



HAL
open science

Atrophie multi-systématisée et exposition professionnelle aux pesticides : vers une reconnaissance en maladie professionnelle

Floriane Weill

► **To cite this version:**

Floriane Weill. Atrophie multi-systématisée et exposition professionnelle aux pesticides : vers une reconnaissance en maladie professionnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02447458

HAL Id: dumas-02447458

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02447458>

Submitted on 21 Jan 2020

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.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE MEDECINE DU TRAVAIL

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 10 Octobre 2019 par :
Floriane WEILL
Née le 19/04/1989, à PARIS XIII

ATROPHIE MULTI-SYSTEMATISEE ET
EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PESTICIDES :
VERS UNE RECONNAISSANCE EN MALADIE
PROFESSIONNELLE

Etude au sein du Centre de Référence des Maladies Rares pour
l'Atrophie Multi Systématisée de Bordeaux et Toulouse

Directrice de Thèse : Docteur Camille CARLES

Jury :

Professeur Isabelle BALDI, Présidente
Docteur Yolande ESQUIROL, Rapporteur
Professeur Michel DRUET-CABANAC, Membre du jury
Professeur Jean-Marc SOULAT, Membre du jury
Docteur Fabrice HERIN, Membre du jury
Docteur Catherine VERDUN-ESQUER, Membre du jury
Docteur Camille CARLES, Membre du jury

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Remerciements

A mon jury de thèse,

A Madame Isabelle Baldi, professeur en épidémiologie à l'Université de Bordeaux, chef du pôle Santé Travail et Environnement et responsable du DES de Médecine du Travail au CHU de Bordeaux, qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse, et que je remercie grandement pour sa participation à l'élaboration de mon étude, pour son aide et son implication tout au long de ce travail de thèse. Merci pour la qualité de notre formation et pour votre bienveillance tout au long de mon cursus.

A Madame Camille Carles, docteur en médecine du travail et en épidémiologie, MCU PH dans le service des consultations de pathologies professionnelles du CHU de Bordeaux. Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour tes conseils, pour ta participation, ton implication et ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

A Madame Catherine Verdun-Esquer, docteur en médecine du travail et pathologies professionnelles, PH et chef de service des consultations de pathologies professionnelles du CHU de Bordeaux. Merci de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir suivi et soutenu tout au long de mon parcours d'interne. Merci pour votre sens de la pédagogie, pour le partage de vos connaissances et votre implication dans l'apprentissage de notre belle spécialité.

A Madame Yolande Esquirol, docteur en médecine du travail et pathologies professionnelles, MCU PH du service des consultations de pathologies professionnelles et environnementales du CHU de Toulouse. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre implication dans notre formation de médecin du travail. Merci de m'avoir reçu dans votre service afin de pouvoir mener à bien ce travail.

A Monsieur Michel Druet-Cabanac, professeur en médecine du travail et pathologies professionnelles, PUPH et chef de service de Santé au Travail du CHU de Limoges. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour votre implication dans notre formation de médecin du travail.

A Monsieur Jean-Marc Soulat, professeur en médecine du travail et pathologies professionnelles, PUPH et chef de service des consultations de pathologies professionnelles et environnementales du CHU de Toulouse. Merci de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur Fabrice Herin, docteur en médecine du travail et pathologies professionnelles, MCU PH du service des consultations de pathologies professionnelles et environnementales du CHU de Toulouse. Merci de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie Madame Alexandra Foubert-Samier, PH du service de neurologie, du centre expert Parkinson et du CRMR pour l'AMS du CHU de Bordeaux, pour m'avoir adressé ses patients, pour sa participation et son implication dans ce travail et plus largement dans le projet de reconnaissance de l'AMS comme maladie professionnelle en lien avec l'exposition aux pesticides.

Je remercie également l'ensemble des équipes des services de pathologies professionnelles et de neurologie du CHU de Toulouse, Madame Anne Pavy Le Traon, PU-PH du service de neurologie et du CRMR pour l'AMS du CHU de Toulouse, Madame Marie-José Lacan, infirmière coordinatrice du CRMR pour l'AMS du CHU de Toulouse et Madame Alexandra Sans, attachée de recherche clinique au centre d'investigations cliniques du CHU de Toulouse pour leur accueil, aide et participation au recueil des données utilisées dans mon étude.

Merci à Monsieur Julien Baron, statisticien au CHU de Bordeaux, pour sa disponibilité et son aide précieuse dans la réalisation des statistiques de ce travail de thèse.

A mes référents,

A Madame Capucine Le Marquand, médecin du travail du service de santé des Armées de l'AIA à Floirac ; Mesdames Oana Diaconu et Véronique Mousseau, médecins du travail au SIST du Libournais ; Monsieur Denis Ovidia et Madame Isabelle Daste, médecins du travail à la MSA de Gironde ; rencontrés au cours de mes trois stages de médecine du travail en service autonome et inter-entreprises, qui m'ont enseigné le métier de façon concrète et qui m'ont permis d'acquérir les connaissances théoriques et de terrain qui me seront nécessaires dans l'accomplissement de ce qui sera l'un des principaux rôles de ma vie.

Un enrichissement maximal tant sur le plan professionnel que personnel.

Aux équipes pluridisciplinaires de la CPP du CHU de Bordeaux, de l'AIA de Floirac, du SIST du Libournais et de la MSA Gironde, et tout particulièrement à Marie-Noëlle Dubrana, Anne-Laure Saingolet, Corinne Berland, Caroline Bouteiller, Malika Karoun, Laurence Perriau et Camille Sanchez ainsi qu'à tous ceux que je n'ai pas cités mais qui étaient là dans mon cursus, de près ou de loin, et avec qui j'ai eu la chance de pouvoir partager des moments forts et d'échanger sur de nombreux sujets.

A ma famille,

A mes parents pour qui mon amour est inconditionnel et sans faille.

Maman, Papa, ce travail je vous le dédie plus qu'à n'importe qui d'autre, vous qui m'avez toujours poussé à aller plus loin à tous les niveaux, à aller de l'avant lorsque des obstacles se sont présentés, et qui m'avez toujours écouté, conseillé et soutenu dans les bons moments comme dans les moins bons. Merci pour les « séances téléphone » du dimanche soir, merci pour votre générosité, votre disponibilité, pour ces nombreux moments de bonheurs et de partage passés, présents et à venir.

Merci pour votre amour, merci pour tout !

A mes sœurs chéries, Elodie, Amandine et Solène. À toutes ces merveilleuses années passées à vos côtés, à l'insouciance de notre enfance, à nos fous rires et nos chamailleries, au soutien mutuel, à la confiance réciproque, aux petites ou grosses confidences et à notre complicité malgré la distance, à ce qui nous attend à l'avenir. On est là les unes pour les autres, quoi qu'il arrive, pour toujours.

Mes grosses d'amour, je vous aime à la folie !!

A mes grands-parents, à qui je pense souvent et qui j'espère sont fiers de moi. Loin des yeux mais tout près du cœur.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour tous les bons moments partagés ensemble.

A mes ami(e)s,

Au Groupe, les vieux de la vieille, l'assemblage lycée-P1 : Adèle, Adrien, Alexandra, Cécile, Julia et Soline. 10 ans d'amitié, 10 ans à partager nos joies, nos peines et nos folies, 10 ans de fous rires, de complicité et de festivités, 10 ans à refaire le monde...pourvue que ça dure longtemps encore !

Aux Cristoliens, Aïda, Maéva, Cédric et Donatien, qui ont partagé mon externat, les innombrables sous colles et concours blancs, les WEI et soirées déjantées, ces quatre années d'internat depuis Lille et Paris, ce petit grain de folie et cette joie de vivre qui nous anime, et avec qui j'espère partager beaucoup d'autres choses encore.

A mes co-internes, ma promo Clémence, Marion, Manon, Audrey et Elodie. Quatre ans de partage, de conseils et de soutien, de soirées vin chaud sur le marché de Noël, de colocations studieuses (ou pas !!) à Limoges et Toulouse, de bons moments tout simplement. Pour sûr, on restera en contact, je vous souhaite le meilleur !

Ps : « on n'est pas des bras cassés, on a juste nos particularités ! »

Au p'tit Masse qui nous a lâchement abandonné au bout d'un an pour la psychiatrie. Clément, impossible de ne pas te citer tant tu nous as fait rire de par ton humour et tes péripéties en tout genre...un an à tes côtés, un an dont on a bien profité !

Un mot tout particulier à Clémence et Marion qui sont LA rencontre de ces quatre années d'internat. Deux femmes formidables, qui m'ont soutenu, conseillé, qui étaient là pour partager mes joies, mes peines et mes doutes, sur qui je peux compter quoi qu'il arrive, et en qui j'ai une confiance absolue. Deux Amies qui m'ont permis de m'aérer l'esprit, avec qui je peux rire et discuter de tout sur tout...mes poulettes, cet internat n'aurait pas été le même sans vous !

Une amitié jeune, une amitié enrichissante, une amitié vraie, une amitié durable sans aucun doute <3

Aux autres internes que j'ai eu la chance de côtoyer dans ce cursus, notamment Benoit, Olivier, Cynthia, Martine, Vincent, Thomas, Nicolas, Julie et Sarah ; et tout particulièrement à Nicolas Giraud, les 6 mois en pneumo auraient été très longs si tu n'avais pas été là.

A Jimmy,

Toi qui m'a suivi dans cette aventure, toi qui est à mes côtés et avec qui j'avance pas à pas depuis presque cinq ans déjà. Merci de m'avoir épaulé tout au long de ce cursus, merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, merci d'être là, merci d'être toi...l'avenir est à nous. Je t'aime.

Sommaire

Abréviations	10
Introduction	12

Partie I : Revue de la littérature médicale et scientifique

I. Atrophie Multi Systématisée (AMS)	14
1. Epidémiologie et généralités.....	14
1) Prévalence.....	14
2) Incidence.....	15
3) Age d'apparition de la maladie.....	15
4) Sexe ratio.....	15
5) Distribution des deux formes d'AMS.....	16
6) Progression et facteurs pronostics.....	16
7) Survie.....	17
2. Physiopathologie.....	17
1) Inclusions cytoplasmiques gliales (ICGs).....	17
2) Alpha-synucléine.....	18
3) Topographie des lésions.....	18
4) Pathogénèse.....	20
3. Etiopathogénie.....	21
4. Signes cliniques.....	22
1) Le syndrome Parkinsonien.....	22
2) Le syndrome cérébelleux.....	22
3) La dysautonomie.....	22
4) Autres signes cliniques.....	24
5. Diagnostic clinique.....	25
1) Les critères de Quinn.....	25
2) Première conférence de consensus.....	25
3) Deuxième conférence de consensus.....	25
6. Outils d'évaluation clinique.....	28
1) L'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).....	28
2) Le score Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS).....	28
3) Le questionnaire SCOPA-AUT (Scales for the Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic).....	29
4) L'échelle de vie de Schrag (QoL-AMS).....	29
5) Autres échelles quantitatives.....	29
7. Explorations paracliniques.....	30
1) Imagerie cérébrale.....	30
2) Exploration de la dysautonomie.....	34
3) Méthodes diagnostiques émergentes.....	35

8. Thérapeutiques actuelles.....	36
1) Prise en charge du syndrome parkinsonien.....	36
2) Prise en charge du syndrome cérébelleux.....	37
3) Prise en charge de la dysautonomie.....	37
4) prise en charge des autres symptômes.....	38
5) Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle.....	40
6) Prise en charge sociale.....	40
7) Prise en charge palliative.....	40
8) Nouvelles approches thérapeutiques.....	41
9. Principaux diagnostics différentiels.....	44
1) Les syndromes parkinsoniens.....	44
2) Les ataxies cérébelleuses.....	47
3) La dysautonomie primitive isolée.....	48
II. Pesticides.....	49
1. Généralités.....	49
1) Définitions.....	49
2) Règlementation.....	51
2. Utilisation en France.....	56
1) Contexte.....	56
2) Exposition.....	56
3. Méthodes et outils de mesure de l'exposition.....	61
1) Mesures directes de la contamination externe et interne.....	61
2) Approches indirectes pour mesurer l'exposition.....	63
4. Effets des pesticides sur la santé.....	65
1) Pathologies.....	65
2) Toxicologie neurologique.....	66
5. Actualités.....	68

Partie II : Etude au sein du centre de référence AMS de Bordeaux et Toulouse

I. Contexte et objectif.....	70
II. Matériel et méthodes.....	71
1. Revue de la littérature : AMS, maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides.....	71
1) Maladie de Parkinson et expositions professionnelles aux pesticides.....	72
2) AMS et expositions professionnelles aux pesticides.....	72
2. Analyse des dossiers de patients AMS des centres de consultation de pathologies professionnelles.....	73
1) Population.....	73
2) Recueil des données.....	74
3) Analyse des données.....	76

III. Résultats.....	79
1. Données de la littérature.....	79
1) Maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides.....	79
2) AMS et exposition professionnelle aux pesticides.....	92
2. Résultats de l'étude transversale.....	97
1) Analyse descriptive.....	97
2) Analyse comparatives.....	107
IV. Discussion.....	117
1. Résumé des principaux résultats.....	117
2. Forces de l'étude.....	118
1) Méthodes de recueil et d'expertise des données.....	118
2) Collaboration CPPs/CRMRs de Bordeaux et de Toulouse.....	118
3. Limites de l'étude.....	119
1) Limites liées à l'étude.....	119
2) Limites liées aux patients et à la maladie.....	120
4. Cohérence des résultats avec les données de la littérature : validité externe de l'étude.....	121
Conclusion et perspectives.....	123
Bibliographie.....	125
Annexes.....	131

Abréviations

AASQA : associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air
AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD : affection de longue durée
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMS : atrophie multisystématisée
AMS-C : AMS de forme cérébelleuse
AMS-P : AMS de forme parkinsonienne
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
AOPC : atrophie olivo-ponto-cérébelleuse
BHE : barrière hémato-encéphalique
CE : communauté européenne
CEE : communauté économique européenne
CHU : centre hospitalo-universitaire
CIRC : centre international de recherche sur le cancer
CLP : Classification, Labelling and Packaging
CMR : cancérogène mutagène reprotoxique
CPP : consultation de pathologies professionnelles
CRM : centre de référence des maladies rares
CRRMP : comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
DCB : dégénérescence cortico basale
DCL : démence à corps de lewy
DDT dichloro-diphényl-trichloro-éthane
DRO : dérivés réactifs de l'oxygène
DSN : dégénérescence striatonigrée
EAT : étude alimentaire totale
EFSA : Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire
EMG : électromyogramme
EPI : équipement de protection individuel
EPO : érythropoïétine
EXOPE : Evaluation de l'exposition de la population aux pesticides dans l'environnement
FAO : food and agriculture organisation
FC : fréquence cardiaque
HAS : haute autorité de santé
HO : hypotension orthostatique
ICGs : inclusions cytoplasmiques gliales
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
INERIS : institut national de l'environnement industriel et des risques
ING : inclusions nucléaires gliales
INRA : Institut national de recherche agronomique
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM : imagerie par résonance magnétique

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LCSQA : Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air
L-DOPA : lévodopa
MAO : monoamine oxydase
MIBG : méta-iodobenzyl-guanidine
MP : maladie de Parkinson
MPO : myéloperoxidase
MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MSA : mutualité sociale agricole
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
OAV : Office Alimentaire et Vétérinaire
OC : organochlorés
OCT : tomographie par cohérence optique
OMS : organisation mondiale de la santé
OQAI : Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
OR : odd ratio
PA : pression artérielle
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
PPC : pression positive continue
PQ : paraquat
PSP : paralysie supra-nucléaire progressive
SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SAU : surface agricole utile
SCOPA-AUT : Scales for the Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic
SNC : système nerveux central
SSD : syndrome de Shy Drager
TEMP : tomographie par émission monophotonique
TEP : tomographie par émission de positon
TEP-FDG : tomographie par émission de positon au 18F-fluorodésoxyglucose
UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS-MDS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Movement Disorder Society
VNI : ventilation non invasive

Introduction :

L'utilisation des pesticides fait polémique en France et dans le monde depuis de nombreuses années et quand bien même l'ère de l'agriculture biologique semble être en plein essor, la France, premier pays agricole Européen en terme de production, reste l'un des pays les plus consommateurs de ces produits pesticides et également l'un des pays où il s'en vend le plus. En 2016, les ventes s'élevaient à 73 milliers de tonnes de produits phytopharmaceutiques, 3 milliers de tonnes rien que pour le département de la Gironde.

Dans ce contexte, le secteur agricole se doit d'employer toujours plus de main d'œuvre, qu'il s'agisse de travailleurs réguliers, occasionnels ou saisonniers, et expose ainsi une population très nombreuse aux effets des pesticides. Ainsi, au 1^{er} janvier 2018, 1,1 million d'actifs étaient recensés au régime agricole dont 477 603 non-salariés agricoles et 658 441 salariés (1).

Des liens ont été établis entre exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de pathologies chroniques suite à la publication de nombreuses études épidémiologiques et scientifiques, nationales et internationales, ces dernières décennies. Certaines maladies en question bénéficient actuellement d'une présomption d'origine en étant reconnues et incluses aux Tableaux des Maladies Professionnelles du régime agricole, dispensant les victimes d'avoir à prouver ce lien d'ordre professionnel.

C'est le cas par exemple pour la maladie de Parkinson (MP), reconnue depuis 2012 au tableau N°58 du régime agricole.

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare appartenant à la famille des syndromes parkinsoniens dits atypiques ; extrêmement proche de la maladie de Parkinson tant sur le plan clinique que physiopathologique.

Cette similitude est telle que le nombre de cas d'AMS a probablement été largement sous-estimé par erreur diagnostique et confusion avec la Maladie de Parkinson.

Elle a été et fait toujours l'objet de nombreuses études épidémiologiques concernant un possible lien entre son développement et le fait d'avoir été exposé aux pesticides sur le plan professionnel, mais, contrairement à la maladie de Parkinson, ne fait pas partie actuellement des maladies inscrites aux tableaux des maladies professionnelles.

Pourtant, les données de la littérature montrent que la plupart des études ne font pas la différence entre la Maladie de Parkinson et ses formes atypiques dont l'AMS.

Dans ce contexte, il semblerait plus que légitime de classer l'AMS comme maladie professionnelle reconnue pour l'exposition aux pesticides ; un pas de plus dans la reconnaissance et la prise en charge des pathologies professionnelles des travailleurs du secteur agricole et une avancée supplémentaire dans la prise de conscience des effets néfastes de ces produits.

L'objectif de ce travail est d'apporter des éléments en faveur de cette reconnaissance en maladie professionnelle de l'AMS.

Il s'agirait, à terme, que l'AMS soit reconnue comme maladie professionnelle en lien avec l'exposition aux pesticides et soit incluse aux tableaux des maladies professionnelles du régime agricole, en extension du tableau N°58.

Pour ce faire, une revue de la littérature a été réalisée sur cette pathologie, reprenant épidémiologie, physiopathologie, étiopathogénie, diagnostics clinique et paraclinique ainsi que les thérapeutiques et les principaux diagnostics différentiels de la maladie et constitue la première partie de ce travail de thèse. Les pesticides ont été abordés dans un deuxième temps. La seconde partie a été consacrée à l'étude réalisée en collaboration avec les CRMR AMS de Bordeaux et Toulouse, reprenant un plan classique avec une introduction, l'énoncé des objectifs, une description du matériel et des méthodes employées pour la réaliser, les résultats retrouvés, une discussion appuyée sur les données de la littérature et une conclusion.

Partie I : Revue de la littérature médicale et scientifique

I. Atrophie Multi Systématisée (AMS)

Le terme d'AMS a été introduit par GRAHAM et OPPENHEIMER en 1969 pour regrouper un ensemble de maladies neurodégénératives aux caractéristiques cliniques et anatomopathologiques chevauchantes, comprenant : l'Atrophie Olivo-Ponto-Cérébelleuse (AOPC) décrite en 1900 par les neurologues français DEJERINE et THOMAS, le syndrome de Shy Drager (SSD) introduit en 1960 par les neurologues anglais SHY et DRAGER, et la dégénérescence striatonigree (DSN) décrite en 1961 par le neurologue français ADAMS (2).

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative sporadique rare appartenant à la famille des synucléinopathies et dont la présentation clinique résulte essentiellement d'une combinaison variable d'un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible, d'un syndrome cérébelleux et d'une dysautonomie, notamment cardio-vasculaire et vésico-sphinctérienne. Elle évolue de façon progressive avec un pronostic rapidement défavorable. Elle peut être de deux types : l'AMS de forme parkinsonienne (AMS-P), où le syndrome parkinsonien prédomine, et l'AMS de forme cérébelleuse (AMS-C), où le syndrome cérébelleux est au premier plan. Trois niveaux de certitude diagnostique (possible, probable et certaine) ont été définis ; la certitude n'étant obtenue qu'après examen anatomopathologique post-mortem des structures cérébrales. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire à l'amélioration clinique et de la qualité de vie de ces patients.

1. Epidémiologie et généralités

1) Prévalence

L'AMS est une maladie rare dont la prévalence, faible, est estimée entre 1,9 à 4,9 cas pour 100.000 habitants.

Dans la première étude épidémiologique descriptive ayant pris en compte les nouveaux critères diagnostiques de l'AMS de 1998 (3), la prévalence de la pathologie, évaluée sur 25 cas et ajustée sur l'âge, était de 1,9 pour 100.000 habitants dans le département français de la Gironde.

Une étude réalisée à Londres à partir de données informatiques recueillies chez 15 médecins généralistes a retrouvé une prévalence ajustée sur l'âge de 4,4 pour 100.000 habitants (4). D'autres estimations de la prévalence, conduites aux Îles Féroé et en Italie ont retrouvé une prévalence à 2,3 et 4,9 cas pour 100 000 habitants, respectivement (5).

Ces résultats, variables selon les études, sont en partie expliqués par la méthodologie choisie : critères cliniques retenus, méthode de recrutement, nombre de patients inclus, latence entre les premiers symptômes et le diagnostic, durées de suivi des populations qui, en raison de la rareté de la maladie et de son évolution sur le long terme, peuvent induire une sous-estimation de la prévalence si elles sont trop courtes.

Par ailleurs, les valeurs disparates selon les pays soulèvent l'hypothèse de facteurs génétiques et/ou environnementaux (5).

2) Incidence

L'incidence de la maladie est estimée à 0,6 cas pour 100 000 habitants par an (5).

Une incidence annuelle moyenne de 0,6 cas pour 100 000 habitants a été retrouvée aux Etats-Unis, au Minnesota, sur une période de 15 ans de 1976 à 1990 (5). Dans une étude prospective réalisée en Russie entre 2006 et 2008, l'incidence de l'AMS a été évaluée à 0,11 cas pour 100 000 habitants par an (1).

3) Age d'apparition de la maladie

L'AMS débute vers l'âge de 60 ans, avec un âge médian de début des symptômes allant de 55 à 65 ans selon les études (6).

Une étude cas-témoin française incluant 71 patients atteint d'AMS a retrouvé un âge médian de début de la maladie à 59,1 ans (6).

Une revue de la littérature de 203 cas d'AMS, dont 115 hommes et 88 femmes, extraits de 108 articles, a retrouvé un âge médian de début de la pathologie à 54,3 ans, avec des extrêmes allant de 33 à 78 ans (7).

4) Sexe ratio

L'AMS est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio estimé à 1,3 : 1 (5).

Une étude Française réalisée en 2004 sur la région Aquitaine, et incluant 50 cas d'AMS a retrouvé un sexe ratio de 1,2 : 1 (3). Il serait de 2 : 1 pour l'AMS-P et de 4 : 1 pour l'AMS-C.

5) Distribution des deux formes d'AMS

En 1998, la première Conférence de consensus sur les critères diagnostiques de la maladie définissait deux types d'AMS : l'AMS de forme parkinsonienne (ou AMS-P), où le syndrome parkinsonien prédomine, et l'AMS de forme cérébelleuse (ou AMS-C), où le syndrome cérébelleux est au premier plan.

L'AMS-P prédomine dans les pays occidentaux, représentant 66 à 82% des patients atteints d'AMS, tandis que l'AMS-C est davantage présente dans les pays asiatiques, représentant 67% des cas d'AMS (8).

En Europe, le groupe d'étude européen sur l'AMS, regroupant dix pays et 437 patients AMS recrutés entre 2001 et 2005, rapporte un taux de 68,2% de patients atteint d'AMS-P et de 31,8% de patients atteint d'AMS-C.

Une étude de cohorte prospective réalisée aux Etats-Unis et incluant 175 patients AMS a retrouvé 72% d'AMS-P et 28% d'AMS-C.

Au Japon, 2 études ont retrouvé des taux plus élevés d'AMS-C : la première comprenait 142 patients atteints d'AMS dont 83,8% d'AMS-C, la seconde 155 cas d'AMS dont 67,4% d'AMS-C (9).

La différence observée entre les populations caucasiennes et asiatiques est un élément évoquant la possibilité d'un facteur génétique prédisposant, ou de facteurs environnementaux dans le développement de la maladie.

6) Progression et facteurs pronostiques

L'atrophie multisystématisée se caractérise par une aggravation des symptômes moteurs et non moteurs sur une période moyenne de 10 ans, avec une progression plus rapide en début de maladie. Des dispositifs d'aide à la marche sont nécessaires pour environ 50% des patients dans les 3 ans suivant l'apparition des symptômes moteurs, 60% nécessitent un fauteuil roulant après 5 ans et le temps médian avant alitement est de 6 à 8 ans. Les causes les plus fréquentes de décès sont liées à la survenue de bronchopneumopathies, de sepsis à point de départ urinaire ou de mort subite, souvent nocturne, suite à une paralysie aiguë bilatérale des cordes vocales ou à un trouble aigu cardiorespiratoire (10).

Des facteurs ont été identifiés comme étant de mauvais pronostic dans l'évolution de l'AMS : ainsi, la forme parkinsonienne est de pronostic défavorable par rapport à la forme cérébelleuse (11).

De même, l'apparition d'un tableau clinique complet d'AMS, en moins de 3 ans après le début des symptômes, est rattachée à une forme de progression sévère, et à une survie diminuée. Le développement de troubles dysautonomiques sévères, notamment dans les deux premières années de la maladie, la présence d'un stridor et de dysphagie sont également facteurs de mauvais pronostic. Il en est de même pour un âge de début de la maladie au-delà de 60 ans (12) ; (13).

7) Survie

La survie médiane de l'AMS est plus faible que celle observée dans la maladie de Parkinson idiopathique : ainsi, une étude de cohorte prospective retrouve une survie médiane de 7,5 ans pour l'AMS et de 15 ans pour la maladie de Parkinson idiopathique (14).

Dans une revue de la littérature de 2017, la survie médiane de l'AMS, après début des symptômes, est estimée entre 8 et 9 ans selon les études, mais pourrait se prolonger au-delà de 15 ans (15).

Les taux de survie à 5 et 10 ans, sont respectivement de 83,5% et 39,9%. La forme cérébelleuse est associée à une meilleure survie à 10 ans que la forme parkinsonienne, soit 39% et 33% respectivement (5,14).

2. Physiopathologie

L'AMS appartient à la famille des synucléinopathies et associe une dégénérescence des structures olivo-ponto-cérébelleuses et de la voie nigrostriée avec d'abondantes inclusions gliales intracytoplasmiques d'alpha-synucléine.

Sur le plan histopathologique, la perte neuronale sélective, la dégénérescence axonale, l'accumulation d'alpha-synucléine principalement oligodendrogliale, la dégénérescence de la myéline et la formation de gliose astrocytaire constituent les principales caractéristiques décrites et associées à l'AMS (16).

1) Inclusions cytoplasmiques gliales (ICGs)

Bien que le terme d'AMS ait été introduit par GRAHAM et OPPENHEIMER en 1969 pour regrouper l'Atrophie Olivo-Ponto-Cérébelleuse (AOPC), le syndrome de Shy Drager (SSD) et la dégénérescence striatonigree (DSN), les preuves histologiques, biochimiques et immunologiques directes unifiant ces pathologies n'ont été mises en évidence qu'en 1989, lorsque Lantos et Papp ont décrit les ICGs, grâce à une coloration argentique en microscopie électronique, au sein des oligodendrocytes du système nerveux central (SNC) de 11 patients atteints de DSN, SSD ou AOPC. Ces inclusions étaient absentes chez les 284 témoins, rendant ainsi compte de leur spécificité pour l'AMS (17).

Il a été montré que le nombre d'ICGs augmente avec la durée de la maladie et qu'il existe une corrélation positive entre la densité d'ICGs et la neurodégénérescence, soulignant leur importance dans la pathogenèse de la maladie et suggérant que la perte neuronale observée serait probablement secondaire à une oligodendrogliopathie majeure (16,18,19).

2) Alpha-synucléine

Lors de leurs travaux en 1989, Papp et Lantos avaient distingué la présence de structures tubulaires à l'intérieur des ICGs, mais ce n'est qu'en 1998 que leur composition a été mise en évidence.

Des approches immunologiques, ultrastructurales et biochimiques ont démontré que ces filaments, de 15-30 nm de diamètre, sont composés d'agrégats de protéine d'alpha synucléine insoluble polymérisée (20,21).

L'alpha-synucléine est une protéine neuronale de 140 acides aminés, dont le gène correspondant, nommé SNCA, est situé sur le chromosome 4 chez l'Homme.

Elle peut être divisée en trois régions : la partie N-terminale, la région centrale appelée NAC ; hydrophobe et particulièrement encline à l'agrégation et la partie C-terminale. Elle est naturellement dépliée et sous forme soluble dans le cytoplasme, mais prend une conformation repliée après attachement aux membranes lipidiques. Elle intervient dans le trafic vésiculaire et dans le métabolisme de la dopamine.

Cinq types d'inclusions cellulaires contenant de l'alpha synucléine ont été rapportés dans l'AMS. Cette protéine neuronale est ainsi retrouvée au sein des inclusions cytoplasmiques gliales (ICG), des inclusions nucléaires gliales (ING), des inclusions cytoplasmiques astrogliales ainsi que dans les noyaux et le cytoplasme des neurones (16).

La présence d'agrégats d'alpha-synucléine au sein des ICGs est pathognomonique de l'AMS et signe le diagnostic de certitude de la pathologie à l'examen anatomopathologique (20).

3) Topographie des lésions

L'atteinte neuronale de l'AMS implique plusieurs régions du cerveau, d'où le terme d'Atrophie « multisystématisée ».

Des degrés variables d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et de dégénérescence nigro-striatale sont observés lors de l'examen post-mortem des patients présentant une atrophie multisystématisée. Cette variabilité est en rapport avec le phénotype de la maladie : l'atteinte nigro-striatale prédomine dans les formes parkinsoniennes d'AMS, alors que les formes cérébelleuses sont davantage marquées par l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (22).

Plus récemment, une implication du noyau moteur dorsal, du locus coeruleus et des neurones catécholinergiques de la moelle ventro-latérale a été décrite dans les formes d'AMS où l'atteinte dysautonomique prédomine.

Dans la substance grise du SNC, une forte densité d'ICGs a été observée dans les couches profondes du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur, au niveau du putamen, du globus pallidus, du sous-thalamus, du noyau du tronc cérébral et de la colonne intermédiolatérale de la moelle épinière. Les zones de la substance blanche les plus touchées sont les régions motrices sous-corticales, la capsule interne et externe, le corps calleux, le tractus cortico-spinal et le pédoncule cérébelleux moyen.

Les inclusions nucléaires gliales sont moins fréquentes que les ICGs mais restent largement abondantes dans le SNC.

Les autres types d'inclusions neuronales présents dans l'AMS ont une distribution similaire, affectant les noyaux corticaux, sous-corticaux, du tronc cérébral et cérébelleux, et sont particulièrement répandus dans les olives de la base pontique et inférieures (20).

Outre les lésions décrites ci-dessus, une importante perte neuronale et de myéline, une gliose réactionnelle, ainsi que des dépôts de fer ont été observés. Ces anomalies sont visualisables au niveau du striatum, de la substance noire, des cellules de Purkinje, de l'olive inférieure, des pédoncules cérébelleux, du noyau dorsal du vague, des colonnes intermédiolatérales de la moelle, du noyau sacré d'Onuf, du locus coeruleus et du noyau du pont. Une atrophie du lobe frontal peut être observée après une longue durée de la maladie (23).

La Figure 1 ci-après reprend les structures cérébrales contenant ces ICGs dans l'AMS.

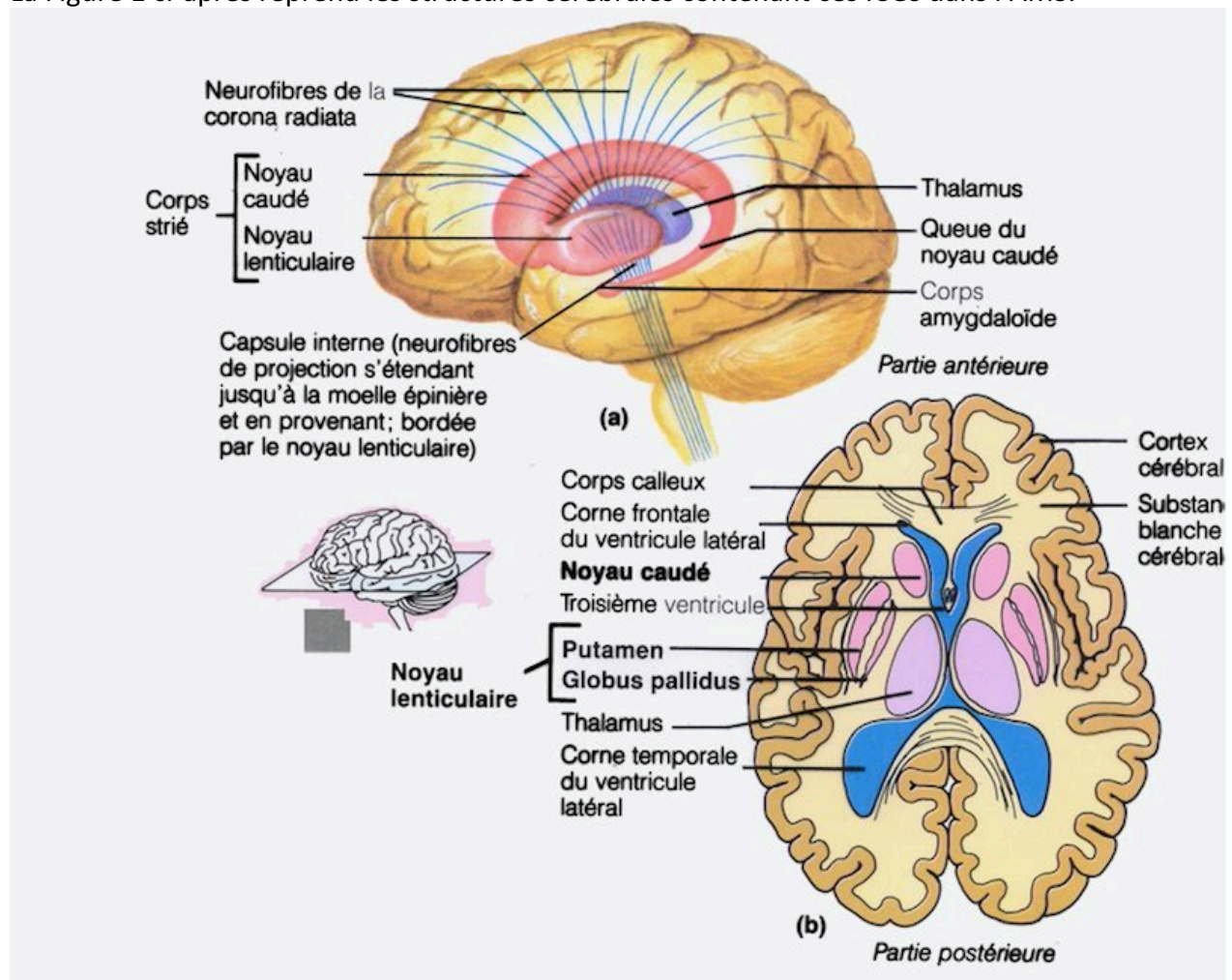


Figure 1 : Principales structures cérébrales contenant des ICGs.
(Education Anatomique – idpasseport, 1993 Editions du Renouveau Pédagogique Inc.)

4) Pathogénèse

Les études menées ces dernières années sur les mécanismes pathogènes de l'AMS, ce sont principalement concentrées sur l'agrégation de cette alpha-synucléine mal repliée et sur la formation des ICGs.

Le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, le phénomène d'excitotoxicité, la neuroinflammation et les modifications de l'expression génique et métabolique ont également été impliqués dans la genèse de la maladie.

a. Facteurs favorisant l'expression/l'arrivée de l'alpha-synucléine jusqu'aux oligodendrocytes

Contrairement aux neurones, les oligodendrocytes n'expriment normalement pas l'alpha-synucléine. Le mécanisme par lequel cette dernière apparaît dans les oligodendrocytes reste flou. Une des hypothèses implique une activation anormale de l'ARNm de la protéine dans l'oligodendrocyte, conduisant à sa surexpression.

Il a également été suggéré que l'alpha-synucléine anormale pourrait avoir une origine ectopique, plutôt qu'oligodendrogliale.

Ainsi, elle pourrait provenir du cytosol de cellules adjacentes : en effet, bien que l'alpha-synucléine soit une protéine cytosolique neuronale, elle peut parfois se retrouver dans l'espace extracellulaire. Elle pourrait, par la suite, atteindre les oligodendrocytes par une endocytose non sélective, une endocytose à médiation par un récepteur spécifique ou encore par une pénétration directe à travers la membrane cellulaire. L'arrivée de cette alpha-synucléine pathologique dans les neurones et les oligodendrocytes pourrait induire un changement de conformation ou un autre type de modification sur la protéine native initialement présente dans les neurones (18).

b. Facteurs impliqués dans l'agrégation de l'alpha-synucléine

Une fois l'alpha-synucléine anormale arrivée dans l'environnement oligodendroglial, elle entreprendrait des processus post-traductionnels qui favoriseraient son agrégation en polymères insolubles. Des études ont mis en avant le stress oxydatif comme facteur déclenchant et aggravant ces processus.

Outre le stress oxydatif, l'expression anormale de la protéine p25 α serait également impliquée dans l'agrégation de l'alpha-synucléine. Physiologiquement parlant, p25 α est une protéine oligodendrogliale spécifique impliquée dans la myélinisation des neurones.

Dans l'AMS, elle se relocaliserait dans le cytoplasme oligodendroglial où elle serait associée à une alpha-synucléine polymérique insoluble au sein des ICGs (16,18).

c. Facteurs conduisant à la mort neuronale

Les oligodendrocytes expriment les facteurs neurotrophiques nécessaires à la survie neuronale.

Il a été suggéré que l'agrégation d'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes entrave l'expression de ces facteurs neurotrophiques, conduisant ainsi à une mort neuronale précoce. Par ailleurs, la microglie jouerait un rôle important dans le déclenchement et/ou la potentialisation de lésions oligodendrogliales et neuronales par plusieurs mécanismes dont la libération accrue de molécules pro-inflammatoires. L'excitotoxicité induite serait une voie supplémentaire par laquelle la mort neuronale pourrait survenir dans cette pathologie.

d. Pathogénèse de l'AMS : hypothèse principale

Plusieurs études précliniques et post-mortem suggèrent que la relocalisation de la p25 α dans l'environnement oligodendroglial précéderait l'absorption anormale ou la surexpression de l'alpha-synucléine par les oligodendrocytes. Par la suite, l'alpha-synucléine et la p25 α précipiteraient dans les ICGs, gênant le support trophique neuronal et induisant une activation microgliale et astrocytaire. L'alpha-synucléine mal repliée libérée par les oligodendrocytes dysfonctionnels pourrait être absorbée par des neurones voisins pour former des inclusions cytoplasmiques neuronales. Ainsi, neuroinflammation, perte de soutien neurotrophique, dysfonctionnement neuronal, dysfonctionnement mitochondrial, stress oxydatif et altération de l'autophagie contribueraient, de façon synergique, au processus neurodégénératif de l'AMS (10)(16)(24).

3. Etiopathogénie

L'AMS est considérée comme une maladie sporadique, néanmoins, des facteurs génétiques et environnementaux sont susceptibles de contribuer à l'initiation de la cascade physiopathologique de la pathologie.

Sur le plan environnemental, certains solvants, métaux, plastiques ou encore pesticides ont été décrits comme possiblement responsable du développement de la maladie.

Les données épidémiologiques ont montré que les patients atteints d'AMS étaient plus fréquemment exposés à certaines toxines environnementales et au monde agricole que les patients témoins sains.

Comme pour la maladie de Parkinson, le tabagisme était moins fréquemment associé aux patients AMS qu'aux témoins et serait « facteur protecteur » de la pathologie, alors qu'un niveau d'éducation plus bas et une consommation quotidienne de viande semblaient plus fréquents chez les cas que chez les témoins. Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution compte tenu de la faible taille des études en lien avec la rareté de la maladie et par conséquent de leur manque de puissance.

Les formes génétiques d'AMS semblent être très rares.

Sur le plan génétique, on a retrouvé une transmission de la maladie selon un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète ou récessif dans certaines familles européennes et japonaises.

Récemment, une mutation à type de perte de fonction du gène COQ2, qui code une enzyme essentielle à la biosynthèse du coenzyme Q10 et donc associée à un dysfonctionnement causal des mitochondries, a été rapportée dans des cas familiaux et sporadiques japonais, mais n'a été retrouvée ni chez les patients européens, ni chez les patients d'Amérique du Nord, atteints d'atrophie multisystématisée.

De même, une perte du nombre de copies du gène SHC2 a été observée chez des jumeaux monozygotes japonais et chez des patients japonais présentant la maladie, mais n'a pas été retrouvée en Amérique du Nord.

Deux polymorphismes du locus du gène SNCA, codant l'alpha-synucléine, ont montré une association significative avec l'atrophie multisystématisée dans une grande série de cas.

Une mutation du gène SNCA a récemment été signalée dans la population britannique avec un parkinsonisme compatible avec l'atrophie multisystématisée (10)(16,25).

4. Signes cliniques

1) Le syndrome Parkinsonien :

La plupart des patients atteints d'AMS développent un syndrome parkinsonien au cours de leur maladie. Celui-ci est dit « atypique » du fait de sa faible réponse à la dopa-thérapie et de par la présence de signes cliniques non retrouvés dans le syndrome parkinsonien classique de la maladie de Parkinson.

Le syndrome parkinsonien de l'AMS est rapidement progressif et plutôt asymétrique. Il est caractérisé par une bradykinésie avec rigidité, un tremblement de posture, d'action et d'attitude myoclonique dans 50% des cas, le plus souvent irrégulier et par une instabilité posturale.

Le tremblement de repos classique peut se voir mais reste rare dans cette pathologie. Une amélioration initiale des symptômes chez environ 40% des patients atteints d'AMS est possible sous dopa-thérapie mais diminue rapidement au cours du temps. Dans ces cas, une confusion avec le diagnostic de maladie de Parkinson peut être faite et conduire à une prise en charge thérapeutique inappropriée (26).

2) Le syndrome Cérébelleux :

Le syndrome cérébelleux est caractérisé par la présence d'une ataxie à la marche, une ataxie des membres et par une dysfonction oculomotrice cérébelleuse. Il est très souvent associé à une dysarthrie cérébelleuse invalidante.

La marche cérébelleuse est davantage définie par une instabilité, une démarche ébrieuse, que par un véritable élargissement du polygone de sustentation. L'ataxie des membres est moins franche que l'instabilité et la dysarthrie. Un nystagmus est observé chez la majorité des patients ayant une AMS-C, lors de la fixation du regard en position extrême. Au début de la maladie, la dysfonction oculomotrice est plus représentée par une poursuite oculaire saccadée, avec une hypométrie modérée des saccades et des ondes carrées lors de la fixation centrale.

La spasticité peut mettre le doute sur un diagnostic d'AMS, mais une hyperréflexie généralisée, ainsi qu'un signe de Babinski, peuvent survenir dans 30 à 50% des cas (26).

3) La Dysautonomie :

L'atteinte dysautonomique précoce et sévère est une caractéristique majeure du diagnostic clinique d'AMS. Dans certaines études, elle pourrait d'ailleurs précéder l'apparition des signes moteurs dans 50% des cas. La recherche de troubles cardiovasculaires et urogénitaux, les plus fréquemment rencontrés, sont à rechercher de façon systématique (26,27).

a. L'hypotension orthostatique :

Elle est définie par une chute de la PAS d'au moins 20 mmHg et/ou une chute de la PAD d'au moins 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le passage à l'orthostatisme. Elle constitue le trouble cardiovasculaire principal retrouvé dans l'AMS et est un pilier central du diagnostic. Elle doit être suspectée devant l'apparition de sensations vertigineuses, de troubles de la vision, de syncopes, de céphalées occipitales ou paracervicales, de déficit cognitif ou encore d'asthénie survenant le plus souvent en position debout ou en position assise.

La révision des critères diagnostics de 1998 par la deuxième conférence de consensus de 2008 (28) a défini de nouvelles valeurs en accord avec une origine neurogène de l'hypotension orthostatique, dans le diagnostic de l'AMS probable : une baisse de 30 mmHg de la PAS et de 15 mmHg de la PAD ont ainsi été choisies.

Une hypotension postprandiale et une hypertension de décubitus et/ou nocturne sont également observées dans 50% des cas (26,27).

b. Les troubles vésico-sphinctériens :

Les troubles vésico-sphinctériens apparaissent généralement avant l'hypotension orthostatique et sont souvent inauguraux dans l'AMS.

L'urgenterie, les impériosités mictionnelles associées à des fuites urinaires et la pollakiurie sont autant de manifestations cliniques signant l'hyperactivité vésicale et sont fréquentes au début de la maladie, tandis que l'incontinence urinaire et la rétention urinaire sont des signes évolutifs de la pathologie. L'incontinence urinaire est le symptôme le plus fréquemment rapporté par les patients.

Les troubles vésico-sphinctériens sont de type irritatif dans deux tiers des cas, rétentionnels pour un tiers des patients (26,27).

c. Les troubles sexuels :

Chez l'homme, les troubles de la fonction érectile sont quasiment constants et souvent précoces. Ils seraient présents chez 97% des hommes atteints de la pathologie. L'absence d'impuissance est d'ailleurs un critère rendant le diagnostic d'AMS improbable.

Chez la femme, une anorgasmie ou une hypoesthésie génitale peut être retrouvée mais les données sur le sujet sont rares dans la littérature (26,27).

d. Les troubles respiratoires et du sommeil :

Les troubles respiratoires sont caractéristiques de l'AMS.

Environ 50% des patients atteints de la pathologie développent un stridor diurne ou nocturne, en lien avec une atteinte laryngée spasmodique ou dystonique des cordes vocales. Il est plus fréquemment rencontré dans les stades avancés de la maladie, la survenue précoce de stridor est un facteur de mauvais pronostic de l'AMS. Le stridor inspiratoire nocturne, retrouvé chez 42% des patients, et l'apnée du sommeil, retrouvé chez 37% des patients, peuvent coexister. Des troubles du sommeil, dont le sommeil fragmenté, les troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal, et les apnées du sommeil, qui affectent environ 40% des patients, sont habituellement décrits (26,27).

e. Les troubles gastro-intestinaux :

Ils sont fréquents dans l'AMS, notamment la constipation avec spasmes dystoniques et douloureux du sphincter anal. Les patients se plaignent également de diarrhée et d'incontinence rectale, de gastroparésie ou encore de dysphagie (26,27).

4) Autres signes cliniques : (26)

a. Les troubles cognitifs et de l'humeur :

La dépression, l'apathie et les troubles cognitifs ne sont pas rares dans l'AMS. Une atteinte du lobe frontal avec déficit de l'attention a été rapporté dans un tiers des cas. Des changements comportementaux tels que la labilité émotionnelle, l'anxiété, les attaques de panique et les idées suicidaires ont également été décrits.

b. La dysarthrie :

Elle est précoce, hypophonique, bégayante, scandée, parfois chevrotante ou nasonnée, et apparaît généralement dans les deux premières années de la maladie.

c. Les troubles de la déglutition :

Facteurs pronostic défavorables, ils surviennent rapidement dans l'évolution de la pathologie. Ils sont souvent associés à une hypersalivation et source de fausses routes.

d. Autres :

Les patients atteints d'AMS se plaignent également de douleurs multiples, d'asthénie et de fatigabilité, de troubles de la régulation de la température et de la sudation. Il n'existe aucun traitement spécifique pour ces troubles.

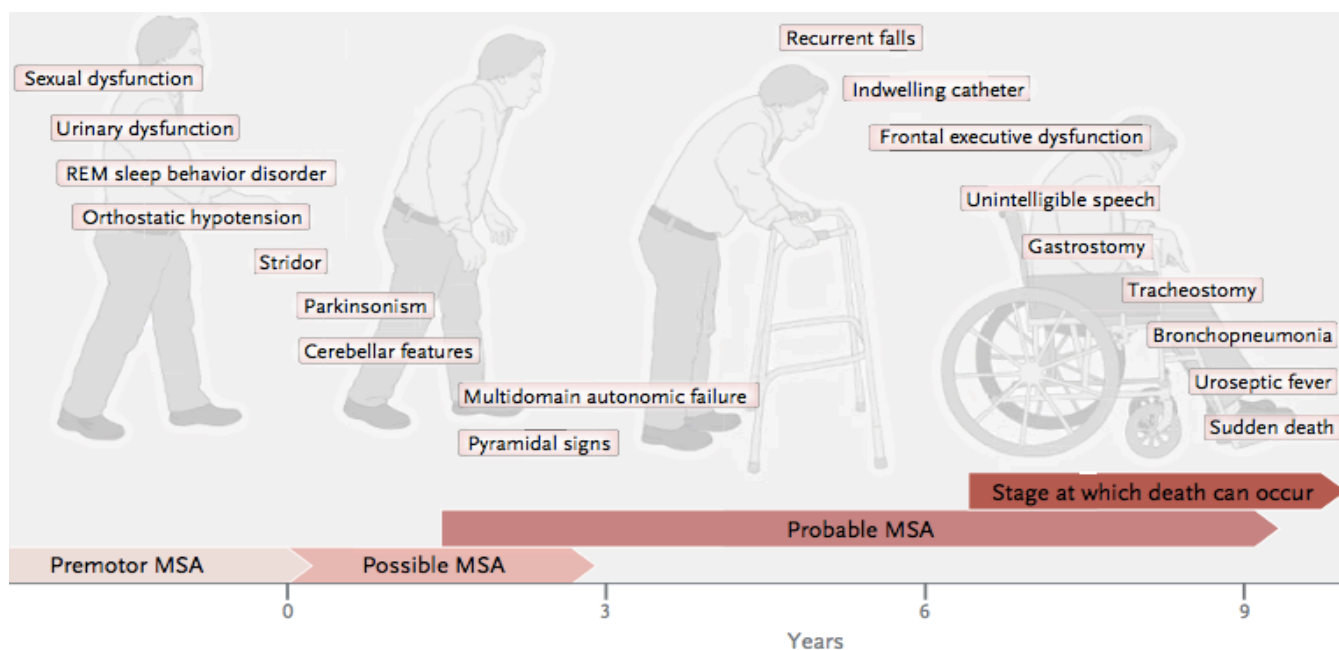


Figure 2 : Histoire naturelle de l'AMS (*Diaporama AMS, Dr Foubert-Samier*)

5. Diagnostic clinique

1) Les critères de Quinn

Quinn a été le premier à proposer un ensemble de critères diagnostiques systématique pour l'AMS, publié en 1989 au sein du « Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry ». Ces critères s'appuyaient sur l'observation clinique de la Dégénérescence Striato-Nigree (DSN), et de l'Atrophie Olivo-Ponto-Cérébelleuse (AOPC) sporadique. Déjà à l'époque, la notion de degré de certitude diagnostique avait été introduite (29).

2) Première conférence de consensus

En 1998, le diagnostic d'AMS a fait l'objet d'une première Conférence de Consensus, réunissant des membres de la Société Américaine de Dysautonomie et de l'Académie Américaine de Neurologie. Ainsi, Gilman, Low et al ont décrit et rapporté les quatre domaines sur lesquels se basait le diagnostic de la pathologie : la dysautonomie et la dysfonction génito-urinaire, les signes parkinsoniens, les signes cérébelleux et les symptômes reflétant l'atteinte cortico-spinale. Les critères pertinents au diagnostic ont été décrits dans chaque domaine. Deux catégories distinctes d'AMS ont été retenues : l'AMS parkinsonienne, avec un syndrome parkinsonien prédominant (AMS-P) et l'AMS cérébelleuse, avec une ataxie cérébelleuse prédominante (AMS-C). Pour chaque type d'AMS, un degré de certitude a été établi pour définir un diagnostic possible, probable, ou certain, ce dernier nécessitant une confirmation histologique. L'importance de la dysautonomie a été soulignée dans les deux groupes, en en faisant un des critères indispensables du diagnostic d'AMS probable, principale distinction par rapport aux critères de Quinn (30,31).

3) Deuxième conférence de consensus

Les critères choisis lors de la première conférence de consensus ont servi de référence pour le diagnostic de la pathologie pendant de nombreuses années. Avec le temps, des informations supplémentaires sur l'AMS se sont accumulées, d'une part grâce à la multiplication des études cliniques et de laboratoire et d'autre part grâce aux résultats anatomopathologiques, biochimiques, ou encore d'études de neuro-imagerie.

Une nouvelle conférence de consensus pour le diagnostic d'AMS est donc organisée en 2008, afin de simplifier les critères précédents, d'inclure des signes additionnels, d'incorporer les nouvelles connaissances, d'affiner le diagnostic et d'améliorer les futures évaluations de la maladie (28).

Reprenant le modèle de la première conférence de consensus, les trois niveaux de certitude "possible", "probable" et "certaine" de l'AMS sont conservés, et ce pour les deux types d'AMS, parkinsonienne et cérébelleuse. Cette désignation est caractérisée au moment de l'évaluation clinique du patient, pouvant évoluer dans le temps (26).

a. Critères diagnostiques d'AMS possible

Les critères d'AMS possible sont repris ci-dessous.

Il s'agit de présenter une maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte âgé d'au moins 30 ans, et caractérisée par :

- Un signe suggérant une dysautonomie :
 - Mictions impérieuses sans autres explications
 - Vidange vésicale incomplète
 - Dysfonction érectile chez les hommes
 - OU HO n'ayant pas les critères exigés dans l'AMS probable

- ET un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale)

- OU un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)

- ET au moins un des critères additionnels évocateurs pour le diagnostic d'AMS possible

Les critères additionnels évocateurs pour le diagnostic d'AMS possible sont repris ci-dessous.

- Pour le diagnostic d'AMS-P ou d'AMS-C possible, les critères additionnels évocateurs sont :
 - Un syndrome pyramidal
 - Un stridor

- Pour le diagnostic d'AMS-P possible, les critères additionnels évocateurs sont :
 - Un syndrome parkinsonien rapidement progressif
 - Une réponse pauvre à la Lévodopa
 - Une instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs
 - Une ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse
 - Une dysphagie dans les 5 ans suivant le début des signes moteurs
 - Une atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale
 - Un hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en TEP-FDG

- Pour le diagnostic d'AMS-C possible, les critères additionnels évocateurs sont :
 - Un syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité)
 - Une atrophie du putamen, du pédoncule cérébelleux moyen, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale
 - Un hypométabolisme dans le putamen en TEP-FDG
 - Une dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en TEMP ou TEP

b. Critères diagnostiques d'AMS probable

Les critères d'AMS probable sont repris ci-dessous.

Il s'agit de présenter une maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte âgé d'au moins 30 ans, et caractérisée par :

- Une dysautonomie avec incontinence urinaire (associée à une dysfonction érectile chez l'homme) OU hypotension orthostatique survenant dans les 3 minutes du lever avec chute de la pression artérielle d'au moins 30 mmHg pour la systolique ou de 15 mmHg pour la diastolique
- ET un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) peu dopa-sensible
- OU un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)

c. Critères confortant ou non le diagnostic d'AMS

Les critères confortant ou non le diagnostic d'AMS sont repris ci-dessous.

- Les caractéristiques confortant le diagnostic d'AMS sont :
 - La dystonie orofaciale
 - L'antécolis disproportionné
 - La camptocormie (sévère antéflexion de la colonne vertébrale) ou syndrome de Pise (sévère flexion latérale de la colonne vertébrale)
 - La contracture des mains ou des pieds
 - Les troubles respiratoires (stridor inspiratoire diurne ou nocturne, ronflements accrus ou nouveaux)
 - La dysphonie sévère
 - La dysarthrie sévère
 - Le phénomène de Raynaud, les mains ou les pieds froids
 - Les rires ou cris disproportionnés
 - Le tremblement d'attitude myoclonique
- Les caractéristiques ne confortant pas le diagnostic d'AMS sont :
 - Le tremblement de repos classique d'émiettement
 - La neuropathie cliniquement significative
 - Les hallucinations induites par des drogues
 - Un début après 75 ans
 - Une histoire familiale d'ataxie ou de syndrome parkinsonien
 - La démence (selon critères DSM-IV)
 - Les lésions de la substance blanche suggérant une sclérose en plaque (SEP)

6. Outils d'évaluation clinique

Il a été nécessaire de développer des échelles afin de caractériser cliniquement les patients de la manière la plus objective possible. Elles ont toutes été traduites en français.

1) L'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (32)

L'UPDRS est une grille d'évaluation clinique utilisée dans la maladie de Parkinson.

Elle est organisée en six sections utilisables séparément :

- La section I évalue l'état mental, comportemental et thymique en 4 items.
- La section II évalue les activités de la vie quotidienne en 13 items.
- La section III évalue l'examen moteur en 14 items.
- La section IV évalue les complications du traitement dans la semaine précédant l'examen, en 11 items.
- La section V correspond aux stades de Hoehn et Yahr qui permettent de classer les patients en 8 niveaux selon la gravité de leur maladie (stade 0 : absence de signe Parkinsonien — stade 6 : perte totale d'autonomie).
- La section VI correspond à l'échelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England, qui évalue, en termes de pourcentage, l'activité des patients, 100% correspondant à un patient totalement indépendant et 0% à un patient alité.

Ce score servait au suivi longitudinal des patients atteints d'AMS-P, et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

En pratique clinique, celui-ci est abandonné au dépend de l'échelle spécifique, Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS).

2) Le score Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)

Ce score semi-quantitatif spécifique pour l'évaluation multidimensionnelle de l'AMS comprend quatre axes différents qui évaluent, par thème, la situation fonctionnelle moyenne au cours des deux dernières semaines passées.

- La partie I s'intéresse aux activités de la vie quotidienne. Elle comprend 12 items.
- La partie II comprend 14 items qui évaluent les signes moteurs.
- La partie III évalue le système nerveux autonome, avec notamment la recherche d'une hypotension orthostatique.
- La partie IV permet d'aborder le degré d'invalidité.

L'UMSARS est l'examen de référence dans l'évaluation globale de la maladie (33).

3) Le questionnaire SCOPA-AUT (Scales for the Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic)

Il s'agit d'un questionnaire de 26 items validé dans l'évaluation des troubles du système nerveux autonome dans la maladie de Parkinson. Les items évaluent les troubles gastro-intestinaux, urinaires, cardiovasculaires, sexuels, la thermorégulation, et la motricité pupillaire. Chaque item est noté de 0 (jamais) à 3 (souvent) et permet d'avoir un score global. Très couramment utilisé en routine clinique pour évaluer la dysautonomie dans l'AMS, il est reproductible chez les patients, avec un score corrélé à la sévérité de l'atteinte dysautonomique.

Évalué en 2012 dans le cadre de cette pathologie, il peut être utilisé comme un auto-questionnaire simple pour le dépistage des symptômes dysautonomiques de l'AMS, mais n'est pas pertinent dans l'évaluation de la progression des troubles au cours du suivi des patients (34).

4) L'échelle de vie de Schrag (QoL-AMS)

L'échelle de vie de Schrag est un questionnaire validé dans l'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteints d'AMS.

Le questionnaire comprend 40 items dont 14 consacrés aux fonctions motrices, 12 aux fonctions non motrices, et 14 à la sphère sociale et émotionnelle. Le score obtenu est corrélé à la sévérité et à la durée d'évolution de la maladie (32).

5) Autres échelles quantitatives

La COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score), composée de 31 questions extraites d'un questionnaire plus vaste de 169 questions, évalue également l'atteinte dysautonomique de la maladie.

La SF-36 (Medical Outcome Study Short Form) évalue 8 paramètres concernant la santé physique et mentale. La EQ-5D évalue 5 paramètres que sont la mobilité physique, l'auto-assurance, les activités quotidiennes, la douleur et l'inconfort ainsi que l'anxiété et la dépression. Le BDI (Beck Depression Inventory) est un autre score permettant d'évaluer la dépression et le PDSS (Parkinson's Disease Sleep Scale) permet d'évaluer la qualité du sommeil. Ces différentes échelles, toutes traduites en français et utilisées dans l'évaluation de la maladie de Parkinson, ont également montré une atteinte significative de la qualité de vie dans l'AMS (32).

7. Explorations paracliniques

1) Imagerie cérébrale

a. Imagerie conventionnelle

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale fait partie des éléments indispensables au diagnostic de l'AMS. Cette technique permet de faire la différence entre la pathologie et ses diagnostics différentiels et permet de voir les anomalies précoces du tronc cérébral ou des noyaux gris centraux, orientant vers le diagnostic d'AMS.

Sur les séquences pondérées en T2, on peut observer une atrophie putaminale, pontique et des pédoncules cérébelleux moyens.

On retrouve souvent un hyposignal de la partie postérieure du putamen, parfois associé à un hypersignal de la bordure postérolatérale du putamen, un hypersignal en forme de « croix » pontique et parfois des hypersignaux floconneux des pédoncules cérébelleux moyen.

La séquence pondérée en T2* ou T2 en écho de gradient semble détecter de manière plus précoce l'hyposignal putaminal lié à un dépôt de fer. Cet hyposignal est nettement plus fréquent dans l'AMS que dans les autres syndromes parkinsoniens même s'il n'est pas spécifique. La séquence T2* peut, par ailleurs, permettre d'aider au diagnostic devant un syndrome parkinsonien peu dopa sensible. Elle peut cependant être normale au début de la maladie. Ces signes à l'IRM sont d'autant plus marqués que l'atteinte clinique de l'AMS est évoluée (26).

Par ailleurs, l'IRM de diffusion pourrait permettre de dissocier de façon plus spécifique les AMS des maladies de Parkinson et des PSP.

Une autre technique, similaire à l'IRM de diffusion, analysant et produisant des images tridimensionnelles (diffusion tensor imaging), est également prometteuse pour distinguer l'AMS de la maladie de Parkinson et de la PSP (15).

La tomographie cérébrale informatisée, la volumétrie, la spectroscopie et l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique sont en voie de développement pour le diagnostic de la pathologie mais non encore utilisées en routine (15).

Les figures 3, 4, 5 et 6 ci-dessous illustrent certaines anomalies observées à l'IRM cérébrale chez les patients AMS. (John Libbey Eurotext – *Psychologie & Neuropsychiatrie, L'atrophie multisystématisée Volume 8, numéro 3, septembre 2010*)

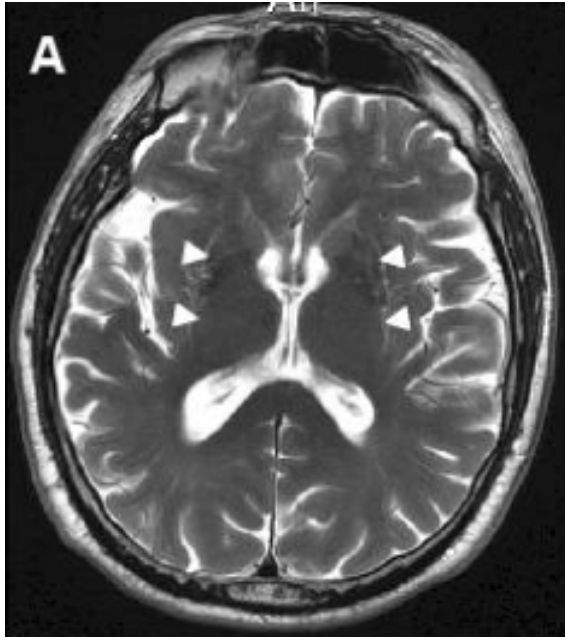


Figure 3 : Sur les séquences T2, on note un hypersignal de la bordure postérolatérale du putamen (pointe des flèches blanches).

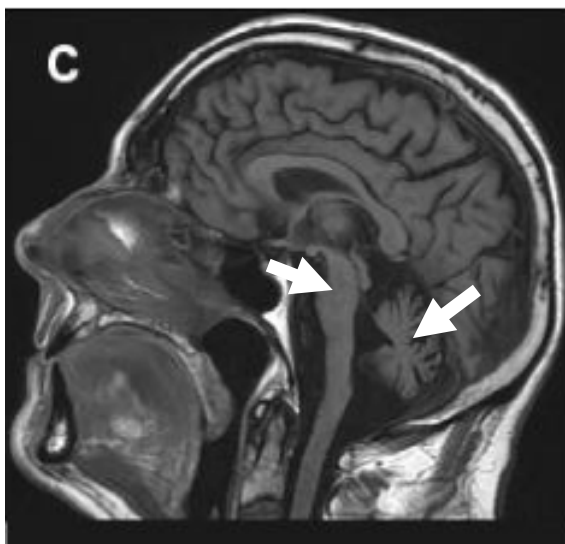


Figure 4 : La séquence T1 en sagittal met en évidence une atrophie ponto-cérébelleuse (flèches blanches).



Figure 5 : La séquence pondérée en FLAIR révèle des pédoncules cérébelleux moyens atrophiés et discrètement hyperintenses (pointe des flèches blanches).

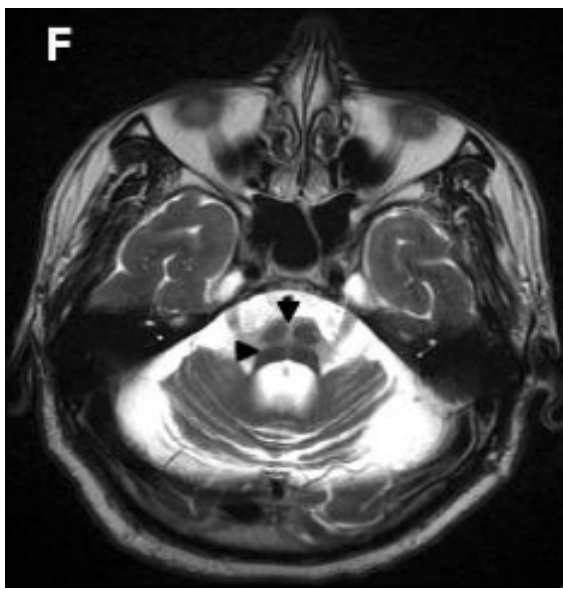


Figure 6 : La séquence en T2 montre le « signe de la croix pontique » (pointe des flèches noires)

b. Imagerie fonctionnelle

Les études en tomographie par émission de positons avec le 18F-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) sont plus rarement pratiquées en clinique. L'examen a pourtant une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% dans la distinction de l'AMS-P et de la maladie de Parkinson.

Elles peuvent montrer un hypométabolisme au niveau du putamen, du cervelet et/ou du tronc cérébral. Chez un patient présentant un syndrome parkinsonien atypique sans syndrome cérébelleux, la mise en évidence en TEP-FDG d'un hypométabolisme cérébelleux est en faveur du diagnostic d'une AMS-P avec une valeur prédictive positive de 88% dans les deux premières années, et de 100% après 5 ans d'évolution (15).

De même, chez un patient présentant un syndrome cérébelleux avec discrète dysautonomie et sans syndrome parkinsonien à l'examen clinique, l'observation d'une dénervation dopaminergique nigrostriée par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) utilisant des ligands du transporteur de la dopamine, est en faveur d'un diagnostic d'AMS-C, avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 84% (15,26).

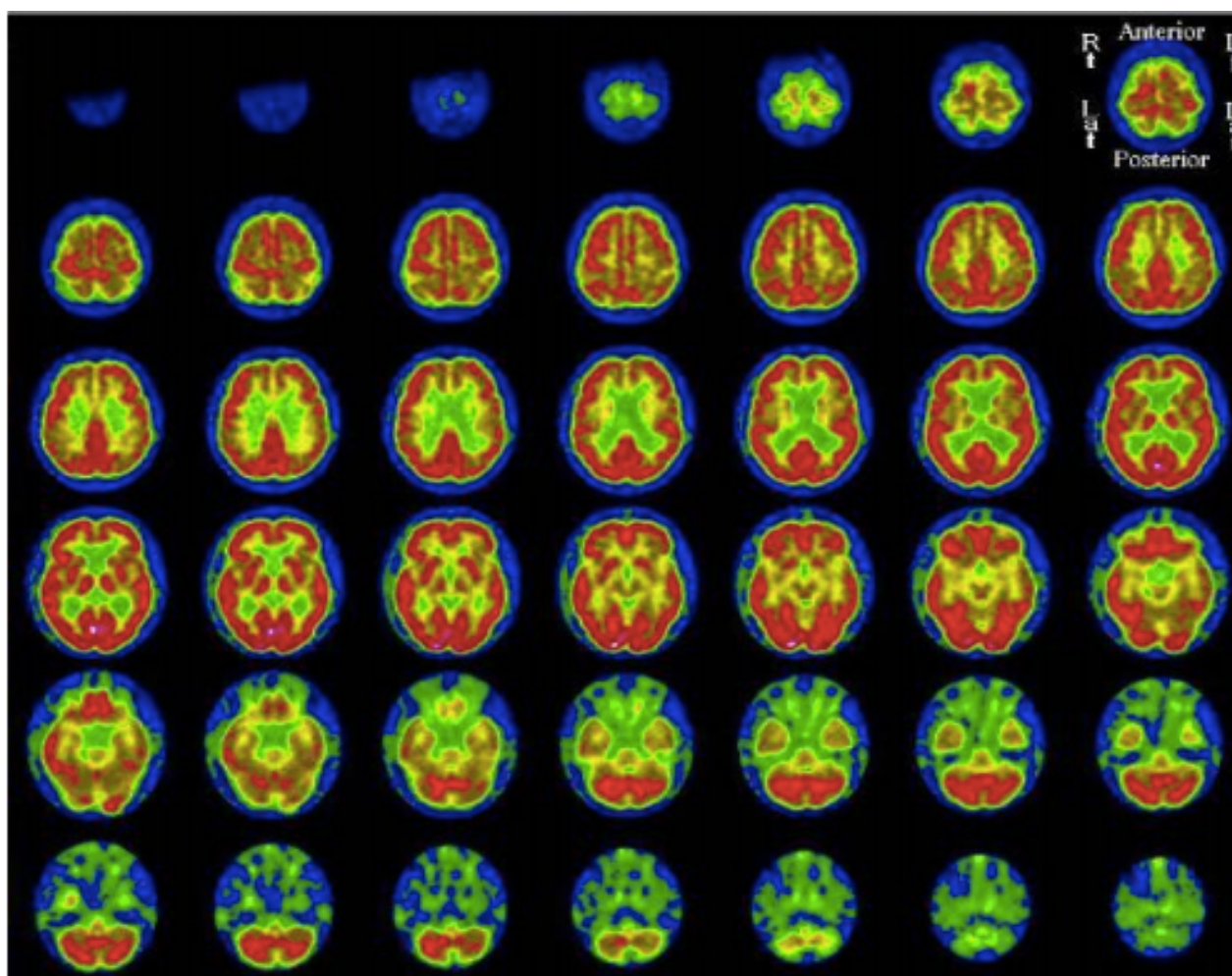


Figure 7 : TEP-FDG d'un patient atteint d'AMS, montrant une hypoperfusion du cervelet et du tronc cérébral

2) Exploration de la dysautonomie

a. Tests de réactivité cardio-vasculaire

L'hypotension orthostatique neurogène concerne 60% des patients atteints d'AMS, mais ce taux peut aller jusqu'à 70 à 80% selon les études (15).

Pour l'exploration de ce symptôme, la HAS recommande de réaliser une épreuve de respiration ample et de lever actif. Si l'un des tests s'avère anormal, la réalisation de quatre tests dynamiques est alors préconisée : il s'agit de l'épreuve de respiration ample, de l'épreuve du lever actif, de la manœuvre de Valsalva, de l'épreuve de contraction isométrique de l'avant-bras et de l'épreuve de verticalisation passive. La dysautonomie est considérée comme avérée si deux des quatre tests sont anormaux.

En première approche, la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en position couchée (après 5 minutes de repos) et debout (à 1, 3 et 5 minutes) doit être systématique en consultation.

b. Scintigraphie cardiaque au MIBG

La scintigraphie cardiaque au [123I]-méta-iodobenzyl-guanidine (MIBG) est peu utilisée en pratique courante. La fixation cardiaque de ce marqueur diminue dans les maladies du système nerveux autonome comportant une lésion végétative sympathique post-ganglionnaire, telles que le diabète, la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy, et reste souvent normale dans les atteintes pré-ganglionnaires comme celles de l'AMS.

Orimo et al ont ainsi montré, dans une méta-analyse, que l'imagerie avait une haute sensibilité et spécificité pour discriminer la maladie de Parkinson des autres maladies neurodégénératives (15).

Elle peut avoir un intérêt en cas de diagnostic différentiel difficile entre l'AMS et la maladie de Parkinson.

c. Bilan urodynamique

Il permet d'étudier le fonctionnement vésicosphinctérien et de conforter l'origine neurologique des troubles rapportés.

Dans presque 50% des cas d'AMS, une dyssynergie vésicosphinctérienne est observée, ce qui n'est pas le cas chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, pour qui la synergie vésicosphinctérienne est conservée. L'hyperactivité du détrusor est fréquemment retrouvée dans l'AMS, plus souvent en début de maladie.

Au cours de l'évolution de la pathologie, la rétention urinaire par hypoactivité du détrusor est fréquente et concerne plus d'un patient sur deux. Elle peut être simplement évaluée par la mesure du résidu post-mictionnel par échographie vésicale ou BladderScan : un volume urinaire résiduel supérieur à 100 ml a une valeur prédictive positive de 91,6% pour distinguer l'AMS de la maladie de Parkinson.

d. Electroneuromyogramme du sphincter anal

Il permet de mettre en évidence la dénervation des sphincters urétraux et anaux, atteinte caractéristique de l'AMS due à une atteinte du noyau sacré d'Onuf. L'examen est sensible dans 90 à 100% des cas d'AMS.

Certaines pathologies confondantes, telles que la grossesse multiple, la chirurgie périnéale et la paralysie supranucléaire progressive sont toutefois à éliminer.

e. Autres tests

L'exploration du sommeil par polysomnographie permet le dépistage des troubles respiratoires nocturnes qui sont fréquents chez les patients atteints d'AMS et qui sont susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique.

Dans une étude clinique de 225 patients atteints d'AMS, la prévalence des troubles du comportement en sommeil paradoxal confirmés par la polysomnographie a été estimée à 88% (35).

Le stridor laryngé est la conséquence d'une dystonie des cordes vocales. La laryngoscopie indirecte retrouve une diminution de l'abduction inspiratoire des cordes vocales et des mouvements paradoxaux. La réalisation d'un EMG laryngé permet de confirmer le type d'atteinte (15).

La sévérité de l'évolution de la pathologie peut également être caractérisée par des tests neuropsychologiques comme l'Evaluation cognitive de Montreal (MoCA) ou encore par l'étude des troubles de la déglutition à l'aide d'un test de déglutition baryté ou d'une vidéofluoroscopie (15).

3) Méthodes diagnostiques émergentes (15,36)

La sonographie transcrânienne pourrait permettre de séparer la maladie de Parkinson des syndromes parkinsoniens atypiques, seule ou en combinaison avec d'autres méthodes diagnostiques. Elle n'est pas réalisable dans 10 à 20% des cas du fait d'une réduction trop importante de la fenêtre acoustique de l'os temporal.

Le développement de biomarqueurs potentiels du plasma et du liquide cébrospinal suscite un intérêt croissant pour le diagnostic de l'AMS, mais leur sensibilité et spécificité dans ce contexte reste à confirmer.

De récents cas cliniques ont montré et confirmé la présence d'anomalies oculaires progressives dans le temps via l'utilisation de la tomographie par cohérence optique (OCT), chez 3 patients atteints d'AMS. Cet outil pourrait être utile dans l'évaluation de la progression de la maladie.

La présence d'agrégats d'alpha-synucléine phosphorylées dans les biopsies cutanées reste controversée dans le diagnostic de la maladie : en effet, plusieurs études n'ont détecté aucun agrégat au sein des biopsies cutanées réalisées ; une autre a retrouvé ces agrégats chez 67% des patients atteints d'AMS. La méthode reste à améliorer.

8. Thérapeutiques actuelles

La prise en charge thérapeutique de l'AMS est multiple et pluridisciplinaire. Elle doit permettre de traiter au mieux les symptômes existants, d'engager un travail de rééducation afin de maintenir les capacités fonctionnelles et éviter les complications liées à l'immobilité, d'adapter l'environnement quotidien pour maintenir l'autonomie des patients et compenser les incapacités, d'améliorer la qualité de vie et de favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, les complications et la prise en charge.

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif pour l'AMS.

1) Prise en charge du syndrome parkinsonien

Un traitement par LEVODOPA est habituellement instauré, même si le syndrome parkinsonien de l'AMS est peu dopa-sensible. Environ 30% des patients répondent de façon transitoire au traitement, et si la réponse thérapeutique paraît pauvre, un arrêt des traitements dopaminergiques peut néanmoins exposer à un risque de décompensation du syndrome parkinsonien.

Ainsi, la LEVODOPA, à la dose d'1 gramme par jour, est considérée comme le traitement pharmacologique de première ligne dans l'AMS. L'absence d'amélioration clinique significative, soit une amélioration de moins de 30% de la partie II de l'UMSARS, après 3 mois de traitement signe l'échec thérapeutique. Les effets secondaires, notamment à type d'hypotension orthostatique et de dyskinésies, sont des limites à l'augmentation des doses du traitement (37,38).

Les agonistes dopaminergiques ne sont pas considérés comme une option thérapeutique envisageable du fait de leur efficacité très limitée ainsi que de la survenue d'effets secondaires à type de confusion, d'hallucinations et d'hypotension orthostatique (38).

L'AMANTADINE peut être une alternative thérapeutique dans la prise en charge du syndrome parkinsonien. Une dose de 100 à 200 mg, deux à trois fois par jour a montré une réduction des signes moteurs dans certains rapports, mais aucun bénéfice clinique significatif n'a été mis en évidence dans l'AMS. Par ailleurs, une dose quotidienne supérieure à 300 mg provoquerait de nombreux effets secondaires délétères (38,39).

De même, la stimulation cérébrale profonde, largement utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, n'a pas fait ses preuves pour l'AMS. Dans une étude de 2016, Meissner et al ont ainsi montré qu'une amélioration significative des signes moteurs de la maladie après chirurgie pouvait être observée dans certains cas, mais restait de courte durée et rapidement suivie par de multiples manifestations invalidantes, neutralisant les bénéfices possiblement observés de la stimulation cérébrale profonde. La technique est d'ailleurs actuellement contre-indiquée dans la prise en charge thérapeutique de l'AMS (40).

2) Prise en charge du syndrome cérébelleux

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement médicamenteux spécifique du syndrome cérébelleux. La mise en place d'une rééducation et d'un suivi orthophonique est actuellement recommandée pour en limiter les effets.

3) Prise en charge de la dysautonomie

a. L'hypotension orthostatique

Le traitement de première intention de l'hypotension orthostatique consiste à éduquer le patient sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques : une bonne hydratation, des bas de contention augmentant le retour veineux ainsi que des repas fractionnés sur la journée et en petite quantité sont ainsi recommandés. Dans la nuit, une surélévation de la tête et du cou à 30 degrés permet de limiter l'hypotension matinale (26).

Plusieurs molécules pharmacologiques ont été étudiées et ont montré leur efficacité dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique des patients atteints d'AMS :

- La MIDODRINE, agoniste alpha-adrénergique, a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce contexte. Elle permet l'augmentation des résistances vasculaires périphériques et peut être utilisée jusqu'à 40 mg par jour au maximum, en 3 ou 4 prises. La tolérance est correcte et les effets secondaires modérés (26,41).
- La FLUDROCORTISONE, à dose de 0,1 à 0,4 mg par jour, peut être ajoutée en cas d'hypotension orthostatique non contrôlée par la MIDODRINE seule.
- L'utilisation de la DROXIDOPA a été récemment approuvée pour le traitement à court terme de l'hypotension orthostatique neurogène. Deux études réalisées en Europe ont démontré son efficacité chez les patients AMS. Cependant, ce médicament n'est disponible qu'en autorisation temporaire d'utilisation et est actuellement peu répandu en pratique clinique (26,42,43).
- La PYRIDOSTIGMINE a montré de bons résultats sur la pression artérielle diastolique, seule et en association avec la MIDODRINE. Elle pourrait néanmoins aggraver le syndrome parkinsonien. Une dose de 30 mg deux à trois fois par jour est recommandée dans un premier temps. Elle peut être augmentée jusqu'à 180 mg par jour (44,45).
- L'EPO peut exceptionnellement être prescrite en cas d'anémie associée.

b. Les troubles vésico-sphinctériens

L'incontinence urinaire, notamment à type d'urgenterie, liée à la dyssynergie et l'hyperactivité vésicale et sphinctérienne peut être limitée par la prise de traitements anticholinergiques comme l'OXYBUTININE, avec une posologie comprise entre 2,5 et 5 mg à prendre deux à trois fois par jour. La prescription de ce type de thérapeutique doit cependant être prudente, son effet secondaire majeur étant le risque de majoration de la rétention urinaire.

L'injection de toxine botulique dans le muscle détroisorien a montré un bénéfice dans les cas d'hyperactivité vésicale réfractaires aux traitements anticholinergiques.

La DESMOPRESSINE à la dose de 5 µg par voie intranasale a été étudiée dans le traitement de la nycturie et a montré une efficacité chez 3 patients atteints d'AMS (38).

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été mentionné à l'issu du traitement.

Pour ce qui est de la rétention urinaire, la mise en place d'un auto-sondage intermittent est recommandé en première intention.

Un essai thérapeutique sur 49 patients atteints d'AMS a montré un bénéfice modeste de deux antagonistes alpha-adrénergiques, la PRAZOSINE à la dose de 1 mg trois fois par jour et le MOXISYLYTE à 10 mg trois fois par jour, avec la réduction du volume urinaire résiduel post-mictionnel dans 47% des cas. Un faible risque d'aggravation de l'hypotension orthostatique, non significative avec le MOXISYLYTE, a été noté. (Sakakibara et al., 2000). La prise en charge par auto-sondage reste à privilégier et l'utilisation des thérapeutiques pharmacologiques limitée aux patients ne pouvant pas réaliser un auto-sondage du fait de l'ampleur de l'ataxie des membres (38).

c. Les troubles sexuels

Le citrate de sildénafil à la posologie de 50 mg par jour a montré son efficacité dans le traitement de la dysfonction érectile chez les patients atteints d'AMS. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, chez 24 patients dont 12 atteints d'AMS, Hussain et al ont confirmé le bénéfice du traitement dans la dysfonction érectile pour l'AMS, avec cependant une majoration du risque d'exacerbation de l'hypotension orthostatique. L'éducation thérapeutique des patients est un préalable indispensable à l'utilisation de sildénafil dans l'AMS (46).

Les injections de prostaglandines en intracaverneux et l'implant pénien sont deux alternatives au traitement pharmacologique oral.

4) Prise en charge des autres symptômes

a. Troubles respiratoires

Le traitement actuel du syndrome d'apnées obstructives de sommeil (SAOS) consiste en la mise en place d'une ventilation mécanique nocturne à pression positive continue (PPC) pour reperméabiliser les voies aériennes supérieures. En cas d'hypoventilation, une ventilation non invasive (VNI) barométrique peut être proposée et son efficacité contrôlée par un monitoring de la capnie nocturne.

Le stridor est à prendre sérieusement en considération car il peut conduire à l'insuffisance respiratoire. La PPC est généralement considéré comme la procédure de choix en raison de sa nature non invasive. Dans les cas où le stridor est à la fois nocturne et diurne, et lorsque la PPC n'est pas bien tolérée, la trachéotomie peut être proposé comme intervention initiale. Cette procédure est également suggérée dans les stades avancés de la maladie pour prévenir l'obstruction aérienne due à la paralysie bilatérale des cordes vocales. Les deux traitements ont montré leur efficacité, néanmoins, la trachéotomie pourrait augmenter les apnées centrales du sommeil.

L'injection de toxine botulique dans les cordes vocales est une alternative thérapeutique mais expose à un risque accru de troubles de la déglutition. L'ablation unilatérale d'une corde vocale ou encore l'aryténoïdectomie au laser ont été proposées comme traitement du stridor dans l'AMS, mais le manque d'études sur le sujet et de bénéfice objectif en limitent l'utilisation en pratique courante (47)

b. Troubles du sommeil

Le clonazépam, à la posologie faible de 0,5 mg au coucher, semble être la molécule de choix pour réduire, voire éliminer les troubles du comportement en sommeil paradoxal, bien qu'il puisse aggraver les apnées obstructives du sommeil (26).

D'autres options thérapeutiques, dont l'efficacité a été rapportée dans des cases report, peuvent être proposées : ainsi, la mélatonine à 2 mg par jour qui serait bien tolérée même à des doses plus élevées que celles décrites dans la littérature, serait un bon choix de deuxième intention dans le cas où le clonazépam n'est pas efficace ou contre-indiqué. La gabapentine entre 300 et 800 mg par jour, la prégabaline entre 75 et 150 mg par jour, ou encore l'oxybate de sodium entre 4,5 et 9 g par jour peuvent également être proposés (38).

c. Troubles de la déglutition

La prise en charge repose sur la mise en place d'un suivi spécifique avec adaptation des modalités d'alimentation et des séances d'orthophonie. Les troubles de la déglutition peuvent nécessiter la mise en place d'une sonde nasogastrique ou même d'une gastrostomie endoscopique percutanée (37).

d. Dysarthrie

Les séances d'orthophonie sont utiles pour la rééducation des troubles de l'élocution. La méthode de Lee Silverman est efficace dans la maladie de Parkinson, mais son efficacité n'a pas été démontrée dans l'AMS.

e. Hypersalivation

Les traitements pharmacologiques anticholinergiques tels que la scopolamine transdermique et l'atropine sublinguale sont de bénéfice variable et fréquemment associés à des effets secondaires délétères à type de somnolence et de sécheresse buccale.

Les injections de toxine botulique dans les parotides ou dans les glandes sous-mandibulaires améliorent de façon significative la symptomatologie chez les patients AMS, néanmoins, la prescription doit être prudente du fait de l'apparition possible de troubles de la déglutition en lien avec la diffusion de la toxine aux muscles du plancher buccal (37).

f. Troubles de l'humeur et troubles cognitifs

A ce jour, il n'existe aucune recommandation spécifique pour la prise en charge des troubles de l'humeur dans l'AMS. Comme pour la maladie de Parkinson, une thérapie cognitivo-comportementale ou une psychothérapie de soutien peut être proposée. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont principalement recommandés lors de troubles à type de dépression et d'apathie.

Une approche thérapeutique par inhibiteurs de la cholinestérase peut être envisagée dans la déficience cognitive (38).

5) Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle

La kinésithérapie est un indispensable de la prise en charge de l'AMS et doit être précoce, systématique et régulière.

Elle comprend un travail locomoteur général avec mobilisations actives, étirements, prise en charge active des troubles posturaux et de l'équilibre, ainsi qu'un travail fonctionnel d'aide aux changements de position et aux déplacements, et l'apprentissage de techniques de relevés du sol. Elle est essentielle pour tenter de faciliter les déplacements, maintenir une autonomie maximale et durable, prévenir les chutes et retarder les complications.

L'intervention d'un ergothérapeute est souvent très utile pour accompagner la perte d'autonomie du patient dans les activités quotidiennes, professionnelles et sociales. Son intervention permet de prévoir les aménagements de l'environnement des patients, nécessaires au maintien des activités quotidiennes de la vie (aménagement de la salle de bain, de l'accessibilité au domicile...), l'essai de matériel adapté et d'aides techniques personnalisés (48).

6) Prise en charge sociale

L'AMS est couverte par l'ALD 16, permettant ainsi la prise en charge à 100% de l'ensemble des soins et des traitements de la maladie.

Il est conseillé aux patients de s'adresser à un(e) assistant(e) social(e) qui apportera toutes les informations nécessaires concernant les nombreux dispositifs d'aides disponibles et leurs conditions d'attribution, ainsi que l'aide dans les démarches à accomplir (49).

7) Prise en charge palliative

Les avantages d'une approche palliative dans la prise en charge des personnes vivant avec une maladie neurodégénérative incurable sont indéniables. Quelle que soit l'approche adoptée, certains éléments clés doivent faire partie des discussions précoces avec les personnes atteintes d'AMS.

Dans les premiers stades de la maladie, il est notamment important de déterminer qui sera la personne de confiance, avec qui le patient pourra échanger sur ses souhaits quant aux décisions de fin de vie. Ces démarches contribueront à éclairer et à simplifier les discussions futures sur les soins de fin de vie, le cas échéant.

Les informations concernant le diagnostic, l'évolution attendue de la maladie, la gestion des symptômes et le pronostic doivent être transmises au patient, à la personne de confiance désignée et à sa famille dans la mesure du possible.

Le recueil des souhaits du patient pour les soins de santé, la présence de plans de soins préalables, les préférences en matière de nutrition artificielle et d'hydratation et les souhaits concernant les soins de fin de vie doit être consignés dans le dossier et réévalués régulièrement. Un protocole de prise en charge palliative a été proposé par Dayal et al dans une publication de 2017, reprenant des principes généraux appliqués et adaptés à l'AMS (50).

8) Nouvelles approches thérapeutiques

L'amélioration des connaissances sur le processus pathogène de l'AMS permet aujourd'hui aux scientifiques de se pencher sur de nouvelles options de traitement de la maladie.

Ainsi, tous les mécanismes entraînant l'accumulation d'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes constituent des cibles thérapeutiques potentielles dans l'AMS.

a. Bloquer l'arrivée de l'alpha-synucléine aux oligodendrocytes

La sertraline, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) de deuxième génération, est l'une des options thérapeutiques les plus prometteuses pour l'AMS. Il a été démontré que la sertraline bloque l'endocytose de l'alpha-synucléine dans l'oligodendrogliose dans des modèles *in vitro*. Elle a également empêché l'absorption de l'alpha-synucléine par les cellules oligodendrogliales humaines de façon dose-dépendante et a inhibé la transmission de la protéine de neurone à neurone.

La paroxétine, également un ISRS, apporterait également une amélioration clinique chez les patients atteints d'AMS (18).

b. Bloquer l'agrégation de l'alpha-synucléine

La rifampicine a montré une importante réduction de l'agrégation d'alpha-synucléine dans un modèle de souris transgénique d'AMS, mais n'a pas montré d'amélioration significative des symptômes moteurs par rapport au placebo dans un essai thérapeutique chez l'homme.

Le lithium, qui stimulerait l'autophagie et l'élimination des agrégats protéiques, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui inhiberaient l'agrégation de l'alpha-synucléine aux oligodendrocytes, pourraient être utilisés mais leurs effets indésirables bien connus semblent décourager les scientifiques à poursuivre les recherches en ce sens.

Des études utilisant un inhibiteur irréversible de la myéloperoxydase (MPO) chez des souris transgéniques ont montré une réduction des troubles moteurs, une diminution de la neurodégénérescence, une suppression de l'activation microgliale et une réduction des agrégats d'alpha-synucléine intracellulaires. Ces résultats suggèrent que la MPO pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de l'AMS et pourrait constituer une cible thérapeutique prometteuse lors de prochains essais cliniques.

L'inhibition de p25 α , une protéine cruciale impliquée dans l'agrégation de l'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes, pourrait également être une stratégie prometteuse, mais les inhibiteurs spécifiques correspondants n'ont pas encore été développés (18).

c. Promouvoir la neuroprotection

L'excitotoxicité liée au glutamate est l'un des mécanismes les plus importants connus pour déclencher la mort neuronale. L'utilisation d'antagonistes du glutamate inhiberait la liaison aux récepteurs NMDA, et pourrait permettre d'éviter l'excitotoxicité.

Bien que les essais avec le riluzole et les œstrogènes aient été infructueux, les traitements anti-glutamatergiques restent des stratégies prometteuses pour le traitement de l'AMS.

Une autre stratégie potentielle pourrait consister à augmenter les niveaux de facteurs neurotrophiques (18)

d. Diminuer la réponse neuro-inflammatoire

L'activation chronique de la microglie peut causer des dommages neuronaux en perpétuant la réponse neuro-inflammatoire et en libérant des molécules cytotoxiques telles que les cytokines pro-inflammatoires. La suppression de l'inflammation provoquée par la microglie pourrait ainsi être une stratégie importante dans le traitement de l'AMS. La minocycline, une tétracycline de deuxième génération qui traverse la barrière hémato-encéphalique et inhibe l'activité microgliale et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, a montré son efficacité dans un modèle de souris transgénique d'AMS. Ces résultats prometteurs n'ont pourtant pas été concluants dans une étude clinique multicentrique randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, chez 62 patients atteints d'AMS-P après un an de traitement. Un effet biologique a cependant été suggéré par la diminution observée de l'activation microgliale (18).

Dans une étude pilote, l'injection mensuelle d'immunoglobulines intraveineuse à la dose de 0,4 g/kg chez 7 patients atteints d'AMS, pendant 6 mois, a montré une amélioration statistiquement significative de l'UMSARS-I et de l'UMSARS-II. La faisabilité et la bonne tolérance observée font de cette thérapeutique une approche possiblement intéressante dans la prise en charge de la maladie.

Il a été suggéré que l'efficacité des immunoglobulines pourrait être liée à la présence d'antigènes spécifiques dirigés contre l'alpha-synucléine soluble. Se basant sur cette hypothèse, deux vaccins sont en cours d'évaluation dans le traitement de l'AMS (18,51).

e. Thérapies combinées

Des essais cliniques récents ont donné des résultats suggérant qu'une combinaison de deux thérapies ou plus pourrait être nécessaire pour obtenir des améliorations significatives et une modification de la maladie. Les appariements thérapeutiques logiques pourraient inclure des médicaments ayant des cibles différentes qui se complètent mutuellement : des médicaments qui agissent sur la même voie mais ciblent différents mécanismes ou encore des médicaments à cibles multiples inhibant plusieurs voies, ou une voie à différents niveaux.

Tirer parti des effets synergiques potentiels des thérapies combinées pourrait être la prochaine étape logique du traitement des synucléinopathies et notamment de l'AMS (52).

La Figure 8 ci-après reprend les interventions thérapeutiques potentielles pour le traitement des synucléinopathie.

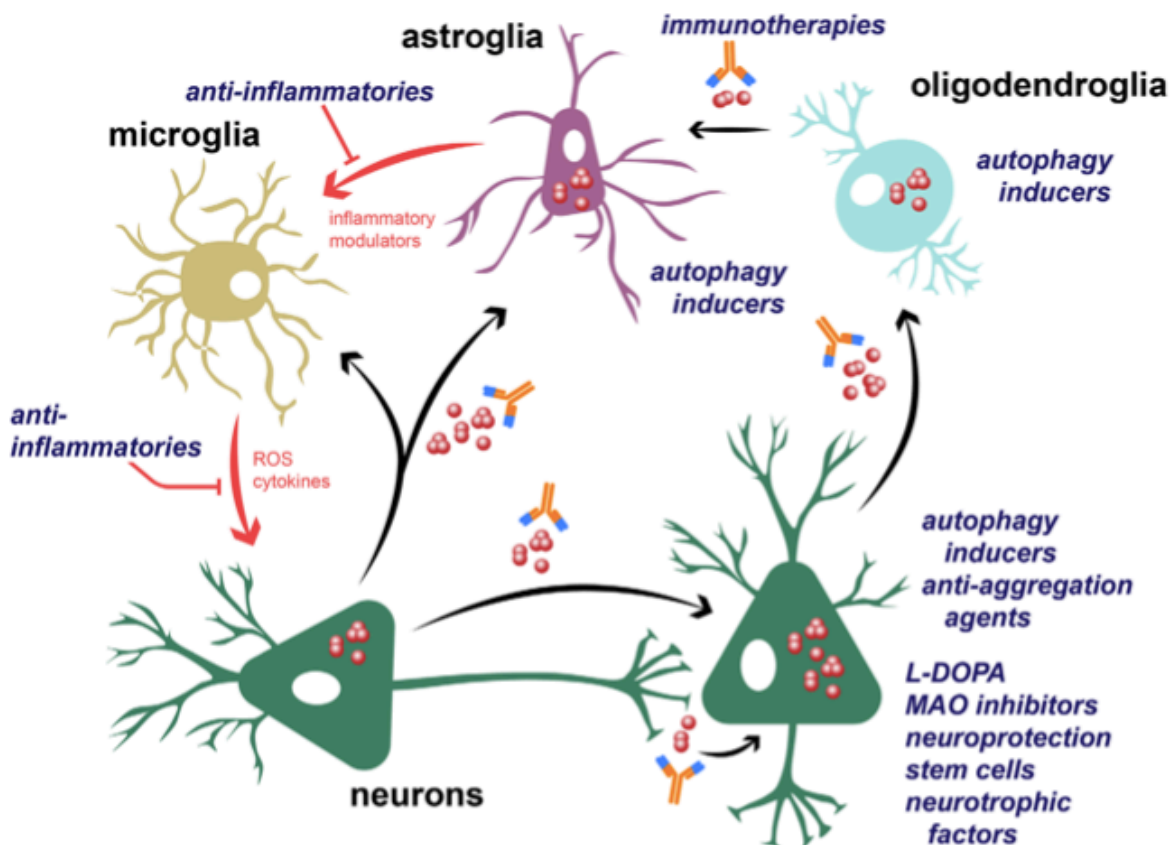


Figure 8 : Interventions thérapeutiques potentielles pour le traitement des synucléinopathies. (*Combination Therapies: The Next Logical Step for the Treatment of Synucleinopathies? Elvira Valera and Eliezer Masliah, 2015*)

Les interventions thérapeutiques potentielles comprennent l'immunothérapie dirigée contre l'alpha-synucléine extracellulaire ; l'utilisation d'anti-inflammatoires pour réduire la neuroinflammation gliale ; des inducteurs d'autophagie pour stimuler la clairance de l'alpha-synucléine intracellulaire et des mécanismes pour réduire ou compenser la neurodégénérescence tels que la Lévodopa (L-DOPA), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), les composés neuroprotecteurs, ou les facteurs neurotrophiques.

9. Principaux diagnostics différentiels

1) Les syndromes parkinsoniens

a. La maladie de Parkinson (MP)

- **Epidémiologie :**

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative, après la maladie d'Alzheimer, et la première cause de syndrome parkinsonien.

Entre 100 000 et 120 000 personnes sont touchées en France, et environ 8 000 nouveaux cas se déclarent chaque année. Rarissime avant 45 ans, la maladie de Parkinson touche des sujets plus âgés, avec un début de symptomatologie autour de 60 ans, et un pic autour de 70 ans : 1 % des plus de 65 ans sont concernés.

La maladie touche à peu près autant les hommes que les femmes avec un sexe ratio estimé entre 1,5 et 2,0 selon les études (53).

Une étude Norvégienne chez des patients atteints de la maladie et âgés de 70 ans a évalué la survie moyenne à 8 ans pour les hommes et 11 ans pour les femmes (54).

- **Physiopathologie :**

Tout comme l'AMS, la MP fait partie de la famille des synucléinopathies. Elle associe une atteinte de la voie dopaminergique nigrostriée et la présence de Corps de Lewy au sein de la substance noire du cerveau, mais également dans d'autres régions spécifiques.

Les Corps de Lewy, inclusions neuronales, correspondent à des amas protéiques de neurofilaments d'alpha-synucléine, dont la structure est altérée. Ils sont situés au niveau des sites de neurodégénérescence, mais aussi au niveau glial.

La présence d'agrégats d'alpha-synucléine de forme anormale semble être impliquée dans différents process entraînant une dysfonction cellulaire et conduisant à la mort des neurones dopaminergiques à l'origine de la MP : stress oxydatif, formation de radicaux libres, dysfonction mitochondriale, excitotoxicité glutamatergique, phénomènes inflammatoires, immunitaires, d'apoptose et d'autophagie, et défaillance du système ubiquitine-protéasome, ont ainsi été décrits.

Les premières observations neuro-anatomiques ont suggéré un développement lent et progressif de la MP, depuis les ganglions de la base jusqu'à l'ensemble du cortex cérébral. Ces observations ont amené Braak et al. (2003) à cartographier le développement neuropathologique de la MP en six stades. Les stades 1 et 2 sont dit pré-symptomatiques. Les premiers symptômes moteurs cliniques de la maladie apparaissent aux stades 3 et 4. Au stade final (stades 5-6), le processus entre dans le néocortex et s'étend largement aux cortex cingulaire, temporal, frontal et pariétal, avec une grande variété de manifestations cliniques (55).

- **Etiologie :**

Les causes exactes de la dégénérescence neuronale sont incertaines, l'âge restant le principal facteur de risque. La dégénérescence des neurones dopaminergiques serait favorisée par une susceptibilité génétique associée à des facteurs environnementaux.

Ainsi, les pesticides notamment sont incriminés dans le développement de la pathologie, en particulier certains fongicides (Diphényle, Dithiocarbamates), herbicides (Paraquat), certains composés organochlorés et organophosphorés, ainsi que les pyréthriinoïdes (53). L'exposition à certains métaux, dont le manganèse et le fer, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie.

Il existe aussi des facteurs environnementaux qui semblent protecteurs comme le tabac ou la caféine.

Des formes génétiques sont impliquées dans environ 10% des cas.

Trois mutations sur le gène SCNA, et une mutation du gène LRRK2 et du gène de la glucocérébrosidase (GBA) sont associées à des formes autosomiques dominantes de la MP. Les mutations des gènes PRKN, PINK1 et DJ-1 sont quant à elles associées à des formes autosomiques récessives dites « juvéniles » de la MP car elles entraînent une expression clinique précoce de la maladie (53,56).

- **Signes cliniques majeures :**

Le syndrome parkinsonien typique est défini par un ensemble de signes dits « cardinaux » qui comprend une akinésie ou bradykinésie, une rigidité plastique classiquement en tuyau de plomb ou roue dentée, un tremblement de repos et une instabilité posturale.

Au moins deux caractéristiques doivent être présentes pour faire le diagnostic dont une doit être le tremblement ou la rigidité.

Le syndrome parkinsonien de la MP répond en grande partie à la dopa-thérapie (57,58).

- **Diagnostic**

Le diagnostic de la MP repose essentiellement sur les signes cliniques moteurs caractéristiques cités ci-dessus.

En plus de ces caractéristiques cliniques motrices, différentes échelles d'évaluation de la qualité de vie, des troubles comportementaux, des troubles cognitifs, des fluctuations motrices et des dyskinésies, et des échelles multidimensionnelles apportent une aide diagnostique.

Parmi ces échelles, on peut citer l'UPDRS (décrite au paragraphe I. 6. 1)) et l'échelle UPDRS-MDS qui évalue aussi les troubles du sommeil, les douleurs et autres troubles sensoriels, les troubles urinaires, les troubles gastro-intestinaux.

Les critères de « l'UK Parkinson's Disease Brain Bank » (UKPDSBB) définissent la MP. Ils comprennent des critères d'exclusion, et critères évolutifs de la maladie.

L'imagerie cérébrale peut aider au diagnostic mais n'est généralement pas requise. Les deux principales techniques d'imagerie utilisées dans la MP, à savoir, la tomographie à émission de positons (TEP) et la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) peuvent fournir une appréciation du degré d'intégrité du système dopaminergique nigro-striatal mais peuvent aussi permettre d'évaluer la sévérité et le stade d'avancement de la maladie.

Les tests génétiques ne sont pas recommandés (56,58).

- Thérapeutiques : (53,58)

Il n'existe aucun traitement curatif de la MP. Les objectifs du traitement médical actuel sont similaires à ceux de l'AMS.

On peut distinguer plusieurs types de traitements : les traitements pharmacologiques symptomatiques des troubles moteurs, les traitements pharmacologiques symptomatiques des troubles non-moteurs, les traitements symptomatiques chirurgicaux et la prise en charge non médicamenteuse.

La Lévodopa est actuellement la molécule la plus efficace contre les troubles moteurs de la MP. Les effets positifs sur la symptomatologie sont rapides et le traitement plutôt bien toléré. L'apparition de dyskinésies est le principal inconvénient de la dopa-thérapie, survenant chez environ 80% des patients après 5 à 10 ans de traitement. Dans la plupart des cas, les dyskinésies gênantes peuvent être contrôlées en ajustant le traitement.

Les alternatives à la dopa-thérapie comprennent les anticholinergiques, les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B), les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase et l'amantadine.

Le traitement chirurgical des troubles moteurs repose sur la stimulation cérébrale profonde. Cette stimulation électrique à haute fréquence nécessite une implantation d'électrodes par chirurgie stéréotaxique au niveau de la structure cérébrale ciblée.

La prise en charge des troubles non-moteurs et la prise en charge non médicamenteuse est similaire à celle recommandée dans l'AMS.

b. Autres syndromes parkinsoniens

- La démence à corps de Lewy (DCL) : (59)

La démence à corps de Lewy (DCL) est considérée comme la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. La pathologie touche une population large, allant de 50 à 85 ans, l'âge moyen des premiers symptômes étant de 68 ans.

Les critères diagnostics cliniques de la DCL ont fait l'objet d'une première conférence de consensus en 1996, révisée en 2005. Ainsi, le diagnostic de la DCL se porte sur la présence d'une démence progressive et précoce ainsi que de deux des trois caractéristiques cliniques suivantes : troubles cognitifs, hallucinations visuelles ou syndrome parkinsonien.

Les traitements disponibles reposent sur les thérapies glutamatergiques, dopaminergiques ou les inhibiteurs de la cholinestérase, ainsi que sur la prise en charge non pharmacologique des symptômes.

- La paralysie supranucléaire progressive (PSP) : (60)

C'est à Olszewski et Richardson que l'on doit l'identification, en 1963, de la PSP comme entité nosologique propre associant un syndrome parkinsonien axial, une démence frontale, une ophtalmoplégie supra nucléaire, et un syndrome pseudobulbaire alliant dysarthrie spastique et hypokinétique et dystonie segmentaire et cricopharyngienne (dysphagie).

L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans et la survie médiane estimée à 7 ans après les premiers symptômes. Les hommes seraient plus touchés que les femmes.

Le diagnostic clinique de la maladie repose sur les critères de la NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and Stroke—Society for Progressive Supranuclear Palsy), proposés par Litvan et al en 1996, révisés en 2013. Cette classification différencie un diagnostic de PSP possible ou de PSP probable. Le diagnostic de PSP certaine nécessite une confirmation anatomopathologique.

La présence de protéine tau au sein du tissu lésionnel intègre cette affection dans le groupe des « tauopathies ».

La prise en charge de la PSP reste avant tout symptomatique. Aucun traitement curatif n'a fait la preuve de son efficacité.

- La dégénérescence corticobasale (DCB) : (61)

Elle fait également partie de la famille des « tauopathies ».

La dégénérescence corticobasale (DCB) est une affection neurodégénérative rare de l'adulte, décrite initialement par Reibez et al. en 1968 sous le nom de « dégénérescence cortico- dentato-nigrale avec neurones achromatiques ».

La prévalence semble identique entre les hommes et les femmes. L'âge moyen de début des symptômes se situe autour de 60 ans avec une survie moyenne de 5 à 7 ans.

La DCB touche avant tout la motricité, avec une atteinte classiquement asymétrique. Des troubles cognitifs et comportementaux y sont associés de façon variable.

Il n'y a pas de traitement curatif de la pathologie à ce jour. La prise en charge est essentiellement symptomatique.

2) Les ataxies cérébelleuses (62–64)

a. Ataxies primitives héréditaires

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies, retrouvées essentiellement dans un contexte familial, comprenant les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives, les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes ou ataxie spinocérébelleuse, les ataxies épisodiques, et les ataxies liées à l'X.

b. Ataxies primitives sporadiques

Les ataxies cérébelleuses dégénératives idiopathiques atteignent le tronc cérébral et le cervelet d'adultes d'âge moyen et sont responsables d'un syndrome cérébelleux progressif. Aucune étiologie secondaire ni familiale n'est retrouvée.

c. Ataxies secondaires acquises

Les atrophies cérébelleuses secondaires constituent un groupe hétérogène. L'interrogatoire et l'examen clinique ont une place essentielle dans la démarche diagnostique. En effet, la survenue tardive des troubles cérébelleux, l'absence d'antécédent familial, la présence d'antécédents personnels évocateurs et l'association avec d'autres troubles neurologiques peuvent permettre de suspecter une origine secondaire et d'orienter le diagnostic étiologique.

Les causes toxiques et carencielles sont les plus fréquemment retrouvées. Pour les causes toxiques, il s'agit principalement d'éthylisme chronique, mais également de causes iatrogènes ou encore toxiques d'origines industrielles ou environnementales.

Les autres étiologies retrouvées sont inflammatoires, auto-immunes, paranéoplasiques, infectieuses, endocrines et traumatiques.

3) La dysautonomie primitive isolée

Elle est caractérisée par une hypotension orthostatique sévère associée à des troubles de la sudation, une constipation ou une diarrhée, des troubles urinaires et une impuissance. L'hypothèse principale est une atteinte du système nerveux autonome purement périphérique. La présence d'une atteinte centrale associée doit être recherchée ; elle est de pronostic plus péjoratif et fait évoquer le diagnostic d'AMS (65)

II. Pesticides

Les données exposées ci-après sont majoritairement issues de l'Expertise collective de 2013 sur les pesticides et leurs effets sur la santé, réalisée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), ainsi que de littérature grise dont les références figurent au sein du texte.

1. Généralités

1) Définitions

a. Pesticides

Le mot « pesticide » trouve son origine dans la langue latine, à partir des mots « *caedere* » (tuer) et « *pestis* » (fléau). Il apparaît dans le vocabulaire français vers le milieu du XX^{ème} siècle et est actuellement largement utilisé. Ainsi, il désigne, dans le langage courant, tout produit chimique utilisé contre les parasites animaux et végétaux retrouvés au sein des cultures (66).

Une définition plus scientifique et exhaustive a été proposée en 2002 par le Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides de la *Food and Agriculture Organization* des Nations Unies (FAO, 2002), document de référence mondial d'orientation pour la gestion des pesticides. Le terme « pesticide » désignerait « toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs (y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales) et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et les autres endo- ou ecto-parasites. Le terme inclut les substances destinées à être utilisées comme régulateur de croissance des plantes, défoliant, comme agent de dessiccation, comme agent d'éclaircissage des fruits ou pour empêcher la chute prématurée de ceux-ci, ainsi que les substances appliquées sur les cultures, avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport ».

b. Classement selon usage

Les pesticides sont classés selon quatre catégories (66) :

- Produits phytopharmaceutiques :

Ils sont définis comme des produits composés de substances actives, phytoprotecteurs ou synergistes, destinés à protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, ou à assurer la conservation des produits végétaux ou à détruire les végétaux indésirables, ou encore à freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux (*règlement CE 1107/2009*).

- Biocides :

Ils rassemblent les « Substances actives et préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur, destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique ». (*Directive 98/8/CE, article 2*)

23 types de biocides ont été recensés dans la *Directive 98/8/CE*. Ils sont répartis au sein de 4 groupes distincts : les désinfectants et produits biocides généraux, les produits de protection, les produits antiparasitaires et les autres produits biocides (67).

- Médicaments à usage vétérinaire :

Ils réunissent « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ».

48 substances actives étaient ainsi disponibles en 2010.

- Médicaments à usage humain :

Il s'agit de « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines », ou de « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. »

c. Classement selon la cible principale

- Herbicides :

Les cibles principales des herbicides sont les plantes adventices des cultures. Il existe plusieurs grandes familles d'herbicides dont les triazines, les carbamates, les phénoxyherbicides et les pyridines (66).

- Fongicides :

Les cibles principales des fongicides sont les champignons pathogènes. Les dithiocarbamates, les phtalimides et les carbamates en sont trois grandes familles (66).

- Insecticides :

Les cibles principales des insecticides sont les insectes nuisibles. Les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates sont les trois principales familles d'insecticide. Le DDT, le Malathion et la Perméthrine en sont quelques exemples (66).

- Autres :

Les acaricides, les rodenticides, les nématicides, les molluscicides, les taupicides, les corvifuges ou corvicides et autres médiateurs chimiques se rajoutent aux 3 groupes cités ci-dessus. Ils luttent respectivement contre les acariens, les rongeurs, les vers, les escargots et limaces, les taupes et les corbeaux.

2) Règlementation

a. Autorisation de mise sur le marché

L'utilisation des produits pesticides en France apparaît dès le milieu de la Seconde Guerre Mondiale avec la loi du 2 novembre 1943, validée par une ordonnance du 13 avril 1945, relative à « l'organisation du contrôle de produits antiparasitaires à usage agricole et des produits assimilés » (68).

Cette loi a, par la suite, été harmonisée au niveau européen par des directives, mises en place dans les années 1990 et révisées au cours du temps, afin d'unifier le cadre juridique les concernant, au sein de l'Union Européenne.

L'objectif principal de ces réglementations est d'assurer un niveau de protection élevé de l'homme, des animaux et de l'environnement vis-à-vis de ces produits.

Ainsi, la première directive, en date du 15 juillet 1991 (*Directive 91/414/CEE du Conseil*), concernait la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et régissait « les questions relatives à l'autorisation, la mise sur le marché, l'utilisation et le contrôle à l'intérieur de l'Union européenne des produits phytopharmaceutiques sous leur forme commerciale » (69).

En France, les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) sont délivrées, depuis 2015, par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) qui procède également à l'évaluation des substances et des produits avant mise sur le marché (70).

L'évaluation des produits phytopharmaceutiques avant mise sur le marché se fait dans le cadre du règlement européen n°1107/2009 dont les dispositions s'imposent aux Etats membres. Cette évaluation comporte deux étapes : la première étape, réalisée au niveau européen, porte sur l'évaluation des dangers et des risques liés aux substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques. Cette phase est coordonnée au niveau européen par l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (EFSA) qui s'appuie sur l'évaluation collective réalisée par les Etats membres (l'ANSES pour la France) ; la seconde étape consiste à évaluer les intérêts et les risques liés aux préparations commerciales. Depuis juin 2011, l'évaluation des préparations phytopharmaceutiques est réalisée selon trois zones géographiques dans l'Union Européenne (70).

En France, l'évaluation de ces demandes est réalisée à l'Anses dans le cadre d'expertises collectives, pluridisciplinaires et contradictoires. Elle se traduit par l'élaboration de rapports d'évaluation et par la publication d'avis scientifiques et fait intervenir les équipes d'évaluateurs scientifiques de l'Agence ainsi que deux comités d'experts spécialisés.

A l'issue de l'évaluation, l'avis est donné favorable lorsque toute la demande est jugée conforme ; favorable avec restriction lorsque l'avis est favorable pour certains des usages demandés ou lorsque des conditions d'emploi restrictives par rapport à la demande sont recommandées ; ou bien défavorable lorsque l'Agence recommande de rejeter tous les usages demandés.

Quatre réglementations européennes distinctes régissent l'utilisation des pesticides selon leurs usages (70):

- Concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, le texte de référence mis en place et appliqué en France en 1993 (*directive 91/414/CEE*), a été révisé et remplacé par le *règlement européen (CE) n° 1107/2009*, entré en vigueur le 14 juin 2011. Chaque substance active fait l'objet d'une évaluation européenne concernant son incidence sur la santé humaine, son devenir et son comportement dans l'environnement et sur son écotoxicologie.
- La mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides sont encadrées par le *règlement européen (CE) n° 528/2012* qui a remplacé et abrogé la *directive européenne 98/8/CE*. La mise en œuvre réglementaire s'articule en deux étapes :
 - Une évaluation des substances actives biocides : la substance peut être approuvée par la Commission européenne si les critères réglementaires sont vérifiés au plan de l'efficacité et des risques.
 - Une évaluation des produits qui peut déboucher sur une AMM nationale ou de l'Union Européenne.
 -
- Les médicaments vétérinaires sont régis par la *directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004*, qui a modifié et remplacé la *directive 2001/82/CE* instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
- Les médicaments à usage humain ont été régis par la *directive 2001/83/CE* instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette directive a été modifiée et remplacée par la *directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004*, actuellement en vigueur.

b. Classement des pesticides par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et classement des substances CMR selon la réglementation européenne CLP

Les substances chimiques seules ou en mélanges peuvent présenter divers effets nocifs pour la santé humaine. Certaines sont dites « CMR », car elles présentent un caractère cancérigène, mutagène, ou toxique pour la reproduction.

Afin d'encadrer ces substances et leurs usages, il existe actuellement deux classifications des agents chimiques au regard de leurs propriétés CMR.

La classification par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a ainsi défini quatre groupes (de 1 à 4) correspondant à des degrés d'indication de cancérigénicité pour l'homme. Le deuxième est subdivisé en groupe 2A et 2B : le groupe 1 rassemble les agents classés cancérigènes avérés ou certains pour l'homme, le groupe 2A les agents cancérigènes probables, le groupe 2B les cancérigènes possibles, le groupe 3 réunit les agents inclassables et le groupe 4 les agents probablement non cancérigènes (71,72).

La classification européenne dite « CLP » (Classification, Labelling and Packaging) est la seule de ces deux classifications à être intégrée au sein d'une réglementation et s'applique dans les Etats membres de l'Union européenne. Le règlement CLP introduit des catégories de dangers qui définissent le niveau de preuve de l'effet CMR observé. Deux catégories (1 et 2) sont ainsi définies. La catégorie 1 est elle-même divisée en 2 sous catégories (1A et 1B) (70).

Les tableaux ci-après illustrent ces deux classifications ainsi que les définitions correspondantes.

Tableau II : Classification CLP des produits CMR (www.anses.fr)

Effets / Classe de danger	Catégories	Définitions des catégories
Cancérogènes	Catégorie 1A	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré.
	Catégorie 1B	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé.
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être cancérigènes pour l'homme.
Mutagènes	Catégorie 1A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
	Catégorie 1B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée.
	Catégorie 2	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.
Toxique pour la reproduction	Catégorie 1A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
	Catégorie 1B	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Tableau III : Classification et définition selon le CIRC des agents
cancérogènes (www.cancer-environnement.fr)

<p>Agent cancérogène pour l'homme (groupe 1)</p>	<p>Principe général : Indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme. Exception : Indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérogénicité reconnu.</p>
<p>Agent probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A)</p>	<p>Principe général : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal. Cas particulier : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associés à de fortes présomptions pour une cancérogénèse selon un mécanisme identique chez l'homme. Exceptions : - Seule base des indications limitées de cancérogénicité pour l'homme. - Appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A.</p>
<p>Agent peut-être cancérogène pour l'homme (groupe 2B)</p>	<p>Principe général (2 formes) : Forme 1 : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal. Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal. Cas particuliers : - Indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment. - Seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes.</p>
<p>Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3)</p>	<p>Principe général : Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal Exception : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associés à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérogénicité chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme.</p>
<p>Agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme (groupe 4)</p>	<p>Principe général : Indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. Cas particulier : Indications insuffisantes pour l'homme associées à des indications suggérant une absence de cancérogénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.</p>

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) est l'agence spécialisée de l'OMS pour la recherche sur le cancer, créée en mai 1965 par l'Assemblée mondiale de la Santé. Il est régi par un Conseil de direction et un Conseil scientifique.

Le CIRC travaille avec d'autres programmes de l'OMS, les instituts nationaux du cancer et de la santé publique, les centres de recherche et réseaux régionaux sur le cancer, les universités, les comités d'experts et les agences nationales, les organisations non gouvernementales et les médias afin d'alimenter la base de données qui contribuera à la prévention du cancer (71).

Depuis 1971, plus de 1000 agents ont ainsi été évalués parmi lesquels 500 ont été classés comme étant cancérigènes ou potentiellement cancérigènes pour l'homme. Il s'agit de produits chimiques, de mélanges complexes, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques, et de facteurs comportementaux.

Parmi ces agents, une soixantaine de pesticides ont été évalués et classés : ainsi, l'arsenic est classé cancérigène certain pour l'Homme (groupe 1) depuis 1980 ; l'application d'insecticides non arsenicaux en milieu professionnel, le captafol et le dibromure d'éthylène sont classés comme cancérigènes probables (groupe 2A) et dix-neuf molécules sont classées comme cancérigènes possibles (groupe 2B).

En mars 2015, le glyphosate (herbicide), le malathion et le diazinon (insecticides) ont été classés cancérigènes probables pour l'Homme (groupe 2A) et les insecticides tétrachlorvinphos et parathion ont été classés cancérigènes possibles (groupe 2B).

Cinq nouvelles substances utilisées comme pesticides ont fait l'objet d'une évaluation et d'un classement par le CIRC en octobre 2016 : le pentachlorophénol (PCP) a ainsi été classé cancérigène certain (groupe 1), le 2,4,6-trichlorophénol (TCP) comme cancérigène possible (groupe 2B), et l'aldrine, le dieldrine, et le 3,3',4,4'-tétrachloroazobenzène (TCAB) comme cancérigènes probables (groupe 2A) (72).

2. Utilisation en France

1) Contexte

Entre 2008 et 2013, 2891 spécialités commerciales de produits phytosanitaires ont été vendues en France.

Depuis 2009, ces ventes sont globalement en hausse, alors que la surface agricole utile ou utilisée (SAU) a diminué de 0,9 %. Ceci est largement expliqué par les variations climatiques qui conditionnent le développement des ravageurs et maladies.

Ainsi, les ventes de l'année 2015 sont supérieures à la moyenne des ventes des 7 dernières années. Cette même année, environ 92 % des tonnages de pesticides vendus en France l'ont été pour des usages agricoles et 8 % pour des usages non agricoles. La grande majorité des pesticides utilisés sont des produits phytopharmaceutiques, notamment en milieu agricole.

En 2016, les ventes des distributeurs de produits phytopharmaceutiques s'élevaient à 73 milliers de tonnes, pour 2882 produits différents. Avec plus de 3 milliers de tonnes, la Gironde enregistre la plus grande quantité de produits phytopharmaceutiques vendus. Viennent ensuite la Marne et la Somme (69).

En effet, la France reste le premier pays agricole européen en termes de production, bien que sa part en valeur dans la production agricole de l'Union européenne a encore diminué à 16,8 % en 2017, contre 17,3 % en 2016. La France atteindrait près de 72 milliards d'euros de production en 2017.

En France en 2015, les terres cultivées représentent 15,6 millions d'hectares, soit 58,2 % de la surface agricole utile ou utilisée (SAU) totale, contre 56,6 % en 2010 (69).

2) Exposition

a. En milieu professionnel

Les expositions professionnelles touchent de nombreux corps de métier et donc une population nombreuse en France : travailleurs du secteur agricole notamment, mais aussi ceux en charge de l'entretien des voiries, des espaces communaux et espaces verts, de la désinsectisation des locaux, des soins vétérinaires et du secteur du bois sont autant de personnes possiblement exposées ou ayant été exposées, de façon directe ou indirecte aux pesticides.

Il convient de prendre en compte les travailleurs actifs mais également les retraités et l'entourage familial proche.

Toute tâche est potentiellement facteur de risque d'exposition : ainsi, transport des marchandises, stockage, préparation et utilisation des produits ou encore nettoyage du matériel sont autant d'activités qui nécessitent surveillance et mise en place de mesures de protections individuelles et/ou collectives (66).

b. En milieu extra-professionnel

L'exposition de la population générale aux pesticides se caractérise par des expositions à faibles doses, répétées dans le temps, et comprend de multiples voies d'exposition : ingestion, inhalation et contact cutané.

Selon l'OMS, l'alimentation est la principale source d'exposition aux pesticides, et surtout la mieux documentée. Toutefois, la population générale est également exposée à d'autres sources d'exposition qui ne doivent pas être négligées (70) :

- Sources alimentaires :

En France, la surveillance de la contamination des aliments est régulièrement assurée dans un cadre réglementaire au travers de plans de contrôle et de plans de surveillance. Plusieurs programmes sont ainsi mis en place : le programme communautaire de contrôle pluriannuel et coordonné dont les résultats font l'objet d'une synthèse annuelle par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) ; le programme de contrôle des résidus de pesticides dans les denrées d'origine animale, défini selon la directive 96/23/CE et dont les résultats font l'objet d'une synthèse annuelle par l'Office Alimentaire et Vétérinaire (OAV) ; et les programmes nationaux de surveillance et de contrôle, d'initiative nationale, qui font l'objet d'une synthèse annuelle par les ministères chargés de l'agriculture et de la consommation.

Des études complémentaires de surveillance de l'exposition alimentaire ont également été réalisées ces dernières années.

L'étude Calipso, relative aux Consommations Alimentaires de Produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3, dont l'objectif était de caractériser les niveaux résiduels de pesticides (organochlorés, organophosphorés et pyréthriinoïdes) dans les produits de la mer disponibles à la consommation, a montré l'absence de résidus dans les poissons maigres mais une détection dans 100% des cas pour les poissons gras, dans 28 % des mollusques et 29 % des crustacés bien qu'à des teneurs souvent proches des limites de détection.

Les études de l'alimentation totale (EAT), qui ont pour objectif de surveiller l'exposition par voie alimentaire de la population à des substances d'intérêt en matière de santé publique, sont réalisées à l'échelle nationale et reposent sur une méthode standardisée et recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (70).

Après une première EAT (EAT 1), réalisée entre 2000 et 2004 par l'Institut national de recherche agronomique (INRA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), une seconde EAT a été réalisée entre 2006 et 2009, en intégrant pour la première fois la recherche de résidus de pesticides. Ainsi, 283 résidus de pesticides ont été recherchés dans l'EAT 2 : les résultats montrent que les valeurs restent très largement inférieures aux limites maximales de résidus (LMR) communautaires autorisées et entrées en vigueur le 1 septembre 2008.

En 2010, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) rapporte la présence de résidus de pesticides dans 46,7% des 67 887 échantillon alimentaires analysés au sein de l'Union Européenne en 2008 (73).

- Réseaux d'eau :

Les pesticides peuvent être entraînés dans les eaux par ruissellement ou infiltration. En 2013 en France, 92 % des points de surveillance font état de la présence de pesticides.

Les eaux de surface sont particulièrement vulnérables car directement exposées aux résidus de pesticides provenant de la contamination des sols en lien avec l'activité agricole ou non agricole. Ainsi, en 2014 en France, 90 % du réseau d'eau bénéficiant d'une surveillance montre la présence d'au moins un pesticide, tandis que 63 % dépassent la norme d'eau potable de 0,1 µg/l. Ces dépassements de normes dans les eaux de surface proviennent le plus souvent des herbicides (69).

Les eaux souterraines font également l'objet d'une réglementation et d'une surveillance régulière sur leur teneur en pesticides. En 2014, 266 substances actives de produits phytopharmaceutiques ont été retrouvées au moins une fois dans les nappes phréatiques françaises. La réglementation relative à la contamination des eaux souterraines par les pesticides stipule de ne pas dépasser en moyenne 0,1 µg/litre pour chaque pesticide sur l'année, et 0,5 µg/litre pour la concentration totale en pesticides (*Arrêté du 17/12/08 établissant les critères d'évaluation et les modalités de détermination de l'état des eaux souterraines et des tendances significatives et durables de dégradation de l'état chimique des eaux souterraines*). Pourtant, l'une de ces valeurs, au moins, est dépassée pour 31 % du territoire national. En effet, certains pesticides peuvent perdurer pendant de nombreuses années dans les eaux souterraines.

Cette contamination des réseaux d'eau n'est pas sans conséquences sur la qualité de l'eau au robinet : si, en 2015, 96 % de la population était desservie par une eau en permanence conforme vis-à-vis des pesticides, 950 000 personnes étaient alimentées par de l'eau présentant des dépassements récurrents aux limites cités ci-dessus, et environ 1 800 personnes étaient concernées par des restrictions d'eau pour la boisson et la préparation des aliments, à cause de la présence de pesticides à des teneurs supérieures à ces mêmes limites (69).

- Milieux aériens :

Contrairement à l'alimentation et au réseau d'eau, l'air ne fait pas, à ce jour, l'objet d'une réglementation officielle quant à sa teneur en pesticides. Pourtant, l'Institut de veille sanitaire a considéré comme « non-négligeables » les contaminations aériennes aux abords des exploitations agricoles (69).

Ainsi, plusieurs campagnes de mesure et de surveillance de la qualité de l'air ont été réalisées en France depuis 2002, par des associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air (AASQA). La coordination technique du dispositif de surveillance est assurée par le Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) qui regroupe l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) et les Mines Douai. Au 1^{er} janvier 2017, la France comptait 18 AASQA, soit une par région.

En décembre 2006, l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), en partenariat avec l'INERIS, a publié un rapport reprenant l'ensemble des mesures réalisées par les AASQA entre 2000 et 2006.

Les interventions des AASQA ont été analysées et divisées en trois parties : caractérisation de la qualité de l'air intérieur en situation normale ; études de la qualité de l'air intérieur réalisées dans un contexte de plainte ou d'intervention et études de la qualité de l'air dans des ambiances professionnelles spécifiques.

Ainsi, les mesures faites dans des conditions réelles d'utilisation, de l'évolution des concentrations de diverses substances actives de produits phytosanitaires, utilisées dans les serres horticoles d'un lycée en région Poitou-Charentes, ont montré la persistance de l'endosulfan et du phosalone dans les serres pendant plusieurs mois après traitement, et ce à des teneurs largement plus élevées que celles observées à l'extérieur des serres (74).

La notion de temporalité a été soulignée, montrant une concentration variable de pesticides dans l'air selon les saisons : en effet, elle serait plus importante en période estivale, ce qui correspond aux périodes d'activité d'épandage agricole (75).

Les techniques employées pour épandre les produits entraîneraient également d'importantes variations sur la teneur résiduelle de pesticides dans l'air. Ainsi, selon l'Institut national de recherche agronomique (INRA), la déperdition des produits lors de leur application par pulvérisation sur les feuillages serait de l'ordre de 10 à 70 % vers le sol et de 30 à 50 % vers l'air. Ces pertes seraient liées aux engins de dispersion. Les fumigations du sol renverraient, quant à elle, 20 à 30 % des produits dans l'air.

- Activités domestiques :

Les produits utilisés par les particuliers au domicile, dans le jardin, ou encore sur les animaux domestiques constituent une source non négligeable d'exposition aux pesticides.

Depuis 2001, quatre études en France se sont intéressées au sujet : la campagne pilote de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI - 2001), l'étude EXOPE (2002-2005), la campagne Habit'Air Nord-Pas-de-Calais (2004-2005) et la campagne Atmos'Air Bourgogne (2006-2007).

La campagne pilote de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI - 2001) pour laquelle 31 composés ont été recherchés, dont 11 retrouvés dans l'air.

L'étude EXOPE (Evaluation de l'exposition de la population aux pesticides dans l'environnement), réalisées entre 2002 et 2005, avait pour objectif principal d'évaluer l'exposition d'enfants franciliens aux insecticides organophosphorés par dosage des dialkylphosphates urinaires (biomarqueurs de l'exposition aux organophosphorés), des résidus de pesticides sur les mains et sur des mesurages environnementaux de pesticides (air et poussières) à leur domicile.

Les résultats de cette étude ont montré que 23 des 31 composés recherchés ont été détectés au moins une fois dans l'air de l'ensemble des logements.

Le lindane, l'alpha-HCH et le propoxur ont été retrouvés dans l'air dans 88 %, 49 % et 44 % des logements, respectivement. Une concentration plus importante d'insecticides organophosphorés dans l'air a été retrouvée en présence d'un jardin ou d'une cour paysagée à proximité du logement.

Par ailleurs, le peu de corrélation entre les mesurages environnementaux et le dosage des biomarqueurs urinaires, suggère ainsi l'importance de la voie alimentaire comme contaminant (74).

Un volet spécifique de la campagne Habit'Air Nord-Pas-de-Calais (2004-2005) a mesuré dans l'environnement intérieur 32 pesticides dont la moitié a été détectée au moins une fois sur l'ensemble des échantillons analysés. Les résultats avaient mis en évidence que l'utilisation de produits domestiques conditionnaient la présence de ces composés dans l'environnement intérieur (74).

Pour la campagne Atmos'Air Bourgogne (2006-2007), 67 pesticides avaient été recherchés. 17 molécules avaient été retrouvées dans l'air intérieur contre 11 dans l'air extérieur, et à des concentrations globalement plus élevées (74).

c. Voies d'exposition

Trois voies d'exposition peuvent permettre aux pesticides de s'introduire dans l'organisme :

- La voie cutanée :

Il est bien établi que l'absorption cutanée est la voie d'exposition aux pesticides la plus courante dans le milieu professionnel agricole, d'où la nécessité pour les travailleurs de ne pas négliger le port d'équipement de protections individuelles (EPI) mis à leur disposition. Dans une étude épidémiologique, Protano et al. ont comparé l'efficacité en terme de protection, de plusieurs bleus de travail en mesurant leur facteur de pénétration. Les résultats ont montré une nette supériorité en terme de protection lorsque les travailleurs portaient un set complet d'EPI (masque complet, combinaison en Tyvek, bottes en caoutchouc et gants) par rapport aux bleus de travail en coton (>97% versus 84,1 à 92,5% respectivement) (76).

- La voie orale :

La contamination par ingestion sur le lieu de travail est le plus souvent liée au fait de boire, manger ou fumer avec des mains contaminées, reflétant également un défaut d'hygiène. Certains comportements tels que porter ses mains ou un objet souillé au visage ou encore l'onchophagie peuvent aussi favoriser la contamination par voie digestive (77).

Ces comportements sont retrouvés comme source de contamination domestique, notamment chez les enfants : en 2003, Shalat et al. ont étudié la contamination des mains et les taux de métabolites urinaires de pesticides organophosphorés chez des enfants et ont trouvé une corrélation statistiquement significative entre ces mesures. Ils ont attribué les niveaux élevés de métabolites urinaires de pesticides organophosphorés à une ingestion de pesticides résiduels lors de contacts mains-bouche (77).

La consommation d'aliments ou de boissons contaminés reste la principale cause de contamination par ingestion au niveau extra-professionnel (70).

- La voie respiratoire :

Comme notifié plus haut, l'exposition respiratoire en milieu professionnel dépend de multiples conditions d'application. Ainsi, la pulvérisation et la fumigation sous serre seraient à l'origine d'une déperdition de pesticides de 30 à 50% et de 20 à 30% respectivement.

Outre la méthode employée, la forme commerciale des pesticides, l'entretien, le type d'outils agricoles utilisés et le type d'EPI, portés ou non, conditionnent également l'exposition respiratoire.

C'est ce qu'il ressort de l'étude datant de 2016 de Aprea et al. dont l'objectif était d'évaluer l'exposition et les risques professionnels au cours de la préparation, du chargement et de l'application de trois pesticides aux tomates cultivées en plein champ. L'étude avait montré que l'exposition respiratoire à la métribuzine, utilisée sous forme granulaire, était bien supérieure à l'exposition à la pendiméthaline, utilisée sous forme de liquide microencapsulé. L'utilisation d'un tracteur à cabine fermée avait réduit l'exposition respiratoire à la pendiméthaline, mais l'effet n'était pas significatif. Parmi les tracteurs à cabine, les cabines à air filtré avaient réduit de manière significative l'exposition respiratoire à la métribuzine alors que les doses retrouvées pour le métolachlore étaient significativement plus élevées. Selon les auteurs, ces derniers résultats seraient dus à la contamination préalable des filtres par ce pesticide (78).

Les résultats d'une cinquantaine d'études réalisées par l'OQAI et les ASQAA, relatives à la qualité de l'air intérieur sur la période 2004-2006 (habitats, établissements recevant du public, zones ou modes de transports dans des conditions « normales » d'exposition) invitent à ne pas négliger l'exposition par voie respiratoire en milieu extra-professionnel (74).

3. Méthodes et Outils de mesure de l'Exposition

Mesurer les expositions s'avère particulièrement important en épidémiologie. Ce processus nécessite un recueil de données précises afin de pouvoir caractériser la localisation de l'exposition, le type de population exposée, la nature, fréquence, intensité et la durée de l'exposition.

Des méthodes et outils fiables sont nécessaires afin de limiter les biais de recueil de données et permettre de mieux appréhender, à terme, les possibles risques liés à l'exposition et mettre en place des solutions adaptées afin de les limiter.

1) Mesures directes de la contamination externe et interne

a. Mesures de la contamination externe

La mesure de l'exposition réelle aux pesticides de la population est difficile à mettre en œuvre, aussi bien sur le plan professionnel que domestique. Ces difficultés sont dues à la multiplicité des substances et associations de substances commercialisées, actuellement et par le passé, à l'hétérogénéité des pratiques et activités et à leur évolution au cours du temps.

En France, des études de terrain ont été réalisées dans le but d'apporter des éléments sur l'exposition en conditions réelles d'activités : l'étude Pestexpo s'est intéressée à la contamination cutanée de travailleurs agricoles et viticoles.

Les mesures produites ont pris en compte les caractéristiques des opérateurs, des exploitations, du matériel et de la culture traitée, permettant de documenter les niveaux d'exposition et d'élaborer des algorithmes d'exposition aux pesticides utilisés dans le milieu agricole, lors des traitements, des réentrées dans les cultures et des récoltes (79–82).

En population générale, les mesures de la contamination externe peuvent être faites à partir de mesures de résidus de pesticides contenus dans l'air intérieur, les aliments ou les réseaux d'eau. L'étude EXOPE s'est employée à mesurer l'exposition d'enfants franciliens aux insecticides organophosphorés par mesurages environnementaux de pesticides contenus dans l'air et les poussières de leur domicile (70).

b. Mesures biologiques

Elles sont réalisées le plus souvent sur des échantillons de sang ou d'urine mais d'autres techniques sont utilisées comme certains marqueurs biologiques ou biomarqueurs présents dans les fluides de l'organisme. Ainsi, la mesure de l'activité de l'acétylcholinestérase dans le sang ou le plasma permet d'évaluer l'activité biologique résultant des expositions aux organophosphorés et aux carbamates, inhibiteurs de cet enzyme.

Les mesures biologiques ne s'appliquent qu'aux pesticides dont la pharmacocinétique est connue et pour lesquels des techniques de mesures ont été développées. L'interprétation des relations entre les mesures effectuées et les niveaux d'exposition cumulée doit rester prudente, la bioaccumulation et le taux d'élimination de certains pesticides pouvant dépendre de la variabilité individuelle de certains paramètres (exemple de la dieldrine par rapport à la masse grasseuse de chaque individu).

Leur intérêt dans les études rétrospectives reste limité du fait de la validité à un instant t des mesures réalisées.

Sur le plan professionnel en France, plusieurs mesures de ce type ont été faites par la Mutualité Sociale Agricole (MSA), notamment, une étude sur l'arsénite de soude a été conduite en 2000-2001 dans 10 départements français pratiquant la viticulture : la présence du pesticide a été relevée dans les urines, mettant en évidence l'exposition de personnes qui semblaient pourtant protégées par des EPI. Les résultats de cette étude ont, par la suite, conduit à l'interdiction de l'utilisation du pesticide avec l'arrêté pris par le Ministère de l'agriculture le 8 novembre 2001.

Une étude similaire sur le dithiocarbamate a été réalisée en 2002-2003 dans 8 départements en arboriculture, en viticulture et sur la culture de la pomme de terre, au cours de laquelle des métabolites ont été trouvés en quantités supérieures dans les urines des utilisateurs après traitement des plantes avec le produit (70).

2) Approches indirectes pour estimer l'exposition

a. Recueil du calendrier professionnel

Il permet d'obtenir des informations détaillées et complètes sur l'ensemble de la carrière des individus : qualification, secteur d'activité, dates d'exercice des emplois, ou encore tâches réalisées, permettant de prendre en compte aussi bien des expositions directes (manipulation de pesticides par la personne elle-même) que des expositions indirectes (emploi dans un environnement de travail où des pesticides sont présents).

b. Evaluation par questionnaires et expertises des réponses

Le questionnaire est une méthode de recueil classique : il peut se faire sous forme d'auto-questionnaire, de questionnaire complété par une tierce personne ou encore par entretien téléphonique.

Ils sont plus ou moins précis mais doivent rester simples afin d'obtenir des réponses satisfaisantes et d'éviter les biais de recueil de données.

Le problème de mémoire est l'inconvénient majeur de ces questionnaires notamment quand ils sont rétrospectifs.

Lors du recueil de données sur une exposition professionnelle, le questionnaire s'attachera à récupérer des informations telles que les différents emplois effectués, les tâches exposantes réalisées, la fréquence et la durée des expositions ainsi que les produits utilisés.

L'analyse des données par un expert permettra d'améliorer la qualité des réponses et de juger au mieux du niveau d'exposition de la personne concernée.

Cette méthode d'évaluation reste cependant difficile à mettre en œuvre en raison de la diversité des pesticides, de la variabilité de leur usage au cours du temps et des pratiques agricoles selon les exploitations.

c. Matrice emploi-nuisance/emploi-exposition/culture-exposition

Ce sont des bases de données permettant d'attribuer des indicateurs d'exposition aux nuisances étudiées, en fonction d'un emploi.

Elles correspondent à des tables de correspondance dont les lignes contiennent des intitulés d'emploi et dont les colonnes correspondent aux nuisances. Leurs intersections renseignent sur des paramètres visant à quantifier l'exposition. Les expositions sont généralement caractérisées en fonction du temps, du fait de leur évolution selon les périodes prises en compte.

À chaque couple emploi/nuisance, pour chacune des dates déterminées, correspond une ou des variables d'exposition.

Les matrices en lien avec les expositions aux pesticides peuvent être plus ou moins précises quant à l'emploi et aux nuisances étudiées.

En France, une matrice sur la viticulture a été réalisée dans le département de l'Hérault, recensant des données sur l'utilisation des pesticides chez 85 propriétaires viticulteurs du département sur la période de 1950 à 1988. Elle a, par la suite, été mise à jour sur la période de 1990 à 2000 et étendue au Gard et à l'Aude (66).

La matrice Pestimat, a été initiée en France au début des années 2000 par une équipe de l'Université de Bordeaux et une équipe de l'Université de Caen. L'objectif était de reconstituer les expositions aux pesticides des utilisateurs agricoles de pesticides depuis 1950. Ainsi, elle attribue au sein d'une culture pour une matière active donnée et pour chaque année à partir de 1950, la proportion d'agriculteurs l'ayant utilisée, le nombre de traitements annuels et une notion d'intensité (dose par hectare) (83).

Une autre matrice appelée Matphyto détaille l'utilisation rétrospective des pesticides selon les cultures agricoles et selon un découpage géographique national large (70).

Cette méthode permet d'évaluer les expositions de manière rapide et fiable et améliore les évaluations des expositions obtenues à partir de questionnaires simples. Elle permet également de compenser les difficultés des sujets pour se remémorer les noms des produits, des substances actives ou les dates d'utilisation.

Leur principal défaut est de ne pas prendre en compte les variabilités d'exposition intra ou inter-individuelles, ce qui expose à un biais de classification de l'exposition.

d. Estimation de l'exposition directe et cumulée

Le recueil des expositions par les méthodes décrites précédemment aboutit à l'attribution d'indicateurs individuels d'exposition. Un modèle mathématique peut combiner l'ensemble de ces indicateurs pour attribuer à chaque sujet une valeur d'exposition cumulée ou score.

e. Méthodes d'estimation des expositions aux pesticides dues aux activités agricoles par une approche géographique

Il s'agit d'étudier l'exposition de la population générale, par diffusion dans l'air des pesticides, notamment après épandage. La mise en place d'outils géographiques indiquant le lieu de résidence (ou de travail) des sujets est nécessaire et un indice de sa proximité à la source d'exposition est alors estimé.

Les données d'utilisations agricoles de pesticides sont généralement fournies par les agriculteurs eux-mêmes, soit recueillies à partir d'enquêtes nationales (recensement agricole) ou régionales réalisées auprès des agriculteurs ou encore de dires d'experts. L'occupation du sol peut également être utilisée pour évaluer l'exposition aux pesticides due aux activités agricoles de proximité.

Les mesures d'expositions sont réalisées à différentes échelles, à partir des connaissances disponibles sur la présence de cultures ou le pourcentage de surface cultivée, de scores tenant compte de la surface de la culture et de sa prédominance, à partir de la combinaison des surfaces cultivées et de la quantité de pesticides utilisés sur ces cultures ou des quantités de pesticides agricoles utilisés.

Des mesures d'exposition semi-individuelles ont été plus récemment mises en place : en France, ce système est appelé registre parcellaire graphique agricole. Il est basé sur les déclarations volontaires des agriculteurs des surfaces de leurs exploitations et des types de culture. Il est mis à jour annuellement depuis 2004 (66).

4. Effets des Pesticides sur la Santé

1) Pathologies

a. Neurodégénératives

Le rôle des pesticides dans les atteintes du système nerveux central a été étudié au travers d'études épidémiologiques, principalement pour trois maladies neurodégénératives : la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et la maladie d'Alzheimer (66).

- Maladie de Parkinson

La relation entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson sera développée dans la partie III.

- Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une affection neurodégénérative entraînant progressivement une faiblesse musculaire associée à une rigidité, responsable du décès par troubles respiratoires et de la déglutition. Elle est secondaire à la dégénérescence des neurones moteurs de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cortex cérébral.

L'étiologie de la SLA n'est pas connue, mais plusieurs facteurs, génétiques et environnementaux, interviennent vraisemblablement dans la majorité des cas.

C'est une étude réalisée aux États-Unis, en 1983, à partir de données de mortalité sur la SLA, qui a motivé l'étude de l'implication des pesticides dans le développement de la pathologie : en effet, cette étude avait été la première à rapporter une mortalité par SLA plus élevée en zone rurale (Bharucha et coll., 1983).

Actuellement, une dizaine d'études ont porté sur la relation entre la SLA et l'exposition professionnelle aux pesticides. Les conclusions sont mitigées, néanmoins, deux méta-analyses récentes sont en faveur d'une association. Le petit nombre d'études disponibles ne permet toutefois pas d'explorer correctement les sources d'hétérogénéité ou un biais de publication.

- Maladie d'Alzheimer

Il s'agit d'une affection neurologique caractérisée par une atrophie cérébrale et par la présence de plaques séniles et d'une dégénérescence neurofibrillaire par accumulation de protéine Tau phosphorylée. Elle est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, d'autres, comme les facteurs environnementaux, sont à ce jour seulement suggérés.

Une dizaine d'étude ont étudié l'hypothèse d'un lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer. Parmi elles, trois cohortes prospectives ont montré une élévation significative du risque pour les utilisations professionnelles de pesticides, notamment dans le milieu agricole.

b. Autres (non développées dans ce travail de thèse)

La littérature scientifique a mis en évidence le rôle probable de l'exposition aux pesticides pour nombre de pathologies cancéreuses/hémopathies (dont les lymphomes non-hodgkiniens, les leucémies, le myélome multiple, la maladie de Hodgkin, les mélanomes malins cutanés, les tumeurs cérébrales et les cancers de la prostate, du testicule ainsi que les cancers de l'enfant), pour des troubles neurologiques et du comportement (troubles cognitifs et troubles anxio-dépressifs), et pour des pathologies touchant la reproduction et le développement. Actuellement se pose la question d'un lien entre exposition aux pesticides et d'autres pathologies comme les cancers digestifs, le cancer du poumon, du rein, de la vessie, de la thyroïde, les maladies métaboliques et endocriniennes entre autres.

2) Toxicologie neurologique

Les effets neurotoxiques de certains pesticides sont rapportés pour la maladie de Parkinson et d'autres maladies neurodégénératives. Plusieurs hypothèses aux niveaux moléculaires et cellulaires, compatibles avec les effets observés, ont été décrites dans la littérature.

Dans cette partie, nous nous intéresseront au rôle des pesticides dans la MP, qui nous intéresse plus particulièrement du fait de sa proximité physiopathologique avec l'AMS. L'influence des pesticides dans d'autres pathologies neurodégénératives ne sera pas abordée.

a. Mécanismes d'Action Neurotoxiques des pesticides et MP

Historiquement, l'hypothèse d'un lien entre pesticides et MP découle de l'analyse d'une exposition accidentelle à la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (ou MPTP) avec survenue précoce d'un syndrome parkinsonien amélioré par la dopa-thérapie.

- *MPTP* :

Elle traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE), est métabolisée dans les astrocytes en MPP⁺ (1-méthyl-4-phenylpyridinium) puis est captée par le transporteur de la dopamine (DAT) des cellules neuronales, provoquant la mort sélective de ces neurones.

La MPTP cible les mitochondries, entraînant un dysfonctionnement au niveau de la chaîne respiratoire et une majoration du stress oxydatif. Les polymorphismes génétiques pourraient, par ailleurs, augmenter la susceptibilité à certains pesticides.

Du fait de son analogie structurale avec le paraquat de nombreuses études ont été conduites sur l'action des pesticides sur la fonction mitochondriale et le stress oxydatif ainsi que sur les voies de signalisation qu'ils régulent comme l'apoptose : ainsi l'implication de l'apoptose dans la neurodégénérescence des neurones de la substance noire exposés au MPTP a été démontrée (66).

- *Paraquat et Diquat* :

Ce sont des herbicides, utilisés en agriculture depuis le début des années 1960.

Ils exerceraient leur toxicité sur l'ensemble du cerveau, cependant certaines cellules, notamment les neurones dopaminergiques, auraient une sensibilité accrue.

C'est par la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) que le Paraquat (PQ) induirait un stress oxydatif et un dysfonctionnement au niveau des mitochondries, ces dernières semblant jouer un rôle majeur dans la progression de la pathologie tant du point de vue de la production de DRO que de l'activation de l'apoptose.

De même, les cellules gliales pourraient avoir un rôle significatif dans ces processus. Le PQ pourrait également participer à l'activation de la formation d'aggrégats intracellulaires tels que les corps de Lewy contenant de l'alpha-synucléine. L'ensemble de ces éléments suggère une plausibilité biologique avec la maladie de Parkinson (66).

- *Roténone* :

C'est un pesticide dérivé naturel de plantes, hydrophobe, lui permettant d'atteindre facilement les cellules du système nerveux central sans l'aide de transporteur.

Elle serait à l'origine de l'augmentation de l'expression de l'alpha-synucléine et provoquerait un stress oxydatif à l'origine d'une baisse des concentrations de glutathion et d'une activation de certaines voies apoptotiques. Elle exercerait sa neurotoxicité de façon sélective sur les cellules dopaminergiques dont la sensibilité serait fortement augmentée par la présence de cellules gliales. L'ensemble des éléments suggère, là encore, une plausibilité biologique avec la maladie de Parkinson (66).

- *Dithiocarbamates* :

Ce sont des fongicides-carbamates réparties en quatre classes différentes et qui pourraient être responsables de la mort des neurones dopaminergiques.

Notamment, le manèbe pourrait entraîner l'augmentation de la concentration de dopamine et la production de DRO, et pourrait diminuer les niveaux intracellulaires de glutathion et favoriser l'agrégation de l'alpha-synucléine. Associés en mélange, les dithiocarbamates pourraient accentuer la toxicité d'autres pesticides (66).

- *Organochlorés* :

Les organochlorés (OC) sont des insecticides. Ils sont divisés en trois classes dont deux, les dichlorodiphényléthanes et les hexachlorocyclohexanes, n'ont pas été impliqués dans la maladie de Parkinson. Seule la classe des cyclodiènes a été mise en cause dans la MP. La dieldrine, qui en fait partie, aurait une action sélectivement neurotoxique sur les neurones dopaminergiques de la substance noire par augmentation des niveaux de dopamine dans le cytoplasme et effet pro-oxydant entraînant des dommages au niveau des terminaisons neuronales. Les cyclodiènes pourraient perturber l'homéostasie de la dopamine et entraîner, par ailleurs, une modification épigénétique qui pourrait affecter les neurones et conduire à des perturbations de l'expression de gènes (66).

- *Organophosphorés* :

Ce sont des insecticides, susceptibles d'avoir un impact sur le système dopaminergique mais dont l'implication dans la MP n'est pas évidente. Ils ciblent l'acétylcholine estérase, enzyme qui hydrolyse et inactive l'acétylcholine, elle-même impliquée dans le développement du cerveau (66).

- *Pyréthriinoïdes* :

Les pyréthriinoïdes sont des insecticides dérivés des pyréthrines de chrysanthème.

Le rôle de la perméthrine dans la genèse de la MP a été évoqué dans quelques études, via augmentation de la recapture de la dopamine (66).

- *Chlorophénoxyherbicides :*

Les chlorophénoxyherbicides sont utilisés pour contrôler les mauvaises herbes dans les cultures de céréales. Parmi cette classe de pesticide, 2,4-D est le plus utilisé. Les effets neurotoxiques du 2,4-D passeraient par la production de stress oxydatif, à l'origine de l'apoptose des cellules dopaminergiques (66).

5. Actualités

A l'issue du Grenelle de l'environnement, la France avait lancé en 2008 un plan national, le plan Ecophyto, dans l'objectif de diviser par deux l'usage des pesticides d'ici à 2018. Pourtant, depuis lors et jusqu'à ce jour, l'utilisation des produits de l'agrochimie n'a cessé d'augmenter. Un deuxième plan Ecophyto est alors mis en place au printemps 2016. Il garde l'objectif des 50 % de réduction de l'utilisation des pesticides, mais l'a repoussé à 2025 (69).

Par ailleurs, depuis 2012, le gouvernement a élaboré une série de lois interdisant certaines substances chimiques reconnues dangereuses pour l'homme et l'environnement, avec des réglementations et des échéances différentes selon les utilisateurs, professionnels de l'agriculture ou non.

Ainsi, entre 2016 et 2018, plus de 150 substances phytopharmaceutiques ont vu leur autorisation de mise sur le marché retirée par l'ANSES, et avec la loi sur la transition énergétique de juillet 2015, et ce depuis le 1er janvier 2017, il est interdit aux collectivités de pulvériser des produits chimiques, pesticides, fongicides et herbicides, dans les espaces publics (69).

La controverse la plus importante de ces dernières années reste celle sur l'utilisation du glyphosate. En effet, son interdiction fait polémique. Déjà en juin 2016, la question avait été soulevée : la Commission Européenne avait alors décidé de prolonger l'autorisation de sa commercialisation pendant 18 mois, le temps qu'une nouvelle évaluation scientifique soit réalisée par l'Agence Européenne des produits chimiques.

Le glyphosate est un herbicide généraliste composant du Roundup. Il a été classé cancérigène probable chez l'homme en 2015 par le CIRC, et interdit d'utilisation dans les espaces publics depuis le 1er janvier 2018. L'interdiction d'achat a été étendue aux particuliers depuis janvier 2019, mais les agriculteurs, principaux utilisateurs de ce désherbant, sont pour l'instant exemptés (*article L. 253-7 du code rural et de la pêche maritime, modifié par loi n° 2014-110 du 6 février 2014 visant à mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire national et la loi n° 2015-992 du 17 août 2015 relative à la transition énergétique pour la croissance verte*).

La fin du Roundup d'ici 2021 faisait pourtant partie des engagements de la campagne présidentielle de 2017, stipulant que la substance serait interdite en France « dès que des alternatives auront été trouvées, et au plus tard dans trois ans ». Mais ce projet s'est confronté à plusieurs obstacles et le glyphosate ne sera pas interdit en France dans un futur proche. En effet, en septembre 2018, les députés ont rejeté les amendements prévoyant de graver dans la loi agriculture et alimentation la sortie du glyphosate en 2021 (69).

Plus récemment, et après de multiples débats, l'article 51 de la loi sur la biodiversité, votée le 24 juillet 2016, a introduit l'interdiction totale des substances néonicotinoïdes, accusées de décimer les abeilles. En août 2018, l'ANSES a mis en œuvre plusieurs dispositions réglementaires et législatives relatives aux produits phytopharmaceutiques contenant des substances actives de la famille des néonicotinoïdes. Il a toutefois fallu attendre le 1er septembre 2018 pour que cette interdiction soit effective, soit un an après la date prévue (69).

L'intoxication des populations antillaises à la chlordécone est également au cœur des préoccupations actuelles : ce pesticide, classé cancérigène possible par le CIRC dès 1979 et perturbateur endocrinien, a été massivement utilisé dans les bananeraies en Guadeloupe et en Martinique entre 1972 et 1993 pour lutter contre le charançon des bananes. Cet insecticide a non seulement contaminé les sols, mais également les rivières, le littoral et toute la chaîne alimentaire, entraînant la contamination de la quasi-totalité des 800.000 habitants de Guadeloupe et de Martinique.

Deux plans nationaux de lutte contre la chlordécone aux Antilles se sont succédés entre 2008 et 2013. Un troisième plan national est actuellement en place, depuis 2014 et ce jusqu'en 2020, afin de poursuivre les actions de protection des populations, de recherche, de sensibilisation et d'accompagnement des publics mises en place lors des deux précédents plans (69).

La diminution des expositions aux pesticides est un enjeu majeur pour lequel la recherche est fondamentale dans la réussite des actions conduites et des travaux entrepris, et qu'il est essentiel de partager afin d'apporter les meilleures réponses possibles à ce problème majeur de santé publique.

Partie II : Etude au sein du centre de référence AMS de Bordeaux et Toulouse

I. Contexte et objectif

L'utilisation des pesticides fait polémique en France et dans le monde depuis de nombreuses années et quand bien même l'ère de l'agriculture biologique semble être en plein essor, la France, premier pays agricole Européen en termes de production, reste l'un des pays les plus consommateurs de ces produits pesticides et également l'un des pays où il s'en vend le plus. En 2016, les ventes s'élevaient à 73 milliers de tonnes de produits phytopharmaceutiques, 3 milliers de tonnes rien que pour le département de la Gironde.

Dans ce contexte, le secteur agricole se doit d'employer toujours plus de main d'œuvre, qu'il s'agisse de travailleurs réguliers, occasionnels ou saisonniers, et expose ainsi une population très nombreuse aux effets des pesticides. Ainsi, au 1^{er} janvier 2018, 1,1 million d'actifs étaient recensés au régime agricole dont 477 603 non-salariés agricoles et 658 441 salariés (1).

Or, des liens ont été établis entre exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de pathologies chroniques dont certaines bénéficient actuellement d'une présomption d'origine en étant reconnues et incluses aux Tableaux des Maladies Professionnelles du régime agricole, dispensant les victimes d'avoir à prouver ce lien d'ordre professionnel (66).

C'est le cas par exemple pour la Maladie de Parkinson, reconnue depuis 2012 au tableau N°58 du régime agricole (actuellement en révision quant au délai de prise en charge), à la différence de l'AMS, pourtant extrêmement proche tant sur le plan clinique que physiopathologique.

Cette similitude est telle que le nombre de cas d'AMS a probablement été largement sous-estimé par erreur diagnostique et confusion avec la Maladie de Parkinson.

Par ailleurs, concernant le lien établi avec l'exposition professionnelle aux pesticides, les données de la littérature montrent que la plupart des études ne font pas la différence entre la Maladie de Parkinson et ses formes atypiques dont l'AMS.

Dans ce contexte, il semblerait plus que légitime de classer l'AMS comme maladie professionnelle reconnue pour l'exposition aux pesticides ; un pas de plus dans la reconnaissance et la prise en charge des pathologies professionnelles des travailleurs du secteur agricole et une avancée supplémentaire dans la prise de conscience des effets néfastes de ces produits.

L'objectif de ce travail est d'apporter des éléments en faveur de cette reconnaissance en maladie professionnelle de l'AMS.

Il s'agirait, à terme, que l'AMS soit reconnue comme maladie professionnelle en lien avec l'exposition aux pesticides et soit incluse aux tableaux des maladies professionnelles du régime agricole, en extension du tableau N°58.

II. Matériel et méthodes

Dans un premier temps, une revue de la littérature sur l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle aux pesticides, puis sur l'association entre l'AMS et l'exposition professionnelle aux pesticides a été réalisée.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude transversale descriptive et comparative, sur dossiers, concernant les patients atteints d'AMS et de MP suivis au CRMR des CHU de Bordeaux et de Toulouse, vus en consultation de pathologie professionnelle dans le cadre d'une reconnaissance de leur pathologie en maladie professionnelle.

1. Revue de la littérature : AMS, maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides.

Les hypothèses d'une possible origine environnementale de la maladie de Parkinson sont assez récentes et ont été émises en premier sur la côte ouest des Etats-Unis dans les années 1970, alors que plusieurs cas de syndrome parkinsonien avaient été recensés chez de jeunes adultes toxicomanes par injection intraveineuse d'analogue de la mépéridine.

L'étude des facteurs environnementaux s'est alors approfondie en 1979, après la publication d'un rapport de Davis et al sur le sujet. Par la suite, Langston et al ont identifié le composé 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) comme étant un puissant neurotoxique dopaminergique.

Suite à la découverte du MPTP et de ses effets toxiques, un certain nombre d'études épidémiologiques ont été menées pour identifier les facteurs de risque environnementaux de la maladie de Parkinson. Plus précisément, la similarité structurale entre le MPTP et le paraquat, un herbicide largement utilisé dans le monde, a suscité un intérêt accru pour l'étude de l'exposition aux pesticides et son association avec le risque de développer une maladie neurodégénérative.

Dans un premier temps, la revue de la littérature réalisée ci-après s'est attachée à prendre en compte les données disponibles sur la maladie de Parkinson en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides. Cette extension, dans ce travail sur l'AMS, à la maladie de Parkinson part de l'hypothèse des Neurologues du Centre de Référence des Maladies Rares de Bordeaux pour l'AMS, que des erreurs diagnostiques auraient été faites pour ces patients, en faveur d'une maladie de Parkinson, entraînant une sous-estimation probable du nombre d'AMS. En effet, la proximité clinique et physiopathologique des deux maladies aurait amené certains patients atteints d'AMS, notamment ceux ayant un mode d'entrée dans la maladie par un syndrome Parkinsonien, à être diagnostiqués comme étant atteints de la maladie de Parkinson.

Dans un deuxième temps, la revue de la littérature reprendra les données disponibles concernant l'AMS en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides.

1) Maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides.

La revue de la littérature a été réalisée à partir de la base de données PUBMED.

L'algorithme choisi pour cette recherche était le suivant : (parkinsonism OR parkinson disease) AND (occupational exposure) AND (pesticides) AND (review OR meta-analysis). Une restriction de la recherche aux publications de type revues et méta-analyses a été incluse à l'algorithme, afin d'obtenir une vue d'ensemble des informations et résultats disponibles sur le sujet. Les articles écrits dans une autre langue que la langue anglaise ou française ont été exclus.

34 articles ont été obtenus via l'algorithme choisi. Une première sélection des publications a été faite sur le titre des articles. Les articles dont le titre mentionnait une exposition à une autre substance que les pesticides, une exposition de type environnementale ou dont le titre était complètement hors sujet ont été éliminés. Une deuxième sélection a été réalisée sur l'abstract. Même si d'autres substances ou type d'exposition étaient cités, tout article dont l'abstract faisait état d'une exposition de type professionnelle aux pesticides ou non détaillée, ou faisant état d'une exposition aux pesticides professionnelle ou non détaillée, était conservé. Une dernière sélection a été faite sur le texte intégral des articles restants. Les publications dont le contenu était hors sujet et/ou basé sur des études expérimentales sur modèle animal et/ou ne concernant pas en majeure partie l'exposition professionnelle aux pesticides, ont été éliminées.

Au total, 14 revues de la littérature et méta-analyses ont été retenues. Une publication issue de la littérature grise y a été ajoutée. Le contenu des publications est détaillé dans la partie « résultats » de l'étude.

2) AMS et exposition professionnelle aux pesticides.

La revue de la littérature a été réalisée à partir de la base de données PUBMED.

L'algorithme choisi pour cette recherche était le suivant : (multiple system atrophy) AND (occupational exposure) AND (pesticides). L'AMS étant une maladie rare, nous n'avons pas ajouté à l'algorithme de restriction sur le type de publication afin d'obtenir un maximum d'article sur le sujet. Les articles écrits dans une autre langue que la langue anglaise ou française ont été exclus.

Trois articles ont été obtenus via l'algorithme choisi. Après sélection des publications sur le titre, l'abstract et le texte intégral, toutes les publications ont été retenues. Deux publications issues des textes des articles de l'algorithme ont été ajoutées à notre revue de la littérature. Le contenu des publications est détaillé dans la partie « résultats » de l'étude.

2. Analyse des dossiers de patients AMS des centres de consultation de pathologies professionnelles.

1) Population

a. Critères d'inclusion

Étaient inclus dans notre étude, tout patient réunissant l'ensemble des critères suivants :

- Patient ayant un diagnostic d'AMS quel qu'il soit (certain, probable ou possible) et ceux atteints de la maladie de Parkinson.
- Suivi respectivement au CRMR AMS de Bordeaux et de Toulouse et dans le service de neurologie du CHU de Bordeaux.
- Ayant été exposé majoritairement aux pesticides au cours de leur carrière professionnelle.
- En activité ou retraité
- Vu en consultation de pathologie professionnelle au CHU de Bordeaux ou de Toulouse dans le cadre d'une reconnaissance en maladie professionnelle de leur pathologie.

Le diagnostic d'AMS était établi par un médecin neurologue du CRMR AMS du CHU Pellegrin de Bordeaux, selon les critères diagnostics retenus lors de la deuxième conférence de consensus pour le diagnostic d'AMS de 2008 et après examen clinique spécialisé et réalisation d'examen(s) paraclinique(s) d'imagerie.

Pour certains patients, le diagnostic avait été posé au préalable par un médecin généraliste ou neurologue extérieur au CHU de Pellegrin et adressé secondairement pour deuxième avis et prise en charge.

Un protocole similaire avait été mis en place pour le diagnostic des patients AMS du CRMR du CHU de Toulouse.

Les patients étaient adressés aux deux CRMR sans restriction géographique d'origine.

De même, pour les patients atteints de la maladie de Parkinson, le diagnostic était établi par un médecin neurologue, extérieur ou non, du CHU Pellegrin de Bordeaux selon les critères en vigueur (56,58).

b. Recrutement

Depuis 2017, une étroite collaboration a été mise en place entre les services de neurologie et de consultation de pathologies professionnelles (CPP) du CHU Pellegrin de Bordeaux, initialement pour les patients atteints de Maladie de Parkinson.

Ce partenariat avait pour objectif primaire d'évaluer l'exposition aux pesticides de ces patients afin de pouvoir leur donner la possibilité d'effectuer les démarches de reconnaissance de maladie professionnelle, si une telle exposition était retenue.

Il a été étendu aux patients atteints d'AMS, pour les raisons déjà cités plus haut.

b.a Dans le service de neurologie du CHU de Bordeaux

Chacun des patients atteints d'AMS et de MP, vus en consultation dans le service de neurologie du CHU Pellegrin de Bordeaux, ont été interrogés sur leur parcours professionnel. Une fiche filtre (cf : Annexe 1) était systématiquement remplie lors de ces consultations, afin d'évaluer une potentielle exposition professionnelle aux pesticides.

Les patients étaient alors informés de la possibilité d'être reçu dans le service de CPP, du déroulement de la procédure et de l'objectif d'une telle consultation.

b.b Dans le service de consultation de pathologie professionnelle du CHU de Bordeaux

Toutes les fiches filtres étaient récupérées par Mr Xavier SCHWALL, psychologue du travail. S'ils en avaient donné l'accord, les patients ayant pu être exposés, soit ceux ayant répondu « oui » à au moins une des questions de la fiche filtre, étaient alors recontacté par téléphone par Mr SCHWALL, qui leur proposait un rendez-vous. Ils étaient informés de la possibilité de se faire accompagner par un proche ou par une personne de confiance.

Une convocation leur était envoyée par courrier postal, accompagné d'une note explicative, du questionnaire « pesticides » réalisé par le Pr Isabelle BALDI, médecin du travail et épidémiologiste, mis en place et utilisé dans le service pour toute consultation relative à ce type d'exposition, et d'un calendrier professionnel à compléter à domicile en amont de la consultation.

b.c Au CHU de Toulouse

Une consultation de Pathologie Professionnelle a été instaurée systématiquement pour les patients AMS suivis au centre de référence AMS de Toulouse à partir d'octobre 2010, afin de restituer leur parcours professionnel et les potentielles expositions professionnelles et/ou environnementales. Les patients étaient orientés dans le service de pathologies professionnelles par leur neurologue référent et avaient été informés du contenu de l'entretien, du caractère non obligatoire de celui-ci, et du respect du secret médical. Ils étaient convoqués puis reçu par médecin du travail ou un interne de médecine du travail formé à ce recueil d'information. Un consentement après information éclairée était demandé pour chaque cas. Le patient était interrogé en présence de ses accompagnants au besoin. En cas de dysarthrie importante ou d'impossibilité de répondre aux questions, ceux-ci avaient dérogation pour donner les renseignements concernant leur proche.

2) Recueil des données

a. Méthode

Le recueil des données personnelles et professionnelles des patients a été effectué lors des consultations organisées à la CPP.

Chaque consultation durait en moyenne deux heures. Les patients AMS étaient vu, avec ou sans accompagnant, par l'interne de médecine du travail qui les informait du déroulé de la consultation, de ces objectifs, du respect du secret médical et du travail de thèse en cours sur le sujet les concernant. Les patients atteints de MP étaient vu, avec ou sans accompagnant, par Mr Xavier SCHWALL, psychologue du travail.

Dans ce cadre, il leur était demandé une autorisation d'utiliser les données recueillies lors de la consultation, sous couvert d'anonymat, afin d'illustrer ce travail de thèse. Quelle que soit leur décision, un consentement écrit leur a été donné et consigné dans le dossier médical une fois signé (cf : Annexe 2).

Tous les patients reçus ont répondu favorablement à cette demande.

Les patients étaient alors interrogés, en présence ou non d'un accompagnant. Ces derniers étaient amenés à donner les renseignements demandés concernant leur proche, en cas de dysarthrie majeure ou d'impossibilité de répondre aux questions posées.

b. Types de données recueillies

b.a Démographiques

Les données sur l'âge, le sexe, et le statut tabagique étaient renseignées dans le calendrier professionnel envoyé par courrier au domicile des patients et qu'ils devaient compléter au mieux en amont de la consultation. Le calendrier était repris lors de l'entretien et les informations complétées au besoin.

b.b Cliniques

Les données cliniques et sur les maladies étaient recueillies lors de la consultation, par l'interrogatoire et par consultation du dossier médical informatisé sur le logiciel informatique DxCare utilisé au CHU, après accord des patients.

Leurs antécédents médicaux et chirurgicaux, et les traitements pris au long court étaient notés. Concernant l'AMS, les données sur le type d'AMS ; cérébelleuse ou parkinsonienne/possible, probable ou certaine étaient recueillies ; l'âge au moment du diagnostic et le retentissement sur la qualité de vie étaient récupérées pour les deux pathologies concernées.

b.c Professionnelles

Un calendrier professionnel puis le questionnaire spécifique « pesticides » étaient complétés lors des consultations.

Les patients étaient interrogés sur la dénomination exacte de leur profession ainsi que sur le(s) poste(s) qu'ils avaient pu occuper et la durée pendant laquelle ils y avaient exercé. Pour chaque patient, deux métiers, ceux les plus longuement exercés, ont été retenus et classés en profession « principale » et « secondaire ». Il leur était demandé leur statut actuel, celui correspondant aux professions « principale » et « secondaire » et s'ils étaient retraités ou encore en activité.

Le questionnaire « pesticides » étant axé sur les métiers agricoles, une description plus détaillée des activités d'élevage et de cultures a été relevée (cf : Annexe 3).

b.d Expositions

Les expositions aux pesticides ont été collectées via le questionnaire « pesticides » lors des consultations afin d'obtenir les informations nécessaires à la réalisation de l'expertise.

Les données relevées rassemblaient les notions de durée et de fréquence des expositions concernant les différentes tâches exposantes effectuées par le patient, la présence ou non d'équipements de protection individuels et collectifs, ainsi que le type de matériel et de produits pesticides utilisés.

Une fois complétés, les questionnaires étaient scannés puis envoyés par mail au Pr Isabelle BALDI afin d'être expertisés.

Chaque consultation et expertise faisaient l'objet de la rédaction d'un compte-rendu (cf : Annexe 4), mis dans le dossier médical du patient.

En fonction des résultats de l'expertise du questionnaire, un certificat médical initial était rédigé afin que le patient concerné puisse faire les démarches de demande de reconnaissance en maladie professionnelle de sa pathologie. Pour l'AMS, un passage du dossier au CRRMP de Bordeaux au titre de l'alinéa 7 était nécessaire.

c. A Toulouse

Depuis 2010, les patients AMS suivi au CRMR AMS de Toulouse étaient adressés en consultation de pathologie professionnelle, quelle que soit la profession exercée, afin de dresser la liste des expositions possiblement imputables à la maladie.

Ils étaient reçus par un médecin ou un interne, avec ou sans accompagnant. Lors de la consultation, les patients étaient interrogés selon une trame bien définie : identification du patient, recueil du diagnostic de la pathologie et des symptômes cliniques observés, des imageries réalisées, des antécédents médicaux et chirurgicaux ainsi que du traitement en cours du patient. Le mode de vie et le parcours professionnel étaient par la suite abordés afin de repérer les expositions professionnelles et environnementales auxquelles le patient avait pu être exposé.

Les données sur le calendrier professionnel et les expositions aux différents postes exercés étaient recueillies avec plus ou moins de précisions selon l'expérience du consultant : en effet, les entretiens n'étaient pas réalisés au moyen d'un questionnaire exhaustif comme celui utilisé à Bordeaux. Dans le cadre de la collaboration entre les CHU de Bordeaux et de Toulouse sur le sujet, et afin d'harmoniser nos pratiques, le questionnaire « pesticides » utilisé à Bordeaux a été transmis au service de CPP de Toulouse en début d'année 2019.

Chaque consultation faisait l'objet de la rédaction d'un compte-rendu, inséré dans un classeur dédié et/ou mis dans le dossier médical informatisé du patient. Aucune expertise n'a été réalisée sur la base des comptes-rendus.

En fonction des conclusions, il était ou non suggéré de revoir le dossier avec le service de neurologie du CHU de Toulouse, en réunion pluridisciplinaire, pour discuter du passage du dossier au CRRMP de Toulouse, au titre de l'alinéa 7.

3) Analyse des données

a. Expertise des questionnaires

Les questionnaires « pesticides » complétés étaient transmis par fax au Pr Isabelle BALDI afin d'être expertisés.

Les données professionnelles et d'expositions, notamment celles concernant les traitements et le contact des patients avec les produits, ont été analysées en détails afin de pouvoir estimer le niveau et l'intensité de l'exposition aux pesticides des patients.

En raison de leur difficulté à se remémorer tous les produits pesticides utilisés au cours de leurs activités professionnelles, et de l'incertitude de leurs réponses en l'absence de calendriers de traitements, l'estimation des expositions a donc été réalisée à l'aide de la matrice emploi-exposition PESTIMAT.

Cette matrice a pour finalité de pouvoir reconstituer l'historique d'utilisation des pesticides à des fins épidémiologiques.

L'objectif de ce travail était de pouvoir déterminer la probabilité, l'intensité et la fréquence d'utilisation des pesticides en France depuis les années 1950 afin de les utiliser dans des

études épidémiologiques en milieu agricole. L'étude de pathologies chroniques comme les troubles neurologiques ou les cancers étaient plus particulièrement ciblés.

La matrice se présente sous la forme d'un ensemble de tables correspondant à une culture ou une activité agricole particulière. Les colonnes correspondent aux différentes années et les lignes aux diverses matières actives. A leurs intersections figurent l'intensité, la probabilité et la fréquence d'exposition (83).

La Figure 9 ci-après en est une illustration. (83)

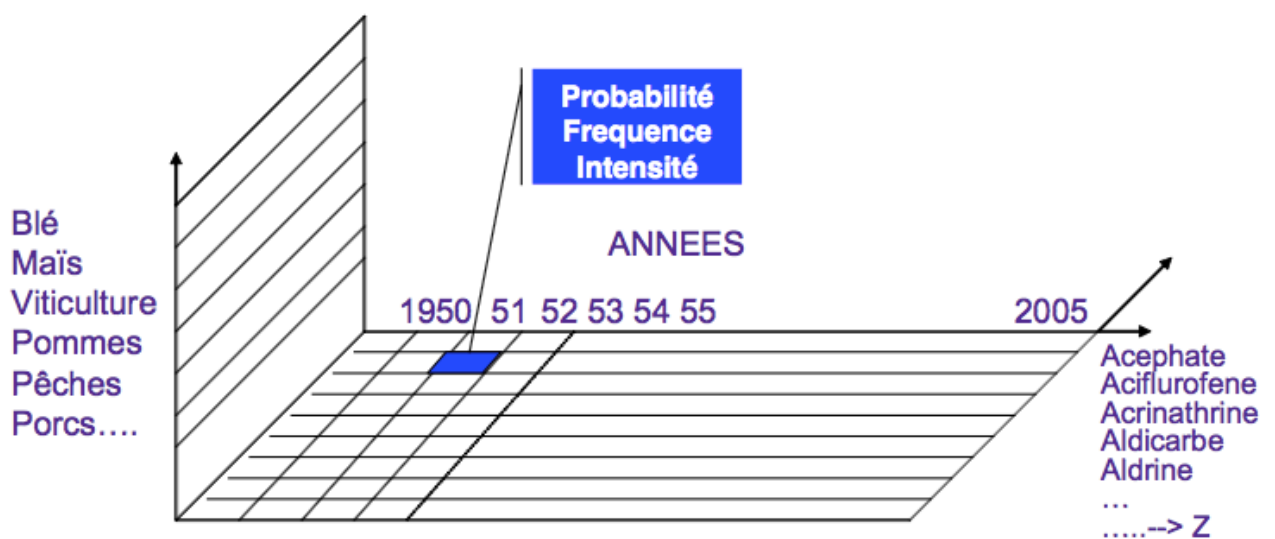


Figure 9 : Schéma représentant la matrice PESTIMAT.

Les données d'autres études, comme celles de l'étude PESTEXPO dont les objectifs étaient de préciser les facteurs déterminant l'exposition externe aux pesticides et utilisables dans des études de population dans des contextes agricoles en France, ont été utilisées dans les expertises.

Ces dernières étaient conclues par la réalisation d'un tableau notifiant l'exposition des patients à des substances d'intérêt dans la maladie de Parkinson. La probabilité d'exposition était exprimée en pourcentage pour huit matières actives ou familles de pesticides mises en cause dans le développement de la maladie.

Chaque expertise à, par la suite, fait l'objet d'un compte-rendu d'expertise qui a été inséré dans le dossier médical des patients concernés.

b. Base de données ; analyses statistiques

b.a Création d'une base de données

Une base de données rassemblant les éléments concernant les patients atteints d'AMS et les patients atteints de la maladie de Parkinson a été réalisée via le logiciel Excel Microsoft. 77 variables ont été incluses pour cette analyse statistique.

b.b Analyses statistiques

Les statistiques descriptives et comparatives ont été réalisées avec le logiciel Microsoft Excel et par le biais du site internet d'analyses statistiques « BiostatTGV ».

Une analyse descriptive et comparative des résultats de l'étude a été faite par dénombrement. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écart-type. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage.

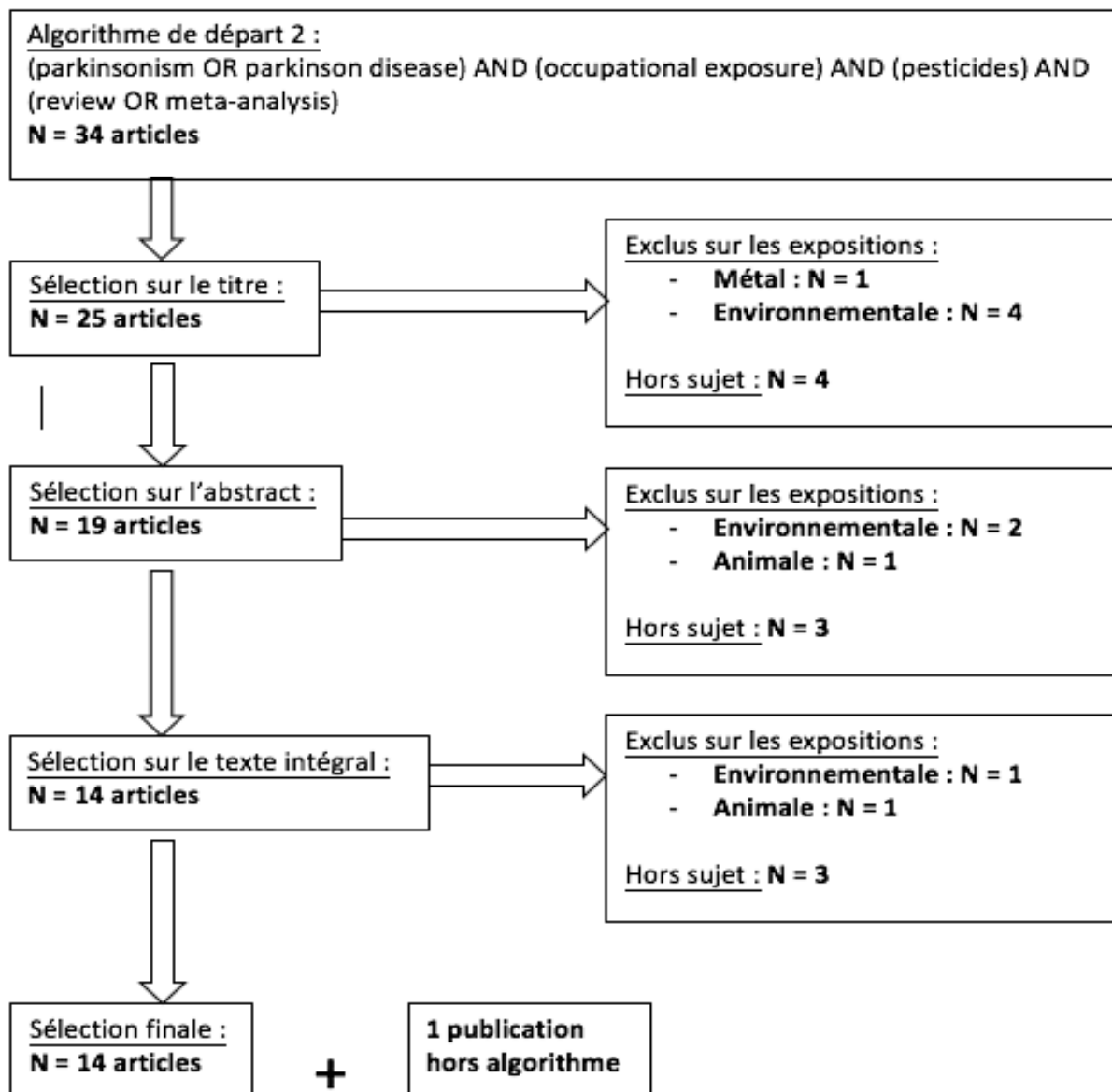
En raison des petits effectifs de notre étude, le test statistique exact de Fisher a été choisi afin d'effectuer les comparaisons des variables qualitatives. Le test de Student a été réalisé pour la comparaison des variables quantitatives. Les ORs bruts et les intervalles de confiance (IC95%) des variables qualitatives ont été obtenus par régression logistique ; par régression linéaire pour les variables quantitatives. Un risque alpha de 0,05 a été choisi pour tester la significativité.

III. Résultats

1. Données de la littérature

1) Maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides

La revue de la littérature a été réalisée à partir de la base de données PUBMED. L'algorithme choisi pour cette recherche était le suivant : (parkinsonism OR parkinson disease) AND (occupational exposure) AND (pesticides) AND (review OR meta-analysis). Les articles obtenus ont, par la suite, été sélectionnés selon le diagramme de flux ci-dessous :



a. Revue simple de la littérature

Dix revues simples de la littérature ont été publiées sur le sujet entre 2002 et 2016, dont 4 étaient des revues systématiques.

Le nombre d'étude variait entre 28 et 50 par revue, et comprenaient aussi bien des publications européennes, qu'américaines ou asiatiques. Les études cas-témoins étaient les plus représentées car nombreuses sur le sujet ; et ce n'est qu'à partir de 2007 que des études de cohortes ont été introduites dans ces publications.

La population concernée rassemblait les patients atteints de maladie de Parkinson et les patients atteints d'autres syndromes parkinsoniens, dont l'AMS, dans 6 publications (84–89) ; 3 ne concernaient que la maladie de Parkinson (90–92) et une portait sur l'AMS (5).

Le recrutement des cas et des témoins était varié : les cas pouvaient être issus d'hôpitaux ou de cliniques, d'EHPAD, de listes de patients connus pour être sous traitement anti-parkinsonien ou encore de sondages porte-à-porte. De même, les témoins étaient issus de populations très diverses telles que les structures hospitalières, la population générale, les listes électorales ou encore les conjoints/proches ou amis des cas (85,92).

Neuf revues sur les dix ont exploré les expositions professionnelles et environnementales. Seule la revue de Caudle s'est orientée uniquement sur l'exposition professionnelle, sans donner de détails sur le type de professions étudiées, ni sur les méthodes de recueil et d'évaluation des expositions (89). De même, les revues de Lai et al, Vanacore et Chad et al n'ont donné aucun détail sur le recueil des données, les professions, le type d'exposition ni sur les méthodes de recueil et d'interprétation des expositions aux pesticides(5,84,90) .

Les données étaient recueillies de façon hétérogène dans les revues ayant détaillé leur méthodologie : il s'agissait d'un recueil indirect et rétrospectif via des entretiens téléphoniques ou en face à face avec des enquêteurs plus ou moins spécialisés, ou à l'aide de questionnaires généraux ou spécifiques, renseignant ou non sur le type, la durée et la fréquence d'exposition, les méthodes d'applications et les équipements de protection individuel (EPI) portés ou non (85–87,92).

En ce qui concerne les estimations des expositions, elles étaient faites indirectement et rétrospectivement, sur les dires des personnes interrogées, via des mesures simples dichotomiques, ou étaient semi-quantitatives, estimées sur la durée ou la fréquence d'utilisation des pesticides, à l'aide de matrices emploi-exposition ou plus rarement par mesure de biomarqueurs. Un ajustement inconstant était fait sur les possibles facteurs confondants (85,86,88,91,92).

Les pesticides étaient étudiés de façon globale et en sous-groupe séparant les insecticides, herbicides et fongicides, dans 7 revues sur 10. Les publications de Lai et al, Vanacore et Defebvre n'ont étudié l'association entre maladie de Parkinson/syndromes parkinsoniens et l'exposition aux pesticides que de façon globale (5,84,87). 7 revues ont évalué cette association avec certains agents spécifiques, dont les plus représentés étaient le paraquat, le maneb et la roténone (85,86,88–92).

Les résultats retrouvés étaient très hétérogènes avec des OR allant de 1,3 à 7,0 pour l'association entre maladie et exposition aux pesticides de façon globale ; de 1,2 à 5,8 et de 1,6 à 5,8 respectivement pour l'exposition aux insecticides et aux herbicides, une association controversée était retrouvée dans la plupart des études pour l'exposition aux fongicides ainsi que pour les agents spécifiques étudiés. Une potentialisation de l'effet du paraquat par le maneb était souvent retrouvée (88,89,92).

Enfin, l'ensemble des revues s'accordaient pour associer l'augmentation du risque de maladie avec un niveau d'exposition élevé et/ou une exposition chronique aux pesticides, supérieure à 10 ans (92).

Les revues simples de la littérature sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV : Résumé des revues simples de la littérature selon l'algorithme (parkinsonism OR parkinson disease) AND (occupational exposure) AND (pesticides) AND (review OR meta-analysis).

Auteur(s), Année, Référence	Méthode, Nombre et type d'étude	Pathologie	Professions, expositions et pesticides étudiés : recueil des données et évaluation	Résultats principaux
Lai et al, 2002 (84)	<p><u>Revue non systématique de la littérature :</u></p> <p>28 études cas-témoins publiées entre 1989 et 2000</p> <p>Asie, USA, Canada, Europe et Brésil</p>	<p>Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recueil de la durée d'exposition - du style de vie - des activités agricoles - des habitudes de consommations <p>→ <u>pas de détail sur les métiers, sur les méthodes de recueil des données, ni sur les méthodes de recueil et d'interprétation des expositions.</u></p> <p><u>Pesticides étudiés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout pesticides 	<p>Augmentation significative du risque de maladie si exposition aux pesticides pour 13 études OR entre 2,3 et 7,0 (IC95% non publiés)</p> <p>Augmentation non significative du risque de maladie si exposition aux pesticides pour 13 études (OR et IC95% non publiés)</p> <p>Pas d'association retrouvée dans 1 étude OR = 1,0 (IC95% non publiés)</p> <p>Association négative non significative dans 1 étude OR = 0,7 (IC95% non publiés)</p> <p>Corrélation positive entre maladie et durée d'exposition et/ou exposition à haute dose aux pesticides</p> <p>Pas d'étude relative à l'exposition cumulée aux pesticides</p> <p>Facteurs favorisants : activités agricoles et vie en milieu rural</p>

<p>Vanacore, 2005 (5)</p>	<p><u>Revue non systématique de la littérature</u></p> <p>Etudes cas-témoins</p>	<p>AMS</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <p>Description épidémiologique, clinique et hypothèses étiologiques de la pathologie.</p> <p>→ <u>Pas de détails sur le recueil des données, le type d'exposition et sur les méthodes de recueil et d'interprétation des expositions aux pesticides</u></p>	<p>Association entre AMS et exposition professionnelle aux pesticides dans de petites séries de cas (Hanna et al 1999 ; Frumkin, 1998)</p> <p>Augmentation du risque d'AMS si exposition professionnelle aux pesticides (OR = 5,8 ; IC95% non publié), (Nee et al, 1991)</p> <p>Augmentation du risque d'apparition de la maladie si antécédents d'activité agricole chez les AMS par rapport aux témoins, confirmée par une analyse dose-effets en fonction des années d'expositions (Vanacore et al, 2005)</p> <p>Association statistiquement non significative entre AMS et exposition professionnelle aux pesticides (OR = 1,4 ; IC95% : 0,4-4,5) (Chrysostome et al, 2004)</p> <p>Peu d'études réalisées, de faible puissance (échantillons de patients restreints) → pas de conclusion sur le lien entre exposition aux pesticides et la maladie.</p>
<p>Chad et al, 2006 (90)</p>	<p><u>Revue non systématique de la littérature</u></p>	<p>Maladie de Parkinson</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <p>Revue des possibles étiologies de la MP.</p> <p>→ <u>Aucun détail sur le recueil des données, les professions, le type d'exposition et sur les méthodes de recueil et d'interprétation des expositions aux pesticides</u></p>	<p>Exposition aux pesticides associée à une augmentation du risque de MP (non détaillée).</p> <p>Identification de pesticides spécifiques en cause dans la MP dans quelques études : herbicides, insecticides, organochlorés, dieldrin, paraquat.</p> <p>Multiplés facteurs de risque associés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vie en milieu rural - Activités professionnelles et domestiques - Consommation de tabac/caféine/AINS... - Génétiques

<p>Brown et al, 2006 (85)</p>	<p><u>Revue systématique de la littérature de 1983 à 2003</u></p> <p>38 études cas-témoins dont 13 réalisées aux USA, 5 au Canada, 11 en Europe, 5 en Asie, 2 en Australie, 1 en Amérique du sud et 1 au Nigéria.</p> <p><u>Recrutement des cas :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hôpitaux/cliniques - listes de patients sous traitement anti-parkinsonien - EHPAD - sondages porte-à-porte <p><u>Recrutement des témoins :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hôpitaux/cliniques - population générale - conjoints/proches/amis des cas - listes électorales 	<p>Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien.</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <p>Recueil et évaluation indirecte des données concernant l'exposition aux pesticides :</p> <p>Rétrospectif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entretiens téléphoniques ou face à face sur les expositions des 20-30 années précédentes. - par questionnaire. Précision des questions très variable selon les études (type de pesticide, durée/fréquence d'exposition...) <p>Non pris en compte dans la plupart des études : délais exposition-1^{er} symptômes, dose de pesticide utilisée, modalités d'exposition, classe chimique des pesticides.</p> <p>Mesurage des taux de pesticides et de leurs métabolites dans le cerveau de défunts pendant autopsie dans 3 études.</p> <p><u>Pesticides étudiés variables :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout pesticides - Sous-groupes : herbicides, insecticides, fongicides, organochlorés - Molécules spécifiques <p>Ajustement ou non sur facteurs confondants</p>	<p><u>Tout pesticides confondus :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative du risque de maladie si exposition aux pesticides dans 15 études (OR entre 1,6 et 7,0) - Augmentation non significative dans 21 études - Association négative dans 2 études <p><u>Sous-groupes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Association positive entre exposition aux insecticides, herbicides et organochlorés et augmentation du risque de maladie - Association controversée pour l'exposition aux fongicides <p>Association positive non significative retrouvée pour l'exposition aux molécules spécifiques, notamment roténone, paraquat et co-exposition maneb et paraquat.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque de maladie avec la durée d'exposition (>10 ans) aux pesticides - Augmentation du risque de maladie avec le niveau d'exposition aux pesticides
-------------------------------	--	---	--	--

<p>Dick, 2007 (86)</p>	<p><u>Revue de la littérature non systématique</u></p> <p>Par type d'étude</p> <p>Par agent spécifique</p> <p>Etudes internationales.</p>	<p>Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <p><u>Professions :</u> agricoles, viticoles, horticoles, forestières, scieries (non détaillées)</p> <p><u>Recueil des données indirecte et rétrospectif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - entretiens téléphoniques ou face à face, - questionnaires généraux ou spécifiques (type, durée, fréquence d'exposition ; méthodes d'applications ; EPI) <p><u>Estimation de l'exposition indirecte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rétrospective sur les dires, - mesures simples dichotomiques - sur durée/fréquence d'utilisation - via matrice emploi-exposition - biomarqueurs 	<p><u>Etudes écologiques :</u> augmentation de la prévalence de la maladie dans les zones utilisant des pesticides</p> <p><u>Etudes de mortalité :</u> augmentation à l'échelle des pays/états ; relation positive dose-effet</p> <p><u>Etudes cas-témoins et de cohortes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - association positive entre exposition professionnelle aux pesticides de façon globale et augmentation du risque de maladie <p><u>Etudes cas-témoins :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - association positive entre augmentation du risque de maladie et exposition aux herbicides et aux insecticides - association controversée pour l'exposition aux fongicides - peu d'association retrouvée avec l'exposition à un agent en particulier (paraquat) <p><u>Agents spécifiques :</u></p> <p>Association positive suggérée mais difficulté pour conclure sur l'imputabilité car utilisation des pesticides en combinaison dans la plupart des cas</p>
<p>Defebvre, 2010 (87)</p>	<p><u>Revue non systématique de la littérature</u></p> <p>Publication Journées Internationales de la SFN 2010</p>	<p>Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <p><u>Professions :</u> secteur agricole large (non détaillé)</p> <p><u>Recueil détaillé des données ; indirecte et rétrospectif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - calendriers professionnels (type, durée, fréquence d'exposition ; méthodes d'applications ; EPI) - exploitations (surface, type de culture et de pesticides, méthode d'épandage) 	<p>Augmentation significative du risque de maladie en lien avec exposition professionnelle aux pesticides (métiers agricoles/viticoles)</p> <p>Non retrouvée pour les expositions domestiques de type jardinage</p> <p>Relation durée et dose-effet pour exposition aux pesticides de façon globale.</p>

<p>Wirdefeldt et al, 2011 (92)</p>	<p><u>Revue systématique de la littérature</u></p> <p>38 études cas-témoins - Recrutement variable (hôpitaux/cliniques ; population générale ; conjoints/proches/amis des cas) - Etudes internationales</p> <p>4 études de cohorte rétrospective</p>	<p>Maladie de Parkinson</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <p><u>Professions :</u> agricoles, autres possible mais non détaillées</p> <p><u>Recueil des données :</u> non détaillé</p> <p><u>Estimation de l'exposition indirecte :</u> - rétrospective sur les dires, - mesures simples dichotomiques - sur durée/fréquence d'utilisation - exposition cumulée - via matrice emploi-exposition - biomarqueurs</p> <p><u>Pesticides étudiés :</u> - tout pesticides - Sous-groupes : herbicides, insecticides, fongicides - agents spécifiques</p> <p>Ajustement inconstant sur les facteurs confondants.</p>	<p>Association positive entre augmentation du risque de MP et exposition professionnelle aux pesticides dans leurs globalité : ORs compris entre 1,3 et 3,7 (pas d'IC95%)</p> <p>Association positive entre augmentation du risque de maladie et exposition aux insecticides et herbicides avec respectivement : ORs compris entre 1,2 et 5,8 (pas d'IC95%) ORs compris entre 1,6 et 5,8 (pas d'IC95%)</p> <p>Association moins évidente pour l'exposition aux fongicides et à certains agents spécifiques</p> <p>Association positive entre augmentation du risque de maladie et niveau d'exposition élevé et/ou durée d'exposition >20 ans</p>
<p>Freire et Koifman, 2012 (88)</p>	<p><u>Revue systématique de la littérature de 2000 à 2011</u></p> <p>50 études retenues dont : 2 études écologiques 1 étude transversale 8 études de cohorte prospective 38 études cas-témoin</p> <p>Recrutement non détaillé</p> <p>Etudes internationales</p>	<p>Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales :</u></p> <p><u>Professions :</u> agricoles, viticoles, horticoles, détenteurs de licence d'utilisation de pesticides (non détaillé)</p> <p><u>Recueil des données :</u> non détaillé</p> <p><u>Estimation de l'exposition indirecte :</u> - mesures simples dichotomiques exposés oui/non ou régulier/irrégulier - sur durée/fréquence d'utilisation - via matrice emploi-exposition</p> <p><u>Pesticides étudiés :</u> - tout pesticides - sous-groupes : herbicides, insecticides, fongicides - agents spécifiques</p>	<p>Augmentation significative du risque de maladie avec exposition professionnelle à tout pesticide, aux insecticides et aux herbicides</p> <p>Association positive faible entre exposition professionnelle aux fongicides et augmentation du risque de maladie Exception : association forte pour le maneb</p> <p>Co-exposition paraquat/maneb associée à une augmentation du risque de maladie</p> <p>Association positive entre augmentation du risque de maladie et niveau d'exposition élevé et/ou exposition chronique aux pesticides</p>

Caudle, 2015 (89)	Revue non systématique de la littérature	Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien	<u>Expositions professionnelles</u> Professions : exposantes aux pesticides, non détaillées. Revue de la littérature par sous-groupe et molécules spécifiques	Association positive entre augmentation du risque de maladie et exposition professionnelle aux insecticides organochlorés, organophosphorés et roténone Association positive entre augmentation du risque de maladie et exposition professionnelle aux herbicides : - suggérée pour glyphosate, atrazine et 2,4-D - paraquat, seul ou en association avec les fongicides maneb/ziram Association positive entre augmentation du risque de maladie et exposition professionnelle aux fongicides en association avec le paraquat : - carbamates/dithiocarbamates : maneb/ziram - controversée sans cette association Potentialisation de l'effet du paraquat par le maneb et le ziram (carbamates)
Mostafalou et Abdollahi, 2016 (91)	Revue systématique de la littérature sur le lien entre toxicité des pesticides et 43 maladies dont la MP 33 études en lien avec la MP dont : 26 études cas-témoins 5 études de cohorte 2 études transversales	Maladie de Parkinson	<u>Expositions professionnelles et environnementales :</u> Estimation de l'exposition indirecte : - questionnaires : mesures simples dichotomiques exposés oui/non ou régulier/irrégulier - mesures semi-quantitatives (sur durée/fréquence d'utilisation, expositions cumulées) - via matrice emploi-exposition - aucune mesure quantitative	Association positive entre augmentation du risque de maladie et exposition professionnelle aux insecticides (organochlorés, organophosphorés, roténone), herbicides et fongicides Agents spécifiques le plus souvent incriminés : paraquat, maneb, roténone Potentialisation de l'effet du paraquat par le maneb et le ziram (carbamates)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance

b. Méta-analyses

Cinq méta-analyses ont été publiées sur le sujet entre 2012 et 2019.

Quatre méta-analyses sur les cinq rassemblaient à la fois des études cas-témoins et des études de cohortes. Comme pour les revues simples, les études cas-témoins étaient les plus représentées. Une méta-analyse comprenait 46 études, les trois autres en comprenaient une vingtaine chacune. Les études incluses avaient été publiées entre 1950 et 2010.

Une méta-analyse n'a incluse que des études de cohorte, au nombre de 12, publiées entre 1985 et 2011 (93).

La population concernée rassemblait les patients atteints de maladie de Parkinson et les patients atteints d'autre syndromes parkinsoniens dont l'AMS dans deux publications (93,94) ; trois ne concernaient que la maladie de Parkinson (95–97). Les professions étudiées étaient décrites comme exposant aux pesticides, sans apporter beaucoup plus de détails.

Les méthodes de recrutement des populations, de recueil des données et d'estimation des expositions étaient sensiblement les mêmes que celles retrouvées dans les revues simples de la littérature ; indirectes et rétrospectives (93–97). Une sélection plus restrictive a été effectuée dans les publications de Gunnarsson et Bodin (2017 et 2019) par l'utilisation des critères d'Armon, leur permettant de ne garder que les études de bon standard scientifiques dans leurs méta-analyses (96,97).

Dans la méta-analyse n'ayant inclus que des études de cohortes, une augmentation significative du risque de maladie de 28% a été retrouvée pour l'exposition à tout pesticides confondus (1,3 (IC 95% : 1,0-1,6)), malgré une importante hétérogénéité des études, notamment dans les méthodes d'estimation des expositions. Une association positive était suggérée entre augmentation du risque de maladie et exposition professionnelle au paraquat et organochlorés ainsi que pour des niveaux d'exposition élevés et/ou de longues durées d'exposition (93).

Pour les autres méta-analyses, une augmentation significative du risque de maladie a été retrouvée pour l'exposition aux pesticides dans leur globalité, avec des risques relatifs autour de 1,5 (94,95). Il en était de même lors de l'étude en sous-groupe pour les expositions aux insecticides et herbicides et pour l'exposition à des niveaux élevés et/ou de longues durées, en revanche, l'association retrouvée était non significative pour l'exposition aux fongicides. Pour ce qui est des agents spécifiques, le paraquat et les organochlorés ont été associés à une augmentation significative du risque de maladie. Une association positive est également suggérée pour les agents spécifiques suivant : organophosphorés, maneb, carbamates, malathion, diazinon, pyréthrinoides, elle était non significative pour les autres agents spécifiques étudiés (93–95).

La méta-analyse la plus récente (2019) conclue à un risque de maladie de Parkinson augmenté de plus de 50% après exposition professionnelle aux pesticides (97).

Les méta-analyses sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau V : Résumé des méta-analyses selon l'algorithme (parkinsonism OR parkinson disease) AND (occupational exposure) AND (pesticides) AND (review OR meta-analysis).

Auteur(s), Année, Référence	Méthode, Nombre et type d'étude	Pathologie	Professions, expositions et pesticides étudiés : recueil des données et évaluation	Résultats principaux
Van der Mark et al, 2012 (94)	<p><u>Revue systématique de la littérature de 1950 à 2010 et méta-analyse</u></p> <p>46 études retenues dont : 39 études cas-témoins 4 études de cohorte 3 études transversales</p> <p>Recrutement variable : - hôpitaux/cliniques - population générale - conjoints/proches/amis des cas</p> <p>Etudes internationales</p>	Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien	<p><u>Expositions professionnelles :</u></p> <p><u>Professions :</u> agricoles, viticoles, horticoles, forestières, scieries (non détaillées)</p> <p><u>Recueil des données rétrospectif :</u> - auto-rapportés sur entretiens téléphoniques ou face à face - questionnaires généraux ou spécifiques (type, durée, fréquence d'exposition ; méthodes d'applications ; EPI)</p> <p><u>Estimation de l'exposition :</u> - mesures simples dichotomiques exposés oui/non ou régulier/irrégulier - sur l'intitulé du poste - sur durée/fréquence d'utilisation - via matrice emploi-exposition - biomarqueurs</p> <p><u>Pesticides étudiés :</u> - Tout pesticides - Sous-groupes : herbicides, insecticides, fongicides</p>	<p>Augmentation significative du risque de maladie avec exposition professionnelle à tout pesticide : RR = 1,5 (IC95% 1,2-1,9)</p> <p>Augmentation significative du risque de maladie avec exposition professionnelle aux herbicides et insecticides, respectivement : RR = 1,4 (IC95% 1,1-1,8) RR = 1,5 (IC95% 1,1-2,1)</p> <p>Augmentation non significative du risque de maladie avec exposition professionnelle aux fongicides : RR = 1,0 (IC95% 0,7-1,4)</p>

<p>Van Maele-Fabry et al, 2012 (93)</p>	<p><u>Revue systématique de la littérature et méta-analyse</u></p> <p>12 études de cohortes prospectives ou rétrospectives publiées entre 1985 et 2011</p> <p>Recrutement variable</p> <ul style="list-style-type: none"> - hôpitaux/cliniques - programmes médicaux - population générale - post-mortem <p>Etudes internationales</p>	<p>Maladie de Parkinson et tout syndrome parkinsonien</p>	<p><u>Expositions professionnelles :</u></p> <p><u>Professions :</u> tout travaux exposants aux pesticides : agricoles, viticoles, horticoles, jardiniers, applicateurs/tractoristes...</p> <p><u>Recueil des données rétrospectif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - auto-rapportés sur entretiens face à face : exposés oui/non ou régulier/irrégulier - questionnaires généraux ou spécifiques (type, durée, fréquence d'exposition ; méthodes d'applications ; EPI) <p><u>Estimation de l'exposition indirecte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mesures simples dichotomiques exposés oui/non ou régulier/irrégulier - mesures semi-quantitatives (durée/fréquence d'utilisation, expositions cumulées) - via matrice emploi-exposition - aucune mesure quantitative <p><u>Pesticides étudiés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tout pesticides - sous-groupes : herbicides, fongicides - agents spécifiques 	<p>Augmentation significative du risque de maladie si exposition professionnelle à tout pesticides confondus</p> <p>Augmentation globale retrouvée : 28%</p> <p>Meta-rate ratio = 1,3 (IC 95% : 1,0-1,6)</p> <p>Association positive suggérée entre augmentation du risque de maladie et exposition professionnelle au paraquat et organochlorés</p> <p>Association positive entre augmentation du risque de maladie et niveau d'exposition élevé et/ou longue durée d'exposition</p>
<p>Allen et Levy, 2013 (95)</p>	<p><u>Revue systématique de la littérature de 1947 à 2010 et méta-analyse</u></p> <p>20 études retenues, publiées entre 1992 et 2010 dont : 17 études cas-témoin 3 études de cohorte</p> <p>Recrutement variable</p> <ul style="list-style-type: none"> - hôpitaux/cliniques - programmes médicaux - population générale - registres d'assurances santé des travailleurs agricoles - conjoints/proches/a mis des cas 	<p>Maladie de Parkinson</p>	<p><u>Expositions professionnelles et environnementales</u></p> <p><u>Professions :</u> non détaillées</p> <p><u>Recueil des données rétrospectif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - auto-rapportés sur entretiens face à face : exposés oui/non ou régulier/irrégulier - questionnaires généraux ou spécifiques (type, durée, fréquence d'exposition ; méthodes d'applications ; EPI) <p><u>Estimation de l'exposition indirecte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mesures simples dichotomiques exposés oui/non ou régulier/irrégulier - mesures semi-quantitatives (sur durée/fréquence d'utilisation, expositions cumulées) - via matrice emploi-exposition <p><u>Pesticides étudiés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout pesticides - Sous-groupes : herbicides, insecticides, fongicides, - Agents spécifiques 	<p>Association positive significative entre augmentation du risque de MP et exposition professionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout pesticides : ES = 1,49 (1,34-1,66) - Herbicides et insecticides, respectivement : ES = 1,49 (IC95% 1,08-2,05) ES = 1,34 (IC95% 1,00-1,78) - Paraquat et organochlorés, respectivement : ES = 1,82 (IC95% 1,48-2,23) ES = 1,48 (IC95% 1,04-2,09) <p>Association positive non significative pour les fongicides : ES = 1,13 (IC95% 0,81-1,59)</p> <p>Association positive non significative si expositions aux agents spécifiques</p> <p>Association positive entre augmentation du risque de maladie et augmentation de la durée/fréquence de l'exposition</p>

Gunnarsson et Bodin, 2017 (96)	<u>Revue systématique de la littérature et méta-analyse</u> sur les expositions professionnelles pouvant être en lien avec la MP, Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique 23 études sur les pesticides retenues dont : 15 études cas-témoin 8 études de cohorte	Maladie de Parkinson	<u>Expositions professionnelles :</u> Etudes retenues si et seulement si score global d'Armon à 2 ou 3 (bon standards scientifiques) <u>Professions :</u> exposantes aux pesticides, non détaillées. <u>Estimation de l'exposition :</u> - par experts, en aveugle des statuts médicaux des patients - non détaillée par ailleurs	Association positive significative entre augmentation du risque de MP et exposition professionnelle aux pesticides RR Global = 1,65 (1,37-1,97) Risque de MP augmenté de >50% après exposition professionnelle aux pesticides.
Gunnarsson et Bodin, 2019 (97)	<u>Revue systématique de la littérature et méta-analyse</u> sur les expositions professionnelles pouvant être en lien avec la MP, Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique 24 études répondant à de bon standards scientifiques (Armon, classe II-III)	Maladie de Parkinson	<u>Expositions professionnelles :</u> Etudes retenues si et seulement si Armon global score à 2 ou 3 (bon standards scientifiques) <u>Professions :</u> exposantes aux pesticides, non détaillées. <u>Estimation de l'exposition indirecte :</u> - rétrospective sur entretiens ou questionnaires : mesures simples dichotomiques - mesures semi-quantitatives (sur durée/fréquence d'utilisation, expositions cumulées) - via matrice emploi-exposition	Augmentation significative du risque de MP en lien avec l'exposition aux pesticides Risque de MP augmenté de >50% après exposition professionnelle aux pesticides. RR = 1,4 (IC95% 1,2-1,6) pour les 12 études avec estimation précise du risque de MP en lien avec l'exposition aux pesticides RR = 2,1 (IC95% 1,7-2,7) pour les 12 études avec estimation les moins précises du risque de MP en lien avec l'exposition aux pesticides

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance ; ES : effect size ; RR : risque relatif

c. En résumé

Les revues de la littérature et méta-analyses concernant le lien entre exposition professionnelle aux pesticides et risque de MP et/ou de syndromes parkinsoniens ont vu leur méthodologie évoluer progressivement sur les vingt dernières années, notamment avec les avancées en termes de connaissances scientifiques sur le sujet et par l'amélioration des outils méthodologiques de recueil et d'analyse des informations.

Les premières revues et méta-analyses se basaient essentiellement sur les études de type cas-témoin, nombreuses sur le sujet, malgré tous les biais que ce type d'étude peut comporter. L'introduction d'études de cohortes prospectives dans les revues et méta-analyses s'est généralisée vers 2007, ce qui a permis d'apporter des preuves plus fortes d'association entre expositions et pathologies ; néanmoins, elles seraient encore trop peu nombreuses car coûteuses et chronophages (84). La méthodologie de sélection des publications a elle aussi évolué avec les années et la volonté des auteurs de rendre un travail de qualité, par l'affinement des critères de sélection et l'exclusion des études de qualité insuffisante (96,97).

Les études concernant les expositions aux pesticides se sont d'abord intéressées aux expositions globales, aussi bien en termes de substances que de type d'exposition, avec des parts professionnelles et environnementales étudiées conjointement.

Les progrès concernant les connaissances scientifiques, physiopathologiques et toxicologiques sur le sujet, ainsi que l'émergence de nouvelles méthodes de recueil et d'évaluation des expositions ont permis d'améliorer et d'approfondir les études sur les expositions professionnelles aux pesticides.

Les résultats concernant le lien entre exposition professionnelle aux pesticides et risque de MP et/ou de syndromes parkinsoniens se sont ainsi complétés avec le temps, mettant d'abord en évidence une association positive entre ces deux variables lors d'expositions à tous pesticides confondus, puis aux insecticides et aux herbicides. Le lien avec l'exposition aux fongicides a longtemps été controversé avant d'être reconnu. Certains agents spécifiques comme les organophosphorés, le paraquat, la roténone, les carbamates et les pyréthrinoides, entre autres, ont par la suite été ajoutés à la liste des substances en cause dans le développement de la MP et des syndromes parkinsoniens, ainsi que la potentialisation de l'effet du paraquat par certains carbamates (maneb et ziram).

Conjointement, il a été montré qu'un niveau d'intensité élevé et qu'une exposition chronique aux pesticides était également en lien avec une augmentation du risque de MP ou de syndrome parkinsonien.

Ces conclusions doivent cependant prendre en considération les biais induits par le design des études, par les méthodes de sélection, de recueil et d'évaluation des données générales et d'expositions, ainsi que les difficultés à interpréter ces résultats, entre autres du fait d'un manque de puissance des études en lien avec des effectifs trop faibles et du fait de l'utilisation fréquente de pesticides en combinaison, rendant difficile l'identification d'un agent causal en particulier dans la survenue de la maladie. Seule la réalisation d'études prospectives, sur de larges cohortes, avec une méthodologie de recueil de données quantitative ou semi-quantitative pourrait les limiter (94).

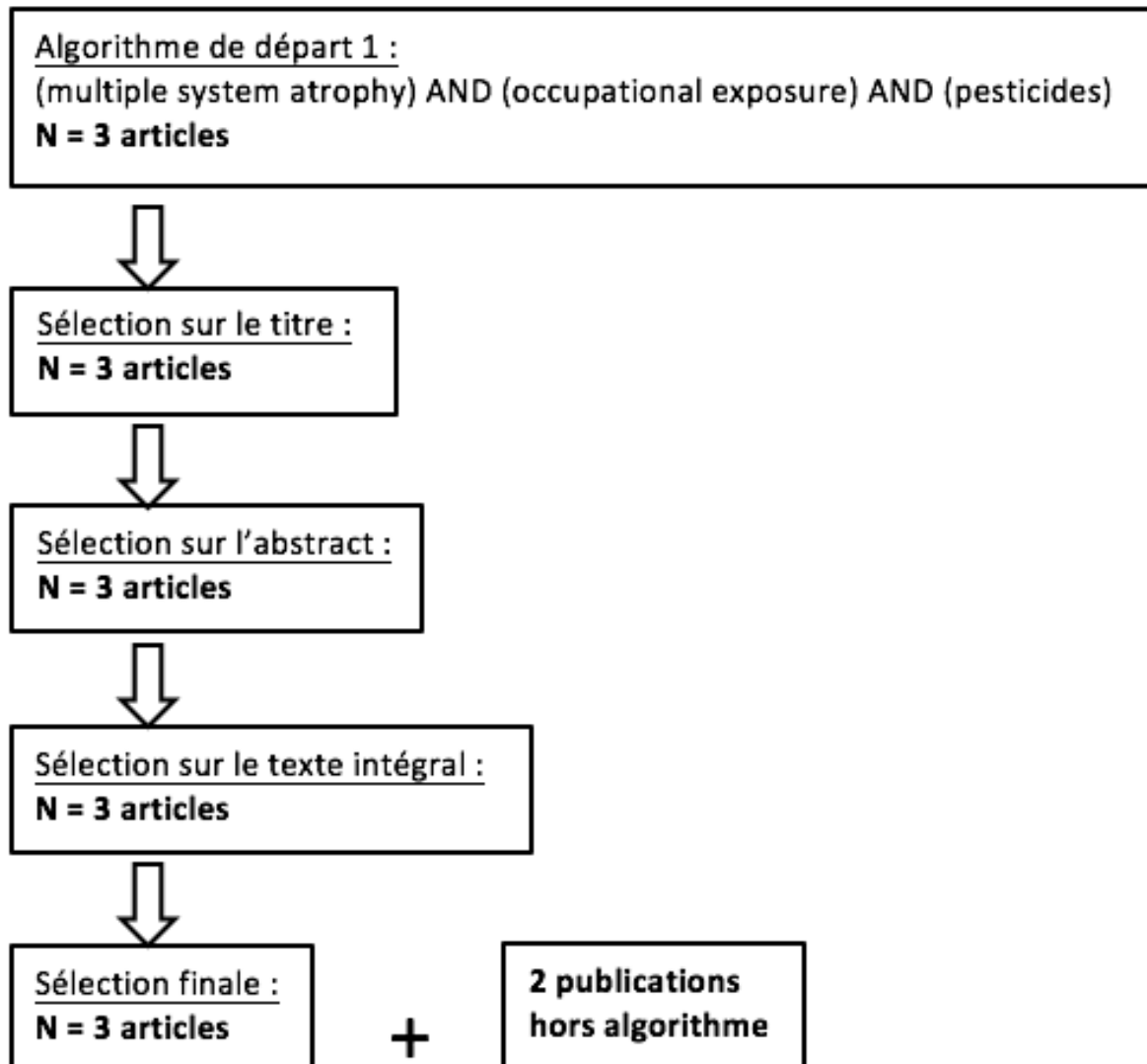
L'ensemble des travaux de recherches et de publications réalisés durant ces dernières décennies a finalement permis la reconnaissance officielle d'un lien explicite entre l'usage de pesticides et le risque de développer la maladie de Parkinson.

Ainsi, le décret 2012-665 du 4 mai 2012, publié le 6 mai 2012 reconnaît enfin le lien de causalité entre la maladie de Parkinson chez les agriculteurs et l'exposition de ces derniers aux pesticides au sens large, ajoutant un 58^{ème} tableau pour la maladie de Parkinson dans les tableaux de maladies professionnelles de la MSA.

Selon Yves Cosset, médecin du travail adjoint à la Mutuelle Sociale Agricole, seules vingt personnes souffrant de la maladie de Parkinson avaient, jusqu'à cette année 2012, présenté leur dossier au Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles, et ce sur une période de dix ans. Sur ces vingt dossiers, dix avaient été acceptés, dix refusés.

2) AMS et exposition professionnelle aux pesticides

La revue de la littérature a été réalisée à partir de la base de données PUBMED. L'algorithme choisi pour cette recherche était le suivant : (multiple system atrophy) AND (occupational exposure) AND (pesticides). Les articles obtenus ont, par la suite, été sélectionnés selon le diagramme de flux ci-dessous :



Comme le montre les résultats de la revue de la littérature et du fait, entre autres, de la rareté de la pathologie et de la confusion avec la maladie de Parkinson, peu d'études ont pu être menées sur le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de développer une AMS.

Quatre études cas-témoins et une revue de la littérature ont été publiées sur le sujet selon notre algorithme de recherche.

Pour les quatre études cas-témoins, seuls de faibles effectifs ont pu être recrutés, et comprenaient respectivement 60 patients AMS et 60 témoins ; 50 patients AMS, 50 patients atteints de MP et 50 témoins sains ; 73 patients AMS, 73 témoins issus de la population générale et 146 témoins issus de patients ; et 71 patients AMS et 71 témoins. Ces populations avaient été recrutées sur des périodes de 3 à 10 ans.

Les méthodologies de recrutement étaient variables : les cas pouvaient aussi bien être des volontaires informés de l'existence d'un programme de recherche via leur médecin traitant ou bulletin de santé (98), que des patients issus de réseaux de praticiens hospitaliers ou de cliniques neurologiques publiques ou privées (3,6,98). Les témoins étaient issus de la population générale ou de structures hospitalières lorsqu'ils n'étaient pas recrutés parmi les conjoints/proches ou amis des cas. Ils pouvaient être indemne de toute pathologie neurologique ou atteint de la maladie de Parkinson selon les études (3,5,6,98). Un appariement sur l'âge et le sexe était systématiquement réalisé, sur l'ethnie dans une étude (98) et sur le lieu de résidence dans deux publications (6,99).

Seule l'étude de Vanacore et al (2001) n'a étudié que l'exposition professionnelle aux pesticides, les trois autres ainsi que la revue de la littérature ont également exploré l'exposition environnementale.

Le recueil des données concernant les professions était réalisé de façon rétrospective par réponse à un questionnaire plus ou moins structuré lors d'un entretien direct en face à face (3,6,98,99). Un entretien téléphonique a été réalisé pour une étude si l'entretien direct n'était pas possible (6). Les métiers étudiés pouvaient appartenir aussi bien au secteur agricole qu'à la sidérurgie ou autres industries textiles.

Le recueil des expositions professionnelles était fait à l'aide de questionnaires plus ou moins spécifiques. Une étude a réalisé une analyse dose-effet par rapport à la durée d'activité dans le domaine agricole (5). L'étude de Chrysostome et al était la seule à recueillir la nature et la durée des expositions à l'aide d'un calendrier professionnel, à évaluer le niveau d'exposition via l'utilisation d'une matrice emploi-exposition et à obtenir un index d'exposition cumulée (3).

L'évaluation de l'exposition environnementale était basée sur le recueil de la durée de vie en milieu rural ainsi que des données concernant la fréquence et de la durée d'utilisation d'insecticides, d'herbicides ou autres pesticides au cours d'activités domestiques ou de jardinage (3,6,98).

Une augmentation statistiquement significative du risque d'AMS en lien avec l'exposition professionnelle aux pesticides a été retrouvée dans une étude cas-témoin (OR = 5,8 ; $p < 0,05$) (98), une seconde a retrouvé une association positive non significative (OR = 1,22 ; 0,11–13,03) (6), celle de Chrysostome et al n'a pas pu conclure à une augmentation du risque de faire une AMS en lien avec l'exposition professionnelle aux pesticides car l'étude était de trop faible puissance pour pouvoir conclure. Néanmoins, une association positive non significative a été retrouvée entre exposition professionnelle aux pesticides et risque d'AMS par rapport aux témoins sains et aux patients atteints de MP (respectivement : OR = 1,361 ; IC95% 0,410–4,520 et OR = 1,143 ; IC95% 0,413 –3,164) (3). De même, seule une augmentation du risque d'AMS en lien avec les activités agricoles par rapport aux témoins issus de la population générale (OR = 4,53 ; IC95% : 1,68–12,2) et à ceux issus de la population de patients hospitalisés (OR = 2,52 ; IC95% : 1,2–5,07) a été retrouvée dans l'étude de Vanacore et al (99).

Une forte relation avait également été notée dans l'étude de Vidal et al, entre les patients atteints d'AMS et les métiers d'ouvriers agricoles/viticoles/d'usines diverses (OR = 10,0 ; IC95% : 2,1-47,5) (6).

Cette forte association était elle-même largement augmentée avec la durée de l'activité professionnelle, passant d'un OR = 5,4 (IC95% : 1,0-29,8) pour une activité de moins de 11 ans à un OR = 29 (IC95% : 2,3-370,4) pour une activité de plus longue durée (6).

La revue de la littérature, quant à elle, conclue que trop peu d'études, qui plus est de faible puissance, ont été réalisées pour pouvoir conclure sur le lien possible entre exposition professionnelle aux pesticides et augmentation du risque d'AMS (5).

Les publications sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : Résumé des publications obtenues selon l'algorithme (multiple system atrophy) AND (occupational exposure) AND (pesticides).

Auteur(s), Année, Référence	Type d'étude	Population étudiée	Professions, expositions et pesticides étudiés : recueil des données et évaluation	Résultats principaux
Nee et al, 1991 (98)	<u>Cas - Témoins</u>	<p>- 60 AMS : Recrutement sur volontariat. Patients informés de l'existence d'un programme de recherche sur l'AMS via des bulletins de santé ou par leur médecin généraliste.</p> <p>- 60 témoins : Recrutement : conjoints ou amis des cas, ou volontaires sains issus de la population générale.</p> <p>Appariement sur l'âge, le sexe et l'ethnie</p>	<p>Expositions professionnelles et environnementales :</p> <p>Recueil de données rétrospectif: - entretien direct avec un hygiéniste industriel, en aveugle.</p> <p>Évaluation de l'exposition professionnelle indirecte : - évaluation potentielle à six catégories de contaminants courants en milieu de travail dont les pesticides.</p> <p>- mesures simples dichotomiques « exposés » ou « non exposés » selon l'intitulé du poste. Pas de détail sur les postes étudiés.</p> <p>Évaluation de l'exposition environnementale : - questions ouvertes de l'intervieweur au sujet de l'exposition antérieure : utilisation auto déclarée à domicile de pesticides (ex : jardinage) ou exposition indirecte (ex : pulvérisation de champs à proximité).</p>	<p>Exposition aux pesticides significativement plus élevée dans le groupe AMS que dans le groupe témoins (OR = 5,8 ; p< 0,05 ; IC95% ne comprenant pas la valeur 1)</p>

<p>Chrysostome et al, 2004 (3)</p>	<p><u>Cas - Témoins</u></p>	<p>- 50 AMS issus d'un réseau de 120 praticiens publics et privés de Gironde et des services de médecine interne et d'exploration fonctionnelle du CHU de Bordeaux</p> <p>- 50 patients MP issus du milieu hospitalier en Aquitaine</p> <p>- 50 témoins sains issus de la clientèle de médecins généraliste en Aquitaine</p> <p>- Appariement des 3 groupes sur l'âge et le sexe</p> <p>- Professionnels de santé sollicités pour l'étude via campagne d'information/appeil mensuel/bulletin d'information et rencontres bimensuel</p>	<p>Expositions professionnelles et environnementales :</p> <p>Recueil des données rétrospectif :</p> <p>- même protocole pour les 3 groupes.</p> <p>- entretien direct en face à face soignant-malade, avec conjoint ou aidant.</p> <p>Exposition environnementale :</p> <p>Évaluée indirectement par la durée de vie en milieu rural ou urbain selon la classification de l'INSEE.</p> <p>Évaluation des expositions professionnelles indirecte :</p> <p>- Nature et durée via calendrier professionnel codés via classification INSEE.</p> <p>- Niveau d'exposition via matrice emploi-exposition.</p> <p>- Calcul d'un index d'exposition cumulée.</p> <p>Investigation secondaire des risques aux postes et des CMR/agents chimiques dangereux utilisés.</p>	<p>25 exposition professionnelle aux pesticides sur 150 patients recrutés dont 20% AMS, 16% MP et 14% témoins sains.</p> <p>Association positive non significative entre exposition professionnelle aux pesticides et AMS par rapport aux témoins sains et MP, respectivement : OR = 1,361 ; IC95% (0,410 – 4,520) OR = 1,143 ; IC95% (0,413 – 3,164)</p> <p>Index d'exposition cumulée plus élevé dans le groupe AMS</p> <p>Pas de différence significative entre les 3 groupes</p> <p>Exposition environnementale: pas de différence significative entre les 3 groupes, vie en milieu rural >20 ans</p> <p>Trop faible puissance de l'étude pour conclure sur le lien entre exposition professionnelle aux pesticides et AMS</p>
<p>Vanacore et al, 2001 (99)</p>	<p><u>Cas - Témoins</u></p>	<p>- 73 AMS</p> <p>- 73 témoins issus de la population générale</p> <p>- 146 témoins issus de patients hospitalisés.</p> <p>Recrutement fait dans 7 cliniques de neurologie sur une durée de 4 ans</p> <p>Appariement sur le sexe, l'âge et la province de résidence</p>	<p>Expositions professionnelles :</p> <p>Calendrier professionnel :</p> <p>- Rétrospectif : entretien direct via questionnaire spécifique.</p> <p>- Professions classées selon la codification standardisée utilisée en épidémiologie professionnelle en Italie</p> <p>Utilisation d'un questionnaire spécifique pour les métiers de l'agriculture.</p> <p>Analyse dose-effet par rapport à la durée d'activité dans le domaine agricole.</p> <p>- Autres secteurs d'activités étudiés : sidérurgie, industrie textile et du cuir. Pas d'augmentation statistiquement significative du risque.</p>	<p>Augmentation significative du risque de développer une AMS en lien avec les activités agricoles (types d'activités non détaillées) par rapport aux témoins issus de la population générale et de patients hospitalisés, respectivement : OR = 4,53 ; IC95% : (1,68-12,2) OR = 2,52 ; IC95% : (1,2-5,07)</p> <p>Augmentation du risque d'AMS avec la durée d'activité (en année)</p>

<p>Vidal et al, 2008 (6)</p>	<p><u>Cas - Témoins multicentrique</u></p>	<p>- 71 AMS issus de 5 centres de référence en neurologie. 4 à Paris et 1 à Marseille. Invitation à participer à l'étude.</p> <p>- 71 témoins recrutés dans les centres d'inclusion des cas et ayant un lien de parenté avec les patients indemnes de tout syndrome parkinsonien suivis dans ces mêmes centres.</p> <p>Appariement sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence au moment de l'inclusion dans l'étude.</p>	<p>Expositions professionnelles et environnementales :</p> <p>Recueil des données rétrospectif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entretien face à face via questionnaire structuré +/- présence de la personne de confiance si dysarthrie sévère. - entretien téléphonique si face à face impossible. <p>Evaluation des expositions professionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - questionnaires spécifiques sur l'exposition aux pesticides et autres solvants. - métiers classés dans 9 groupes selon la classification internationale des métiers ISCO-88. Possibilité d'appartenir à plusieurs groupes. <p>Evaluation de l'exposition environnementale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - recueil des lieux de vie (urbain ou rural) - recueil de données concernant l'utilisation d'insecticides, d'herbicides ou autres pesticides au cours d'activités de jardinage - recueil de la fréquence et de la durée d'utilisation (âge de début et de fin). 	<p>Association positive non significative entre exposition professionnelle aux pesticides et augmentation du risque d'AMS OR = 1,22 (IC95% : 0,11-13,03)</p> <p>Vie en milieu rural plus fréquente et de plus longue durée chez les cas que chez les témoins.</p> <p>Association positive non significative AMS/vie en milieu rural (OR = 2,23 ; IC95% : 0,85-5,85)</p> <p>Association positive significative entre AMS et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les métiers d'ouvriers d'usines et machinistes (secteurs non détaillés) : OR = 10,0 (IC95% : 2,1-47,5) - les métiers de greffier : OR = 4,4 (IC95% : 1,6-12,0) <p>Association positive non significative entre AMS et les métiers d'ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche : OR = 0,6 (IC95% : 0,1-3,0)</p> <p>Associations plus fortes avec augmentation de la durée de l'activité, respectivement < 11 ans et > 11 ans : OR = 5,4 (IC95% : 1,0-29,8) OR = 29 (IC95% : 2,3-370,4)</p>
<p>Vanacore, 2005 (5)</p>	<p><u>Revue de la littérature</u></p>	<p>AMS</p>	<p>Description épidémiologique, clinique et hypothèses étiologiques de la pathologie.</p>	<p>Reprise des conclusions des études citées ci-dessus</p> <p>Association entre MSA et exposition professionnelle importante aux pesticides dans de petites séries de cas (Hanna et al 1999 ; Frumkin, 1998)</p> <p>Trop peu d'études réalisées et de faible puissance en lien avec des échantillons de patients très restreints pour pouvoir conclure sur le lien possible entre exposition professionnelle aux pesticides et augmentation du risque d'AMS</p>

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance

Pouvoir conclure sur l'existence d'une relation positive entre le risque de développer une AMS et le fait d'être exposé aux pesticides sur le plan professionnel paraît compliqué si l'on se base sur ces seules études, peu nombreuses, de faible puissance et dont les résultats divergent. Néanmoins, la revue de la littérature sur maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides, décrite ci-dessus, montre que la plupart des études ne font pas la différence entre la Maladie de Parkinson et ces formes atypiques, de pathogénie et de physiopathologie très semblable. De ce fait, l'association de l'AMS avec une exposition aux pesticides paraît alors plus que probable.

2. Résultats de l'étude transversale

1) Analyse descriptive

a. Caractéristiques socio-démographiques

Sept patients AMS ont ainsi été convoqués en consultation de pathologie professionnelle, au CHU de Bordeaux, entre mars 2017 et décembre 2018. Un patient n'a finalement pas souhaité venir et a annulé son rendez-vous, les six autres ont été reçus en consultation entre le 16/03/2017 et le 18/01/2019. Onze patients AMS de Toulouse, dont le compte-rendu de consultation a pu être récupéré, ont été inclus dans l'étude.

Vingt-deux patients atteints de la maladie de Parkinson et vus en consultation à la CPP de Bordeaux ont été inclus dans l'étude à des fins comparatives.

Ainsi, 17 patients atteints d'AMS (44%) et 22 patients atteints de maladie de Parkinson (56%) ont constitué notre population d'étude.

L'âge moyen des patients lors des consultations était de 64,4 ans. Il était de 64,9 ans pour les patients AMS et de 64 ans pour les patients ayant une maladie de Parkinson.

Notre population d'étude était composée de 32 hommes et de 7 femmes. Sur les 32 hommes, 13 étaient atteints d'AMS, soit 41% de la population masculine et 19 étaient atteints de maladie de Parkinson soit 59% des hommes. 4 femmes étaient atteintes d'AMS et 3 de maladie de Parkinson, soit respectivement 57% et 43% de la population féminine.

Le ratio homme/femme était de 3,25 pour l'AMS et de 6,3 pour la maladie de Parkinson.

Un antécédent familial de maladie de Parkinson a été retrouvé chez 3 patients, aussi bien chez les patients AMS que chez les malades de Parkinson.

3 décès ont été comptabilisés dans la population AMS, aucun pour la maladie de Parkinson.

Concernant l'activité des patients lors de nos consultations, la plupart étaient retraités (59%), un tiers était encore en activité (36%), le reste de la population d'étude avait été déclaré en invalidité (5%).

Pour chaque patient, deux métiers, ceux les plus longuement exercés, ont été retenus et classés en profession « principale » et « secondaire ». Sur l'ensemble de la population d'étude, 21 personnes ont gardé la même activité professionnelle tout au long de leur carrière et 18 ont eu une seconde activité professionnelle.

Les professions « principales » étaient majoritairement représentées par celles d'agriculteur et de viticulteur. Ces dernières concernaient respectivement 47% et 29% des patients AMS ; 54% et 14% des patients atteints de maladie de Parkinson, soit 51% et 21% de l'ensemble de la population d'étude. Venaient ensuite les professions du secteur bois : charpentiers et ouvriers de scierie, ainsi que le maraichage et les métiers de jardinier. Les patients classés dans la catégorie « autre » étaient horticulteur ou fleuriste. Concernant le statut principal des patients, correspondant à la profession principale, un peu plus de la moitié des AMS étaient exploitants, généralement sur l'entreprise familiale. Ce statut concernait 27% des malades atteints de Parkinson. Le statut de salarié était très largement représenté et concernait 46% de la population d'étude. Il y avait autant d'aidant familiaux chez les AMS que chez les Parkinson.

La profession secondaire, correspondant au deuxième métier le plus longuement exercé lorsqu'une seconde profession avait été relevée, concernait 6 patients atteints d'AMS et 13 patients atteints de maladie de Parkinson. Concernant le statut secondaire, 89% des patients étaient salariés, les autres étaient exploitants. Pour la plupart des AMS, il s'agissait d'un changement d'exploitation sur le même secteur d'activité, de même pour les parkinsoniens à l'exception de 6 patients qui avaient choisi une reconversion professionnelle dans le commerce, toujours en lien avec le secteur agricole.

Les caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VII : Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude :

	AMS : N (%)	MP : N (%)	Total : N (%)
<i>Caractéristiques socio-démographiques</i>			
Effectif : N (%)	17 (44)	22 (56)	39 (100)
Age moyen (en année)	64,9	64,0	64,4
Sexe :			
Homme	13 (41)	19 (59)	32 (82)
Femme	4 (57)	3 (43)	7 (18)
Antécédents familiaux de MP :			
Oui	3 (18)	3 (14)	6 (15)
Non	12 (70)	14 (64)	26 (67)
Activité :			
Actif	2 (12)	12 (54)	14 (36)
Retraité	13 (76)	10 (45)	23 (59)
Invalide	2 (12)	0 (0)	2 (5)

Décédé :			
Oui	3 (18)	0 (0)	3 (8)
Non	14 (82)	22 (100)	36 (92)
Profession principale :			
Agriculteur	8 (20)	12 (31)	20 (51)
Viticulteur	5 (13)	3 (8)	8 (21)
Eleveur	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Maraîcher	1 (3)	2 (5)	3 (8)
Charpentier/Scierie	2 (5)	3 (8)	5 (13)
Jardinier/Voierie	1 (3)	0 (0)	1 (3)
Autre	0 (0)	2 (5)	2 (5)
Statut principal :			
Exploitant	9 (23)	6 (16)	15 (39)
Salarié	5 (13)	13 (33)	18 (46)
Aidant Familial	3 (8)	3 (8)	6 (16)
Profession secondaire :			
Agriculteur	1 (3)	2 (5)	3 (8)
Viticulteur	0 (0)	2 (5)	2 (5)
Eleveur	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Maraîcher	1 (3)	0 (0)	1 (3)
Charpentier/Scierie	2 (5)	2 (5)	4 (10)
Jardinier/Voierie	1 (3)	1 (3)	2 (5)
Autre	0 (0)	6 (16)	6 (16)
Sans	12 (31)	9 (23)	21 (54)
Statut secondaire :			
Exploitant	1 (3)	1 (3)	2 (5)
Salarié	4 (10)	12 (31)	16 (41)
Aidant Familial	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sans	12 (31)	9 (23)	21 (54)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage.

b. Caractéristiques cliniques

Dans notre population d'étude, l'âge moyen d'apparition des symptômes était de 57,3 ans avec une minimale à 34 ans et une maximale à 73 ans. Il était plus précoce chez les malades de Parkinson que chez les patients atteints d'AMS, respectivement 55,3 ans et 59,9 ans.

Concernant l'âge moyen au diagnostic, il était 58,5 ans avec une minimale à 39 ans et une maximale à 77 ans. Il était plus précoce chez les malades de Parkinson que chez les patients atteints d'AMS, respectivement 56,4 ans et 61,7 ans.

Le délai moyen de prise en charge était d'1 an pour les malades atteints de Parkinson, il était presque 3 fois plus long pour les patients AMS avec un délai de 2,9 ans.

Les caractéristiques cliniques de la population d'étude ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : Caractéristiques cliniques de la population d'étude :

	AMS : N (%)	MP : N (%)	Total : N (%)
<i>Caractéristiques cliniques :</i>			
Age moyen 1er symptômes (en années)	59,9	55,3	57,3
Age moyen au diagnostic (en années)	61,7	56,4	58,6
Délai moyen DG/PEC (en années)	2,9	1,0	1,9

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage ; DG : diagnostic ; PEC : prise en charge.

c. Caractéristiques liées à l'exposition

c.a Type d'exploitation

Trois grands types d'exploitation ont été recensés au sein de notre population d'étude. Il s'agissait de cultures pour 35 patients, soit 88% de la population d'étude dont 41% d'AMS et 47% de malades atteints de Parkinson. Les exploitations étaient en majorité composées de cultures de maïs (44%), de céréales (38%) et de vigne (56%). Venaient ensuite les cultures maraichères de légumes et d'arbres fruitiers. Le type de cultures retrouvées au sein des exploitations de notre population est détaillé plus loin.

Parmi ces 35 patients, 13 étaient également en charge d'élevages de bovins et/ou de volailles et/ou de porcs. Une patiente atteinte d'AMS avait un élevage de chevaux.

Les 4 derniers patients étaient travailleurs dans le secteur du bois, soit en tant que menuisier/charpentier, soit en tant qu'ouvrier de scierie.

Les caractéristiques liées aux types d'exploitations ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IX : Caractéristiques liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : les exploitations

	AMS : N (%)	MP : N (%)	Total : N (%)
<i>Exploitations :</i>			
Type d'exploitation :			
Culture	16 (41)	19 (47)	35 (88)
Elevage	7 (17)	6 (16)	13 (33)
Bois	2 (5)	2 (5)	4 (10)
Type de culture :			
Maïs	5 (13)	12 (31)	17 (44)
Colza	2 (5)	3 (8)	5 (13)
Tournesol	3 (8)	3 (8)	6 (16)
Céréales	5 (13)	10 (25)	15 (38)
Prairies	3 (8)	6 (16)	9 (24)
Vignes	9 (24)	13 (32)	22 (56)
Légumes	3 (8)	8 (20)	11 (28)
Fruits	6 (16)	8 (20)	14 (36)
Tabac	1 (2)	5 (13)	6 (15)
Pommes-de-terre	2 (5)	5 (13)	7 (18)
Betteraves	0 (0)	4 (10)	4 (10)
Autres	2 (5)	2 (5)	4 (10)
Type d'élevage :			
Bovins	3 (8)	5 (13)	8 (21)
Ovins	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cochons	2 (5)	3 (8)	5 (13)
Volailles	2 (5)	5 (13)	7 (18)
Chevaux	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Autres	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage.

c.b Réalisation des traitements

La réalisation de traitements concernait aussi bien les cultures que les élevages et le travail dans le secteur du bois. Pour ce qui est des traitements réalisés sur les cultures, 56% des patients étaient en charge de la préparation des bouillies, 76% étaient en charge de l'épandage de ces préparations sur les cultures, et 74% effectuaient d'autres tâches à leur contact alors qu'elles avaient été préalablement traitées, avec un délai de réentrée qui n'était pas respecté dans la quasi-totalité des cas.

Sur les 13 éleveurs, 6 traitaient leurs animaux à l'aide de pulvérisateurs, de bains d'insecticides ou de systèmes externes de pour-on qui sont des traitements à action transcutanée. Parmi ces éleveurs, 21% traitaient les bâtiments d'élevage soit par pulvérisation des surfaces, soit via des badigeons de peinture spécifique ou encore par fumigation. Les clôtures et piquets des enclos étaient laissés sans traitement par 9 éleveurs sur les 13 recensés dans notre étude.

15 patients effectuaient également l'entretien des espaces verts de leur exploitation en rapportant, pour la plupart, l'utilisation de glyphosate (Roundup) ou autres désherbants ; 4 effectuaient une dératisation et/ou désinsectisation de leurs espaces de stockage. Les 4 patients ayant travaillé comme menuisier, charpentier ou ouvrier de scierie avaient également rapporté avoir traité eux-mêmes le bois utilisé au cours de leurs activités, ou avoir manipulé des bois déjà traités au préalable.

Le nombre moyen de traitements réalisés par an était plus important dans le groupe AMS puisqu'il atteignait une moyenne de 21,6 jours de traitement à l'année contre 15,4 pour le groupe des malades de Parkinson.

Le nombre moyen de préparations de traitements pesticides par jour était de 2,2 pour l'ensemble de la population d'étude, il était de 2,7 chez les patients atteints de maladie de Parkinson et de 1,7 chez les patients atteints d'AMS.

Les caractéristiques liées à la réalisation des traitements pesticides ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau X : Caractéristiques liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : réalisation des traitements pesticides

	AMS : N (%)	MP : N (%)	Total : N (%)
<i>Réalisation de traitements :</i>			
Traitement des cultures :			
Préparation	9 (24)	13 (32)	22 (56)
Application	15 (38)	15 (38)	30 (76)
Autres contacts	13 (32)	16 (42)	29 (74)
Nb de préparation moyen/jour	1,7	2,7	2,2
Nb de traitement moyen (en jour/an)	21,6	15,4	18,5
Traitement des élevages :			
Animaux	4 (10)	2 (5)	6 (15)
Bâtiments	5 (13)	3 (8)	8 (21)
Clôtures/piquets	2 (5)	2 (5)	4 (10)
Entretien des espaces verts	6 (15)	9 (23)	15 (38)
Tâches au contact du bois	2 (5)	5 (13)	7 (18)
Dératisation/désinsectisation	1 (2)	3 (8)	4 (10)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage.

c.c Matériel utilisé

L'épandage des traitements était réalisé par tracteur ou par pulvérisateur manuel. Le recueil des données a permis de retrouver l'utilisation de tracteur interligne avec cabine ouverte pour 11 des patients de l'étude. Sur ces 11 patients, 4 ont pu acquérir une cabine fermée sur leurs dernières années au sein des exploitations. 2 patients AMS et 1 patient Parkinsonien avaient également un tracteur automoteur en leur possession, aucun ne possédait de tracteur enjambeur. La pulvérisation des produits pesticides se faisait via des cuves portées ou trainées par les tracteurs. Certains épandages de moindres envergures étaient réalisés manuellement par les patients à l'aide de pulvérisateur à dos.

En moyenne, 18 nettoyages et 10 réparations des outils agricoles étaient réalisés chaque année pour l'ensemble de notre population d'étude.

Les caractéristiques liées au matériel utilisé ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XI : Caractéristiques liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : matériel utilisé

	AMS : N (%)	MP : N (%)	Total : N (%)
<i>Matériel utilisé :</i>			
Tracteur interligne			
Cabine ouverte	5 (13)	6 (15)	11 (28)
Cabine fermée	2 (5)	2 (5)	4 (10)
Tracteur automoteur			
Cabine ouverte	2 (5)	0 (0)	2 (5)
Cabine fermée	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Tracteur enjambeur			
Cabine ouverte	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cabine fermée	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulvérisateur			
Porté	3 (8)	4 (10)	7 (18)
Trainé	4 (10)	5 (13)	9 (23)
A dos	3 (8)	10 (24)	13 (32)
Nb de nettoyages moyen/an	25	11,4	18,2
Nb de réparations moyen/an	2,3	17,6	10,0

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage.

c.d Port d'équipements de protection individuelle

Concernant les équipements de protection individuelle (EPI), rares étaient ceux qui étaient équipés convenablement, et quand bien même des EPI étaient à leur disposition, ils étaient presque systématiquement laissés de côté en raison des contraintes physiques et thermiques des postes de travail. Ainsi, 39% de la population d'étude rapporte une utilisation de gants lors de la préparation des bouillies et au nettoyage du matériel, 31% lors de l'application. Le port d'une combinaison a été noté pour 16% des patients lors de la préparation et pour 18% lors de l'application et du nettoyage. 16% ont rapporté avoir un masque à la préparation des traitements pesticides et au nettoyage des outils et 23% lors de l'application des produits sur les cultures. La fréquence d'utilisation de ces équipements était, par ailleurs, très variable selon les patients.

Les caractéristiques liées au port d'équipements de protection individuelle ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XII : Caractéristiques liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : port d'équipements de protection individuelle

	AMS : N (%)	MP : N (%)	Total : N (%)
<i>Port d'EPI effectif :</i>			
<i>A la préparation</i>			
Gants	6 (16)	9 (23)	15 (39)
Combinaison	3 (8)	3 (8)	6 (16)
Masque	3 (8)	3 (8)	6 (16)
<i>A l'application</i>			
Gants	5 (13)	7 (18)	12 (31)
Combinaison	2 (5)	5 (13)	7 (18)
Masque	5 (13)	4 (10)	9 (23)
<i>Au nettoyage</i>			
Gants	6 (16)	9 (23)	15 (39)
Combinaison	3 (8)	4 (10)	7 (18)
Masque	3 (8)	3 (8)	6 (16)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage.

c.e Niveau d'exposition

De façon globale, une durée d'exposition moyenne de 26 ans associée à une fréquence de réalisation (préparation et application) de traitements pesticides de 18 jours par an a été retrouvé dans notre population. Cette durée moyenne d'exposition était respectivement de 27 et 25 ans dans le groupe AMS et dans celui des malades de Parkinson.

Un score d'intensité d'exposition aux pesticides a pu être estimé pour 54% de la population d'étude. Une exposition « intense » a été retrouvée pour 41% d'entre eux, et un score d'intensité estimé « très intense » pour 13%. Ce score n'a pu être déterminé pour 46% de notre population d'étude en raison de trop nombreuses données manquantes.

Les caractéristiques liées au niveau d'exposition ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII : Caractéristiques liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : niveau d'exposition

	AMS : N (%)	MP : N (%)	Total : N (%)
<i>Durée, fréquence, intensité :</i>			
Durée d'exposition moyenne (en années)	27,2	25,1	26,2
Fréquence moyenne de traitements (en jours/an)	21,6	15,4	18,5
Score d'intensité d'exposition			
Intense	5 (13)	11 (28)	16 (41)
Très intense	1 (3)	4 (10)	5 (13)
Autre (non évalué)	11 (28)	7 (18)	18 (46)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage

c.f Probabilité d'exposition aux molécules d'intérêt dans la maladie de Parkinson

La probabilité d'exposition aux molécules d'intérêt dans la maladie de Parkinson a pu être estimée à l'aide de la matrice emploi-exposition Pestimat. En effet, sur les périodes de travail de notre population, le nombre de matières actives utilisables pour la réalisation des traitements était très élevé et ce d'autant que les exploitations étaient bien souvent des polycultures avec ou sans élevage, multipliant ainsi les molécules possiblement utilisées.

Le questionnaire « Pesticides » combiné à la mémoire des patients a permis de recueillir certains noms de spécialités commerciales et molécules utilisées, mais pas de façon assez précise. La matrice a permis de pouvoir palier à ce défaut d'information et de pouvoir compléter les données obtenues.

Ainsi, la probabilité d'exposition a pu être évaluée pour les insecticides organochlorés, organophosphorés et pour la roténone ; pour les fongicides de type dithiocarbamates (mancozèbe, maneb et autres) et pour le diquat et le paraquat qui appartiennent à la famille des herbicides. Les probabilités d'exposition ont été regroupées par tranches : inférieure à 10% ; entre 10 et 50% ; supérieure à 50% ; « OUI » ou « NON » lorsque l'exposition était respectivement probable ou improbable mais que la probabilité ne pouvant être chiffrée à partir des données actuelles de la matrice PESTIMAT.

Les données descriptives concernant les probabilités d'exposition aux molécules d'intérêt dans la maladie de Parkinson ont été rassemblées et consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIV : Données descriptives concernant la probabilité d'exposition aux molécules d'intérêt de la maladie de Parkinson de la population d'étude :

Probabilité d'exposition (en %)	AMS : N (%)					MP : N (%)					Total : N (%)				
	< 10	10 à 50	> 50	OUI	NON	< 10	10 à 50	> 50	OUI	NON	< 10	10 à 50	> 50	OUI	NON
<i>Insecticides :</i>															
Organochlorés	3 (8)	4 (10)	3 (8)	7 (18)	0 (0)	1 (2)	4 (10)	7 (18)	8 (20)	2 (5)	4 (10)	8 (20)	10 (25)	15 (38)	2 (5)
Organophosphorés	1 (2)	3 (8)	6 (16)	7 (18)	0 (0)	0 (0)	6 (16)	5 (13)	10 (25)	1 (2)	1 (2)	9 (24)	11 (28)	17 (44)	1 (2)
Autre insecticide															
Roténone	8 (20)	0 (0)	1 (2)	7 (18)	1 (2)	6 (16)	2 (5)	2 (5)	9 (24)	3 (8)	14 (36)	2 (5)	3 (8)	16 (41)	4 (10)
<i>Fongicides :</i>															
<i>Dithiocarbamates</i>															
Mancozèbe	1 (2)	0 (0)	9 (24)	5 (13)	2 (5)	0 (0)	1 (2)	11 (28)	8 (20)	2 (5)	1 (2)	1 (2)	20 (51)	13 (32)	4 (10)
Manèbe	2 (5)	8 (20)	0 (0)	5 (13)	2 (5)	0 (0)	6 (16)	6 (16)	8 (20)	2 (5)	2 (5)	14 (36)	6 (16)	13 (32)	4 (10)
Autre	1 (2)	5 (13)	4 (10)	6 (16)	1 (2)	1 (2)	7 (18)	3 (8)	9 (24)	2 (5)	2 (5)	12 (31)	7 (18)	15 (38)	3 (8)
<i>Herbicides :</i>															
Diquat	5 (13)	1 (2)	4 (10)	4 (10)	3 (8)	5 (13)	2 (5)	3 (8)	10 (25)	2 (5)	10 (25)	3 (8)	7 (18)	14 (36)	5 (13)
Paraquat	1 (2)	7 (18)	2 (5)	4 (10)	3 (8)	0 (0)	3 (8)	7 (18)	10 (25)	2 (5)	1 (2)	10 (25)	9 (24)	14 (36)	5 (13)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage

2) Analyse comparative

a. Données socio-démographiques

Sur le plan socio-démographique et clinique, notre population d'étude était globalement comparable, puisqu'une p-value inférieure à 0,05 n'a été retrouvée que pour 5 variables.

L'âge moyen des patients lors des consultations était similaire entre les deux populations (p-value = 0,739).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative quant à la répartition des sexes entre les deux pathologies (p-value = 0,676).

Une différence significative entre les deux pathologies a été retrouvée concernant l'activité globale (p-value = 0,006) et le statut d'actif des patients lors de nos consultations : en effet, seulement 2 patients AMS étaient toujours en activité contre 12 chez les malades de Parkinson (p-value = 0,018). Cette différence peut être expliquée par une progression plus rapide de la symptomatologie dans l'AMS que dans la maladie de Parkinson, avec un niveau de handicap très rapidement invalidant. Par ailleurs, le nombre de retraités était similaire pour les deux pathologies (p-value = 0,644) et la présence de deux invalides chez les AMS n'a pas permis de retrouver de différence statistiquement significative avec les malades de Parkinson.

Trois décès ont été comptabilisés dans la population AMS, aucun pour la maladie de Parkinson, sans engendrer de différence significative entre les deux populations (p-value = 0,074).

Que ce soit de façon globale (p-value = 0,619) ou par profession, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux maladies pour ce qui est de l'activité professionnelle principale.

Concernant les statuts d'exploitants, salariés ou aidant familiaux, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux pathologies, aussi bien pour la profession principale (p-value = 0,171) que pour ceux ayant eu une deuxième activité professionnelle (p-value = 0,111). Une différence significative a été retrouvée entre AMS et Parkinson, en faveur des patients atteints de maladie de Parkinson, pour ceux ayant eu une seconde activité professionnelle, uniquement dans la catégorie « autre », catégorie dans laquelle on retrouvait essentiellement des postes de commerciaux, dans la vente de produits phytosanitaires, de matériel agricole ou de scierie (p-value = 0,026).

L'analyse comparative des données socio-démographiques de la population d'étude a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XV : Analyse comparative des données socio-démographiques de la population d'étude :

	AMS : N	MP : N	p-value	OR ; (IC95%)
<i>Socio-démographiques :</i>				
Effectif : N	17	22	0,365	0,60 ; (0,22 - 1,60)
Age moyen (en années)	64,9	64	0,739	(-4,74 - 6,62)
Sexe :			0,676	0,52 ; (0,06 - 3,66)
Homme	13	19	0,406	0,68 ; 0,27 - 1,69)
Femme	4	3	1,000	1,32 ; (0,20 - 9,67)
Antécédents familiaux de MP :			1,000	1,16 ; (0,13 - 10,38)
Oui	3	3	1,000	1,00 ; (0,12 - 7,93)
Non	12	14	0,822	0,85 ; (0,31 - 2,28)
Activité :			0,006	—
Actif	2	12		0,17 ; (0,02 - 0,83)
Retraité	13	10		1,29 ; (0,46 - 3,73)
Invalide	2	0		—
Décédé :			0,074	—
Oui	3	0	0,241	—
Non	14	22	0,315	0,63 ; (0,26 - 1,52)

Profession principale :			0,619	
Agriculteur	8	12	0,462	0,66 ; (0,21 - 2,01)
Viticulteur	5	3	0,713	1,65 ; (0,29 - 11,41)
Eleveur	0	0	1,000	–
Maraicher	1	2	1,000	0,50 ; (0,01 - 10,05)
Charpentier/Scierie	2	3	1,000	0,8 ; (0,06 - 8,4)
Jardinier/Voierie	1	0	1,000	–
Autre	0	2	0,493	–
Statut principal :			0,171	
Exploitant	9	6	0,577	1,49 ; (0,42 - 5,62)
Salarié	5	13	0,117	0,38 ; (0,09 - 1,30)
Aidant Familial	3	3	1,000	1,00 ; (0,12 - 7,93)
Profession secondaire :			0,870	
Agriculteur	1	2	1,000	0,50 ; (0,01 - 10,05)
Viticulteur	0	2	0,493	–
Eleveur	0	0	1,000	–
Maraicher	1	0	1,000	–
Charpentier/Scierie	2	2	1,000	1,32 ; (0,08 - 20,22)
Jardinier/Voierie	1	1	1,000	1,30 ; (0,01 - 107,76)
Autre	0	6	0,026	–
Sans	12	9	0,105	3,35 ; (0,76 - 16,85)
Statut secondaire :			0,111	
Exploitant	1	1	1,000	–
Salarié	4	12	0,099	0,26 ; (0,04 - 1,23)
Aidant Familial	0	0	1,000	–
Sans	12	9	0,105	3,35 ; (0,76 - 16,85)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance

b. Données cliniques

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux pathologies pour l'âge moyen d'apparition des symptômes (p-value = 0,091), contrairement à l'âge moyen au diagnostic qui était de 61,7 ans pour les patients AMS et de 56,4 ans pour les patients Parkinsoniens (p-value = 0,041) ; et au délai de prise en charge de la maladie puisque le délai moyen de prise en charge était de 2,9 ans pour les patients AMS et d'1 an pour les malades de Parkinson (p-value = 0,001).

La similitude clinique des pathologies, ainsi que la méconnaissance générale concernant l'AMS du fait de sa rareté, expliquent en partie ces résultats : en effet, c'est le diagnostic de maladie de Parkinson qui est généralement posé dans un premier temps et pris en charge comme tel. Ce n'est que l'inefficacité du traitement par dopa-thérapie qui remet en cause le diagnostic et pousse à la réalisation d'examen complémentaires permettant de poser celui de l'AMS. Ainsi le diagnostic d'AMS se trouve retardé et par extension sa prise en charge.

L'analyse comparative des données cliniques de la population d'étude a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVI : Analyse comparative des données cliniques de la population d'étude :

	AMS : N	MP : N	p-value	OR ; (IC95%)
<i>Cliniques :</i>				
Age moyen 1er symptômes (en années)	59,9	55,3	0,091	(-0,78 - 10,03)
Age moyen au diagnostic (en années)	61,7	56,4	0,041	(0,22 - 10,78)
Délai moyen DG/PEC (en années)	2,9	1,0	0,001	(0,78 - 2,85)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance ; DG : diagnostic ; PEC : prise en charge.

c. Données liées à l'exposition

c.a Type d'exploitations

L'activité professionnelle avait lieu sur le même type d'exploitation pour les patients AMS et les Parkinsoniens. Aucune différence significative n'a été retrouvée, ni pour les exploitations agricoles/viticoles/maraichères (p-value = 0,618), ni pour les exploitations ayant des élevages (p-value = 0,496), ni pour les travailleurs du secteur bois (p-value = 1,000). De même, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux pathologies, pour les différents types de cultures et d'élevages.

L'analyse comparative des données liées aux exploitations a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVII : Analyse comparative des données liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : exploitations

	AMS : N	MP : N	p-value	OR ; (IC95%)
<i>Exploitations :</i>				
Type d'exploitation :				
Culture	16	19	0,618	2,47 ; (0,17 - 140,65)
Elevage	7	6	0,496	1,83 ; (0,39 - 8,87)
Bois	2	2	1,000	1,32 ; (0,08 - 20,22)
Type de culture :				
Maïs	5	12	0,193	0,35 ; (0,07 - 1,57)
Colza	2	3	1,000	0,84 ; (0,06 - 8,43)
Tournesol	3	3	1,000	1,35 ; (0,15 - 11,63)
Céréales	5	10	0,342	0,51 ; (0,10 - 2,26)
Prairies	3	6	0,704	0,57 ; (0,08 - 3,35)
Vignes	9	13	0,753	0,78 ; (0,18 - 3,35)
Légumes	3	8	0,287	0,38 ; (0,05 - 2,04)
Fruits	6	8	1,000	0,95 ; (0,20 - 4,29)
Tabac	1	5	0,205	0,22 ; (0,01 - 2,28)
Pommes-de-terre	2	5	0,438	0,46 ; (0,04 - 3,35)
Betteraves	0	4	0,117	–
Autres	2	2	1,000	1,32 ; (0,08 - 20,22)
Type d'élevage :				
Bovins	3	5	1,000	0,73 ; (0,09 - 4,57)
Ovins	0	0	1,000	–
Cochons	2	3	1,000	0,84 ; (0,06 - 8,43)
Volailles	2	5	0,438	0,46 ; (0,04 - 3,35)
Chevaux	1	0	0,435	–
Autres	0	0	1,000	–

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance

c.b Réalisation des traitements pesticides

Concernant la réalisation des traitements phytosanitaires sur les cultures, notre étude a retrouvé une proportion comparable de patients AMS et atteints de Parkinson impliqués dans la préparation (p-value = 0,258), l'application (p-value = 0,105), et les autres tâches au contact des cultures (p-value = 1,000). Le nombre de préparation par jour sur les journées de traitement était similaire (p-value = 0,324), ainsi que le nombre moyen de journée de traitement annuel (p-value = 0,558).

Le même schéma a été observé pour le traitement des élevages aussi bien sur les animaux que sur les bâtiments ou les enclos.

De même, aucune différence n'a été retrouvée pour ce qui est de l'entretien des espaces verts des exploitations, de la dératisation ou désinsectisation des locaux de stockage pour ceux qui le pratiquaient, ou pour des activités professionnelles touchant le bois.

L'analyse comparative des données liées à la réalisation des traitements pesticides a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVIII : Analyse comparative des données liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : réalisation des traitements pesticides

	AMS : N	MP : N	p-value	OR ; (IC95%)
<i>Réalisation des traitements</i>				
Traitement des cultures :				
Préparation	9	13	0,258	3,01 ; (0,45 - 35,24)
Application	15	15	0,105	6,69 ; (0,71 - 335,45)
Autres contacts	13	16	1,000	1,34 ; (0,21 - 10,30)
Nb de préparations moyen/jour	1,7	2,7	0,324	(-3,08 - 1,06)
Nb de traitements moyen (jours/an)	21,6	15,4	0,558	(-16,35 - 28,60)
Traitement des élevages :				
Animaux	4	2	0,374	2,98 ; (0,36 - 37,54)
Bâtiments	5	3	0,261	2,57 ; (0,41 - 19,68)
Clôtures/piquets	2	2	1,000	1,32 ; (0,08 - 20,22)
Entretien des espaces verts	6	9	1,000	0,80 ; (0,17 - 3,64)
Tâches au contact du bois	2	5	0,426	0,43 ; (0,04 - 3,18)
Dératisation/désinsectisation	1	3	0,618	0,40 ; (0,01 - 5,62)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance

c.c Matériel utilisé

Le matériel agricole utilisé pour l'épandage des produits était sensiblement identique pour les AMS et les malades de Parkinson. Les tracteurs utilisés étaient plutôt des tracteurs interlignes sans cabine fermée, avec des cuves portées ou trainées. Certains traitements étaient réalisés avec un pulvérisateur à dos. L'exposition lors de l'application avec un pulvérisateur à dos peut être importante : la contamination de l'opérateur peut se produire lors de la préparation de la bouillie et du remplissage du pulvérisateur, mais aussi lors de l'application, en raison d'une part de possibles fuites du matériel, et d'autre part de la proximité de l'opérateur par rapport au nuage de pulvérisation.

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est du nombre de nettoyage (p-value = 0,318) et de réparation (p-value = 0,327) annuel du matériel.

L'analyse comparative des données liées au matériel agricole utilisé a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIX : Analyse comparative des données liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : matériel utilisé

	AMS : N	MP : N	p-value	OR ; (IC95%)
<i>Matériel utilisé</i>				
Tracteur interligne				
Cabine ouverte	5	6	0,251	2,57 ; (0,42 - 16,38)
Cabine fermée	2	2	0,586	2,16 ; (0,13 - 34,40)
Tracteur automoteur				
Cabine ouverte	2	0	0,091	–
Cabine fermée	0	1	1,000	–
Tracteur enjambeur				
Cabine ouverte	0	0	1,000	–
Cabine fermée	0	0	1,000	–
Pulvérisateur				
Porté	3	4	0,647	1,88 ; (0,21 - 14,69)
Trainé	4	5	0,407	2,20 ; (0,32 - 14,75)
A dos	3	10	1,000	0,72 ; (0,09 - 4,89)
Nb de nettoyages moyen/an	25	11,4	0,318	(-16,22 - 43,40)
Nb de réparations moyen/an	2,3	17,6	0,327	(-47,71 - 17,14)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance

c.d Equipements de protection individuelle

Concernant les équipements de protection individuelle, les patients AMS étaient moins nombreux à porter des gants lors de la préparation des bouillies (OR = 0,79), de l'application des traitements (OR = 0,89), et du nettoyage du matériel (OR = 0,79), par rapport aux patients Parkinsoniens. Il en est de même pour le port d'une combinaison à l'application (OR = 0,46), et au nettoyage (OR = 0,96). Ils étaient plus nombreux à porter une combinaison lors de la préparation des produits (OR = 1,34), et un masque quelle que soit la tâche (OR = 1,34 ou 1,84 selon la tâche). Pour l'ensemble de ses résultats, la différence observée n'était pas significative (p-value comprise entre 0,438 et 1).

L'analyse comparative des données liées aux équipements de protection individuelle a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XX : Analyse comparative des données liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : équipements de protection individuelle

	AMS : N	MP : N	p-value	OR ; (IC95%)
<i>Port d'EPI effectif :</i>				
A la préparation				
Gants	6	9	0,752	0,79 ; (0,17 - 3,48)
Combinaison	3	3	1,000	1,34 ; (0,15 - 11,63)
Masque	3	3	1,000	1,34 ; (0,15 - 11,63)
A l'application				
Gants	5	7	1,000	0,89 ; (0,17 - 4,29)
Combinaison	2	5	0,438	0,46 ; (0,03 - 3,35)
Masque	5	4	0,464	1,84 ; (0,32 - 11,38)
Au nettoyage				
Gants	6	9	0,752	0,79 ; (0,17 - 3,48)
Combinaison	3	4	1,000	0,96 ; (0,12 - 6,77)
Masque	3	3	1,000	1,34 ; (0,15 - 11,63)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance

c.e Niveau d'exposition

Les patients avaient pratiqué des activités exposant aux pesticides sur des durées comparables, avec une fréquence de réalisation des traitements qui n'était pas significativement différente (respectivement p-value = 0,671 et 0,558).

Le score d'intensité d'exposition de notre population ne différait globalement pas pour les deux groupes (p-value = 0,144). Nous avons retrouvé des scores « intense » et « très intense » chez plus de patients atteints de la maladie de Parkinson. Cependant ces résultats ont été biaisés par le manque d'information de plusieurs dossiers concernant l'exposition. Dans tous les cas, les différences observées n'étaient pas significatives.

L'analyse comparative des données liées au niveau d'exposition a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXI : Analyse comparative des données liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude : niveau d'exposition

	AMS : N	MP : N	p-value	OR ; (IC95%)
<i>Durée, fréquence, intensité :</i>				
Durée d'exposition moyenne (en années)	27,2	25,1	0,671	(-7,97 - 12,24)
Fréquence moyenne de traitements (en jours/an)	21,6	15,4	0,558	(-16,35 - 28,60)
Score d'intensité d'exposition			0,144	–
Intense	5	11	0,271	0,45 ; (0,11 - 1,59)
Très intense	1	4	0,361	0,25 ; (0,01 - 2,71)
Autre (non évalué)	11	7	0,442	1,56 ; (0,49 - 5,29)

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance.

c.f Probabilités d'exposition aux molécules d'intérêt dans la maladie de Parkinson

Les probabilités d'exposition aux molécules d'intérêt dans la maladie de Parkinson ont été comparées de façon globale entre les deux pathologies composant notre population d'étude. Pour les différentes familles de pesticides, l'exposition concernait autant les malades de Parkinson que les patients AMS. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux maladies, pour l'exposition aux insecticides organochlorés (p-value = 0,467), organophosphorés (p-value = 0,682) et roténone (p-value = 0,631) ; pour l'exposition aux fongicides dont le mancozèbe (p-value = 0,938) et le maneb (p-value = 0,059) appartenant à la classe des dithiocarbamates ou pour l'exposition aux herbicides diquat (p-value = 0,663) et paraquat (p-value = 0,094).

L'analyse comparative des données liées à l'exposition professionnelle de la population d'étude et des probabilités d'exposition aux molécules d'intérêt dans la maladie de Parkinson a été rassemblée et consignée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXII : Analyse comparative de la probabilité d'exposition aux molécules d'intérêt de la maladie de Parkinson de la population d'étude :

Probabilité d'exposition (en %)	AMS : N					MP : N					p-value
	< 10	10 à 50	> 50	OUI	NON	< 10	10 à 50	> 50	OUI	NON	
<i>Insecticides :</i>											
Organochlorés	3	4	3	7	0	1	4	7	8	2	0,467
Organophosphorés	1	3	6	7	0	0	6	5	10	1	0,682
Autre insecticide											
Roténone	8	0	1	7	1	6	2	2	9	3	0,631
<i>Fongicides :</i>											
Dithiocarbamates											
Mancozèbe	1	0	9	5	2	0	1	11	8	2	0,938
Manèbe	2	8	0	5	2	0	6	6	8	2	0,059
Autre	1	5	4	6	1	1	7	3	9	2	0,959
<i>Herbicides :</i>											
Diquat	5	1	4	4	3	5	2	3	10	2	0,663
Paraquat	1	7	2	4	3	0	3	7	10	2	0,094

Légende : AMS : atrophie multisystématisée ; MP : maladie de Parkinson ; N : effectif ; % : pourcentage

IV. Discussion

1. Résumé des principaux résultats

La revue de la littérature réalisée à partir de la base de données PUBMED a permis de mettre en évidence une association positive entre exposition professionnelle aux pesticides et risque de maladie de Parkinson, association également suggérée pour l'AMS, cependant, trop peu d'études, qui plus est de faible puissance, ont été réalisées pour pouvoir l'affirmer.

Néanmoins, la revue de la littérature sur maladie de Parkinson et/ou syndromes parkinsoniens atypiques et exposition professionnelle aux pesticides a montré que la plupart des études ne faisaient pas la différence entre la maladie de Parkinson et ces formes atypiques, nous confortant ainsi dans notre hypothèse de départ.

Ainsi, nous avons réalisé une étude pilote comparant les modalités d'expositions professionnelles aux pesticides de patients atteints d'AMS et de patients atteints de maladie de Parkinson, afin d'apporter des éléments pour légitimer la reconnaissance, à terme, de l'AMS comme maladie professionnelle en lien avec cette exposition.

Notre population d'étude comprenait 39 patients dont 17 patients atteints d'AMS et 22 patients atteints de maladie de Parkinson.

Elle était globalement comparable sur le plan socio-démographique et clinique.

Une différence statistiquement significative a été retrouvée concernant l'âge moyen au diagnostic entre les deux maladies (p -value = 0,041) et pour le délai de prise en charge respectif (p -value = 0,001) ; s'expliquant en partie par la confusion diagnostique entre les deux maladies en faveur du diagnostic de maladie de Parkinson, entraînant un retard au diagnostic de l'AMS et par extension de sa prise en charge.

Le niveau d'exposition aux pesticides de notre population d'étude, n'était pas statistiquement différent entre les deux pathologies. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant la préparation et l'application des traitements, le nombre de nettoyage et de réparation annuel du matériel, ni pour ce qui est du port des équipements de protection individuelle.

Le nombre moyen de traitements réalisés par an était plus important dans le groupe AMS puisqu'il atteignait une moyenne de 21,6 jours de traitement à l'année contre 15,4 pour le groupe des malades de Parkinson, sans qu'il soit observé de différence statistiquement significative (p -value = 0,558).

La durée et la fréquence d'exposition aux pesticides était sensiblement identique pour les deux pathologies, entraînant un score d'intensité d'exposition aux pesticides similaire entre AMS et Parkinson (p -value = 0,144).

De même pour les probabilités d'exposition aux différentes molécules d'intérêt dans la maladie de Parkinson, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux maladies.

2. Forces de l'étude

1) Méthodes de recueil et d'expertise des données

Le recueil des données professionnelles et d'exposition se voulait aussi complet et rigoureux que possible. La réalisation d'un calendrier professionnel systématique et d'un questionnaire exhaustif centré sur les expositions professionnelles aux pesticides a permis d'effectuer un recueil approfondi des expositions des différents patients, limitant ainsi les biais de recueil inhérent à ce genre d'étude.

Le recueil des données lors de consultations a été réalisé par un médecin du travail, un interne de médecine du travail ou par un professionnel de santé formé pour ces consultations, ayant un certain niveau de connaissances sur les métiers et leurs expositions permettant un recueil de qualité et informatif.

La collaboration active d'un expert sur le sujet a permis une analyse pointilleuse des dossiers et questionnaires, ainsi qu'une évaluation semi-quantitative des expositions de par son domaine d'expertise et l'utilisation d'une matrice culture-exposition validée et spécifique aux pesticides en milieu professionnel, uniquement agricole.

Ainsi nous avons mis en évidence que plus de la moitié de notre échantillon était en charge de la préparation des bouillies, et que les trois-quarts réalisaient l'épandage des traitements et diverses tâches au contact des cultures préalablement traitées. Nous avons pu avoir des informations sur le matériel utilisé et mettre en lumière le peu d'équipements de protection individuelle et collective disponibles au sein des exploitations ; et avons pu estimer les nombres de préparations, de traitements, de réparations, et nettoyages annuels par patient, mais aussi la durée moyenne d'exposition vie entière et l'intensité individuelle d'exposition aux pesticides de notre population d'étude.

2) Collaboration CPP/CRMR de Bordeaux et Toulouse

Il est actuellement admis qu'il existe une sous déclaration des maladies professionnelles en France (www.securite-sociale.fr).

La collaboration mise en place entre les CPP et les CRMR permet aujourd'hui à ces services d'adresser systématiquement, et avec leur accord, les patients possiblement exposés sur le plan professionnel. Les consultations d'expertise réalisées permettent ainsi à la fois une augmentation des déclarations de maladies professionnelles et un apport au Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) ; réseau ayant pour mission d'améliorer l'identification des pathologies professionnelles et les situations à risque au travail, et de contribuer à la mise en évidence de risques émergents.

En ce sens, cette collaboration pourrait permettre d'apporter des éléments en faveur de l'élargissement des tableaux de reconnaissance des maladies professionnelles.

La prise en charge et l'accompagnement des patients via cette collaboration constitue également un service rendu à la personne et/ou aux ayant-droit : en effet, ces derniers sont nombreux à ignorer leurs droits à réparation ou sont découragés face à la crainte de l'absence d'aboutissement de leur demande, n'engageant ainsi aucune démarche en ce sens. C'est pourquoi notre démarche a été appréciée et encouragée par l'ensemble des patients vu en consultation à la CPP.

Cette mise en relation des CPPs et des CRMrs de Bordeaux et Toulouse a également permis une harmonisation progressive des pratiques, par le partage des expériences de chacun, des informations et des documents. Notamment, le questionnaire « pesticides » utilisé pour le recueil des données à Bordeaux, a été transmis cette année à la CPP de Toulouse qui ne disposait pas, jusqu'alors, de document support pour une évaluation exhaustive des expositions aux pesticides.

3. Limites de l'étude

1) Limites liées à l'étude

La réalisation de cette étude transversale, bien que se voulant aussi rigoureuse et précise que possible quant au recueil des données liées à l'activité professionnelle et à l'estimation des expositions qui y étaient liées, n'a pu échapper à certains biais, notamment méthodologiques, qu'il faut prendre en considération dans l'interprétation des résultats.

Un premier point à noter est que l'investigation rétrospective de données déclaratives sur des faits anciens (exposition professionnelle antérieure) est source de biais de mémorisation, entraînant potentiellement des erreurs sur l'estimation des expositions. Seules des études prospectives et l'emploi d'approches semi-quantitatives ou quantitatives et de méthodologies plus objectives des estimations comme l'utilisation de matrices emploi-exposition pourrait permettre de les limiter. Nous avons été confrontés à cette problématique qui a pu être atténuée via l'utilisation de la matrice PESTIMAT. Par ailleurs, les biais de mémorisation sont, à priori, les mêmes chez les AMS et les patients atteints de maladie de Parkinson et ne devraient donc pas changer les associations retrouvées.

Un second point a posé des difficultés en termes d'estimation des durées, fréquences, intensités des expositions et probabilités d'expositions aux substances en cause dans la maladie de Parkinson, pour les patients atteints d'AMS dans notre étude : en effet, une méthodologie différente de recueil des données a été opérée entre les deux CPP de Bordeaux et de Toulouse. Le questionnaire « Pesticides » utilisé à Bordeaux a permis d'obtenir des informations détaillées sur les exploitations, activités, traitements et tâches réalisées, engins utilisés, et port ou non d'EPI ; ce qui n'a pas été le cas lors des entretiens à Toulouse. Cette différence a conduit à un manque plus important de données dans la population AMS de Toulouse par rapport à Bordeaux, entraînant un risque de biais de classification de l'information différentiel pour les patients AMS par erreur d'estimation des expositions. Ces observations ne s'appliquent pas aux patients atteints de la maladie de Parkinson, qui ont tous été recrutés sur Bordeaux.

Notre étude n'a pas pris en compte les possibles facteurs confondants dans la réalisation de nos statistiques qui n'ont pas été ajustées, ni sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le style de vie de façon générale, ni sur d'autres produits chimiques possiblement impliqués comme les solvants. Il existe donc possiblement une surestimation de l'association entre exposition et maladie dans notre étude, qui reste cependant identique entre AMS et maladie de Parkinson.

Une spécificité liée à la géographie doit également être prise en compte dans notre étude. Notre population a été recrutée sur les régions Nouvelle-Aquitaine et Occitanie, soit les première et deuxième régions agricoles en termes de surfaces cultivées en France, respectivement 3,9 et 3,01 millions d'hectares (www.nouvelle-aquitaine.chambres-agriculture.fr), deux régions qui sont plutôt similaires quant aux types de cultures et d'élevages, de pratiques agricoles, et donc, par extension, d'expositions professionnelles. Ces similitudes inter-régionales ne s'appliquent pas sur le plan national, il nous est donc difficile de pouvoir entrevoir une généralisation de nos résultats à l'ensemble de la population agricole française.

2) Limites liées aux patients et à la maladie

Une des principales limites de notre étude est directement en lien avec la pathologie étudiée. En effet, l'AMS étant une maladie neurodégénérative rare, sa faible prévalence a été un frein au recrutement d'un échantillon de taille suffisamment importante pour pouvoir prétendre à une significativité de nos résultats, par manque de puissance.

Son évolution rapidement défavorable, à l'origine d'hospitalisations fréquentes, d'invalidité majeure voire de décès précoces a également pu limiter le nombre de patient recruté.

L'AMS est à l'origine de divers troubles, les fonctions cognitives sont habituellement préservées, néanmoins, il n'est pas rare d'observer des troubles à type de déficit attentionnel et des troubles de mémoire qui s'intensifient avec l'âge des patients, entraînant un biais de mémorisation, valable aussi pour la maladie de Parkinson.

Demander aux patients de se souvenir précisément de tous les produits manipulés, pour quelles tâches, avec quels EPI, à quelle fréquence, et ce sur toute la durée de leurs activités professionnelles, soit plusieurs décennies, était objectivement irréalisable. Nos entretiens, bien que riches d'informations, se sont donc heurtés à ces biais de mémorisation, d'autant qu'aucun patient n'avait en sa possession de documents officiels informatifs tels des factures de commandes des produits manipulés. Certains patients se sont rappelés de certains noms de produits lorsqu'on le leur énonçait mais aucune restitution intégrale n'a pu être réalisée. Par ce même biais, il ne nous a pas été possible d'isoler un agent causal particulier possiblement responsable de l'AMS, les produits étant souvent utilisés de façon conjointe. L'utilisation de la matrice PESTIMAT a contribué à limiter ces défauts d'information.

La dysarthrie est un symptôme systématique de l'AMS. Précoce, elle apparaît généralement dans les deux premières années de la maladie et devient rapidement très invalidante. La famille et les proches ont parfois été indispensables pour compléter le questionnaire intégralement, amenant probablement aussi à des biais d'information ; personne ne connaissant mieux les activités réalisées que les patients eux-mêmes.

Ainsi, les échanges avec les patients ont été souvent longs, difficiles et éprouvants parfois, surtout pour les patients, par souci de coopération et de communication optimale. Mais ces troubles dysarthriques, qui auraient pu constituer un frein au recueil des données, ont surtout contribué à ce que ces entretiens soient, aussi et surtout, des moments privilégiés de partage, une école de patience, d'empathie, d'écoute attentive et de compréhension.

4. Cohérence avec les données de la littérature : validité externe de l'étude

Comme pour les études relatives à l'AMS résumées plus haut (5,6,98,99), notre population d'étude était composée d'un échantillon restreint de patients AMS, 17 au total, issus des CRMR pour l'AMS de Bordeaux et Toulouse et de 22 patients atteints de la maladie de Parkinson issus du Centre Expert Parkinson du CHU de Bordeaux.

Le recrutement de notre échantillon au sein de services hospitaliers spécialisés a permis d'assurer un diagnostic fiable des pathologies, selon les critères cliniques et paracliniques en vigueur. Les données de la littérature résumées dans les tableaux ci-dessus font état de recrutements variables. Toutefois, nombres d'études rapportent également un recrutement des sujets au sein de centres hospitaliers ou cabinets de neurologie.

Notre population d'étude correspond aux données épidémiologiques des études sur ces deux pathologies pour ce qui est de l'âge d'apparition des premiers signes cliniques des maladies, autour de 60 ans (6,53), en revanche elle comportait plus de sujets de sexe masculin que le sexe ratio retrouvé dans les études sur le sujet (3,53). Ceci est probablement en lien avec les activités professionnelles de nos patients, l'agriculture étant, à l'époque, essentiellement pratiquée par les hommes.

Notre population était majoritairement composée d'agriculteurs/maraichers et de viticulteurs mais nous avons également recrutés des ouvriers employés dans l'entretien des espaces verts et des voieries et des ouvriers de scieries et autre travail dans le secteur du bois. Pour les revues de la littérature ayant abordé les professions étudiées, il s'agissait la plupart du temps, de métiers issus du secteur agricole au sens large, sans plus de précisions. Pour l'AMS, deux études ont clairement identifié une association positive entre le fait d'avoir une AMS et celui d'avoir exercé une profession du secteur agricole (6,99). Pour la maladie de Parkinson, 9 revues de la littérature et méta-analyses ont précisé avoir étudié des professions agricoles, et retrouvé un lien systématique entre expositions globales professionnelles aux pesticides et risque de maladie. Une étude a retrouvé une association positive entre l'AMS et les professions d'ouvriers d'usines et machinistes, rendant compte des différentes substances possiblement impliquées dans le développement de la pathologie, ces professions exposant plutôt à un risque chimique lié aux solvants (6).

Pour la moitié de notre échantillon, une seule et même activité professionnelle a été recueillie, la seconde moitié avait rapporté une seconde activité professionnelle, pour la plupart dans le même secteur d'activité. Cela n'enlève en rien la diversité des expositions aux pesticides : en effet la majorité des exploitations étaient des polycultures, lorsqu'elles n'avaient pas d'élevage en plus. De ce fait un nombre important de molécules a été employé par nos patients, à des degrés divers : insecticides, herbicides et fongicides, notamment des molécules décrites dans la maladie de Parkinson. Ainsi, les expositions relevées chez nos patients sont en accord avec les données des revues de la littératures et des méta-analyses résumées ci-dessus, retrouvant une association positive significative entre le risque de maladie de Parkinson et/ou d'autres syndromes parkinsoniens dont l'AMS, et l'exposition aux pesticides de façon globale, aux insecticides dont les organochlorés et la roténone, aux herbicides dont le paraquat et aux fongicides dont le maneb ; pour les plus souvent cités (93–95).

Les études concernant spécifiquement l'AMS étaient de trop faible puissance pour pouvoir affirmer un lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de maladie. Toutefois, une association positive, significative ou non était retrouvée (3,5,6,98,99).

Les résultats concernant les modalités et estimations d'expositions professionnelles aux pesticides n'ont été détaillés dans aucune des publications obtenues via notre algorithme de recherche et ne nous ont pas permis de faire état d'une cohérence avec nos résultats, exception faite pour la mise en évidence d'une association positive et significative entre l'augmentation du risque de maladie de Parkinson et d'AMS et une intensité d'exposition élevée et/ou une durée d'exposition chronique d'un minimum de 11 ans (6,84,88,92,93,95,99).

V. Conclusion et Perspectives

L'atrophie multisystématisée est une maladie neurodégénérative rare dont le diagnostic a probablement été largement sous-estimé au profit de celui de la maladie de Parkinson, en raison de leur proximité clinique et physiopathologique. Une étiologie professionnelle commune liée à l'exposition aux pesticides a, dans ce contexte, été soulevée.

Nous avons mené une étude pilote transversale rétrospective comparant les expositions professionnelles aux pesticides de patients atteints d'atrophie multisystématisée et de patients atteints de maladie de Parkinson, afin d'apporter des éléments en faveur de l'existence de ce lien étiologique entre atrophie multisystématisée et exposition aux pesticides sur le plan professionnel.

Malgré l'existence de biais à ne pas négliger dans l'interprétation de nos résultats, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les deux pathologies quant à leurs activités professionnelles et les caractéristiques d'exposition aux produits pesticides. Aucune différence significative n'a, non plus, été retrouvée au niveau des différents pesticides utilisés. Au final, la durée et l'intensité d'exposition aux pesticides était similaire pour les deux pathologies ; des résultats étant plutôt en faveur de notre hypothèse de départ.

Bien évidemment, il semble nécessaire de poursuivre ce type d'étude à plus grande échelle, avec des méthodologies systématisées et harmonisées, afin d'atteindre une reconnaissance qui semble légitime ; celle de l'atrophie multisystématisée comme maladie professionnelle en lien avec l'exposition aux pesticides.

Le développement de centres de référence des maladies rares compétents au niveau national a permis l'amélioration de la prise en charge globale des patients atteints d'atrophie multisystématisée, notamment grâce à une approche pluridisciplinaire. Cette pluridisciplinarité s'est étendue au versant professionnel par la mise en place de collaboration entre les centres de référence des maladies rares et les services de consultation de pathologie professionnelle dans certaines régions en France dont la Nouvelle-Aquitaine et l'Occitanie ; collaboration qui nous a permis de mettre en place notre étude pilote.

Il semblerait intéressant de pouvoir étendre le projet sur le plan national afin d'entreprendre des évaluations à plus grande échelle, d'harmoniser les pratiques, et de pouvoir élargir ce type d'étude à d'autres pathologies, risques et expositions comme les solvants, également mis en cause dans l'atrophie multisystématisée. Une difficulté pourrait être celle de former un nombre suffisant de professionnels compétents dans la réalisation d'expertises. La création d'une base de données nationale, alimentée par les centres de référence des maladies rares et par les services de consultation de pathologie professionnelle, et exploitable par des statisticiens, pourrait aider à l'extension du projet.

La finalité de cette étude était de pouvoir, à terme, introduire l'atrophie multisystématisée, voire d'autres syndromes parkinsoniens atypiques, dans les tableaux de maladies professionnelles, en extension du tableau numéro 58 du Régime Agricole, afin d'améliorer la prise en charge de réparation en maladie professionnelle de ces pathologies. Un projet qui risque, s'il est validé, de prendre quelques années aux vues des délais nécessaires à la modification des tableaux de maladies professionnelles.

Par ailleurs, le tableau 58 du Régime Agricole a été créé en 2012 dans un contexte social particulier. Très attendu par le monde de l'agriculture, il a été décidé d'appliquer une reconnaissance large en maladie professionnelle des patients atteints uniquement de maladie de Parkinson pour une exposition aux pesticides au sens large du terme, pour une liste de travaux indicative.

S'il est fort probable que nos patients AMS soient reconnus par le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) de Bordeaux et Toulouse, au titre de l'alinéa 7 de l'article L 461-1 du code de la sécurité sociale, dans ce contexte agricole, qu'en sera-t-il pour les CRRMP des autres régions ? La différenciation des syndromes parkinsoniens atypiques ne risquerait-elle pas de pénaliser ces patients quant à une possible reconnaissance en maladie professionnelle ? N'y aurait-il pas, alors, de bénéfice à laisser comme elle est cette confusion diagnostic afin d'être assuré d'une reconnaissance pour ces patients ?

Une première étape pourrait être d'énoncer et de publier des recommandations nationales à destination des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles, pour l'élargissement de la reconnaissance en maladie professionnelle de tous les syndromes parkinsoniens atypiques, en lien avec l'exposition aux pesticides, au titre de l'alinéa 7 de l'article L 461-1 du code de la sécurité sociale.

Bibliographie

1. MSA - Les chiffres utiles de la MSA [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.msa.fr/lfy/chiffres-utiles-msa>
2. Quinn N. A short clinical history of multiple system atrophy. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* févr 2015;25(1):3-7.
3. Chrysostome V, Tison F, Yekhelef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology.* août 2004;23(4):201-8.
4. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 20 nov 1999;354(9192):1771-5.
5. Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. déc 2005;112(12):1605-12.
6. Vidal J-S, Vidailhet M, Elbaz A, Derkinderen P, Tzourio C, Alperovitch A. Risk factors of multiple system atrophy: a case-control study in French patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 30 avr 2008;23(6):797-803.
7. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mars 1997;12(2):133-47.
8. Valera E, Masliah E. The neuropathology of multiple system atrophy and its therapeutic implications. *Auton Neurosci Basic Clin.* mai 2018;211:1-6.
9. Ozawa T, Onodera O. Multiple system atrophy: clinicopathological characteristics in Japanese patients. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(5):251-8.
10. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 15 janv 2015;372(3):249-63.
11. Roncevic D, Palma J-A, Martinez J, Goulding N, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. mai 2014;121(5):507-12.
12. Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(5):402-11.
13. Low PA, Reich SG, Jankovic J, Shults CW, Stern MB, Novak P, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* juill 2015;14(7):710-9.
14. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Wu T. Survival in synucleinopathies: A prospective cohort study. *Neurology.* 3 nov 2015;85(18):1554-61.
15. Palma J-A, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci Basic Clin.* 23 oct 2017;
16. Kuzdas-Wood D, Stefanova N, Jellinger KA, Seppi K, Schlossmacher MG, Poewe W, et al. Towards translational therapies for multiple system atrophy. *Prog Neurobiol.* juill 2014;118:19-35.
17. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci.* déc 1989;94(1-3):79-100.
18. Palma J-A, Kaufmann H. Novel therapeutic approaches in multiple system atrophy. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* févr 2015;25(1):37-45.

19. Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2016;123(6):555-72.
20. Trojanowski JQ, Revesz T, Neuropathology Working Group on MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* déc 2007;33(6):615-20.
21. Tu PH, Galvin JE, Baba M, Giasson B, Tomita T, Leight S, et al. Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein. *Ann Neurol.* sept 1998;44(3):415-22.
22. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1995;58(2):160-6.
23. Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Gioffrè L, Rizzo M, et al. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm. *J Neurol.* juill 2014;261(7):1291-9.
24. Laurens B, Vergnet S, Lopez MC, Foubert-Samier A, Tison F, Fernagut P-O, et al. Multiple System Atrophy - State of the Art. *Curr Neurol Neurosci Rep.* mai 2017;17(5):41.
25. Fujioka S, Ogaki K, Tacik PM, Uitti RJ, Ross OA, Wszolek ZK. Update on novel familial forms of Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2014;20 Suppl 1:S29-34.
26. Damon-Perrière N, Tison F, Meissner WG. [Multiple system atrophy]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* sept 2010;8(3):179-91.
27. Bhatia KP, Stamelou M. Nonmotor Features in Atypical Parkinsonism. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1285-301.
28. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 26 août 2008;71(9):670-6.
29. Quinn N. Multiple system atrophy--the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 1989;Suppl:78-89.
30. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst.* 11 déc 1998;74(2-3):189-92.
31. Colosimo C, Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Rum A, Michele GD, et al. Clinical diagnosis of multiple system atrophy: level of agreement between Quinn's criteria and the consensus conference guidelines. *Acta Neurol Scand.* 103(4):261-4.
32. Schrag A, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Seppi K, Sawires M, Köllensperger M, et al. Health-related quality of life in multiple system atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juin 2006;21(6):809-15.
33. Meissner WG, Foubert-Samier A, Dupouy S, Gerdelat-Mas A, Debs R, Marquant F, et al. Assessment of quality of life with the multiple system atrophy health-related quality of life scale. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2012;27(12):1574-7.
34. Damon-Perrière N, Foubert-Samier A, De Cock VC, Gerdelat-Mas A, Debs R, Pavy-Le Traon A, et al. Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: relation to UMSARS scores and progression over time. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2012;18(5):612-5.
35. Palma J-A, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* févr 2015;25(1):69-75.

36. Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2018;89(2):175-84.
37. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. août 2005;20 Suppl 12:S67-76.
38. Rohrer G, Höglinger GU, Levin J. Symptomatic therapy of multiple system atrophy. *Auton Neurosci Basic Clin*. mai 2018;211:26-30.
39. Wenning GK, Working Group on Atypical Parkinsonism of the Austrian Parkinson's Society. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol*. oct 2005;28(5):225-7.
40. Meissner WG, Laurencin C, Tranchant C, Witjas T, Viallet F, Guehl D, et al. Outcome of deep brain stimulation in slowly progressive multiple system atrophy: A clinico-pathological series and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. mars 2016;24:69-75.
41. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. juill 1993;95(1):38-48.
42. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A. Droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(8):875-91.
43. Mathias CJ. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. mars 2008;18 Suppl 1:25-9.
44. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol*. avr 2006;63(4):513-8.
45. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol*. mai 2008;7(5):451-8.
46. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2001;71(3):371-4.
47. Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mai 2017;32(5):659-68.
48. Ergothérapie - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/-ergotherapie-1484->
49. Espace professionnel - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/-espace-professionnel->
50. Dayal AM, Jenkins ME, Jog MS, Kimpinski K, MacDonald P, Gofton TE. Palliative Care Discussions in Multiple System Atrophy: A Retrospective Review. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. mai 2017;44(3):276-82.
51. Schneeberger A, Tierney L, Mandler M. Active immunization therapies for Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. févr 2016;31(2):214-24.
52. Valera E, Masliah E. Combination therapies: The next logical Step for the treatment of synucleinopathies? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. févr 2016;31(2):225-34.
53. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. *Subcell Biochem*. 2012;65:389-455.


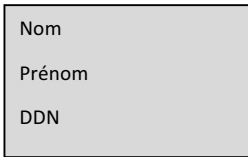
54. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician*. 15 févr 2013;87(4):267-73.
55. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:318-24.
56. von Coelln R, Shulman LM. Clinical subtypes and genetic heterogeneity: of lumping and splitting in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(6):727-34.
57. Capriotti T, Terzakis K. Parkinson Disease. *Home Healthc Now*. juin 2016;34(6):300-7.
58. Fernandez HH. 2015 Update on Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. sept 2015;82(9):563-8.
59. Macijauskienė J, Lesauskaitė V. Dementia with Lewy bodies: the principles of diagnostics, treatment, and management. *Med Kaunas Lith*. 2012;48(1):1-8.
60. Golbe LI. Progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol*. avr 2014;34(2):151-9.
61. Felician O, Koric L, Rochefort N. [Corticobasal degeneration: clinical and neuropsychological profile]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. juin 2009;7(2):91-100.
62. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. mai 2004;3(5):291-304.
63. Manto M, Marmolino D. Cerebellar ataxias. *Curr Opin Neurol*. août 2009;22(4):419-29.
64. Teive HAG, Ashizawa T. Primary and secondary ataxias. *Curr Opin Neurol*. août 2015;28(4):413-22.
65. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. mai 1996;46(5):1470.
66. | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/>
67. Settimi L, Orford R, Davanzo F, Hague C, Desel H, Pelclova D, et al. Development of a new categorization system for pesticides exposure to support harmonized reporting between EU Member States. *Environ Int*. mai 2016;91:332-40.
68. Les rapports du Sénat - Sénat [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rapsen.html>
69. Ministère de la Transition écologique et solidaire [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/>
70. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr>
71. IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.iarc.fr/>
72. Portail officiel d'information sur les risques de cancer liés à l'environnement | Cancer et environnement [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/>
73. Crépet A, Héraud F, Béchaux C, Gouze ME, Pierlot S, Fastier A, et al. The PERICLES research program: an integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. *Toxicology*. 16 nov 2013;313(2-3):83-93.
74. Observatoire de la qualité de l'air intérieur [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <http://www.oqai.fr/ObsAirInt.aspx?idarchitecture=236&item=246&indice=2>

75. Li H, Ma H, Lydy MJ, You J. Occurrence, seasonal variation and inhalation exposure of atmospheric organophosphate and pyrethroid pesticides in an urban community in South China. *Chemosphere*. janv 2014;95:363-9.
76. Protano C, Guidotti M, Vitali M. Performance of different work clothing types for reducing skin exposure to pesticides during open field treatment. *Bull Environ Contam Toxicol*. juill 2009;83(1):115-9.
77. Cherrie JW, Semple S, Christopher Y, Saleem A, Hughson GW, Philips A. How important is inadvertent ingestion of hazardous substances at work? *Ann Occup Hyg*. oct 2006;50(7):693-704.
78. Aprea MC, Bosi A, Manara M, Mazzocchi B, Pompini A, Sormani F, et al. Assessment of exposure to pesticides during mixing/loading and spraying of tomatoes in the open field. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(6):476-89.
79. Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. mars 2006;16(2):115-24.
80. Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, et al. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg*. janv 2009;53(1):69-81.
81. 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*. nov 2012;22(6):593-600.
82. Baldi I, Lebailly P, Bouvier G, Rondeau V, Kientz-Bouchart V, Canal-Raffin M, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in re-entry workers in vineyards: results of the PESTEXPO study. *Environ Res*. juill 2014;132:360-9.
83. Baldi I, Carles C, Blanc-Lapierre A, Fabbro-Peray P, Druet-Cabanac M, Boutet-Robinet E, et al. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27(1):56-63.
84. Lai BCL, Marion SA, Teschke K, Tsui JKC. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2002;8(5):297-309.
85. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect*. févr 2006;114(2):156-64.
86. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull*. 2006;79-80:219-31.
87. Defebvre L. [Parkinson's disease: Role of genetic and environment factors. Involvement in everyday clinical practice]. *Rev Neurol (Paris)*. oct 2010;166(10):764-9.
88. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*. oct 2012;33(5):947-71.
89. Caudle WM. Occupational exposures and parkinsonism. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:225-39.
90. Chade AR, Kasten M, Tanner CM. Nongenetic causes of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):147-51.
91. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*. févr 2017;91(2):549-99.
92. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. juin 2011;26 Suppl 1:S1-58.

93. 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.* 1 oct 2012;46:30-43.
94. 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.* mars 2012;120(3):340-7.
95. Allen MT, Levy LS. Parkinson's disease and pesticide exposure--a new assessment. *Crit Rev Toxicol.* juill 2013;43(6):515-34.
96. Gunnarsson L-G, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health.* 01 2017;43(3):197-209.
97. Gunnarsson L-G, Bodin L. Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases- A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health.* 26 janv 2019;16(3).
98. Nee LE, Gomez MR, Dambrosia J, Bale S, Eldridge R, Polinsky RJ. Environmental-occupational risk factors and familial associations in multiple system atrophy: a preliminary investigation. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* mars 1991;1(1):9-13.
99. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, et al. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* févr 2001;22(1):97-9.

Annexes

Annexe 1 : Fiche filtre

REPERAGE D'EMPLOIS POUVANT EXPOSER AUX PESTICIDES		
TAMPON MEDECIN	ETIQUETTE PATIENT	DATE D'ENTRETIEN :
	/...../20.....
DANS UN OU PLUSIEURS DE VOS <u>EMPLOIS D'UNE DUREE SUPERIEURE A 1 AN</u>, QUELLE QUE SOIT SON ANCIENNETE, Y COMPRIS L'APPRENTISSAGE, LES STAGES ET LE SERVICE MILITAIRE :		
- 1. Avez-vous déjà travaillé sur une exploitation agricole <u>dans un cadre professionnel</u> ? <i>Y compris les exploitations forestières, les pépinières,... en incluant les tâches saisonnières, les travaux divers (ménage, entretien,...) sur une exploitation</i>		
NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
- 2. Avez-vous entretenu des jardins ou des espaces verts, privés ou communaux <u>dans un cadre professionnel</u> ? <i>Y compris terrains de sport, parcs, cimetières, trottoirs, bords de route, voies ferrées, pistes aéroport,...</i>		
NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
- 3. Avez-vous exercé des tâches au contact de bois <u>dans un cadre professionnel</u> ? <i>Ex : dans une exploitation forestière, une scierie, une menuiserie, pour le montage de charpentes,...</i>		
NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
4. Avez-vous désinsectisé ou dératé pour des raisons d'hygiène ou de santé publique <u>dans un cadre professionnel</u> ? <i>Ex : des locaux de stockage ou commerciaux, des logements...ex : blattes, cafards, nids de guêpes, rats, souris,... ou contre des parasites externes (anti-poux, anti-puces,...)</i>		
NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
5. Avez-vous été amené à traiter avec des pesticides (insecticides, herbicides, fongicides,...) pour une autre raison <u>dans un cadre professionnel</u> ?		
NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
<i>Si oui, En clair, quel nuisible et quelles tâches :</i>		
.....		
Etes-vous d'accord pour être contacté par le service de pathologie professionnelle :		
NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"><i>Informations complémentaires :</i></div>		
<hr/> CONTACT Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle – CHU Bordeaux Dr C VERDUN-ESQUER Secrétariat : 05 56 79 61 65 Mail : secretariat.cpp@chu-bordeaux.fr		

Annexe 2 : Consentement écrit

Madame, Monsieur,

Vous allez être reçu en consultation de pathologie professionnelle dans le cadre d'un projet collaboratif entre le centre de référence AMS et le service de consultation de pathologie professionnelle de Bordeaux, visant à améliorer la prise en charge des patients atteints d'atrophie multisystématisée (AMS).

Un lien entre cette maladie et une exposition professionnelle aux pesticides est possible mais peu d'études sont disponibles sur ce sujet.

Une thèse de médecine du travail dont l'objectif est d'apporter des éléments en faveur de ce lien de causalité est actuellement en cours de réalisation.

Dans ce cadre, nous vous demandons l'autorisation d'utiliser les données personnelles anonymisées et portant sur votre pathologie et sur votre carrière professionnelle, recueillies au cours de l'entretien et sur le questionnaire que nous vous avons préalablement envoyé.

Les informations recueillies seront analysées par un médecin expert de pathologie professionnelle. Si l'analyse permet de retenir une exposition significative aux pesticides, une reconnaissance de maladie professionnelle pourrait être étudiée, et nous vous recontacterons le cas échéant.

En vous remerciant par avance pour votre participation.

Floriane WEILL, interne
Dr Camille CARLES
Pr Isabelle BALDI

Service de Médecine du Travail
et de Pathologie Professionnelle
CHU de Bordeaux

Formulaire de consentement d'utilisation de données.

Je soussigné(e),, né(e) le

Autorise

N'autorise pas

L'utilisation des données personnelles anonymisées et portant sur ma pathologie et sur ma carrière professionnelle, recueillies au cours de la consultation dans le service de pathologie professionnelle et sur le questionnaire préalablement envoyé.

Fait à Bordeaux, le

Signature :

**QUESTIONNAIRE DE REPERAGE DES EXPOSITIONS
PROFESSIONNELLES
AUX PESTICIDES**

oooooo

Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle

CHU de Bordeaux

oooooo

NOM	PRENOM	DATE ENTRETIEN	DIAGNOSTIC

Nom du consultant :

Récupérer auprès du patient toute liste, facture ou calendrier de traitement comportant des noms de produits ou de matières actives pesticides.

DANS UN OU PLUSIEURS DE VOS EMPLOIS, QUELLE QUE SOIT L'ANCIENNETE, Y COMPRIS L'APPRENTISSAGE, LES STAGES ET LE SERVICE MILITAIRE :

1. Avez-vous déjà travaillé sur une exploitation agricole ?

Y compris les exploitations forestières, les pépinières,... en incluant les tâches saisonnières, les travaux divers (ménage, entretien,...) sur une exploitation

NON |__| OUI |__|

Si oui, compléter parties 1A, 1B, 1C (p 3 à 8)

2. Avez-vous entretenu des jardins ou des espaces verts, privés ou communaux ?

Y compris terrains de sport, parcs, cimetières, trottoirs, bords de route, voies ferrées, pistes aéroport,...

NON |__| OUI |__|

Si oui, compléter partie 2 (page 9)

3. Avez-vous exercé des tâches au contact de bois ?

Ex : dans une exploitation forestière, une scierie, une menuiserie, pour le montage de charpentes,...

NON |__| OUI |__|

Si oui, compléter partie 3 (page 9)

4. Avez-vous désinsectisé ou dératissé pour des raisons d'hygiène ou de santé publique

Ex : des locaux de stockage ou commerciaux, des logements...ex : blattes, cafards, nids de guêpes, rats, souris,... ou contre des parasites externes (anti-poux, anti-puces,...)

NON |__| OUI |__|

Si oui, compléter partie 4 (page 10)

5. Avez-vous été exercé des tâches au contact de fruits, légumes, fleurs (pour le stockage, le tri, le conditionnement, la pesée, la vente.... ?

NON |__| OUI |__|

Si oui, compléter partie 5 (page 10)

6. Avez-vous été amené à traiter avec des pesticides (insecticides, herbicides, fongicides,...) dans l'un de vos emplois pour une autre raison ?

NON |__| OUI |__|

Si oui, compléter partie 6 (page 11)

1. VOUS AVEZ DEJA TRAVAILLE SUR UNE EXPLOITATION AGRICOLE

Y compris les exploitations forestières, les pépinières, en incluant les tâches saisonnières, les travaux divers (ménage, entretien,...) sur une exploitation

- Habitez-vous sur l'exploitation ?
NON |_ | OUI |_ |
- Avez-vous désherbé la cour, les talus, les allées ?
NON |_ | OUI |_ |
- Vous êtes-vous occupé d'espaces verts sur cette exploitation?
NON |_ | OUI |_ |
- Avez-vous participé à des activités sur des cultures ?
NON |_ | OUI |_ |

Compléter partie 1A et partie 1B

- Avez-vous participé à des activités d'élevage ?
NON |_ | OUI |_ |

Compléter partie 1A et partie 1C

Partie 1A (historique des exploitations) : à compléter quelle que soit l'activité agricole

Exploitation 1

Année début : Année fin :
Nom et adresse

Surface de l'exploitation.....

Emploi exercé.....
Statut: exploitant ; salarié ; aide-familial ; autre

Traitement des cultures/élevages ? NON OUI

Autres tâches: NON OUI
A détailler en page 8

Exploitation 2

Année début : Année fin :
Nom et adresse

Surface de l'exploitation.....

Emploi exercé.....
Statut: exploitant ; salarié ; aide-familial ; autre

Traitement des cultures/élevages ? NON OUI

Autres tâches: NON OUI
A détailler en page 8

Exploitation 3

Année début : Année fin :
Nom et adresse

Surface de l'exploitation.....

Emploi exercé.....
Statut: exploitant ; salarié ; aide-familial ; autre

Traitement des cultures/élevages ? NON OUI

Autres tâches: NON OUI
A détailler en page 8

Exploitation 4

Année début : Année fin :
Nom et adresse

Surface de l'exploitation.....

Emploi exercé.....
Statut: exploitant ; salarié ; aide-familial ; autre

Traitement des cultures/élevages ? NON OUI

Autres tâches: NON OUI
A détailler en page 8

Partie 1B : à compléter en cas d'activité sur des élevages (une page par exploitation)

Numéro d'exploitation : I__I

Bovins	NON I_	OUI I_
Année début :		
Année fin :		
Nombre moyen : animaux		
Type d'élevage : Lait I_ ; Viande I_		
Utilisation d'insecticides sur les animaux? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		
Traitez-vous les bâtiments d'élevage? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		

Moutons/Brebis/Chèvres	NON I_	OUI I_
Année début : Année fin :		
Nombre moyen : animaux		
Type d'élevage : Lait I_ ; Viande I_		
Utilisation d'insecticides sur les animaux? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		
Traitez-vous les bâtiments d'élevage? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		

Chevaux	NON I_	OUI I_
Année début : Année fin :		
Nombre moyen : animaux		
Utilisation d'insecticides sur les animaux? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		
Traitez-vous les bâtiments d'élevage? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		

Cochons	NON I_	OUI I_
Année début :		
Année fin :		
Nombre moyen : animaux		
Utilisation d'insecticides sur les animaux? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		
Traitez-vous les bâtiments d'élevage? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		

Volailles	NON I_	OUI I_
Année début : Année fin :		
Nombre moyen : animaux		
Type de volailles :		
Utilisation d'insecticides sur les animaux? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		
Traitez-vous les bâtiments d'élevage? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		

Autres	NON I_	OUI I_
Année début : Année fin :		
Nombre moyen : animaux		
Type d'animaux :		
Utilisation d'insecticides sur les animaux? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		
Traitez-vous les bâtiments d'élevage? NON I_ ; OUI I_		
Si oui : Année début : Année fin :		

Si vous avez réalisé des traitements insecticides sur animaux :

De quelle manière :			
bains insecticides	NON	OUI	Par trempage des animaux dans des
pulvérisateur manuel	NON	OUI	Par pulvérisation à l'aide d'une lance ou
de pour-on	NON	OUI	Par application externe avec un système
			Autre :
.....			

Si vous avez-vous traité les bâtiments d'élevage avec des insecticides :

De quelle manière :
 NON OUI Peinture insecticide
 NON OUI Pulvérisation sur les surfaces
 NON OUI Fumigation
 Autre :

Avez-vous traité le bois des barrières/clôtures/piquets des enclos ou bâtiments ?

NON OUI

Vous souvenez-vous du (des) noms(s) des produits utilisés sur les bois?.....

Partie 1C : à compléter en cas d'activité sur des cultures (une page par exploitation)

Numéro d'exploitation : I__I

Maïs	NON I_I
OUI I_I	
Année début :	
Année fin :	
Surface approximative : hectares	
Type de Maïs : Grain I_I ; Fourrage I_I ; Semences I_I	
Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	
Traitez-vous les semences vous-même? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	

Blé/Orge/Céréales	NON I_I
OUI I_I	
Année début :	
Année fin :	
Surface approximative : hectares	
Type de Céréales :	
Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	
Traitez-vous les semences vous-même? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	

Colza	NON I_I
OUI I_I	
Année début :	
Année fin :	
Surface approximative : hectares	
Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	
Traitez-vous les semences vous-même? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	

Tournesol	NON I_I
OUI I_I	
Année début :	
Année fin :	
Surface approximative : hectares	
Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	
Traitez-vous les semences vous-même? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	

Tabac	NON I_I
OUI I_I	
Année début :	
Année fin :	
Surface approximative : hectares	
Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	
Traitez-vous les semences vous-même? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	

Prairies	NON I_I
OUI I_I	
Année début :	
Année fin :	
Surface approximative : hectares	
Type de Prairies :	
Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I	
Si oui : Année début :.....	
Année fin :	

<p>Pommes de terre NON I_I OUI I_I</p> <p>Année début : Année fin : Surface approximative : hectares</p> <p>Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin : Traitez-vous les semences vous- même? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin :</p>	<p>Betteraves NON I_I OUI I_I</p> <p>Année début : Année fin : Surface approximative : hectares Type de Betteraves : Sucrières I_I; Fourrage I_I;</p> <p>Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin : Traitez-vous les semences vous-même? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin :</p>	<p>Légumes NON I_I OUI I_I</p> <p>Année début : Année fin : Surface approximative : hectares Type de Légumes : Sous serres I_I; Plein champ I_I;</p> <p>Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin :</p>
<p>Vignes NON I_I OUI I_I</p> <p>Année début : Année fin : Surface approximative : hectares Espace entre les rangs :</p> <p>Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin : Autres tâches au contact des vignes A détailler en page 8</p>	<p>Arbres fruitiers NON I_I OUI I_I</p> <p>Année début : Année fin : Surface approximative : hectares Type de fruits :</p> <p>Nombre d'arbres/ha :</p> <p>Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin : Autres tâches au contact des arbres A détailler en page 8</p>	<p>Autres NON I_I OUI I_I</p> <p>Année début : Année fin : Surface approximative : hectares</p> <p>Faisiez-vous les traitements pesticides? NON I_I OUI I_I Si oui : Année début : Année fin :</p>

- **Si vous avez effectué des traitements sur les cultures (y compris le désherbage chimique)**

- **Quel était le nombre de jours de traitement moyen par an :** jours
- **Etiez-vous personnellement en charge :**
 - o de la préparation des bouillies ? NON I_I OUI I_I Si oui,
nombre de préparations par jour :
 - o de l'application des bouillies ? NON I_I OUI I_I
 - o du nettoyage du matériel ? NON I_I OUI I_I Si oui,
nombre de nettoyages par an :
 - o des réparations sur le matériel NON I_I OUI I_I Si oui,
nombre de jours par an :

- **Quel matériel avez-vous utilisé pour les traitements ?**

- Un tracteur interligne NON OUI Si oui, avait-il
une cabine fermée ? NON OUI
- Un tracteur enjambeur NON OUI Si oui, avait-il
une cabine fermée ? NON OUI
- Un tracteur automoteur NON OUI Si oui, avait-il
une cabine fermée ? NON OUI
- Un autre type de tracteur :..... Si oui, avait-il
une cabine fermée ? NON OUI
- Un pulvérisateur traîné NON OUI Si oui, quel
était le volume de la cuvelitres
- Un pulvérisateur porté NON OUI Si oui, quel
était le volume de la cuvelitres
- Un pulvérisateur à dos NON OUI Si oui,
nombre de jours par an

- **Portiez-vous des gants**

- A la préparation ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours
- A l'application ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours
- Au nettoyage ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours

Type de gants :

- **Portiez-vous une combinaison**

- A la préparation ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours
- A l'application ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours
- Au nettoyage ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours

Type de combinaison :

- **Portiez-vous un masque**

- A la préparation ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours
- A l'application ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours
- Au nettoyage ? Jamais Parfois
 Souvent Toujours

Type de masque :

- **Si vous avez effectué des tâches autres que les traitements au contact des cultures**

- **Quel était globalement le nombre de jours de ces autres tâches par an :** jours

- **Quelles étaient ces tâches**

- **VIGNES**

- Taille d'hiver NON OUI
 - Carassonnage NON OUI
 - Ebourgeonnage NON OUI
 - Levage/Relevage NON OUI
 - Epamprage NON OUI
 - Taille en vert NON OUI
 - Vendanges en vert NON OUI
 - Vendanges NON OUI
- en tant que coupeur en tant que porteur
autres (trieur...) :.....
- Autres : NON OUI
Précisez :

- **ARBORICULTURE**

- Taille d'hiver NON OUI
- Eclaircissage NON OUI
- Ouverture des filets NON OUI
- Fermeture des filets NON OUI
- Autres NON OUI
Précisez :

- **TABAC**

- Ecimage NON OUI
- Ebourgeonnage NON OUI
- Epamprage NON OUI
- Cueillette NON OUI
- Enfilage NON OUI
- Manoquage NON OUI
- Autres NON OUI

- **MAIS**

- Ecimage NON OUI
- Castration NON OUI

- **AUTRES :** préciser la culture et les tâches

.....
.....

Portiez-vous des équipements de protection (gants, combinaison) pour réaliser ces tâches

Jamais Parfois Souvent Toujours

Lesquels :.....

Identification d'expositions à l'arsenic en agriculture (arsenite d'alumine, arseniate de chaux, arseniate de plomb, arseniate de cuivre, arsenite de soude)

Avez-vous traité des vignes entre 1950 et 2002 ?

NON |__| OUI |__|

Si oui avez-vous traité contre l'esca ou l'excoriose ?

NON |__| OUI |__|

Avez-vous traité l'un des vergers suivants entre 1950 et 1973 ?

Pommier, poirier, prunier, pêcher, amandier, cerisier, abricotier, olivier

NON |__| OUI |__|

Avez-vous traité des pommes de terre entre 1950 et 1973 ?

NON |__| OUI |__|

Si oui avez-vous traité contre le doryphore ?

NON |__| OUI |__|

Vous rappelez vous si un produit contenant de l'arsenic a été utilisé sur l'exploitation ?

NON |__| OUI |__|

Si oui lequel.....

Vous rappelez-vous si l'un de ces produits a été utilisé sur l'exploitation ? (cocher si le produit a été utilisé)

ANHIVER	
ANIREX	
ARSALUMINE	
ARSANIALANNE	
ARSAPOUDRE	
ARSEFRUIT	
ARSONALUREX	
ASTIX	
BOZARPLOMB	
FURAX	
GRAPYRAL	
INVERNLE	
MEDIPIYRAL	

NEOCALARSINE	
NOVARSENE	
NUREXFORM	
PRODALUMNOL	
PROMO PYRAL	
PYRAL	
PYRALACK	
PYRALDOR	
PYRALESCA	
PYRALION	
PYRALIVOR	
PYRALOX	
PYRALUMNOL	

PYRARSENE	
PYRATOXYL	
PYRAVIGNE	
PYREDUR	
SALVATOR	
SEPIREX	
SFECTINE	
SOPRABEL	
SUPER ASTIX	
TRIARSENE	
TRIOMPHANT	

- **2. VOUS AVEZ DEJA ENTRETENU DES JARDINS OU DES ESPACES VERTS, PRIVES OU COMMUNAUX Y compris les terrains de sport, parcs, cimetières, trottoirs, bords de route, voies ferrées, pistes aéroport,.....**

NON OUI

Si oui, avez-vous personnellement été en charge de les traiter avec des pesticides ?

NON OUI

Si oui, Emploi Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

- **3. VOUS AVEZ EXERCE DES TACHES AU CONTACT DU BOIS**

Par exemple dans une exploitation forestière, une scierie, une menuiserie, pour le travail sur des charpentes....

NON OUI

Si oui, avez-vous personnellement été en charge de les traiter avec des pesticides ?

NON OUI

Si oui, Emploi Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

- **4. VOUS AVEZ DESINSECTISE POUR DES RAISONS D'HYGIENE OU DE SANTE PUBLIQUE**
Ex : des locaux de stockage ou commerciaux, des logements...ex : blattes, cafards, nids de guêpes, rats, souris,... ou contre des parasites externes (anti-poux, anti-puces,...)

NON | | OUI | |

Si oui, avez-vous personnellement été en charge de les traiter avec des pesticides ?

NON | | OUI | |

Si oui, Emploi | | Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi | | Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi | | Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

- **5. VOUS AVEZ EXERCE DES EMPLOIS AU CONTACT DE FRUITS, LEGUMES, FLEURS pour le stockage, le tri, le conditionnement, la pesée, la vente.... ?**

NON | | OUI | |

Si oui, avez-vous personnellement été en charge de les traiter avec des pesticides ?

NON | | OUI | |

Si oui, Emploi | |

Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi | |

Année de début Année de fin.....

Nb de jours/an.....

Produits utilisés.....

Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi |__|
Année de début Année de fin.....
Nb de jours/an.....
Produits utilisés.....
Mode de pulvérisation (matériel).....

- **6. VOUS AVEZ ETE AMENE A TRAITER AVEC DES PESTICIDES (insecticides, herbicides, fongicides) POUR UNE AUTRE RAISON ?**

NON |__| OUI |__|

Si oui, Emploi |__|
Année de début Année de fin.....
Nb de jours/an.....
Qu'avez-vous traité ?.....
Produits utilisés.....
Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi |__|
Année de début Année de fin.....
Nb de jours/an.....
Qu'avez-vous traité ?.....
Produits utilisés.....
Mode de pulvérisation (matériel).....

Si oui, Emploi |__|
Année de début Année de fin.....
Nb de jours/an.....
Qu'avez-vous traité ?.....
Produits utilisés.....
Mode de pulvérisation (matériel).....

- 7. VOUS SOUVENEZ-VOUS AVOIR UTILISE CERTAINS DE CE PRODUITS OU QU'ILS AIENT ETE UTILISES PAR UNE AUTRE PERSONNE SUR VOTRE LIEU DE TRAVAIL ?.

NON | | OUI | |

OC

GESAROL	<input type="checkbox"/>
RHOTANE	<input type="checkbox"/>
INDAX	<input type="checkbox"/>
KELTHANE	<input type="checkbox"/>
THIODAN	<input type="checkbox"/>

RA59 - LMNH

OP

LANNATE	<input type="checkbox"/>
GUSATHION	<input type="checkbox"/>
DURSBAN	<input type="checkbox"/>
PENNCAP	<input type="checkbox"/>
ZOLONE	<input type="checkbox"/>

carbaryl

MINOTOR	<input type="checkbox"/>
GESAL	<input type="checkbox"/>
KUMITAB	<input type="checkbox"/>
NAFTIL	<input type="checkbox"/>
SEVIN	<input type="checkbox"/>

toxaphene

RHODIAPHENE	<input type="checkbox"/>
PHENORYL	<input type="checkbox"/>
SOPRAPHENE	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>

atrazine

GESAPRIME	<input type="checkbox"/>
ATRAPHYT	<input type="checkbox"/>
SPICA	<input type="checkbox"/>
PRIMATOPE	<input type="checkbox"/>
TAZALON	<input type="checkbox"/>

lindane

LINDEX	<input type="checkbox"/>
LINDAFOR	<input type="checkbox"/>
FLUXOL	<input type="checkbox"/>
PRODACTIF	<input type="checkbox"/>
SAINDANE	<input type="checkbox"/>

CIRC 1/2A

glyphosate

ROUNDUP	<input type="checkbox"/>
NOMIX	<input type="checkbox"/>
HERBOSATE	<input type="checkbox"/>
STING	<input type="checkbox"/>
ECLIPSE	<input type="checkbox"/>

malathion

THIOCIDE	<input type="checkbox"/>
MALILOX	<input type="checkbox"/>
JOSEOL	<input type="checkbox"/>
SILOTHION	<input type="checkbox"/>
MALYPHOS	<input type="checkbox"/>

diazinon

BASUDINE	<input type="checkbox"/>
KNOX OUT	<input type="checkbox"/>
UMUTER	<input type="checkbox"/>
ICAZON	<input type="checkbox"/>
SCAZOL	<input type="checkbox"/>

captafol

BAYLETON	<input type="checkbox"/>
DIFOSAN	<input type="checkbox"/>
SYGAN	<input type="checkbox"/>
MYCODIFOL	<input type="checkbox"/>
SYPHAL	<input type="checkbox"/>

diquat

PRIGLONE	<input type="checkbox"/>
REGLONE	<input type="checkbox"/>
REGLEX	<input type="checkbox"/>
DIQUANET	<input type="checkbox"/>
TRADIQUAT	<input type="checkbox"/>

Park

paraquat

GRAMOXONE	<input type="checkbox"/>
GRAMIXEL	<input type="checkbox"/>
TOTACOL	<input type="checkbox"/>
TERRAKLENE	<input type="checkbox"/>
SUZAXONE	<input type="checkbox"/>

mancozebe

DITHANE M45	<input type="checkbox"/>
REMILTINE	<input type="checkbox"/>
RHODAX	<input type="checkbox"/>
SANDOZEBE	<input type="checkbox"/>
TRIMANOC	<input type="checkbox"/>

manebe

TRIMANGOL	<input type="checkbox"/>
ORGANIL	<input type="checkbox"/>
MANOLATE	<input type="checkbox"/>
GRANEBE	<input type="checkbox"/>
MANGANIL	<input type="checkbox"/>

rotenone

UMUPRO	<input type="checkbox"/>
CUBEROL	<input type="checkbox"/>
ROTENOBOL	<input type="checkbox"/>
BIOSECURA	<input type="checkbox"/>
ROTENAL	<input type="checkbox"/>

Annexe 4 : Exemple d'un compte-rendu d'expertise

N° de dossier : XXXX

EXPERTISE DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES de

M XXX, né le XX/XX/XXXX

Réalisée par

Pr Isabelle BALDI / Le XX/XX/XXXX

Monsieur XXX a été exposé aux pesticides lors de sa carrière professionnelle sur une durée de 34 ans au cours de la période 1981 et 2017, en tant qu'aide familial (1981-1982 et 1984-1985) puis chef d'une exploitation viticole (1985-2017).

Cette exposition a eu lieu au travers des tâches suivantes :

- **1) Réalisation de traitements pesticides sur vignes et pruniers**
- **2) Contact avec des cultures traitées**
- **3) Désherbage des cours/allées/talus**

On ne relève pas d'exposition liée au traitement d'espaces verts, pas de traitement du bois, pas de désinsectisation/dératisation de locaux, pas de traitement sur des animaux d'élevage. A noter que Monsieur XXX habite sur l'exploitation.

- 1) **Concernant le traitement des cultures**, celui-ci a été réalisé sur une exploitation de 50 ha située dans XXX, comportant de la vigne (30 ha, rangs de 3 mètres) et des arbres fruitiers (7 ha, prunes d'ente, 400 arbres/ha).

Dans cette exploitation, le patient était en charge de toutes les phases du traitement : la préparation des bouillies (2 à 3 par jour), de l'application, du nettoyage du matériel de traitement (20 jours par an), mais ne faisait pas les réparations du matériel.

Il disposait d'un tracteur interligne sans cabine jusqu'en 2003, équipé d'une cuve traînée de 1500 litres pour le traitement des vignes.

Il ne portait jamais de gants à la préparation et à l'application mais parfois au nettoyage, jamais de combinaison, et parfois un masque à l'application.

Cette description des tâches conduit à considérer que l'exposition du patient a été intense lors de ces journées de traitement (vignes hautes, tracteur sans cabine, quasi inexistence de protection individuelle).

La fréquence des traitements rapportée par le patient est de l'ordre de 20 journées par an.

A noter que le nombre de matières actives utilisables pour le traitement des cultures sur la période de travail est très élevé et d'autant plus que le patient traitait à la fois ses vignes et des arbres fruitiers. Aussi la nature de celles-ci ne peut être précisée avec certitude en l'absence de calendriers des traitements récupérés sur les exploitations concernées.

Le patient a néanmoins rapporté de lui-même le nom de certains produits, de manière non exhaustive, mentionnés dans le tableau ci-dessous

Herbicides	Fongicides	Insecticides
Glyphosate (ROUND-UP)	Cuivre (ANTEOR)	Cypermethrine (NEUTRION)
	Cymoxanil (ANTEOR)	Diazinon (NEUTRION)
	Cyprodinil (SWITCH)	Vamidothion (KILVAL)
	Fenhexamide (TELDOR)	
	Fludioxonil (SWITCH)	
	Flusilazole (OLYMP)	
	Folpel (MIKAL, ANTEOR)	
	Fosetyl Aluminium (MIKAL)	
	Spiroxamine (PROSPER)	

Par ailleurs, dans la sélection de spécialités commerciales qui lui a été proposée, Monsieur XXX a reconnu les suivantes :

- LANNATE (methomyl) et ZOLONE (phosalone)
- ROUNDUP (glyphosate)
- REGLONE (diquat)
- DITHANE M45 (Mancozebe)
- MYCODIFOL, SYGAN, BAYLETON (captafol)

L'estimation des expositions a ensuite été complétée à l'aide de la matrice PESTIMAT.

- Vignes (1985-2017)

Le traitement de la vigne a toujours eu recours à des molécules inorganiques (telles que le cuivre, le soufre et l'arsenic – le patient ne mentionne pas avoir utilisé de spécialités à base d'arsenicaux et ne se souvient pas avoir traité contre l'esca ou l'excoriose). Des huiles de pétrole ont également été utilisées, notamment des huiles jaunes (contenant des colorants nitrés) ou des colorants nitrés, ou encore des bouillies nicotinées en traitement d'hiver. Depuis la seconde guerre mondiale et notamment après 1980, les traitements font surtout appel à de nombreuses molécules de synthèse. Parmi les molécules organiques les plus fréquemment utilisées sur vignes sur la période de travail de Monsieur XXX, figurent des fongicides, tels que les dithiocarbamates (notamment mancozèbe, manèbe, metiram-zinc, zinebe) et des phthalimides (folpel), ...*[liste non exhaustive]*

Les insecticides utilisés sur vigne pour la période concernée n'étaient que peu souvent des organochlorés comme le lindane et l'endosulfan, ou des acaricides diphenyls carbinols comme le dicofol ou le bromopropylate mais plus fréquemment des organophosphorés (comme le chlorpyrifos ethyl ou le quinalphos), des carbamates (comme le carbaryl ou le methomyl), des pyréthrinoides (bifenthrine, alphaméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine, lambda-cyhalothrine, fenvalérate ou tau-fluvalinate) *[liste non exhaustive]*.

Concernant les herbicides, les plus utilisés en vigne sur cette période étaient des triazines (comme la simazine), des urées substituées (comme le diuron), des bipyridiles (paraquat, diquat), l'aminotriazole, le glyphosate... *[liste non exhaustive]*

- Pruniers (1985-2017)

Le patient n'a a priori pas pu utiliser d'arsenicaux (tels que l'arséniate de plomb) sur sa période de travail puisqu'en arboriculture, ces produits ont été interdits en 1973.

La matrice PESTIMAT ne permet pas à ce jour de déterminer précisément les autres produits utilisés sur pruniers. En arboriculture de manière générale, en plus des mélanges de substances inorganiques (bouillies et huiles), la lutte contre les maladies fongiques a employé diverses familles de produits parmi lesquels des dithiocarbamates (mancozèbe, manèbe, thirame, ziram), des phthalimides (captafol, captane), des dicarboximides (iprodione, procymidone, vinchlozoline). Les insectes, notamment les pucerons, représentent également une nuisance, combattue encore par quelques organochlorés après 1973 (la plupart ont cependant été interdits à cette date) tels que l'endosulfan et le lindane ou encore des acaricides comme le chloropropylate, le dicofol ou le bromopropylate. Les organophosphorés ont été couramment utilisés en arboriculture, de même que les carbamates et plus tardivement les pyréthrinoides (en particulier sur pruniers la bifenthrine, la cyperméthrine, le fenvalérate). Enfin le désherbage entre les rangs de pruniers a pu se faire avec des molécules diverses : urées substituées (diuron), dinitroanilines (pendiméthaline, oryzalin), phénoxyherbicides (2,4D), glyphosate aminotriazole... *[liste non exhaustive]*

2) Concernant les tâches au contact des cultures traitées, le patient précise qu'il s'agissait pour lui de travaux très fréquents (110 jours par an). Il décrit la taille d'hiver en vignes et le carassonnage mais aussi le levage-relevage et l'épamprage des tâches qui impliquent un contact avec le végétal et pour partie réalisées en période de traitement. Ces tâches ont été potentiellement exposantes aux molécules citées plus haut (en 1). Il a également réalisé les vendanges (en tant que coupeur, manuellement jusqu'en 1991 puis avec une vendangeuse). Pour l'ensemble de ces tâches, il ne portait pas d'équipement de protection individuelle et signale ne pas avoir respecté les délais de réentrée.

Ces tâches ont été potentiellement exposantes aux molécules citées plus haut (en 1).

Le patient ne mentionne pas de tâche au contact de ses pruniers.

3) Désherbage des cours, talus, allées

Le patient mentionne qu'il entretenait les espaces verts de la propriété une fois par an avec du ROUND-UP.

Exposition à des substances d'intérêt dans la maladie de Parkinson*

Matière active ou famille	Probabilité d'exposition*	Remarques
Insecticides organophosphorés	+++	<i>Usage rapporté de vamidothion, methomyl, phosalone et diazinon</i>
Insecticides organochlorés	+	<i>Possibles usages sur vignes et arbo jusque dans les années 90</i>
Mancozebe	+++	<i>Usage rapporté</i>
Manebe	+	<i>Usages sur mildiou de la vigne et sur pruniers</i>
Autres dithiocarbamates	+++	<i>Usages de zinebe, zirame, thirame...</i>
Rotenone	+	<i>Usages possibles en arbo et en vignes</i>
Diquat	+++	<i>Usage rapporté par le patient</i>
Paraquat	++	<i>Usage en vignes et arbo</i>

* + : proba <10%, ++ : proba entre 10 et 50% au moins une année de la période travaillée, +++ : proba entre 50 et 100% au moins une année de la période travaillée ou produit mentionné par le patient. Oui/non : probabilité ne pouvant être chiffrée à partir des données actuelles de PESTIMAT mais molécule autorisée pour l'usage concerné.

Bordeaux le XX/XX/XXXX

Professeur Isabelle BALDI

