0,859	0,976
Légumes et protéagineux	1,000	0,952 (0,914, 0,992)	0,928 (0,887, 0,971)	0,936 (0,887, 0,988) ^c	0,082	0,163
Viticulture	1,000	1,052 (1,006, 1,101)	1,120 (1,069, 1,174)	1,127 (1,070, 1,187) ^c	0,007	0,033
Elevages						
Bovins	1,000	1,020 (0,980, 1,062)	0,953 (0,904, 1,004)	0,939 (0,884, 0,998)	0,033	0,085
Caprins	1,000	1,021 (0,984, 1,058)	1,010 (0,971, 1,051)	1,058 (1,014, 1,104) ^c	<0,001	0,003
Ovins	1,000	0,989 (0,954, 1,025)	0,979 (0,943, 1,016)	0,965 (0,925, 1,007)	0,643	0,891
Porcins	1,000	1,061 (1,022, 1,102)	1,074 (1,031, 1,119)	1,052 (1,007, 1,099)	0,525	0,788
Volailles	1,000	1,008 (0,970, 1,047)	0,963 (0,926, 1,002)	0,960 (0,920, 1,001)	0,032	0,085

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles. ^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social. ^b correction FDR pour tests multiples. ^c RR pour Q4 après correction FDR ≤ 0,05.

Tableau 19 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction de l'âge en population générale

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (IC 95%) ^a				Tendance linéaire		Interaction ^b	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b	p	q ^b
<75ans (28 363 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,007 (0,957, 1,060)	0,998 (0,939, 1,060)	1,006 (0,942, 1,074)	0,486	0,668		
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,994 (0,949, 1,042)	0,981 (0,937, 1,027)	1,038 (0,990, 1,089)	0,104	0,313		
Fourrages	1,000	1,008 (0,961, 1,056)	1,038 (0,982, 1,098)	0,970 (0,908, 1,036)	0,184	0,410		
Légumes frais sous serre	1,000	0,967 (0,908, 1,029)	1,004 (0,946, 1,067)	1,060 (0,999, 1,124)	0,067	0,299		
Légumes frais plein air	1,000	0,994 (0,950, 1,041)	0,990 (0,943, 1,041)	0,968 (0,917, 1,021)	0,096	0,313		
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,963 (0,919, 1,010)	1,008 (0,959, 1,060)	1,030 (0,979, 1,084)	0,011	0,193		
Cultures industrielles	1,000	1,023 (0,975, 1,073)	1,043 (0,994, 1,093)	1,075 (1,012, 1,141)	0,040	0,283		
Oléagineux	1,000	1,051 (1,004, 1,101)	0,964 (0,914, 1,016)	0,970 (0,910, 1,034)	0,047	0,283		
Vergers	1,000	0,964 (0,920, 1,010)	1,031 (0,986, 1,079)	1,003 (0,954, 1,055)	0,843	0,843		
Autres cultures permanentes	1,000	1,022 (0,978, 1,067)	1,023 (0,98, 1,0690)	1,030 (0,981, 1,080)	0,266	0,479		
Pommes de terre	1,000	1,009 (0,965, 1,056)	1,011 (0,967, 1,056)	1,022 (0,972, 1,073)	0,323	0,528		
Légumes et protéagineux	1,000	0,961 (0,916, 1,008)	0,952 (0,904, 1,002)	0,985 (0,926, 1,048)	0,775	0,820		
Viticulture	1,000	1,027 (0,974, 1,082)	1,005 (0,951, 1,061)	1,015 (0,957, 1,078)	0,604	0,725		
Elevages								
Bovins	1,000	1,012 (0,966, 1,061)	0,969 (0,911, 1,030)	0,965 (0,899, 1,036)	0,520	0,668		
Caprins	1,000	0,983 (0,942, 1,025)	0,995 (0,951, 1,042)	1,008 (0,960, 1,060)	0,205	0,410		
Ovins	1,000	1,016 (0,975, 1,059)	1,009 (0,967, 1,054)	0,980 (0,932, 1,030)	0,416	0,624		
Porcins	1,000	1,048 (1,003, 1,095)	1,035 (0,987, 1,085)	1,000 (0,951, 1,052)	0,148	0,380		
Volailles	1,000	0,984 (0,942, 1,029)	0,962 (0,919, 1,007)	0,975 (0,928, 1,024)	0,746	0,820		
≥75ans (40 647 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,092 (1,037, 1,151)	1,072 (1,006, 1,142)	1,031 (0,962, 1,105)	0,961	0,992	0,607	0,731
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,946 (0,901, 0,993)	0,950 (0,905, 0,997)	0,968 (0,919, 1,020)	0,319	0,478	0,051	0,153
Fourrages	1,000	0,967 (0,921, 1,017)	0,970 (0,916, 1,027)	0,924 (0,864, 0,987)	0,060	0,119	0,308	0,616
Légumes frais sous serre	1,000	1,009 (0,946, 1,076)	0,979 (0,918, 1,045)	1,074 (1,006, 1,147)	0,022	0,066	0,767	0,812
Légumes frais plein air	1,000	0,995 (0,950, 1,042)	1,030 (0,979, 1,084)	0,992 (0,937, 1,050)	0,436	0,494	0,538	0,731
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,932 (0,888, 0,978)	0,941 (0,894, 0,991)	0,955 (0,905, 1,007)	0,439	0,494	0,042	0,153
Cultures industrielles	1,000	0,942 (0,898, 0,989)	1,005 (0,957, 1,055)	1,053 (0,988, 1,123)	0,089	0,160	0,650	0,731
Oléagineux	1,000	1,003 (0,956, 1,052)	0,907 (0,858, 0,959)	0,947 (0,885, 1,013)	0,019	0,066	0,610	0,731
Vergers	1,000	0,961 (0,916, 1,008)	0,954 (0,909, 1,001)	0,946 (0,896, 0,998)	0,350	0,485	0,119	0,268
Autres cultures permanentes	1,000	1,011 (0,967, 1,057)	1,012 (0,968, 1,059)	1,061 (1,008, 1,116)	0,011	0,051	0,405	0,728
Pommes de terre	1,000	1,034 (0,989, 1,082)	1,016 (0,971, 1,064)	0,998 (0,947, 1,052)	0,992	0,992	0,530	0,731
Légumes et protéagineux	1,000	0,932 (0,888, 0,978)	0,898 (0,851, 0,948)	0,871 (0,815, 0,930) ^c	0,002	0,016	0,007	0,066
Viticulture	1,000	1,034 (0,980, 1,091)	1,125 (1,064, 1,189)	1,158 (1,088, 1,232) ^c	0,003	0,016	0,003	0,050
Elevages								
Bovins	1,000	1,016 (0,967, 1,067)	0,977 (0,917, 1,040)	0,963 (0,896, 1,035)	0,435	0,494	0,968	0,968
Caprins	1,000	1,037 (0,993, 1,083)	1,037 (0,989, 1,086)	1,086 (1,032, 1,142) ^c	<0,001	0,007	0,041	0,153
Ovins	1,000	0,981 (0,940, 1,024)	0,946 (0,904, 0,989)	0,918 (0,872, 0,966) ^c	0,031	0,080	0,076	0,195
Porcins	1,000	1,073 (1,025, 1,123)	1,096 (1,043, 1,150)	1,092 (1,036, 1,151) ^c	0,051	0,115	0,017	0,104
Volailles	1,000	1,052 (1,005, 1,102)	0,989 (0,943, 1,037)	0,995 (0,946, 1,047)	0,244	0,399	0,567	0,731

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles. ^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social.

^b correction FDR pour tests multiples. ^c RR pour Q4 après correction FDR ≤ 0,05.

Tableau 20 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction de l'âge chez les affiliés au Régime général

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (IC 95%) ^a				Tendance linéaire		Interaction	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b	p	q ^b
<75ans (28 363 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,025 (0,968, 1,086)	0,987 (0,924, 1,056)	1,001 (0,932, 1,075)	0,694	0,849		
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,982 (0,931, 1,035)	1,001 (0,951, 1,053)	1,042 (0,991, 1,096)	0,143	0,327		
Fourrages	1,000	1,020 (0,968, 1,075)	1,057 (0,993, 1,125)	0,989 (0,919, 1,065)	0,755	0,849		
Légumes frais sous serre	1,000	0,975 (0,909, 1,045)	1,023 (0,958, 1,092)	1,047 (0,983, 1,116)	0,146	0,327		
Légumes frais plein air	1,000	0,966 (0,918, 1,018)	0,958 (0,906, 1,012)	0,916 (0,864, 0,972)	0,004	0,076		
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,958 (0,909, 1,010)	0,995 (0,941, 1,052)	0,999 (0,944, 1,056)	0,120	0,327		
Cultures industrielles	1,000	1,031 (0,977, 1,088)	1,001 (0,949, 1,055)	1,031 (0,965, 1,101)	0,555	0,769		
Oléagineux	1,000	1,040 (0,988, 1,095)	0,945 (0,891, 1,002)	0,944 (0,880, 1,014)	0,022	0,183		
Vergers	1,000	0,972 (0,923, 1,024)	1,016 (0,966, 1,068)	0,974 (0,921, 1,029)	0,294	0,481		
Autres cultures permanentes	1,000	1,033 (0,983, 1,085)	1,056 (1,006, 1,109)	1,069 (1,015, 1,127)	0,031	0,183		
Pommes de terre	1,000	1,021 (0,970, 1,074)	1,007 (0,959, 1,058)	1,034 (0,980, 1,092)	0,186	0,371		
Légumes et protéagineux	1,000	0,958 (0,908, 1,010)	0,947 (0,894, 1,003)	0,962 (0,899, 1,030)	0,417	0,625		
Viticulture	1,000	1,064 (1,003, 1,128)	1,024 (0,964, 1,089)	1,020 (0,955, 1,089)	0,983	0,983		
Elevages								
Bovins	1,000	1,046 (0,993, 1,102)	0,963 (0,900, 1,031)	0,947 (0,874, 1,025)	0,289	0,481		
Caprins	1,000	0,991 (0,945, 1,038)	0,988 (0,939, 1,039)	0,977 (0,925, 1,033)	0,742	0,849		
Ovins	1,000	1,014 (0,968, 1,062)	1,018 (0,971, 1,068)	0,996 (0,943, 1,053)	0,802	0,849		
Porcins	1,000	1,053 (1,003, 1,106)	1,044 (0,990, 1,101)	1,002 (0,947, 1,060)	0,142	0,327		
Volailles	1,000	0,983 (0,935, 1,032)	0,956 (0,909, 1,006)	0,950 (0,900, 1,003)	0,114	0,327		
≥75ans (40 647 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,093 (1,034, 1,156)	1,050 (0,983, 1,121)	1,015 (0,945, 1,090)	0,520	0,651	0,787	0,920
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,949 (0,901, 1,000)	0,957 (0,910, 1,006)	0,972 (0,923, 1,024)	0,481	0,651	0,060	0,179
Fourrages	1,000	0,994 (0,944, 1,047)	0,994 (0,935, 1,057)	0,983 (0,915, 1,055)	0,923	0,923	0,899	0,920
Légumes frais sous serre	1,000	0,990 (0,925, 1,060)	0,997 (0,933, 1,066)	1,067 (1,000, 1,138)	0,028	0,100	0,685	0,920
Légumes frais plein air	1,000	1,007 (0,957, 1,059)	1,044 (0,989, 1,102)	1,012 (0,954, 1,073)	0,855	0,905	0,019	0,115
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,956 (0,908, 1,006)	0,924 (0,875, 0,977)	0,923 (0,873, 0,976)	0,410	0,615	0,050	0,179
Cultures industrielles	1,000	0,953 (0,904, 1,005)	0,982 (0,933, 1,035)	1,026 (0,960, 1,096)	0,543	0,651	0,920	0,920
Oléagineux	1,000	0,973 (0,925, 1,024)	0,879 (0,829, 0,932)	0,916 (0,854, 0,983) ^c	0,005	0,024	0,546	0,871
Vergers	1,000	0,926 (0,879, 0,975)	0,951 (0,904, 1,001)	0,919 (0,869, 0,971) ^c	0,074	0,166	0,145	0,336
Autres cultures permanentes	1,000	1,018 (0,970, 1,068)	1,013 (0,965, 1,063)	1,076 (1,021, 1,134) ^c	0,002	0,013	0,871	0,920
Pommes de terre	1,000	1,035 (0,986, 1,088)	1,008 (0,960, 1,058)	0,990 (0,938, 1,046)	0,685	0,771	0,266	0,533
Légumes et protéagineux	1,000	0,951 (0,903, 1,003)	0,912 (0,861, 0,966)	0,918 (0,857, 0,983) ^c	0,086	0,172	0,336	0,605
Viticulture	1,000	1,052 (0,993, 1,115)	1,185 (1,118, 1,257)	1,203 (1,128, 1,283) ^c	<0,001	0,005	<0,001	0,009
Elevages								
Bovins	1,000	1,014 (0,964, 1,068)	0,950 (0,888, 1,015)	0,936 (0,867, 1,011)	0,038	0,113	0,839	0,920
Caprins	1,000	1,046 (0,999, 1,096)	1,021 (0,971, 1,074)	1,105 (1,047, 1,165) ^c	<0,001	0,000	0,002	0,016
Ovins	1,000	0,972 (0,929, 1,018)	0,951 (0,907, 0,998)	0,941 (0,892, 0,993)	0,362	0,592	0,149	0,336
Porcins	1,000	1,075 (1,024, 1,128)	1,104 (1,048, 1,162)	1,094 (1,035, 1,157) ^c	0,055	0,142	0,028	0,125
Volailles	1,000	1,029 (0,980, 1,080)	0,968 (0,921, 1,018)	0,971 (0,920, 1,024)	0,127	0,229	0,580	0,871

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles. ^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social.

^b correction FDR pour tests multiples. ^c RR pour Q4 après correction FDR ≤ 0,05

Tableau 21 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction du sexe en population générale

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (95% CI) ^a				Tendance linéaire		Interaction	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b	p	q ^b
Hommes (35 463 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,080 (1,030, 1,134)	1,063 (1,004, 1,127)	1,021 (0,959, 1,087)	0,995	0,995		
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,982 (0,940, 1,027)	0,964 (0,923, 1,008)	1,004 (0,958, 1,051)	0,622	0,747		
Fourrages	1,000	0,958 (0,915, 1,002)	0,963 (0,914, 1,015)	0,900 (0,846, 0,957) ^c	0,004	0,039		
Légumes frais sous serre	1,000	0,970 (0,914, 1,029)	0,995 (0,939, 1,055)	1,041 (0,982, 1,102)	0,148	0,380		
Légumes frais plein air	1,000	0,987 (0,945, 1,030)	1,022 (0,975, 1,071)	0,986 (0,937, 1,039)	0,317	0,557		
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,963 (0,921, 1,007)	0,976 (0,931, 1,023)	0,978 (0,932, 1,027)	0,756	0,851		
Cultures industrielles	1,000	0,957 (0,915, 1,001)	1,010 (0,966, 1,056)	1,075 (1,015, 1,138)	0,010	0,058		
Oléagineux	1,000	1,017 (0,973, 1,063)	0,924 (0,879, 0,973)	0,952 (0,895, 1,012)	0,019	0,087		
Vergers	1,000	0,956 (0,914, 0,999)	0,977 (0,935, 1,021)	0,965 (0,919, 1,013)	0,449	0,643		
Autres cultures permanentes	1,000	1,020 (0,979, 1,062)	1,016 (0,974, 1,059)	1,025 (0,979, 1,073)	0,336	0,557		
Pommes de terre	1,000	1,021 (0,979, 1,065)	1,012 (0,970, 1,055)	1,016 (0,969, 1,064)	0,340	0,557		
Légumes et protéagineux	1,000	0,935 (0,894, 0,978)	0,936 (0,891, 0,983)	0,933 (0,879, 0,990)	0,173	0,389		
Viticulture	1,000	1,023 (0,973, 1,075)	1,054 (1,001, 1,109)	1,070 (1,011, 1,133)	0,099	0,296		
Elevages								
Bovins	1,000	1,019 (0,974, 1,066)	0,981 (0,926, 1,039)	0,983 (0,919, 1,051)	0,909	0,962		
Caprins	1,000	1,012 (0,973, 1,054)	1,023 (0,980, 1,069)	1,060 (1,012, 1,110)	0,003	0,039		
Ovins	1,000	1,004 (0,966, 1,045)	0,968 (0,929, 1,009)	0,944 (0,900, 0,990)	0,039	0,141		
Porcins	1,000	1,073 (1,029, 1,119)	1,085 (1,037, 1,135)	1,055 (1,006, 1,107)	0,500	0,643		
Volailles	1,000	0,993 (0,952, 1,036)	0,960 (0,919, 1,003)	0,972 (0,928, 1,019)	0,482	0,643		
Femmes (33 547 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,035 (0,983, 1,091)	1,028 (0,966, 1,095)	1,020 (0,953, 1,092)	0,597	0,681	0,990	0,990
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,957 (0,912, 1,005)	0,962 (0,917, 1,009)	0,995 (0,947, 1,047)	0,919	0,919	0,815	0,990
Fourrages	1,000	1,009 (0,960, 1,059)	1,025 (0,968, 1,085)	0,971 (0,909, 1,038)	0,164	0,328	0,098	0,990
Légumes frais sous serre	1,000	1,014 (0,951, 1,081)	0,988 (0,927, 1,052)	1,071 (1,006, 1,141)	0,035	0,159	0,506	0,990
Légumes frais plein air	1,000	1,008 (0,962, 1,056)	1,008 (0,958, 1,061)	0,995 (0,941, 1,052)	0,459	0,681	0,819	0,990
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,909 (0,866, 0,954)	0,929 (0,882, 0,978)	0,951 (0,902, 1,002)	0,550	0,681	0,440	0,990
Cultures industrielles	1,000	0,989 (0,942, 1,039)	1,037 (0,988, 1,089)	1,049 (0,984, 1,118)	0,159	0,328	0,575	0,990
Oléagineux	1,000	1,032 (0,985, 1,083)	0,939 (0,889, 0,992)	0,953 (0,892, 1,019)	0,015	0,091	0,973	0,990
Vergers	1,000	0,970 (0,924, 1,018)	0,995 (0,949, 1,044)	0,967 (0,917, 1,019)	0,644	0,681	0,961	0,990
Autres cultures permanentes	1,000	1,016 (0,972, 1,062)	1,023 (0,979, 1,070)	1,068 (1,016, 1,122)	0,004	0,041	0,235	0,990
Pommes de terre	1,000	1,027 (0,981, 1,075)	1,033 (0,987, 1,081)	1,015 (0,964, 1,069)	0,602	0,681	0,985	0,990
Légumes et protéagineux	1,000	0,956 (0,911, 1,004)	0,914 (0,866, 0,964)	0,916 (0,859, 0,977)	0,162	0,328	0,677	0,990
Viticulture	1,000	1,016 (0,963, 1,072)	1,071 (1,013, 1,132)	1,088 (1,022, 1,159)	0,052	0,186	0,704	0,990
Elevages								
Bovins	1,000	1,003 (0,955, 1,053)	0,960 (0,902, 1,023)	0,963 (0,896, 1,036)	0,624	0,681	0,690	0,990
Caprins	1,000	1,022 (0,978, 1,067)	1,020 (0,973, 1,069)	1,061 (1,008, 1,116)	0,005	0,041	0,980	0,990
Ovins	1,000	0,994 (0,953, 1,037)	0,993 (0,950, 1,038)	0,947 (0,900, 0,997)	0,124	0,328	0,932	0,990
Porcins	1,000	1,043 (0,996, 1,091)	1,055 (1,005, 1,107)	1,054 (1,000, 1,110)	0,378	0,619	0,965	0,990
Volailles	1,000	1,043 (0,997, 1,092)	0,982 (0,937, 1,030)	0,990 (0,941, 1,041)	0,302	0,543	0,615	0,990

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles. ^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social.

^b correction FDR pour tests multiples. ^c RR pour Q4 après correction FDR $\leq 0,05$

Tableau 22 : Caractéristiques agricoles et incidence de la MP (2010-2012) en fonction du sexe chez les affiliés au Régime général

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (95% CI) ^a				Tendance linéaire		Interaction	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b	p	q ^b
Hommes (26 899 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,084 (1,028, 1,143)	1,035 (0,972, 1,102)	1,002 (0,937, 1,072)	0,451	0,599		
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,988 (0,940, 1,039)	0,970 (0,924, 1,017)	1,006 (0,959, 1,056)	0,499	0,599		
Fourrages	1,000	0,994 (0,946, 1,044)	1,005 (0,948, 1,066)	0,965 (0,901, 1,033)	0,643	0,681		
Légumes frais sous serre	1,000	0,948 (0,888, 1,013)	0,998 (0,938, 1,062)	1,042 (0,982, 1,106)	0,126	0,386		
Légumes frais plein air	1,000	0,987 (0,940, 1,036)	1,020 (0,969, 1,074)	0,972 (0,919, 1,027)	0,113	0,386		
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,973 (0,926, 1,022)	0,955 (0,907, 1,006)	0,942 (0,893, 0,993)	0,241	0,434		
Cultures industrielles	1,000	0,988 (0,939, 1,039)	0,982 (0,935, 1,031)	1,028 (0,966, 1,094)	0,448	0,599		
Oléagineux	1,000	0,983 (0,936, 1,032)	0,892 (0,843, 0,943)	0,920 (0,861, 0,983)	0,006	0,058		
Vergers	1,000	0,941 (0,896, 0,989)	0,975 (0,929, 1,023)	0,949 (0,901, 1,000)	0,168	0,394		
Autres cultures permanentes	1,000	1,027 (0,981, 1,076)	1,041 (0,994, 1,090)	1,047 (0,996, 1,099)	0,129	0,386		
Pommes de terre	1,000	1,029 (0,981, 1,079)	1,005 (0,959, 1,052)	1,005 (0,955, 1,057)	0,753	0,753		
Légumes et protéagineux	1,000	0,955 (0,908, 1,005)	0,946 (0,895, 0,999)	0,967 (0,907, 1,032)	0,480	0,599		
Viticulture	1,000	1,032 (0,977, 1,091)	1,090 (1,031, 1,153)	1,085 (1,021, 1,154)	0,175	0,394		
Elevages								
Bovins	1,000	1,021 (0,973, 1,073)	0,947 (0,889, 1,010)	0,928 (0,862, 1,000)	0,042	0,251		
Caprins	1,000	1,014 (0,970, 1,060)	1,001 (0,954, 1,050)	1,053 (1,001, 1,108)	0,004	0,058		
Ovins	1,000	1,001 (0,959, 1,046)	0,971 (0,928, 1,016)	0,962 (0,913, 1,013)	0,317	0,518		
Porcins	1,000	1,077 (1,028, 1,127)	1,104 (1,051, 1,161)	1,058 (1,003, 1,115)	0,537	0,604		
Volailles	1,000	0,982 (0,938, 1,028)	0,944 (0,900, 0,990)	0,951 (0,904, 1,001)	0,211	0,422		
Femmes (26 846 cas)								
Cultures								
Céréales	1,000	1,050 (0,992, 1,111)	1,020 (0,954, 1,091)	1,014 (0,943, 1,090)	0,995	0,995	0,815	0,995
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,940 (0,891, 0,991)	0,978 (0,929, 1,028)	0,994 (0,944, 1,046)	0,929	0,984	0,725	0,995
Fourrages	1,000	1,013 (0,961, 1,067)	1,031 (0,969, 1,097)	0,994 (0,925, 1,069)	0,903	0,984	0,559	0,995
Légumes frais sous serre	1,000	1,022 (0,954, 1,095)	1,021 (0,955, 1,091)	1,049 (0,983, 1,119)	0,166	0,338	0,886	0,995
Légumes frais plein air	1,000	0,994 (0,944, 1,047)	0,995 (0,942, 1,051)	0,985 (0,929, 1,045)	0,578	0,757	0,736	0,995
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,918 (0,871, 0,968)	0,916 (0,867, 0,969)	0,924 (0,873, 0,978) ^c	0,531	0,757	0,628	0,995
Cultures industrielles	1,000	0,978 (0,926, 1,032)	1,002 (0,951, 1,057)	1,025 (0,958, 1,097)	0,589	0,757	0,950	0,995
Oléagineux	1,000	1,019 (0,968, 1,073)	0,927 (0,874, 0,984)	0,931 (0,867, 0,999)	0,005	0,048	0,813	0,995
Vergers	1,000	0,956 (0,906, 1,007)	0,984 (0,935, 1,036)	0,938 (0,887, 0,991)	0,128	0,329	0,755	0,995
Autres cultures permanentes	1,000	1,026 (0,977, 1,077)	1,023 (0,974, 1,074)	1,095 (1,039, 1,154) ^c	<0,001	0,005	0,218	0,995
Pommes de terre	1,000	1,029 (0,978, 1,082)	1,025 (0,976, 1,076)	1,022 (0,968, 1,080)	0,51	0,757	0,642	0,995
Légumes et protéagineux	1,000	0,955 (0,905, 1,007)	0,916 (0,864, 0,970)	0,912 (0,852, 0,978) ^c	0,099	0,296	0,228	0,995
Viticulture	1,000	1,060 (0,999, 1,124)	1,112 (1,048, 1,181)	1,121 (1,048, 1,199) ^c	0,048	0,203	0,487	0,995
Elevages								
Bovins	1,000	1,019 (0,967, 1,074)	0,944 (0,883, 1,011)	0,953 (0,881, 1,032)	0,169	0,338	0,630	0,995
Caprins	1,000	1,034 (0,987, 1,084)	1,014 (0,964, 1,067)	1,059 (1,002, 1,118)	0,008	0,048	0,895	0,995
Ovins	1,000	0,982 (0,938, 1,029)	0,995 (0,948, 1,043)	0,969 (0,918, 1,024)	0,809	0,970	0,834	0,995
Porcins	1,000	1,047 (0,997, 1,099)	1,054 (0,999, 1,111)	1,058 (1,000, 1,119)	0,371	0,667	0,995	0,995
Volailles	1,000	1,024 (0,975, 1,075)	0,973 (0,925, 1,024)	0,963 (0,912, 1,017)	0,056	0,203	0,751	0,995

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles. ^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social.

^b correction FDR pour tests multiples. ^c RR pour Q4 après correction FDR $\leq 0,05$.

Tableau 23 : Viticulture et incidence de la MP dans quatre régions

Région	Population générale				Régime général (non-agriculteurs)			
	N _{cas}	RR (IC 95%) ^a	p ^a	P-Homog ^a	N _{cas}	RR (IC 95%) ^a	p ^a	P-Homog ^a
Ensemble								
Non viticoles	33 892	1,000 (référence)			27 332	1,000 (référence)		
NE	7 420	1,078 (1.031-1.127)	0,001		5 671	1,079 (1.029-1.132)	0,002	
NO	7 855	1,074 (1.025-1.125)	0,003		5 633	1,071 (1.019-1.125)	0,007	
SE	16 119	1,049 (1.000-1.099)	0,048		12 465	1,091 (1.038-1.147)	<0,001	
SO	3 724	1,111 (1.047-1.179)	<0,001	0,088	2 644	1,166 (1.094-1.242)	<0,001	0,096
Hommes								
Non viticoles	17 377	1,000 (référence)			13 754	1,000 (référence)		
NE	3 840	1,047 (0.995-1.102)	0,076		2 875	1,053 (0.996-1.114)	0,068	
NO	4 054	1,066 (1.010-1.125)	0,020		2 773	1,052 (0.991-1.117)	0,096	
SE	8 297	1,008 (0.955-1.065)	0,765		6 205	1,042 (0.982-1.106)	0,173	
SO	1 895	1,061 (0.990-1.137)	0,095	0,703	1 292	1,115 (1.033-1.205)	0,006	0,572
Femmes								
Non viticoles	16 515	1,000 (référence)			13 578	1,000 (référence)		
NE	3 580	1,087 (1.028-1.150)	0,004		2 796	1,077 (1.013-1.144)	0,017	
NO	3 801	1,086 (1.024-1.152)	0,006		2 860	1,090 (1.022-1.162)	0,009	
SE	7 822	1,038 (0.977-1.103)	0,226		6 260	1,081 (1.013-1.154)	0,019	
SO	1 829	1,099 (1.020-1.185)	0,014	0,024	1 352	1,150 (1.059-1.249)	<0,001	0,356
<75ans								
Non viticoles	14 479	1,000 (référence)			11 208	1,000 (référence)		
NE	3 306	1,089 (1.031-1.15)	0,002		2 463	1,091 (1.027-1.159)	0,005	
NO	3 346	1,090 (1.030-1.154)	0,003		2 392	1,077 (1.010-1.148)	0,023	
SE	5 879	0,934 (0.881-0.989)	0,020		4 387	0,965 (0.905-1.028)	0,269	
SO	1 353	0,983 (0.911-1.060)	0,650	<0,001	990	1,043 (0.959-1.135)	0,328	0,017
≥75 ans								
Non viticoles	19 413	1,000 (référence)			16 124	1,000 (référence)		
NE	4 114	1,068 (1.008-1.131)	0,026		3 208	1,070 (1.007-1.137)	0,030	
NO	4 509	1,070 (1.009-1.136)	0,025		3 241	1,078 (1.012-1.149)	0,020	
SE	10 240	1,145 (1.079-1.215)	<0,001		8 078	1,191 (1.119-1.269)	<0,001	
SO	2 371	1,204 (1.117-1.297)	<0,001	0,071	1 654	1,266 (1.169-1.371)	<0,001	0,009

Abréviations: p-Homog., p-values pour le test d'homogénéité des RR des régions ; NE , nord-est ; SE , sud-est, NO, nord-ouest ; SO, sud-ouest

^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage.

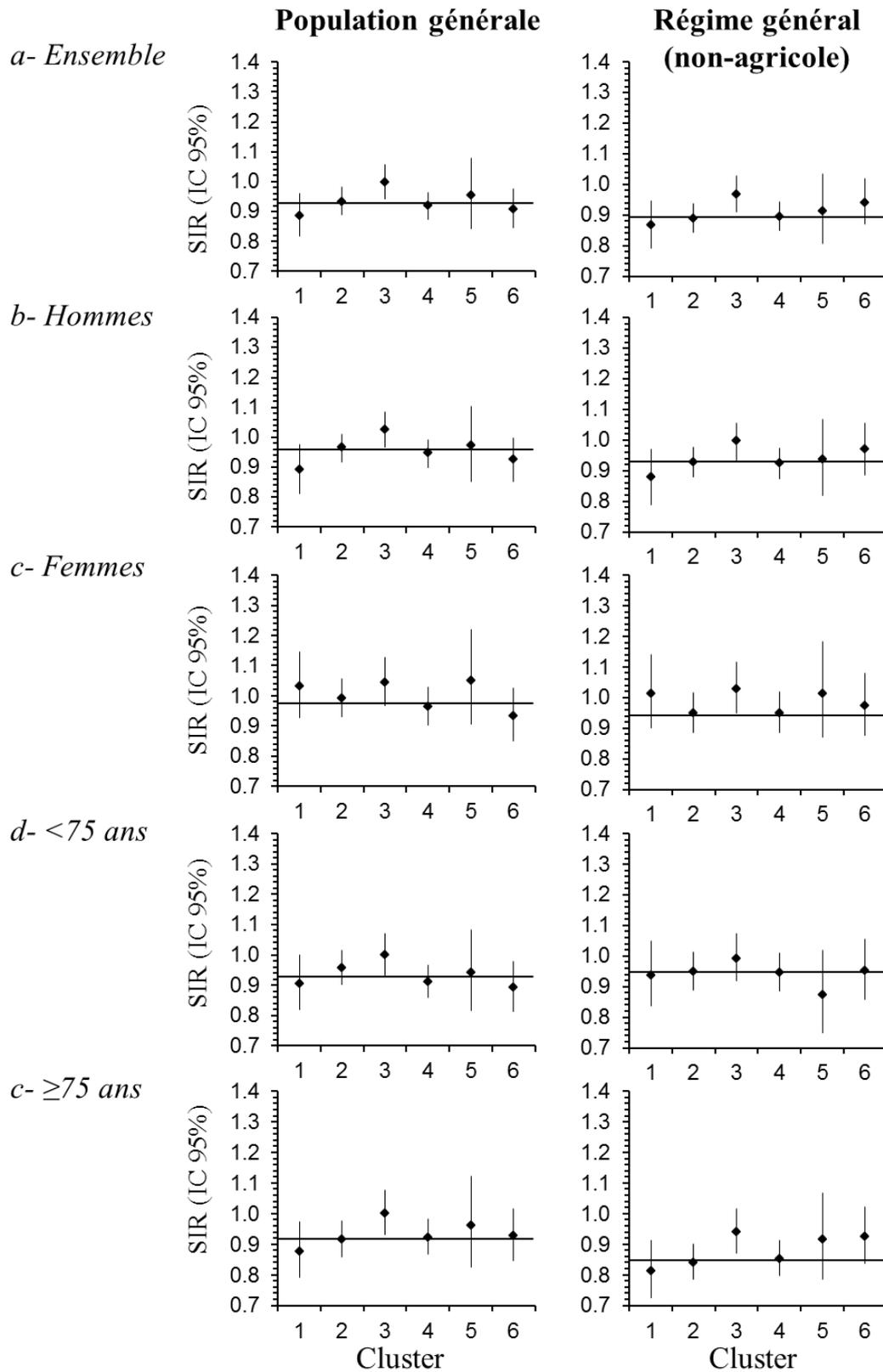
Tableau 24 : Incidence de la MP (2010-2012) dans les clusters de cantons

Cluster	Population générale				Régime général (non-agriculteurs)			
	N _{cas}	RR (IC 95%) ^a	p	p-int.	N _{cas}	RR (IC 95%) ^a	p	p-int.
Ensemble								
1	2 046	0,964 (0,902-1,031)	0,286		1 341	0,967 (0,897-1,042)	0,374	
2	20 242	1,016 (0,987-1,046)	0,293		15 657	0,993 (0,962-1,025)	0,648	
3	22 891	1,085 (1,044-1,126)	<0,001		19 422	1,079 (1,037-1,123)	<0,001	
4	19 924	1,000 (reference)			14 263	1,000 (reference)		
5	1 004	1,038 (0,925-1,165)	0,529		860	1,020 (0,910-1,144)	0,734	
6	2 547	0,988 (0,932 -1,048)	0,697		1 891	1,051 (0,985-1,121)	0,133	
Hommes								
1	985	0,943 (0,869 -1,022)	0,152		617	0,950 (0,864-1,045)	0,291	
2	10 331	1,019 (0,985-1,054)	0,269		7 828	1,005 (0,967-1,044)	0,801	
3	11 736	1,084 (1,038-1,132)	<0,001		9 724	1,078 (1,028-1,130)	0,002	
4	10 349	1,000 (reference)			7 154	1,000 (reference)		
5	509	1,026 (0,905-1,164)	0,689		433	1,013 (0,892-1,152)	0,838	
6	1 360	0,977 (0,912-1,047)	0,517		982	1,050 (0,971-1,136)	0,223	
Femmes								
1	1 061	1,070 (0,984-1,164)	0,115	0,033	724	1,067 (0,970-1,174)	0,182	0,091
2	9 911	1,030 (0,993-1,069)	0,111	0,674	7 829	1,000 (0,961-1,041)	0,988	0,871
3	11 155	1,083 (1,033-1,136)	0,001	0,989	9 698	1,085 (1,031-1,141)	0,002	0,866
4	9 575	1,000 (reference)			7 109	1,000 (reference)		
5	495	1,092 (0,952-1,252)	0,21	0,514	427	1,068 (0,929-1,227)	0,358	0,590
6	1 187	0,970 (0,899-1,046)	0,43	0,882	909	1,025 (0,942-1,115)	0,572	0,679
< 75 ans								
1	831	0,993 (0,914-1,08)	0,873		571	0,989 (0,899-1,089)	0,824	
2	8 886	1,051 (1,013-1,089)	0,008		6 683	1,003 (0,964-1,045)	0,867	
3	9 043	1,096 (1,048-1,147)	<0,001		7 108	1,050 (0,998-1,104)	0,058	
4	8 096	1,000 (reference)			5 944	1,000 (reference)		
5	402	1,033 (0,906-1,177)	0,631		306	0,923 (0,802-1,063)	0,267	
6	964	0,981 (0,908-1,059)	0,620		712	1,006 (0,921-1,098)	0,896	
≥ 75 ans								
1	1 215	0,951 (0,873-1,035)	0,247	0,475	770	0,955 (0,867-1,052)	0,35	0,612
2	11 356	0,992 (0,956-1,030)	0,682	0,031	8 974	0,985 (0,946-1,026)	0,478	0,535
3	13 848	1,085 (1,035-1,139)	<0,001	0,766	12 314	1,103 (1,049-1,159)	<0,001	0,172
4	11 828	1,000 (reference)			8 319	1,000 (reference)		
5	602	1,042 (0,901-1,204)	0,582	0,931	554	1,074 (0,933-1,236)	0,319	0,136
6	1 583	1,004 (0,933-1,081)	0,905	0,658	1 179	1,085 (1,000-1,177)	0,051	0,217

Abréviations: p-int., p-interaction.

^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage.

Figure 20 : SIR de la MP (2010-2012) en fonction des clusters de cantons définis par leurs caractéristiques agricoles.



SIRs (IC 95%) estimés par la régression de Poisson dans les cantons avec une proportion moyenne de terres agricoles, dans le quintile le plus faible de : fumeurs, densité des neurologues, et d'indice de désavantage. La ligne horizontale correspond aux SIRs moyens de ces cantons.

Tableau 25 : Orientation technico-économiques des exploitations et incidence de la MP (2010-2012)

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (IC 95%) ^a				Tendance linéaire	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b
Population générale (69 010 cas)						
Autres combinaisons	1,000	1,004 (0,967-1,043)	1,007 (0,961-1,055)	1,014 (0,958-1,073)	0,802	1,000
Bovins totaux	1,000	0,956 (0,913-1,001)	0,979 (0,922-1,041)	1,006 (0,931-1,087)	0,232	0,695
Céréales et oléoprotéagineux	1,000	1,012 (0,973-1,053)	1,009 (0,962-1,059)	0,988 (0,933-1,045)	0,345	0,887
Cultures générales	1,000	0,952 (0,913-0,993)	0,967 (0,918-1,019)	1,008 (0,945-1,075)	0,047	0,379
Fleurs et horticultures diverses	1,000	1,002 (0,970-1,034)	1,000 (0,967-1,034)	0,980 (0,944-1,018)	0,440	0,989
Fruits et autres cultures perm.	1,000	0,969 (0,936-1,003)	0,996 (0,959-1,034)	0,976 (0,934-1,021)	0,504	1,000
Grandes cultures et herbivores	1,000	0,977 (0,937-1,019)	1,023 (0,969-1,079)	1,002 (0,938-1,071)	0,680	1,000
Granivores totaux	1,000	1,001 (0,963-1,041)	1,018 (0,971-1,067)	0,997 (0,944-1,053)	0,579	1,000
Maraîchage	1,000	1,032 (0,998-1,068)	1,045 (1,009-1,083)	1,027 (0,987-1,069)	0,084	0,379
Ovins-caprins et autres herb.	1,000	1,026 (0,982-1,073)	1,001 (0,945-1,059)	0,965 (0,902-1,033)	0,075	0,379
Polyculture	1,000	1,012 (0,973-1,052)	1,009 (0,962-1,059)	1,005 (0,941-1,074)	0,630	1,000
Polyélev. herbivores	1,000	0,987 (0,942-1,034)	1,002 (0,945-1,063)	1,036 (0,965-1,113)	0,123	0,444
Viticulture	1,000	1,060 (1,013-1,110)	1,058 (1,008-1,110)	1,089 (1,034-1,147) ^c	<0,001	0,009
Régime général (non-agriculteurs) (53 745 cas)						
Autres combinaisons	1,000	0,987 (0,948-1,028)	0,985 (0,935-1,036)	1,013 (0,951-1,080)	0,515	1,000
Bovins totaux	1,000	0,960 (0,914-1,009)	0,958 (0,897-1,024)	0,981 (0,899-1,070)	0,735	1,000
Céréales et oléoprotéagineux	1,000	1,006 (0,964-1,049)	0,998 (0,948-1,052)	0,960 (0,902-1,022)	0,036	0,218
Cultures générales	1,000	0,960 (0,917-1,004)	0,966 (0,912-1,022)	1,031 (0,960-1,107)	0,014	0,126
Fleurs et horticultures diverses	1,000	0,991 (0,958-1,026)	0,992 (0,956-1,028)	0,981 (0,941-1,021)	0,344	0,884
Fruits et autres cultures perm.	1,000	0,963 (0,928-1,000)	0,998 (0,958-1,041)	1,002 (0,954-1,052)	0,608	1,000
Grandes cultures et herbivores	1,000	0,994 (0,950-1,039)	1,015 (0,957-1,076)	1,016 (0,944-1,094)	0,943	1,000
Granivores totaux	1,000	0,977 (0,937-1,020)	0,999 (0,948-1,052)	0,970 (0,912-1,032)	0,211	0,633
Maraîchage	1,000	1,004 (0,968-1,041)	1,028 (0,989-1,068)	1,026 (0,984-1,071)	0,064	0,287
Ovins-caprins et autres herb.	1,000	1,036 (0,989-1,085)	1,013 (0,953-1,078)	1,031 (0,956-1,111)	0,462	1,000
Polyculture	1,000	1,006 (0,965-1,048)	1,007 (0,955-1,061)	0,986 (0,916-1,061)	0,713	1,000
Polyélev. herbivores	1,000	1,017 (0,967-1,070)	1,042 (0,977-1,112)	1,080 (0,997-1,170)	0,116	0,416
Viticulture	1,000	1,094 (1,041-1,149)	1,084 (1,028-1,142)	1,099 (1,038-1,162) ^c	0,002	0,041

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles ; Autres combinaisons, Autres combinaisons cultures-élevage; Ovins-caprins et autres herb., Ovins-caprins et autres herbivores ; Polyélev. herbivores, Polyélevage à orientation herbivores.

^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage. ^b correction FDR pour tests multiples. ^c RR pour Q4 après correction FDR $\leq 0,05$.

6.4. Discussion

Dans cette étude portant sur l'ensemble de la France métropolitaine, l'incidence de la MP augmente progressivement avec l'augmentation de la proportion de terres consacrées à l'agriculture au sein des cantons. Parmi les types d'agricultures, les cantons caractérisés par une forte densité de cultures viticoles étaient caractérisés par une fréquence plus élevée de MP. Cette association a été confirmée chez les non-agriculteurs (affiliés au RG) et était présente chez les hommes et les femmes ; elle était plus marquée chez les personnes ayant développé la MP à un âge plus avancé.

Nos résultats sont cohérents avec deux méta-analyses montrant une association entre la vie en milieu rural et la MP (31, 32). Dans les précédentes études, la vie en milieu rural était généralement auto-déclarée et définie comme une variable binaire. De plus, il n'était pas possible de distinguer le rôle de l'habitat rural de l'exposition professionnelle aux pesticides qui est plus fréquente dans les milieux ruraux. Dans notre analyse nous avons utilisé la proportion cantonale de SAU comme un marqueur de la ruralité et nous avons constaté que l'incidence de la MP augmentait progressivement avec une présence de l'agriculture importante. Certains types de cultures étaient spécifiquement associés à une fréquence augmentée de MP, y compris parmi les populations non-agricoles, ce qui suggère que l'exposition non professionnelle aux pesticides pourrait également jouer un rôle dans la MP.

L'analyse limitée aux affiliés du RG nous a permis de vérifier que nos résultats n'étaient pas expliqués uniquement par l'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs (~5% de la population). En France, moins de 10% des pesticides sont réservés à des secteurs non agricoles ; une petite proportion d'affiliés au RG sont également exposés aux pesticides dans le cadre de leur profession, quoique généralement avec des expositions très en dessous de celles des agriculteurs (42). Il est en outre possible que certains agriculteurs aient changé de profession et rejoint le RG, mais la similitude des associations chez les hommes et les femmes suggère que cela ne permettrait pas d'expliquer nos résultats car les hommes sont plus impliqués dans l'épandage de pesticides.

Conformément aux observations d'une précédente étude ayant porté sur les agriculteurs français (54), l'association était plus forte parmi les sujets les plus âgés. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ce résultat. Premièrement, les facteurs de risque génétiques sont d'avantage associés à la survenue d'une MP parmi les cas les plus jeunes, alors que les facteurs de risque environnementaux joueraient un rôle plus important parmi les cas les plus

âgés (15, 30). Deuxièmement, l'usage de pesticides a considérablement évolué au cours temps et les personnes les plus âgées pourraient avoir été d'avantage exposées aux organochlorés (54) ou au paraquat (55) par rapport aux personnes les plus jeunes. Les organochlorés ont tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux et il a été démontré que l'augmentation de leur niveau sérique était corrélée avec l'âge (216, 217). Troisièmement, si la durée d'exposition joue un rôle important, une plus longue exposition des personnes les plus âgées pourrait expliquer une association plus importante parmi ce groupe.

L'association la plus forte et la plus robuste avec la fréquence de la MP a été observée parmi les personnes vivant dans les cantons ayant une présence importante de cultures viticoles. Entre 1990-1992 et 2000-2003, la France a été classée comme le deuxième plus grand consommateur de pesticides dans le monde après les États-Unis ; lorsque l'on prend en compte la surface agricole, elle était classé 5^{ème} au niveau Européen (218). En 2000, la viticulture représentait 3% de la SAU et consommait 20% des tonnages des pesticides, essentiellement en raison d'un usage important de fongicides et aussi d'insecticides (153). Une étude cas-témoins sur la MP parmi des agriculteurs français de cinq départements a également retrouvé, parmi tous les types d'agriculture, une association entre le risque de la MP et le fait d'avoir travaillé dans une exploitation viticole (39). Dans nos analyses, on retrouve également une association positive moins forte avec d'autres types d'agricultures, particulièrement les cultures permanentes et l'élevage de caprins. Une autre étude parmi des agriculteurs français a montré une augmentation de la prévalence de MP dans les cantons avec une forte densité de fruits et cultures permanentes (40). Ce type de cultures implique également un usage intensif de pesticides, puisqu'il représente 1% de la surface agricole et 21% des tonnages d'insecticides.

La plupart des études précédentes sur la relation entre la MP et les pesticides ont porté sur l'exposition professionnelle aux pesticides. Peu d'études se sont intéressées aux expositions environnementales, or plusieurs travaux ont montré la présence de pesticides dans l'environnement domestique dans les zones agricoles (Introduction, paragraphe 1.1.3.2). Il est possible que les personnes vivant dans des zones caractérisées par des activités agricoles impliquant un usage important de pesticides soient exposées aux pesticides à leur domicile ou sur leur lieu de travail. Il est également possible que les personnes vivant en zone rurale soient exposées par le biais d'applications de pesticides pour le jardinage ou à travers la consommation de fruits et légumes provenant directement de jardins traités ou d'eau de puits contaminée.

Les principales forces de notre étude sont sa grande taille et son caractère national, ainsi que l'analyse de données d'incidence. Nos analyses portent sur l'incidence, car des facteurs tels que la survie ou la migration après le début de la maladie peuvent entraîner des biais pour les analyses à partir de la prévalence. Nous avons été en mesure de caractériser l'ensemble des contextes agricoles français, en prenant en compte deux indicateurs différents (surface des cultures ou nombre têtes d'élevage ; spécialité des exploitations - OTEX) avec des résultats cohérents.

La principale limite de notre étude est liée à son design écologique. Afin de limiter le biais écologique, nous avons utilisé comme unité d'agrégation les cantons qui sont des zones de relativement petite taille avec néanmoins un nombre de cas suffisant. En plus de l'âge et du sexe, nous avons été en mesure d'ajuster nos analyses sur un indice de désavantage social et la densité de neurologues. En absence de données individuelles, le tabagisme a été mesuré à l'échelle écologique (proportion de fumeurs au niveau des cantons définie à partir des données régionales) ; avec cette mesure, nous avons effectivement observé une association inverse entre le tabagisme et l'incidence de la MP, mais il est possible qu'il existe un biais de confusion résiduel. Toutefois, un certain nombre d'arguments suggèrent que nos résultats ne sont pas expliqués par un biais de confusion lié au tabac. D'une part, l'association avec la viticulture se retrouvait dans plusieurs zones géographiques qui présentent des caractéristiques différentes, notamment en termes de comportements et de tabagisme (Figure 7). De plus, pour que le tabac soit un facteur de confusion et explique une association positive entre viticulture et MP, il faudrait qu'il soit spécifiquement inversement associé à la viticulture et pas aux autres caractéristiques agricoles qui n'étaient pas associées à la MP, or on voit d'après la carte du tabagisme que plusieurs des régions viticoles sont en fait caractérisées par une prévalence élevée de tabagisme. Enfin, l'association entre la MP et les caractéristiques agricoles était similaire chez les hommes et les femmes, or les femmes, notamment les femmes âgées, sont connues pour avoir fumé moins souvent que les hommes (202). Il pourrait être intéressant de poursuivre des analyses afin de mieux comprendre l'influence du tabac en ajustant sur des indicateurs de santé, comme l'incidence ou la mortalité par cancer du poumon.

L'absence de prise en compte de la migration est une autre limite de l'étude. En effet, nos analyses principales reposent sur l'hypothèse que les personnes vivaient dans les mêmes cantons entre 1988 et 2010-2012. Pour expliquer nos résultats, il faudrait que les personnes ayant développé une MP à un âge avancé aient déménagé plus souvent dans les régions

rurales ou dans des zones spécifiquement viticoles que des personnes non malades *avant* le début de la maladie puisque les analyses reposent sur l'incidence. S'il n'existait pas de différence de migration entre 1998 et 2010-2012 entre les patients et les sujets indemnes, celle-ci induirait alors un biais de classement non-différentiel et conduirait théoriquement à sous-estimer les associations. De plus il est peu probable que la migration puisse expliquer les associations observées pour la viticulture dans plusieurs régions. Nous avons également pu exclure des analyses les cas incidents ayant déménagé dans les cinq ans précédant le diagnostic et confirmé nos résultats.

En conclusion la fréquence de la MP était plus élevée dans les cantons agricoles, notamment les cantons viticoles. Cette observation a été confirmée parmi les populations non-agricoles (affiliés au RG), suggérant que l'exposition non-professionnelle aux pesticides pourrait être associée à la MP et que la fraction de MP attribuable aux pesticides pourrait être plus élevée que si seule l'exposition professionnelle jouait un rôle. Ce résultat doit être confirmé par des études ultérieures afin de mieux caractériser le rôle de l'exposition non-professionnelle aux pesticides ; nos résultats suggèrent que les régions avec certains types d'agriculture pourraient être plus particulièrement ciblées par ces études. De plus, les matrices cultures-expositions qui sont actuellement développées en France pourraient aider à une meilleure caractérisation de pesticides spécifiques qui pourraient expliquer les résultats observés.

**7. ETUDE DE LA RELATION ENTRE LES
CARACTERISTIQUES AGRICOLES ET L'INCIDENCE
ET LA MORTALITE DE LA MALADIE DU
MOTONEURONE EN FRANCE METROPOLITAINE**

7.1. Introduction

Bien qu'une méta-analyse récente suggère un risque augmenté de MMN pour les personnes ayant été exposées aux pesticides, aucune étude n'a porté sur l'exposition non-professionnelle aux pesticides (partie 1.2.3.2).

Comme pour la MP, nous avons utilisé les différentes activités agricoles comme un proxy de l'exposition aux pesticides et examiné leur association avec la fréquence (incidence et mortalité) de la MMN dans le cadre d'une étude écologique portant sur l'ensemble de la France métropolitaine. Nous émettons l'hypothèse que les personnes vivant dans des zones où les activités agricoles entraînant une utilisation importante des pesticides peuvent être exposées aux pesticides, même sans être d'agriculteur.

7.2. Méthodes

Les principes généraux des méthodes sont résumés dans ce paragraphe ; ils sont décrits plus en détail dans la section Méthodes du document (paragraphe 3).

7.2.1. Identification des cas incidents de maladie du motoneurone

Les cas incidents de MMN ont été identifiés sur la période 2012-2014 en utilisant l'algorithme définis en partie 4. Pour rappel, les cas incidents étaient les personnes : (i) sans aucune hospitalisation pour MMN ou délivrance de Riluzole en 2011 et n'ayant pas d'ALD active pour amyotrophie spinale et syndromes apparentés (CIM-10 = G12) en 2011 ou antérieurement, (ii) avec deux actes, qu'il s'agisse d'un remboursement de Riluzole, d'une hospitalisation pour MMN (court, long, moyen séjours) ou d'une ALD-30 (CIM-10 = G12) active dans les 6 mois suivant la première hospitalisation ou délivrance de médicament. Les personnes décédées au cours des 6 mois suivant le premier remboursement de Riluzole ou la première hospitalisation pour une MMN ont également été incluses.

7.2.2. Identification des décès ayant pour cause principale ou associée la maladie du motoneurone

A partir des données du CépiDC entre 2006 et 2012, l'ensemble des décès dont la cause principale ou les causes associées incluaient la MMN (CIM-10 = G12.2) ont été identifiés au niveau communal (puis agrégés au canton) en fonction de l'âge quinquennal et du sexe (195). Le régime d'assurance maladie n'est pas disponible dans la base des décès et nous n'avons pas pu réaliser les analyses sur la mortalité parmi les affiliés du Régime général seul.

7.2.3. Calcul des ratios standardisés d'incidence et de mortalité

Le nombre de cas ou de décès a été comptabilisé pour chaque canton de France métropolitaine, défini par le lieu de domiciliation lors du décès ou lors de la première identification pour les cas incidents. Nous avons utilisé la standardisation indirecte pour calculer, pour chaque canton, des ratios d'incidence (SIRs) ou de mortalité (SMRs) standardisés selon l'âge et le sexe en utilisant comme données de référence les données de mortalité ou d'incidence au niveau national

7.2.4. Caractéristiques agricoles

Comme pour la MP, nos analyses reposent sur un indicateur de l'importance de l'agriculture (proportion de SAU cantonale), la densité de 13 types de cultures et de 5 types d'élevage, et les 6 clusters de cantons ayant des caractéristiques agricoles similaires.

7.2.5. Covariables

Les analyses ont été ajustées sur le tabagisme ($RR_{Q5 \text{ vs } Q1} = 0,99$, IC 95% [0,91-1,08]), l'indice cantonal de désavantage social ($RR_{Q5 \text{ vs } Q1} = 0,98$, IC 95% [0,90-1,07]) et sur la densité départementale en neurologues ($RR_{Q5 \text{ vs } Q1} = 1,09$, IC 95% [0,99-1,19] ; Méthodes, paragraphes 3.5-3.7).

7.2.6. Analyses statistiques

Compte tenu de l'absence d'impact de l'autocorrélation spatiale au niveau du canton, évaluée grâce au modèle BYM (215), nous avons utilisé un modèle négatif binomial avec un intercept aléatoire au niveau du canton afin de modéliser les SIRs et SMRs en fonction des variables d'exposition et de calculer les risques relatifs (RR) et les rapports de mortalité (RM) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Nous avons privilégié ce modèle par rapport à un modèle de Poisson en raison du nombre important de cantons avec un nombre nul de cas. Nous avons suivi exactement la même démarche que pour la MP afin d'étudier la relation de l'incidence ou de la mortalité avec la proportion de SAU, les densités de cultures et d'élevages et les clusters de cantons (Méthodes, paragraphe 3.4.4 ; Tableau 7).

7.3. Résultats

Nous avons identifié 6 553 cas incidents de MMN entre 2012 et 2014 ; parmi lesquels nous avons les informations de résidence pour 6 323 personnes dont 6 244 vivaient en France métropolitaine (Tableau 26). Le nombre médian de cas par canton était de 1 (EIQ = 2) et 1 303 cantons (35%) n'avaient pas de cas incidents de MMN. Il y avait 4758 personnes âgées de 50 ans et plus et affiliées au RG (population non agricole). La médiane était de 1 cas par canton (EIQ = 2) et 1 646 cantons (45%) n'avaient pas de cas incidents de MMN.

Concernant la mortalité, entre 2006 et 2012, 11 398 décès avaient comme cause principale ou associée une MMN, parmi lesquels 11 299 ont été pris en compte dans les analyses (6 décès concernait des personnes âgés de moins de 20 ans et 93 personnes décédées étaient domiciliés dans un DOM) (Tableau 26). Le nombre médian de cas par canton était de 2 (EIQ = 3) et 753 cantons (20%) ne comptaient pas de décès pour MMN.

La Figure 21 montre la distribution des quintiles de SIRs et SMRs de MMN lissés par canton pour la population métropolitaine française. Les SIRs lissés étaient compris entre 0,85 et 1,14 (1^{er} quintile \leq 0,97 ; dernier quintile $>$ 1,01) et 0,90 et 1,08 pour les SMRs lissés (1^{er} quintile \leq 0,99; dernier quintile $>$ 1,02).

Aussi bien l'incidence que la mortalité n'étaient pas associées à la proportion de SAU cantonale ($p > 0,70$). Les Tableau 27 et Tableau 28 présentent les résultats des analyses portant sur l'association entre les caractéristiques agricoles et la fréquence de la MMN. Aucun type de culture ou élevage n'est associée à l'incidence de la MMN après correction pour tests multiples. Les résultats étaient similaires pour la population générale (tous régimes) et les affiliés au Régime général.

Ce résultat est également observé dans l'analyse à partir des clusters de cantons (Tableau 29). Seul le cluster 1 (caractérisé par une présence importante d'élevage de bovins, porcins, volailles et de fourrages) est associé à une augmentation du risque de décès par MMN mais pas à l'incidence.

Tableau 26 : Incidence (2012-2014) et mortalité (2006-2012) de la MMN en France métropolitaine

Age	Incidence						Mortalité		
	Population générale			Régime général			Population générale		
	N	PA	Inc. ^a	N	PA	Inc. ^a	N	PA	Mort. ^b
Hommes									
<45	183	53 703 025	0,341	--	--	--	136	125 841 616	0,108
45-49	142	6 536 078	2,173	--	--	--	153	14 919 486	1,026
50-54	202	6 186 176	3,265	159	4 566 969	3,482	323	14 306 638	2,258
55-59	327	5 942 393	5,503	270	4 162 724	6,486	541	14 007 668	3,862
60-64	483	6 282 275	7,688	415	4 046 277	10,256	740	12 247 761	6,042
65-69	541	4 208 369	12,855	441	3 694 215	11,938	837	8 855 572	9,452
70-74	502	3 201 195	15,682	414	2 434 805	17,003	997	7 640 157	13,049
75-79	510	2 873 389	17,749	402	2 040 752	19,699	1 075	6 535 916	16,448
80-84	345	2 142 875	16,100	252	1 563 148	16,121	768	4 614 988	16,641
85-89	166	1 336 555	12,420	108	896 806	12,043	362	2 379 073	15,216
≥90	42	4 390 66	9,566	33	433 192	7,618	87	833 461	10,438
Total	3 443	92 851 396	3,708	2 494	23 838 888	10,462	6 019	212 182 336	2,837
Femmes									
<45	77	52 977 932	0,145	--	--	--	74	124 113 375	0,060
45-49	68	6 723 532	1,011	--	--	--	83	15 427 565	0,538
50-54	122	6 479 806	1,883	113	5 241 981	2,156	206	15 006 213	1,373
55-59	227	6 362 478	3,568	203	4 917 435	4,128	353	14 769 689	2,390
60-64	326	6 687 806	4,875	293	4 744 666	6,175	542	12 990 699	4,172
65-69	417	4 590 869	9,083	368	4 243 156	8,673	594	9 832 919	6,041
70-74	400	3 779 014	10,585	353	2 813 151	12,548	797	9 358 535	8,516
75-79	482	3 858 262	12,493	389	2 669 611	14,571	1 040	9 142 739	11,375
80-84	429	3 422 800	12,534	345	2 505 512	13,770	885	7 736 689	11,439
85-89	183	2 669 551	6,855	144	1 819 339	7,915	543	4 975 823	10,913
≥90	70	1 263 021	5,542	56	1 304 654	4,292	163	2 635 935	6,184
Total	2 801	98 815 071	2,835	2 264	30 259 505	7,482	5 280	225 990 181	2,336
Ensemble									
<45	260	106 680 957	0,244	--	--	--	210	249 954 991	0,084
45-49	210	13 259 610	1,584	--	--	--	236	30 347 051	0,778
50-54	324	12 665 982	2,558	272	9 808 950	2,773	529	29 312 851	1,805
55-59	554	12 304 871	4,502	473	9 080 159	5,209	894	28 777 357	3,107
60-64	809	12 970 081	6,237	708	8 790 943	8,054	1282	25 238 460	5,080
65-69	958	8 799 238	10,887	809	7 937 371	10,192	1431	18 688 491	7,657
70-74	902	6 980 209	12,922	767	5 247 956	14,615	1794	16 998 692	10,554
75-79	992	6 731 651	14,736	791	4 710 363	16,793	2115	15 678 655	13,490
80-84	774	5 565 675	13,907	597	4 068 660	14,673	1653	12 351 677	13,383
85-89	349	4 006 106	8,712	252	2 716 145	9,278	905	7 354 896	12,305
≥90	112	1 702 087	6,580	89	1 737 846	5,121	250	3 469 396	7,206
Total	6 244	191 666 467	3,258	4 758	54 098 393	8,795	11 299	438 172 517	2,579

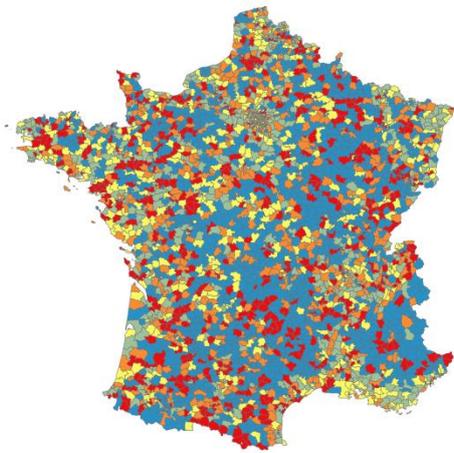
PA, personnes-années.

^a Inc., Incidence pour 100 000 personnes-années.

^b Mort., Mortalité pour 100 000 personnes-années.

Figure 21 : Distribution spatiale des SIRs (2012-2014) et SMRs (2006-2012) de MMN lissés (modèle de Poisson avec intercept aléatoire au niveau cantonal)

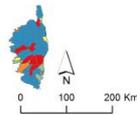
SIRs bruts
Tous régimes



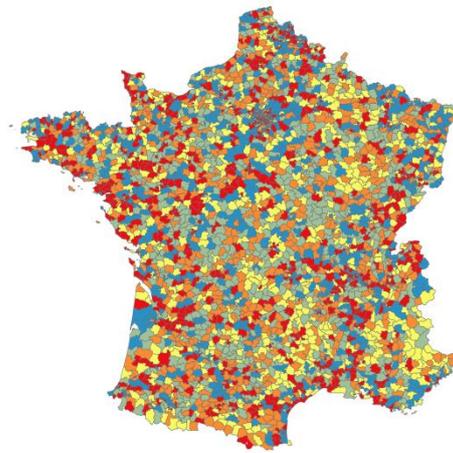
Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
SNIRAM, 2012-14
©Santé publique France, 2017

Quintiles

- 0,000
- 0,001 - 0,839
- 0,840 - 1,269
- 1,270 - 1,889
- 1,890 - 9,900



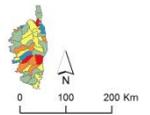
SIRs lissés
Tous régimes



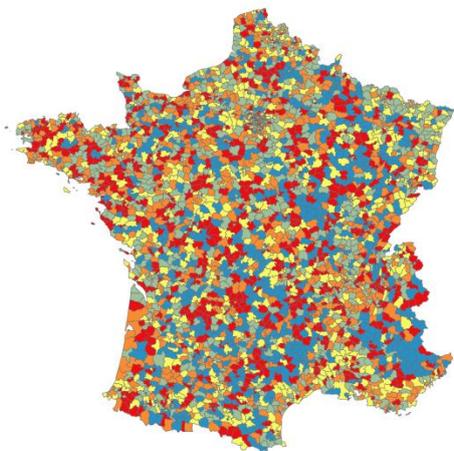
Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
SNIRAM, 2012-14
©Santé publique France, 2017

Quintiles

- 0,853 - 0,975
- 0,976 - 0,982
- 0,983 - 0,991
- 0,992 - 1,009
- 1,010 - 1,140



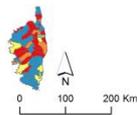
SMRs bruts
Tous régimes



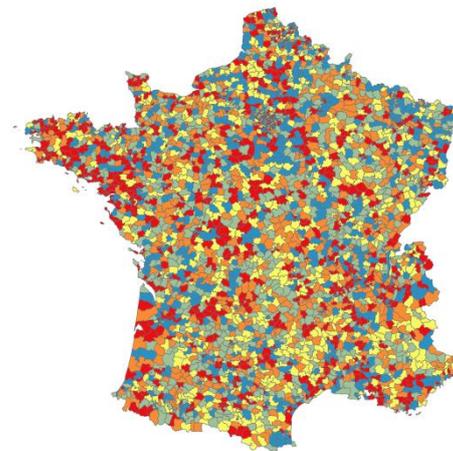
Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
CepiDc, 2006-12
©Santé publique France, 2017

Quintiles

- 0,000
- 0,001 - 0,743
- 0,744 - 1,089
- 1,090 - 1,529
- 1,530 - 13,200



SMRs lissés
Tous régimes



Sources : ©IGN-GEOFLA®, 2011;
CepiDc, 2006-12
©Santé publique France, 2017

Quintiles

- 0,903 - 0,994
- 0,995 - 0,998
- 0,999 - 1,009
- 1,010 - 1,019
- 1,020 - 1,080

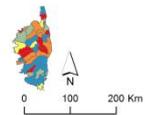


Tableau 27 : Association entre les caractéristiques agricoles et l'incidence (2012-2014) de la MMN

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (IC 95%) ^a				Tendance linéaire	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b
Population générale (6 244 cas)						
Cultures						
Céréales	1,000	0,982 (0,893-1,080)	0,942 (0,841-1,055)	0,925 (0,819-1,044)	0,216	0,432
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,968 (0,883-1,061)	1,030 (0,945-1,123)	1,017 (0,933-1,109)	0,785	0,838
Fourrages	1,000	0,999 (0,913-1,093)	1,055 (0,946-1,175)	1,082 (0,956-1,225)	0,096	0,432
Légumes frais sous serre	1,000	0,970 (0,862-1,090)	0,917 (0,820-1,026)	0,947 (0,853-1,052)	0,546	0,756
Légumes frais plein air	1,000	1,048 (0,959-1,146)	1,094 (0,996-1,203)	1,109 (1,004-1,225)	0,132	0,432
Jardins et vergers familiaux	1,000	1,026 (0,937-1,123)	1,047 (0,953-1,151)	1,044 (0,950-1,148)	0,089	0,432
Cultures industrielles	1,000	1,043 (0,953-1,142)	1,023 (0,936-1,118)	0,940 (0,838-1,055)	0,205	0,432
Oléagineux	1,000	0,955 (0,875-1,043)	0,926 (0,837-1,025)	0,934 (0,827-1,053)	0,738	0,838
Vergers	1,000	0,978 (0,894-1,070)	0,974 (0,892-1,064)	1,031 (0,940-1,131)	0,254	0,458
Autres cultures permanentes	1,000	0,974 (0,894-1,060)	1,004 (0,924-1,091)	0,978 (0,895-1,070)	0,792	0,838
Pommes de terre	1,000	1,019 (0,935-1,112)	1,069 (0,984-1,161)	1,037 (0,948-1,135)	0,437	0,656
Légumes et protéagineux	1,000	1,051 (0,960-1,151)	1,053 (0,956-1,161)	1,053 (0,936-1,184)	0,596	0,767
Viticulture	1,000	1,005 (0,909-1,111)	1,054 (0,952-1,167)	1,025 (0,918-1,145)	0,865	0,865
Elevages						
Bovins	1,000	1,006 (0,92-1,101)	1,035 (0,921-1,163)	0,925 (0,808-1,058)	0,318	0,521
Caprins	1,000	1,041 (0,961-1,127)	1,021 (0,937-1,112)	0,946 (0,861-1,039)	0,119	0,432
Ovins	1,000	0,978 (0,904-1,057)	0,934 (0,861-1,014)	0,886 (0,807-0,973)	0,035	0,432
Porcins	1,000	0,968 (0,889-1,053)	1,018 (0,930-1,114)	0,939 (0,853-1,034)	0,150	0,432
Volailles	1,000	0,980 (0,900-1,066)	0,966 (0,885-1,054)	0,933 (0,850-1,024)	0,182	0,432
Régime général (non-agriculteurs) (4758)						
Cultures						
Céréales	1,000	1,023 (0,918-1,139)	0,963 (0,848-1,095)	0,974 (0,850-1,115)	0,530	0,819
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,931 (0,837-1,037)	1,024 (0,929-1,129)	1,021 (0,929-1,123)	0,524	0,819
Fourrages	1,000	1,000 (0,904-1,106)	1,037 (0,917-1,174)	1,101 (0,956-1,268)	0,045	0,407
Légumes frais sous serre	1,000	0,952 (0,832-1,090)	0,894 (0,788-1,014)	0,905 (0,806-1,017)	0,195	0,596
Légumes frais plein air	1,000	1,053 (0,951-1,166)	1,092 (0,981-1,215)	1,092 (0,977-1,221)	0,253	0,651
Jardins et vergers familiaux	1,000	1,025 (0,923-1,138)	1,104 (0,992-1,229)	1,042 (0,937-1,159)	0,114	0,514
Cultures industrielles	1,000	1,013 (0,911-1,126)	1,021 (0,922-1,129)	0,938 (0,825-1,067)	0,199	0,596
Oléagineux	1,000	0,931 (0,842-1,029)	0,858 (0,764-0,964)	0,919 (0,802-1,053)	0,872	0,903
Vergers	1,000	0,951 (0,858-1,055)	0,960 (0,869-1,060)	1,028 (0,928-1,139)	0,303	0,681
Autres cultures permanentes	1,000	1,010 (0,916-1,113)	1,016 (0,924-1,117)	0,988 (0,894-1,092)	0,733	0,879
Pommes de terre	1,000	1,029 (0,931-1,137)	1,060 (0,966-1,165)	1,024 (0,926-1,133)	0,643	0,827
Légumes et protéagineux	1,000	1,080 (0,974-1,199)	1,044 (0,934-1,167)	1,046 (0,916-1,195)	0,903	0,903
Viticulture	1,000	1,043 (0,931-1,168)	1,075 (0,958-1,207)	1,050 (0,927-1,189)	0,842	0,903
Elevages						
Bovins	1,000	1,059 (0,958-1,172)	1,095 (0,960-1,249)	0,956 (0,819-1,116)	0,546	0,819
Caprins	1,000	1,001 (0,913-1,097)	1,005 (0,911-1,108)	0,960 (0,864-1,067)	0,639	0,827
Ovins	1,000	0,996 (0,911-1,089)	0,937 (0,853-1,029)	0,924 (0,831-1,026)	0,358	0,716
Porcins	1,000	0,950 (0,864-1,045)	1,003 (0,906-1,112)	0,906 (0,812-1,010)	0,074	0,445
Volailles	1,000	0,979 (0,890-1,077)	0,979 (0,887-1,080)	0,904 (0,813-1,004)	0,026	0,407

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles. ^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression négative binomiale avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social. ^b correction FDR pour tests multiples.

Tableau 28 : Association entre les caractéristiques agricoles et la mortalité (2006-2012) par MMN

Types de cultures-élevages	Analyses multivariées RR (IC 95%) ^a				Tendance linéaire	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b
Population générale (11 299 décès)						
Cultures						
Céréales	1,000	1,034 (0,965-1,108)	0,945 (0,869-1,027)	0,968 (0,886-1,059)	0,970	0,971
Fleurs et plantes ornementales	1,000	1,059 (0,991-1,132)	1,088 (1,021-1,159)	1,022 (0,959-1,089)	0,871	0,959
Fourrages	1,000	0,987 (0,925-1,053)	0,988 (0,913-1,070)	1,004 (0,918-1,098)	0,332	0,646
Légumes frais sous serre	1,000	0,987 (0,905-1,077)	1,048 (0,967-1,136)	1,053 (0,976-1,135)	0,059	0,380
Légumes frais plein air	1,000	1,024 (0,960-1,093)	1,017 (0,949-1,090)	1,051 (0,977-1,131)	0,132	0,464
Jardins et vergers familiaux	1,000	1,048 (0,982-1,119)	0,999 (0,932-1,070)	0,984 (0,918-1,054)	0,820	0,959
Cultures industrielles	1,000	0,988 (0,924-1,056)	1,007 (0,944-1,075)	0,925 (0,850-1,006)	0,037	0,380
Oléagineux	1,000	1,023 (0,960-1,090)	0,995 (0,924-1,072)	0,952 (0,870-1,041)	0,452	0,696
Vergers	1,000	0,994 (0,931-1,061)	1,003 (0,941-1,069)	0,949 (0,886-1,016)	0,084	0,380
Autres cultures permanentes	1,000	0,951 (0,893-1,012)	1,022 (0,962-1,085)	1,012 (0,948-1,080)	0,359	0,646
Pommes de terre	1,000	0,937 (0,878-0,999)	1,025 (0,965-1,088)	1,019 (0,954-1,088)	0,180	0,464
Légumes et protéagineux	1,000	1,006 (0,941-1,075)	1,091 (1,017-1,171)	1,098 (1,008-1,197)	0,068	0,380
Viticulture	1,000	1,018 (0,947-1,095)	0,954 (0,885-1,028)	0,977 (0,901-1,060)	0,593	0,821
Elevages						
Bovins	1,000	1,069 (1,002-1,141)	1,016 (0,933-1,106)	0,999 (0,906-1,102)	0,464	0,696
Caprins	1,000	1,049 (0,989-1,113)	1,077 (1,012-1,146)	1,013 (0,946-1,083)	0,799	0,959
Ovins	1,000	0,988 (0,932-1,047)	1,063 (1,002-1,128)	1,026 (0,960-1,097)	0,217	0,489
Porcins	1,000	1,001 (0,941-1,065)	1,028 (0,962-1,098)	1,047 (0,978-1,122)	0,179	0,464
Volailles	1,000	1,015 (0,953-1,080)	0,999 (0,936-1,065)	0,995 (0,930-1,066)	0,906	0,959

Abréviations: Q1-Q4, quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles. ^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression négative binomiale avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social. ^b correction FDR pour tests multiples. ^c RR pour Q4 après correction FDR $\leq 0,05$.

Tableau 29 : Incidence (2012-2014) et mortalité de la MMN (2006-2012) dans les clusters de cantons

Cluster	Incidence			Mortalité		
	N _{cas}	RR (IC 95%) ^a	p	N _{décès}	RM (IC 95%) ^a	p
Tous régimes						
1	210	1,028 (0,885-1,195)	0,720	431	1,128 (1,016-1,253)	0,020
2	1840	0,966 (0,902-1,035)	0,330	3297	0,963 (0,916-1,013)	0,140
3	1990	1,017 (0,936-1,104)	0,700	3455	0,959 (0,903-1,020)	0,180
4	1879	1,000 (référence)		3465	1,000 (référence)	
5	84	0,885 (0,700-1,118)	0,310	164	0,926 (0,784-1,093)	0,360
6	216	0,918 (0,792-1,065)	0,260	436	1,009 (0,909-1,120)	0,870
Régime général						
1	151	1,107 (0,929-1,318)	0,260	--	--	--
2	1434	0,963 (0,890-1,042)	0,350	--	--	--
3	1559	0,967 (0,880-1,063)	0,490	--	--	--
4	1348	1,000 (référence)		--	--	--
5	76	0,924 (0,722-1,183)	0,530	--	--	--
6	169	1,022 (0,864-1,209)	0,800	--	--	--

^a Risques relatifs (RR) et rapport de mortalité (RM) et intervalles de confiance (IC) à 95% ; régression négative binomiale avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion surface agricole utilisée, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social.

7.4. Discussion

Cette étude, reposant sur l'ensemble de la population française métropolitaine entre 2012 et 2014, n'est pas en faveur d'une association entre l'importance de l'agriculture ou un type particulier de culture ou élevage et la MMN.

Concernant la ruralité, nos résultats sont cohérents avec la seule méta-analyse s'intéressant à la relation entre la ruralité et la MMN (123). Cette étude ne rapporte pas d'association statistiquement significative (5 études cas témoins, OR = 1,25 IC 95% [0,84-1,87]). Concernant les contextes agricoles utilisés comme proxy d'exposition aux pesticides, nous n'avons pas retrouvé d'association avec un type de culture ou d'élevage particuliers. La mortalité était plus élevée dans le cluster 1, mais sans qu'un type précis d'agriculture explique ce résultat ; de plus, il s'agit plutôt d'un cluster avec présence importante d'élevage plutôt que de cultures. Ces analyses sont difficilement comparables aux données de la littérature. En effet, si une méta-analyse récente rapporte un risque de MMN augmenté pour les personnes ayant été exposées aux pesticides (123), les études n'ont pas distingué l'exposition professionnelle et non-professionnelle. De plus, une revue des méta-analyses portant sur la MMN présente des arguments suggérant l'existence d'un possible biais de publication, et ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence (148).

A notre connaissance notre étude est la première étude évaluant la relation entre les caractéristiques agricoles et la MMN en population générale. Les principales forces de notre étude sont sa grande taille et son caractère national, ainsi que les résultats cohérents reposant sur l'analyse de deux indicateurs distincts (incidence et mortalité).

La principale limite de ces analyses est le nombre de cas par canton. Il est possible que nous ayons manqué de puissance pour identifier des associations faibles, notamment dans les analyses à partir du SNIIRAM qui reposaient sur moins de sujets que les analyses à partir de la mortalité. Ces analyses seront donc à répliquer avec des données plus récentes et des données archivées permettant d'augmenter le nombre de cas incidents de MMN. On peut également souligner le manque d'informations sur des facteurs de confusion dans le SNIIRAM, comme par exemple l'exposition au plomb. Nous ne disposons pas non plus de données détaillées sur l'exposition aux pesticides et nous ne pouvons donc pas exclure que certains pesticides spécifiques pourraient être associés à la MMN ; cela pourra être testé dans des études futures, mais la faible incidence MMN et la complexité de l'évaluation de l'exposition représentent des défis majeurs.

En conclusion, la fréquence de la MMN (incidence et mortalité) ne semble pas liée à l'importance de l'agriculture ou aux caractéristiques agricoles des cantons. Cette observation suggère que l'exposition non-professionnelle aux pesticides ne joue pas un rôle majeur dans la survenue de la MMN. Ce résultat doit être confirmé par des études ultérieures avec un nombre de cas plus élevé.

8. SYNTHÈSE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION

8.1. Synthèse des principaux résultats

Maladie de Parkinson

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons étudié la relation entre le métier d'agriculteur – évalué par l'appartenance à la MSA qui est l'organisme responsable du remboursement des prestations de soins du monde agricole – et la fréquence de la MP en France métropolitaine. Cette analyse retrouve une augmentation de la fréquence de la MP de l'ordre de 13% parmi les affiliés à la MSA par rapport aux autres régimes d'assurance maladie. L'augmentation de la fréquence de la MP est uniquement observée chez les exploitants agricoles mais pas chez les salariés ; cette différence est probablement liée au fait que les salariés représentent un groupe hétérogène, comprenant des ouvriers agricoles et d'autres salariées moins susceptibles d'être exposés aux pesticides. De plus, en France, les exploitants agricoles sont traditionnellement plus impliqués dans la pulvérisation de pesticides que les salariés (42). Nous avons également observé que la relation entre l'appartenance au régime agricole et la MP dépend de l'âge : le statut agricole n'est pas été associé à la MP chez les patients ayant développé la maladie avant 70 ans ou après 85 ans. Une composante génétique plus forte pour les formes de MP débutant à un âge plus jeune pourrait peut-être expliquer cette tendance (15, 30). Pour les âges les plus avancés, des erreurs de classement sur le diagnostic et une sous-détection des cas de MP pourraient jouer un rôle, surtout si ces phénomènes étaient plus fréquents chez les agriculteurs. A partir des données disponibles, on ne peut attribuer l'association observée entre l'appartenance au régime agricole et la MP uniquement à l'exposition professionnelle aux pesticides, d'autres facteurs liés au métier ou à l'environnement agricole pouvant aussi être impliqués. Nous avons réalisé un ajustement externe sur le tabagisme car il est moins important dans le monde agricole ; les associations observées avaient tendance à diminuer un peu mais restaient significatives.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à la relation de la ruralité, définie à partir de la proportion de la surface agricole, et des caractéristiques agricoles avec l'incidence de la MP. Celle-ci augmente avec la proportion de terres consacrées à l'agriculture au sein des cantons. Parmi 18 types de cultures et élevages décrivant l'ensemble du monde agricole, les cantons caractérisés par des proportions élevées de certains types de cultures sont spécifiquement associés à une fréquence augmentée de la MP. L'association la plus forte et robuste a été obtenue pour la viticulture. Elle était présente aussi bien chez les hommes que chez les femmes, mais elle était plus marquée chez les personnes ayant développé la MP à un

âge plus avancé. Ces résultats ont été obtenus après prise en compte de caractéristiques des cantons telles que la densité de neurologues, l'indice de défavorisation, le tabagisme ou l'exposition aux UV-B et ont été confirmés dans des analyses limitées aux affiliés du Régime général, c'est-à-dire après exclusion des agriculteurs. L'association observée avec la viticulture pourrait s'expliquer par une utilisation importante de pesticides dans cette activité agricole à l'origine d'expositions environnementales pour les personnes résidant dans les régions fortement viticoles. Nous ne pouvons pas exclure que des facteurs autres que l'exposition aux pesticides et présents également dans ces zones viticoles expliquent la relation observée ; toutefois, les associations étaient présentes pour différents vignobles ayant des caractéristiques différentes. Si cette association était confirmée, la part des patients parkinsoniens pour lesquels l'exposition aux pesticides pourrait être impliquée serait plus importante que si seule l'exposition professionnelle jouait un rôle.

Maladie du motoneurone

Ce travail de thèse s'est également intéressé à une autre maladie neurodégénérative qui a été moins souvent étudiée en relation avec l'agriculture. Nous avons démontré la possibilité d'utiliser les données du SNIIRAM pour identifier les patients atteints de MMN et permettre de décrire et suivre l'incidence de cette pathologie au niveau national. Pour disposer d'une méthode d'identification fiable permettant d'obtenir des estimations d'incidence proches des études antérieures, le croisement de différences sources de données (médicament, hospitalisation et affection longue durée) a été nécessaire. De plus, afin d'éviter les faux positifs, la gravité de la maladie et la nécessité d'un recours régulier au système de santé ont été prises en compte en utilisant comme condition la présence d'au moins deux prestations médicales sur une période de six mois. Ce travail a également démontré que l'utilisation des données d'ALD seules n'était pas suffisante pour cette pathologie. Ces enseignements sont cohérents avec d'autres travaux qui montrent que des résultats peu fiables sont obtenus lorsque les données médicamenteuses ne sont pas utilisées, les données d'ALD seules sont prises en compte et le nombre d'hospitalisation n'est pas considéré (200).

L'utilisation de cet algorithme a permis une estimation nationale de l'incidence de la MMN en France entre 2012 et 2014 avec environ 2 100 cas par an soit une incidence de 3,32 pour 100 000 personnes-années. Il s'agit des premières estimations France entière qui correspondent à la plus grande étude d'incidence portant sur la MMN à ce jour. L'incidence

augmentait avec l'âge jusqu'à 80 ans puis diminuait ensuite. Elle était 1,5 fois plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures. L'analyse spatiale – incluant entre 12 et 255 cas par département – n'a pas révélé de différences notables entre les départements, même après ajustement sur la densité de neurologues.

Nos analyses parmi les affiliés à la MSA suggèrent que l'incidence de la MMN pourrait être un peu plus élevée parmi les exploitants agricoles par rapport aux affiliés aux autres régimes. Nous n'avons pas retrouvé d'arguments en faveur d'une augmentation de l'incidence ou de la mortalité par MMN en fonction de la ruralité ou des caractéristiques agricoles en population générale ou parmi les affiliés au Régime général ; il n'est pas possible toutefois d'exclure une association moins forte que pour la MP qui n'aurait pas été détectée en raison d'effectifs moins importants.

Nous avons au cours de ce travail constaté la difficulté à étudier la MMN, même à partir de bases de données nationales, en raison de sa faible incidence et des effectifs faibles dans certains sous-groupes.

8.2. Perspectives

L'association entre la MP, l'agriculture et l'importance de certaines cultures, en particulier la viticulture, pourrait conduire à mener d'autres études spécifiques parmi les habitants de ces régions ou parmi les affiliés à la MSA. Ces données pourraient également être analysées en utilisant des matrices « cultures-exposition » en cours de développement par la Direction santé-travail de Santé publique France (programme Matphyto). 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. Même si ces analyses sont complexes compte tenu des co-expositions fréquentes, elles pourraient aider à identifier des substances chimiques particulières associées avec le risque augmenté de MP. Grâce à l'aspect rétrospectif des données issues des matrices cultures-expositions, les données d'exposition aux pesticides pourront également être analysées en tenant compte des variations temporelles de l'exposition (219), en modélisant de manière plus complexe les profils d'exposition (220) et en examinant l'effet combiné de plusieurs expositions (221).

Quant à la MMN, l'algorithme que nous avons développé pourra être utilisé dans le cadre de la surveillance épidémiologique de cette pathologie. Bien que les certificats de décès ont été proposés comme une approche possible (112, 192), le SNIIRAM comprend des informations qui ne sont pas disponibles à travers le CépiDc et permettrait donc des analyses plus détaillées, telles que l'étude du pronostic et du parcours de soins et des études pharmaco-épidémiologiques. L'analyse spatiale n'a pas révélé de différences notables entre départements, même après ajustement sur la densité de neurologues. Cependant, les départements représentent de grandes unités géographiques et des analyses basées sur de plus petites unités spatiales (comme le canton) pourraient représenter une meilleure approche afin d'étudier la distribution spatiale de la maladie. Ainsi, l'approche présentée dans ce travail de thèse pourrait être répétée afin d'effectuer des analyses sur des tendances spatio-temporelles et des facteurs étiologiques. Compte tenu du caractère anonyme des bases de données que nous avons utilisées, la principale limite de notre algorithme est l'absence de validation individuelle du diagnostic. Même si nos estimations sont cohérentes avec trois sources de données externes, une validation individuelle des données par appariement du registre du Limousin afin d'étudier les performances de l'algorithme pourra être envisagée à l'avenir.

Afin de confirmer l'absence de relation entre la ruralité ou les caractéristiques agricoles et la fréquence de la MMN en population générale ou parmi les affiliés au Régime général, nous avons pour objectif de répéter les analyses après avoir étendu la période d'étude lorsque les données seront disponibles. Par ailleurs, nos résultats parmi les affiliés à la MSA justifient de poursuivre des études parmi la population agricole.

8.3. Conclusion

Ce travail de thèse confirme l'intérêt d'utiliser des approches multiples pour l'étude de maladies rares telles que la MP ou la MMN, de même que l'utilité de bases de données existantes comme celles de l'assurance maladie ou du recensement agricole. Il souligne également les difficultés pour étudier le rôle de l'exposition aux pesticides dans la survenue de maladies rares survenant chez le sujet âgé en l'absence de registres ou de cohortes de très grande taille. Il apporte enfin des informations épidémiologiques sur la MP et la MMN au sein de la population française et sur l'impact des expositions liées à l'agriculture qui pourrait aussi concerner les riverains des exploitations agricoles et pas seulement les agriculteurs.

REFERENCES

1. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med*. 2010;16(6):653-61.
2. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*. 2010;67(7):798-801.
3. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):57-64.
4. de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL, et al. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2011;69(5):803-10.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
7. Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. *Brain Pathol*. 2013;23(1):28-33.
8. Solayman M, Islam MA, Alam F, Khalil MI, Kamal MA, Gan SH. Natural Products Combating Against Neurodegeneration: Parkinson's Disease. *Curr Drug Metab*. 2016. DOI: 10.2174/1389200217666160709204826.
9. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):14-26.
10. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-90.
11. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-90.
12. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(1):25-31.
13. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):905-6.
14. 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(4):637-9.

15. Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;87(9):952-7.
16. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, 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):10-5.
17. 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(12):2150-6.
18. Schoenberg BS, Osuntokun BO, Adeuja AO, Bademosi O, Nottidge V, Anderson DW, et al. 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(4):645-6.
19. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol*. 2009;19(6):281-93.
20. Zhang ZX, Anderson DW, Huang JB, Li H, Hong X, Wei J, et al. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders in the elderly population of greater Beijing, China. *Mov Disord*. 2003;18(7):764-72.
21. 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(5):706-15.
22. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):981-9.
23. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology*. 1999;52(2):302-8.
24. Darweesh SK, Koudstaal PJ, Stricker BH, Hofman A, Ikram MA. Trends in the Incidence of Parkinson Disease in the General Population: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183(11):1018-26.
25. 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.
26. Thacker EL, Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord*. 2008;23(8):1174-83.
27. Verstraeten A, Theuns J, Van Broeckhoven C. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era. *Trends Genet*. 2015;31(3):140-9.

28. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014;46(9):989-93.
29. Escott-Price V, International Parkinson's Disease Genomics C, Nalls MA, Morris HR, Lubbe S, Brice A, et al. Polygenic risk of Parkinson disease is correlated with disease age at onset. *Ann Neurol.* 2015;77(4):582-91.
30. Nalls MA, Escott-Price V, Williams NM, Lubbe S, Keller MF, Morris HR, et al. Genetic risk and age in Parkinson's disease: Continuum not stratum. *Mov Disord.* 2015;30(6):850-4.
31. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901.
32. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(22):2035-41.
33. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dubroca B, Chrysostome V, et al. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology.* 2003;22(5):305-10.
34. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology.* 1992;42(7):1328-35.
35. 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(5):410-20.
36. Vlajinac HD, Sipetic SB, Maksimovic JM, Marinkovic JM, Dzoljic ED, Ratkov IS, et al. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia. *Int J Neurosci.* 2010;120(5):361-7.
37. Tuchsén F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health.* 2000;26(4):359-62.
38. 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(3):349-55.
39. Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie JL, Benatru I, et al. Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France. *Environ Health Perspect.* 2015;123(11):1123-9.
40. Moisan F, Spinosi J, Dupupet JL, Delabre L, Mazurie JL, Goldberg M, et al. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Mov Disord.* 2011;26(2):271-9.

41. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219(4587):979-80.
42. Inserm. Pesticides : Effets sur la santé - Une expertise collective de l'Inserm: EDP sciences; 2013.
43. GA Wells BS, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [12/26/2016]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
44. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;60(2):197-203.
45. 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;17(9):677-82.
46. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(4):364-74.
47. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1787-92.
48. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int*. 2012;46:30-43.
49. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect*. 2012;120(3):340-7.
50. Zayed J, Ducic S, Campanella G, Panisset JC, Andre P, Masson H, et al. [Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease]. *Can J Neurol Sci*. 1990;17(3):286-91.
51. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT, Jr., Scott KC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occupational and environmental medicine*. 2001;58(9):582-9.
52. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Jr., Mandel JS. Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151841.

53. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1106-13.
54. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2009;66(4):494-504.
55. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2011;119(6):866-72.
56. van der Mark M, Vermeulen R, Nijssen PC, Mulleners WM, Sas AM, van Laar T, et al. Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands. *Occupational and environmental medicine.* 2014;71(11):757-64.
57. Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, Lorient MA, Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(6):739-45.
58. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC neurology.* 2008;8:6.
59. 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(1):69-75.
60. Rugbjerg K, Harris MA, Shen H, Marion SA, Tsui JK, Teschke K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease--a population-based case-control study evaluating the potential for recall bias. *Scand J Work Environ Health.* 2011;37(5):427-36.
61. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology.* 1996;46(5):1275-84.
62. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyttinen J, Reunanen A, Laden F, et al. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74(13):1055-61.
63. 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(1):91-5.
64. 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(8):919-26.
65. 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(7):547-55.

66. Narayan S, Liew Z, Paul K, Lee PC, Sinsheimer JS, Bronstein JM, et al. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol.* 2013;42(5):1476-85.
67. Petersen MS, Halling J, Bech S, Wermuth L, Weihe P, Nielsen F, et al. Impact of dietary exposure to food contaminants on the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology.* 2008;29(4):584-90.
68. Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(9):613-9.
69. 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(12):1912-8.
70. Li Y, Sun Y, Yang J, Wu Y, Yu J, Li B. Age-dependent dopaminergic dysfunction following fetal exposure to atrazine in SD rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37(3):1275-82.
71. Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, de Lourdes Bastos M, Tsatsakis AM, Duarte JA, Carvalho F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-a mechanistic approach. *Toxicol Lett.* 2014;230(2):85-103.
72. Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(6):322-9.
73. 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(1):149-62.
74. Bove J, Zhou C, Jackson-Lewis V, Taylor J, Chu Y, Rideout HJ, et al. Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling. *Ann Neurol.* 2006;60(2):260-4.
75. Kordower JH, Kanaan NM, Chu Y, Suresh Babu R, Stansell J, 3rd, Terpstra BT, et al. Failure of proteasome inhibitor administration to provide a model of Parkinson's disease in rats and monkeys. *Ann Neurol.* 2006;60(2):264-8.
76. Caldwell KA, Tucci ML, Armagost J, Hodges TW, Chen J, Memon SB, et al. Investigating bacterial sources of toxicity as an environmental contributor to dopaminergic neurodegeneration. *PLoS One.* 2009;4(10):e7227.
77. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;52(3):276-84.
78. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64(7):990-7.
79. Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74(11):878-84.

80. Galanaud JP, Elbaz A, Clavel J, Vidal JS, Correze JR, Alperovitch A, et al. Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord.* 2005;20(2):181-9.
81. Alves G, Kurz M, Lie SA, Larsen JP. Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression. *Mov Disord.* 2004;19(9):1087-92.
82. 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(6):1041-51.
83. Ritz B, Rhodes SL. After half a century of research on smoking and PD, where do we go now? *Neurology.* 2010;74(11):870-1.
84. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, et al. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol.* 2003;60(1):91-6.
85. Tanner CM, Goldman SM, Aston DA, Ottman R, Ellenberg J, Mayeux R, et al. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology.* 2002;58(4):581-8.
86. Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, Pedersen NL. Risk and protective factors for Parkinson's disease: a study in Swedish twins. *Ann Neurol.* 2005;57(1):27-33.
87. Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology.* 2014;83(16):1396-402.
88. Arabia G, Grossardt BR, Colligan RC, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, et al. Novelty seeking and introversion do not predict the long-term risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(4):349-57.
89. Menza MA, Golbe LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43(3 Pt 1):505-8.
90. Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, Plorer S. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm Suppl.* 1983;19:215-24.
91. Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord.* 2006;21(8):1066-72.
92. Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, Ahlskog JE, Colligan RC, Geda YE, et al. Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(13):2105-13.
93. Mellick GD, Gartner CE, Silburn PA, Battistutta D. Passive smoking and Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(1):179-80.

94. Searles Nielsen S, Gallagher LG, Lundin JI, Longstreth WT, Jr., Smith-Weller T, Franklin GM, et al. Environmental tobacco smoke and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(2):293-6.
95. Nielsen SS, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2013;74(3):472-7.
96. Quik M, Perez XA, Bordia T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(8):947-57.
97. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature.* 1996;379(6567):733-6.
98. Ross GW, Petrovitch H. Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drugs & aging.* 2001;18(11):797-806.
99. Hong DP, Fink AL, Uversky VN. Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochimica et biophysica acta.* 2009;1794(2):282-90.
100. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JP. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;23:1-9.
101. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(1):6-11.
102. McDermott CJ, Shaw PJ. Diagnosis and management of motor neurone disease. *BMJ.* 2008;336(7645):658-62.
103. Morris J. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases: An Overview. *Neurodiagn J.* 2015;55(3):180-94.
104. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chio A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1182-94.
105. Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux PM. Epidemiology, clinical spectrum of ALS and differential diagnoses. *Presse Med.* 2014;43(5):538-48.
106. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124 Suppl:96-107.

107. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(5):293-9.
108. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):37-45.
109. Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernan MA. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2009;16(6):745-51.
110. Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, Gray R, Blunt AH, Butt D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J Neurol*. 2006;253(12):1642-3.
111. Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe--the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol*. 2014;21(10):1292-300, e78-9.
112. Marin B, Couratier P, Preux PM, Logroscino G. Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? *Neuroepidemiology*. 2011;36(1):29-38.
113. Gordon PH, Artaud F, Aouba A, Laurent F, Meininger V, Elbaz A. Changing mortality for motor neuron disease in France (1968-2007): an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(9):729-37.
114. Fang F, Valdimarsdottir U, Bellocco R, Ronnevi LO, Sparen P, Fall K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol*. 2009;66(4):515-9.
115. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology*. 2000;55(9):1262-6.
116. Seals RM, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Age-period-cohort analysis of trends in amyotrophic lateral sclerosis in Denmark, 1970-2009. *Am J Epidemiol*. 2013;178(8):1265-71.
117. Sejvar JJ, Holman RC, Bresee JS, Kochanek KD, Schonberger LB. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979-2001. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):144-52.
118. Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(5):439-42.
119. Marin B, Boumediene F, Logroscino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2016. DOI: 10.1093/ije/dyw061.

120. Rechtman L, Jordan H, Wagner L, Horton DK, Kaye W. Racial and ethnic differences among amyotrophic lateral sclerosis cases in the United States. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(1-2):65-71.
121. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology.* 2007;68(13):1002-7.
122. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology.* 2016.
123. Kang H, Cha ES, Choi GJ, Lee WJ. Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: a systematic review. *J Korean Med Sci.* 2014;29(12):1610-7.
124. Chio A, Meineri P, Tribolo A, Schiffer D. Risk factors in motor neuron disease: a case-control study. *Neuroepidemiology.* 1991;10(4):174-84.
125. Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain JG, Seville V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol.* 2010;257(5):792-8.
126. Granieri E, Carreras M, Tola R, Paolino E, Tralli G, Eleopra R, et al. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology.* 1988;38(10):1604-8.
127. Kalfakis N, Vassilopoulos D, Voumvourakis C, Ndjeveleka M, Papageorgiou C. Amyotrophic lateral sclerosis in southern Greece: an epidemiologic study. *Neuroepidemiology.* 1991;10(4):170-3.
128. Fang F, Quinlan P, Ye W, Barber MK, Umbach DM, Sandler DP, et al. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect.* 2009;117(9):1387-92.
129. Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG, et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med.* 2005;48(1):63-77.
130. Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol.* 2005;162(12):1146-52.
131. Rosati G, Pinna L, Granieri E, Aiello I, Tola R, Agnetti V, et al. Studies on epidemiological, clinical, and etiological aspects of ALS disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta neurologica Scandinavica.* 1977;55(3):231-44.
132. Holloway SM, Mitchell JD. Motor neurone disease in the Lothian Region of Scotland 1961-81. *J Epidemiol Community Health.* 1986;40(4):344-50.
133. Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, Pickle LW, Byar DP, Mason TJ. Geographic distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factors. *Neurology.* 1983;33(7):911-5.

134. Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, Pietrini V, Vinceti M. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(3):284-7.
135. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(11):1200-6.
136. Das K, Nag C, Ghosh M. Familial, environmental, and occupational risk factors in development of amyotrophic lateral sclerosis. *N Am J Med Sci*. 2012;4(8):350-5.
137. Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 1986;123(5):790-9.
138. Gunnarsson LG, Bodin L, Soderfeldt B, Axelson O. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med*. 1992;49(11):791-8.
139. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Heiman-Patterson T, Lacomis D, Rana S, et al. Environmental and occupational risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *Neurodegener Dis*. 2014;14(1):31-8.
140. McGuire V, Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(12):1076-88.
141. Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology*. 2006;27(3):130-5.
142. Pamphlett R. Exposure to environmental toxins and the risk of sporadic motor neuron disease: an expanded Australian case-control study. *Eur J Neurol*. 2012;19(10):1343-8.
143. Savettieri G, Salemi G, Arcara A, Cassata M, Castiglione MG, Fierro B. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 1991;10(5-6):242-5.
144. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occupational and environmental medicine*. 2001;58(1):24-30.
145. Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MC, et al. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*. 2012;33(3):457-62.
146. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):558-61.

147. Su FC, Goutman SA, Chernyak S, Mukherjee B, Callaghan BC, Batterman S, et al. Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2016;73(7):803-11.
148. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E. Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Umbrella Review and Critical Assessment of Current Evidence from Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):96-105.
149. Banerjee BD, Seth V, Ahmed RS. Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health.* 2001;16(1):1-40.
150. Alonso A, Logroscino G, Hernan MA. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(11):1249-52.
151. Gibson SB, Abbott D, Farnham JM, Thai KK, McLean H, Figueroa KP, et al. Population-based risks for cancer in patients with ALS. *Neurology.* 2016;87(3):289-94.
152. Observatoire des résidus de pesticides (ORP) [26/08/2016]. Available from: <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=244>.
153. Aubertot J.N. JMB, A. Carpentier, J.J. Gril, L. Guichard, P. Lucas, S. Savary, I. Savini, M. Voltz (éditeurs). Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux. Rapport d'Expertise scientifique collective. INRA et Cemagref (France), 2005.
154. FAOSTAT. Pesticides Use in France 2014 [cited 2017]. Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture]. Available from: <http://www.fao.org/faostat/en/#data>.
155. Ministères chargés de l'environnement de la santé du travail de la consommation et de la recherche. Plan Ecophyto 2018 de reduction des usages de pesticides 2008-2018. 10 septembre 2008.
156. Anses. Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture - Volume n°1 : Volume central - Rapport d'expertise collective. 2016.
157. Efsa. Plus de 97 % des aliments contiennent des résidus de pesticides dans les limites légales 2013 [updated 201512/12/2016]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/150312>.
158. Ministère de l'environnement de l'énergie et de la mer. Contamination globale des cours d'eau par les pesticides 2013. Available from: <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/246/211/contamination-globale-cours-deau-pesticides.html>.
159. ORP. Contamination de l'air par les pesticides : nouvelle composante de la pollution de l'air - BILAN DES MESURES RÉALISÉES PAR LES AASQA. Available from: http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/735640767039620352890835767325/LCSQA_nouvelle_comp osante_pollution_air_2006.pdf.

160. Ministère de l'environnement de l'énergie et de la mer. Les pesticides dans l'atmosphère [updated 20/03/2015]. Available from: <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/227/1101/pesticides-latmosphere.html>.
161. 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(5):549-53.
162. 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(3):290-302.
163. Ward MH, Lubin J, Giglierano J, Colt JS, Wolter C, Bekiroglu N, et al. Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. *Environ Health Perspect.* 2006;114(6):893-7.
164. Florence Coignard CL. Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles. DSE-InVS; 2006.
165. 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(12):1227-32.
166. Blair A, Tarone R, Sandler D, Lynch CF, Rowland A, Wintersteen W, et al. Reliability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. *Epidemiology.* 2002;13(1):94-9.
167. 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(5):287-95.
168. Arbuckle TE, Burnett R, Cole D, Teschke K, Dosemeci M, Bancej C, et al. Predictors of herbicide exposure in farm applicators. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002;75(6):406-14.
169. Butault J.P. DCA, Gary C., Guichard L., Jacquet F., Meynard J.M., Nicot P., Pitrat M., Reau R., Sauphanor B., Savini I., Volay T. Ecophyto R&D. Quelles voies pour réduire l'usage des pesticides ? Synthèse du rapport d'étude. 2010.
170. Ministère de l'agriculture. Recensements Agricoles par communes [12/07/2015]. Available from: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/recensements-agricoles-par-communes-cors/>.
171. CNAM. Le Sniiram est le système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie [updated Dossier mis à jour le 14 décembre 2015/22 juillet 2016]. Available from: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php>.
172. CNAM. Les différents régimes de l'Assurance Maladie [updated 16 juillet 2012- accès le 25/07/2016]. Available from: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance->

[maladie/missions-et-organisation/la-securite-sociale/les-differents-regimes-de-l-assurance-maladie.php](#).

173. Hill C, Doyon F. [Age in completed years versus age reached during the year]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53(2):205-8.
174. INSEE. Opération statistique : Recensement de la population [22/07/2016]. Available from: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=sources/ope-rp.htm>.
175. INSEE. Opération statistique : Estimations de population [22/07/2016]. Available from: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=sources/ope-adm-estimations-population.htm>.
176. GUERIN V. Les personnes inscrites au Rniam régime agricole janvier 2013. MSA - DIRECTION DES ETUDES, DES REPERTOIRES ET DES STATISTIQUES 2013.
177. Sécurité-Sociale. Les chiffres clés de la Sécurité sociale 2012 2012. Available from: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/2013_chiffres_cles.pdf.
178. MSA. Les grands rendez-vous de l'année - rapport d'activité 2012 2012. Available from: <http://www.msagrandsud.fr/lfr/documents/11566/48464/Rapport+d'activit%C3%A9%20MSA+2012.pdf>.
179. Moisan F, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, et al. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):354-63.
180. 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(4):386-91.
181. Ministère de l'Agriculture. A PROPOS DES RECENSEMENTS AGRICOLES ET ENQUÊTES STRUCTURES DES EXPLOITATIONS [22/07/2016]. Available from: <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/structure-des-exploitations-964/a-propos-des-recensements/>.
182. Chen H, Burton EA, Ross GW, Huang X, Savica R, Abbott RD, et al. Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11-12):1245-52.
183. Lo Siou G, Yasui Y, Csizmadi I, McGregor SE, Robson PJ. Exploring statistical approaches to diminish subjectivity of cluster analysis to derive dietary patterns: The Tomorrow Project. *Am J Epidemiol*. 2011;173(8):956-67.

184. INSEE. Définitions des concepts les plus souvent utilisés dans le système statistique public 2016 [updated 28/06/2016]. Available from: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/liste-definitions.htm>.
185. Santé-publique-France. Définition des Baromètres santé - accès le 22/07/2016 [22/07/2016]. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/index.asp>.
186. Inpes. LE TABAGISME EN FRANCE : NIVEAUX ET TENDANCES EN POPULATION GÉNÉRALE (12-75 ANS) - Baromètre santé 2005 - Attitudes et comportements de santé. Marie-Frédérique Cormand ed. 574 pages p.
187. Romain Guignard FB, Jean-Baptiste Richard, Patrick Peretti-Watel. Le tabagisme en France - Analyse de l'enquête Baromètre santé 2010.
188. 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(4):335-40.
189. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hemon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;9:33.
190. Conseil de l'Ordre des médecins en France - Atlas national. Available from: <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1476>.
191. Besag J YJ, Mollié A. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. *Ann Inst Math Stat* 43:1-20. 1991.
192. Kioumourtzoglou MA, Seals RM, Himmelslev L, Gredal O, Hansen J, Weiskopf MG. Comparison of diagnoses of amyotrophic lateral sclerosis by use of death certificates and hospital discharge data in the Danish population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(3-4):224-9.
193. Filière de Santé Maladies Rares - Les centres SLA [18/10/2016]. Available from: http://portail-sla.fr/index.php?option=com_flexicontent&view=category&cid=9&Itemid=267.
194. Richardson S, Thomson A, Best N, Elliott P. Interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies. *Environ Health Perspect*. 2004;112(9):1016-25.
195. Rey G. [Death certificate data in France: Production process and main types of analyses]. *Rev Med Interne*. 2016;37(10):685-93.
196. Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J, Mellemkjoer L, Olsen JH. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull*. 1999;46(3):263-8.

197. Ajdacic-Gross V, Schmid M, Tschopp A, Gutzwiller F. Birth cohort effects in neurological diseases: amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):56-63.
198. Noonan CW, White MC, Thurman D, Wong LY. Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969-1998. *Neurology*. 2005;64(7):1215-21.
199. Lannuzel A, Mecharles S, Tressieres B, Demoly A, Alhendi R, Hedreville-Tablon MA, et al. Clinical varieties and epidemiological aspects of amyotrophic lateral sclerosis in the Caribbean island of Guadeloupe: A new focus of ALS associated with Parkinsonism. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(3-4):216-23.
200. Vasta R, Boumediene F, Couratier P, Nicol M, Nicoletti A, Preux PM, et al. Validity of medico-administrative data related to amyotrophic lateral sclerosis in France: A population-based study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(1-2):24-31.
201. Anses. Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture - Volume n°2 : Analyse de la littérature pour les situations françaises - Rapport d'expertise collective. 2016.
202. Lauzeille D MJ, Ferrand M. Consommation de tabac par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité – Outil méthodologique pour l'épidémiologie. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire. novembre 2009:208 pages.
203. Greenland S LT. Bias analysis. *Modern Epidemiology*. 3rd ed2008. p. 345-80.
204. Elbaz A, Moisan F. The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(4):319-21.
205. Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, Bouchart V, Blanc-Lapierre A, Bouvier G, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(6):593-600.
206. James KA, Hall DA. Groundwater pesticide levels and the association with Parkinson disease. *Int J Toxicol*. 2015;34(3):266-73.
207. Kravietz A, Kab S, Wald L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, et al. Association of UV radiation with Parkinson disease incidence: A nationwide French ecologic study. *Environ Res*. 2016;154:50-6.
208. SoDa. SoDa Online documents and references [30/01/2017]. Available from: <http://www.soda-pro.com/>.
209. Wald L. Elements on the computation of UV maps in the Eurosun database 2012 [30/01/2017]. Available from: <https://hal-mines-paristech.archives-ouvertes.fr/hal-00788420>.

210. Z. Qu BG, M. Lefevre, and L. Wald. Improving HelioClim-3 estimates of surface solar irradiance using the McClear clear-sky model and recent advances in atmosphere composition. *Atmos Meas Tech Discuss.* 2014; 7, 3927-3933.
211. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med.* 2000;247(2):260-8.
212. Storey JD. The positive false discovery rate: a Bayesian interpretation and the q-value. *Ann Statist* 2003;31(6):2013-35.
213. Yoav Benjamini YH. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 57, No. 1: 289-300.
214. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *Bmj.* 2003;326(7382):219.
215. Blangiardo M, Cameletti M, Baio G, Rue H. Spatial and spatio-temporal models with R-INLA. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2013;4:33-49.
216. Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Marina LS, Basterrechea M, Lertxundi A, et al. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere.* 2011;82(1):114-20.
217. Nadine Fréry AS, Robert Garnier, Abdelkrim Zeghnoun, Grégoire Falq. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement 2013.
218. OECD. Organisation for Economic Co-operation and Development. Agri-environmental indicators [26/02/2016]. Available from: <http://www.oecd.org/tad/sustainable-agriculture/agri-environmentalindicators.htm>.
219. 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(7-8):839-50.
220. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol.* 2002;156(9):813-23.
221. Papatthomas 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(1):84-91.

ANNEXES

