

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 5 Mai 2014 à Poitiers
par **Krystina Lecouteux épouse Glomot**

Caractérisation de l'exposition à des pesticides d'agriculteurs présentant une maladie de Parkinson

*Série de cas de patients vus en consultation de pathologies professionnelles et
environnementales du CHU de Poitiers*

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur PERAULT Marie-Christine

Membres : Madame le Docteur ALBOUY LLATY Marion
Madame le Docteur MERLET Isabelle
Madame le Docteur MIGEOT Virginie

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BEN BRIK Éric

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 5 Mai 2014 à Poitiers
par **Krystina Lecouteux épouse Glomot**

Caractérisation de l'exposition à des pesticides d'agriculteurs présentant une maladie de Parkinson

*Série de cas de patients vus en consultation de pathologies professionnelles et
environnementales du CHU de Poitiers*

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur PERAULT Marie-Christine

Membres : Madame le Docteur ALBOUY LLATY Marion
Madame le Docteur MERLET Isabelle
Madame le Docteur MIGEOT Virginie

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BEN BRIK Éric



Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (**surnombre**)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre**)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(de septembre à décembre)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**surnombre**)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, oncologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie - hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARQC Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Perault,

Vous me faites le grand honneur de porter de l'intérêt à ce travail et de présider ce jury de thèse. Veuillez accepter l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Migeot, A Madame le Docteur Albouy-Llaty,

Vous portez un regard à la fois intéressé et bienveillant sur mon travail. Je vous remercie sincèrement de faire partie de ce jury. Un grand merci également pour m'avoir accueillie et m'avoir fait découvrir la santé publique, c'est une spécialité que je garderais dans mon cœur.

A Madame le Docteur Merlet,

Je suis sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de porter un jugement sur mon travail et vous en remercie.

A Monsieur le Docteur Ben Brik,

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail et de m'aider à le mener à bien. Un grand merci pour m'avoir fait découvrir et aimer la médecine du travail et pour m'avoir accompagné tout au long de mon internat.

A mes collègues et anciens collègues, A mon co-interne Gaspard,

*Merci de m'avoir accueillie, de m'avoir fait aimer le travail d'équipe. Un merci tout particulier à l'équipe des EFR, c'est un vrai bonheur de venir travailler avec vous...
Et merci à Gaspard pour ces bons moments partagés.*

A tous mes amis qui m'accompagnent depuis la fac (Vanessa, Chloé, Laure, Laurianne, Cécile, ...) ou depuis bien plus longtemps (Erwan, Claire, Adeline, Aurélie, Chris Sabian...)

Merci de m'avoir accompagnée pendant toutes ces années, pour toutes les soirées et les très bons moments passés ensemble, et pour tous les autres à venir !

A Tyffanie,

Tu es une amie très chère à mon cœur, merci d'être présente dans ma vie.

A Julie,

Je suis toujours épatée de voir le chemin que nous avons parcouru en quinze ans... Je suis si fière de nous ! Tu es comme ma sœur, je t'aime très fort.

A ma famille, oncles, tantes, cousins et compagnie

Merci de m'avoir soutenue pendant ces dix années d'études ! Merci d'être les premiers fans de mes « loisirs créatifs », merci pour ces réunions de famille que j'aime tant, pour tous ces moments partagés ensemble et pour tous ceux à venir.

A mes grands-parents,

*Mamie, je ne me laisserais jamais d'écouter tes souvenirs ni de te serrer dans mes bras.
Papy, je sais que tu es fière de moi et ça me touche tout particulièrement.
Je vous aime tous les deux très fort.*

A papy René,

Pour être ce papy toujours aussi jeune...

A Michel et Nicole,

Vous avez une place toute particulière dans mon cœur. Merci d'être là !

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueillie dans votre famille et pour le soutien que vous m'apportez.

A mon frère Kristofer,

Tu as fait de moi une grande sœur, pour mon plus grand bonheur. J'ai aimé chaque moment passé avec toi et aujourd'hui je suis très fière de l'adulte (et du super tonton !) que tu es devenu. Prend soin de toi mon petit frère! Je t'aime.

A ma maman chérie,

Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi. Je n'aurais pas pu rêver meilleure modèle que toi. Merci pour ton amour, ton soutien infaillible, nos fous rires et notre complicité qui m'est si chère. Je t'aime bien plus que je ne saurais le dire... Sois heureuse, tu le mérites tellement.

A Frédéric,

Tu es ma moitié, mon complice, mon amour. Tu m'as donné la famille dont j'ai toujours rêvé. Tu es un père exceptionnel et un mari génial. Merci d'être toi ! Merci de partager mes projets, mes rêves et ma vie. Je t'aime.

A Aaron et Eléa,

Merci d'avoir fait de moi une maman comblée. Grâce à vous mes priorités ont changé et vous m'avez rendue plus forte. J'apprends chaque jour à vos côtés. Je savoure chaque câlin, chaque bisou chaque sourire et chaque fou rire.

Vous êtes ma plus grande fierté et ma plus grande réussite. Je vous aime tellement...

«Jusqu'à la lune et retour ».

ABREVIATIONS

2,4 D : Acide 2,4-dichloro phénoxyacétique

2,4 MCPA : Acide 4-chloro-2-méthyl phenoxy acétique

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP : Adénosine triphosphate

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRRMP : Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles

DJA : Dose Journalière Acceptable

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

EOR : Espèce Oxygénées Réactives

EPI : Equipement de Protection Individuelle

INERIS : L'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INRA : l'Institut National de la Recherche Agronomique

INRS : l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

L-dopa : Lévodopa (L- 3,4-dihydroxyphénylalanine)

MAO-B : Monoamine oxydase-B

MPPP : 1-Méthyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine (Desmethylprodine)

MPTP : 1 - méthyl 4 - phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine

MPP+ : 1-méthyl-4-phenylpyridinium

MSA : Mutualité Sociale Agricole

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SAU : Surface Agricole Utile

UIPP : Union des Industries de la Protection des Plantes

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	14
GENERALITES	16
1. Les pesticides.....	16
1.1. Définitions	16
1.2. Caractéristiques phytopharmaceutiques et toxicologiques des pesticides	17
1.3. Autorisation de mise sur le marché.....	19
2. Consommation de produits phytosanitaires en France.....	21
3. Sources d'exposition humaine aux pesticides	24
4. Sources d'exposition professionnelle aux pesticides.....	25
4.1. Voie cutanée	25
4.2. Voie respiratoire	26
4.3. Voie orale	26
5. Phyt'attitude : un observatoire spécifique des risques liés à l'utilisation des phytosanitaires.....	27
6. Depuis quand suspecte-t-on un lien entre maladie de Parkinson et pesticides ?.....	28
7. La maladie de Parkinson.....	30
7.1. Physiopathologie.....	31
7.2. Clinique	33
7.3. Imagerie cérébrale	35
8. Syndromes parkinsoniens	35
8.1. Syndromes parkinsoniens iatrogènes.....	35
8.2. Syndromes parkinsoniens atypiques	36
8.3. Syndromes parkinsoniens vasculaires	37
8.4. Maladie de Wilson	37

9.	Le DaTSCAN®	37
10.	Reconnaissance en maladie professionnelle.....	38
10.1.	Qu'est-ce qu'une maladie professionnelle ?.....	38
10.2.	La présomption d'imputabilité.....	38
10.3.	Système complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles ..	39
10.4.	Conséquences d'une reconnaissance en maladie professionnelle.....	41
11.	Reconnaissance en maladie professionnelle de la maladie de Parkinson	42
	MATERIEL ET METHODES	44
1.	Type d'étude.....	44
2.	Population étudiée.....	44
2.1	Population de l'étude.....	44
3.	Outils de recueil.....	45
	RESULTATS.....	47
1.	Caractéristiques de la population	47
1.1.	Caractéristiques d'exposition	47
1.2.	Reconnaissance en maladie professionnelle	48
1.3.	Caractéristiques cliniques des patients	49
2.	Résultats généraux.....	51
2.1.	Répartition des pesticides par utilisation	51
2.2.	Répartition par famille chimique	51
2.3.	Répartition des familles d'intérêt pour la maladie de Parkinson	52
3.	Patient 1	55
4.	Patient 2	61
5.	Patient 3	67
6.	Patient 4	73
7.	Patient 5	79

8. Patient 6	85
DISCUSSION	91
1. Discussion des résultats	91
1.1 Caractéristiques des patients.....	91
1.2 Pesticides retrouvés	92
2. Forces et faiblesses de l'étude	95
2.1 Points forts de l'étude.....	95
2.1.1. Originalité de l'étude.....	95
2.1.2. Méthodologie	95
2.1.3. Choix des bases de données.....	95
2.2 Limites de l'étude.....	96
2.2.1. Étude unicentrique	96
2.2.2. Taille de l'échantillon.....	96
2.2.3. Étude rétrospective et recueil des données.....	96
2.2.4. Hypothèse de départ.....	97
2.2.5. Méthodologie et analyse des produits.....	97
3. Hypothèses d'interprétations des résultats.....	98
4. Perspectives.....	99
LEXIQUE :	102
BIBLIOGRAPHIE :	103
ANNEXE	109
RESUME	113
SERMENT	114

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution des tonnages de substances actives vendues en France entre 1998 et 2011 (Source UIPP).....	22
Figure 2 : Répartition du Tonnage Vendu en France en 2007 par catégorie de pesticides (Source Eurostat).....	23
Figure 3 : la structure du MPTP, transformé en MPP+ par la pompe MAO-B est très proche de celle du Paraquat.....	30
Figure 4 : les voies de recours de l'avis du CRRMP (identiques pour chaque partie : salarié/employeur).....	41
Figure 5 : nombre de patients inclus.....	45
Figure 6 : répartition des matières actives achetées selon l'activité biologique.....	51
Figure 7 : Les familles chimiques les plus utilisées par les patients de l'étude en moyenne par an.....	52
Figure 8 : quantité moyenne de familles chimiques d'intérêt pour la maladie de parkinson en kg/an.....	53
Figure 9 : Quantité totale de matières actives achetées par le patient 1.....	55
Figure 10 : Quantité de fongicides achetés par le patient 1.....	56
Figure 11 : Quantité d'herbicides achetés par le patient 1.....	56
Figure 12 : Quantité d'insecticides achetés par le patient 1.....	57
Figure 13 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 1.	59
Figure 14 : Quantité d'organochlorés, dont le Lindane, achetés par le patient 1.	60
Figure 15 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1982 et 2008 par le patient 2.	61
Figure 16 : Quantités de fongicides achetés par le patient 2.	62
Figure 17 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 2.	62
Figure 18 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 2.	63
Figure 19: Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 2..	65
Figure 20 : Quantité d'organochlorés, dont le Lindane, achetés par le patient 2.	66
Figure 21 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1975 et 2005 par le patient 3.	67

Figure 22: Quantités de fongicides achetés par le patient 2.	68
Figure 23 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 3.....	68
Figure 24 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 3.....	69
Figure 25 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 3.	71
Figure 26 : Quantité d'organophosphorés achetés par le patient 3.....	72
Figure 27 : Quantité de Paraquat achetés par le patient 3.....	72
Figure 28 : Quantité de dithiocarbamates, dont Mancozèbe et Manèbe, achetés par le patient 3.	73
Figure 29 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1975 et 2005 par le patient 4.	73
Figure 30 : Quantités de fongicides achetés par le patient 4.	74
Figure 31 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 4.....	74
Figure 32 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 4.....	75
Figure 33 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa achetés par le patient 4..	77
Figure 34 : Quantité d'organochlorés achetés par le patient 4.	77
Figure 35 : Quantité d'organophosphorés achetés par le patient 4.....	78
Figure 36 : Quantité de Paraquat achetés par le patient 4.....	78
Figure 37 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1975 et 1994 par le patient 5.	79
Figure 38 : Quantités de fongicides achetés par le patient 5.	80
Figure 39 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 5.....	81
Figure 40 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 5.....	81
Figure 41: Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 5..	83
Figure 42 : Quantité d'organochlorés, dont le Lindane, achetés par le patient 5.	84
Figure 43 : Quantités de fongicides achetés par le patient 6.	85
Figure 44 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 6.....	86
Figure 45 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 6.....	87
Figure 46 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 6.	89
Figure 47 : Quantité de Mancozèbe et de Manèbe achetés par le patient 6.....	90

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Type d'indemnisation selon le taux d'IPP.....	42
Tableau 2 : Tableau de reconnaissance des Maladies Professionnelles n°58 du Régime Agricole.....	43
Tableau 3 : Caractéristiques des patients de l'étude.....	47
Tableau 4 : Expositions aux produits phytosanitaires.....	48
Tableau 5 : Reconnaissance en maladie professionnelle de la maladie de Parkinson	49
Tableau 6 : caractéristiques de la maladie de Parkinson des patients de l'étude, lors de la consultation de pathologies professionnelles et environnementales.....	50
Tableau 7 : quantité moyenne annuelle de substances actives d'intérêt pour la maladie de Parkinson.....	54
Tableau 8 : Quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 1 entre 1992 et 2012.....	58
Tableau 9 : Quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 2.....	64
Tableau 10 : Quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 3.....	70
Tableau 11 : Quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 4.....	76
Tableau 12 : quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 5 entre 1975 et 1994.....	82
Tableau 13 : quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 6 entre 1975 et 1977 puis entre 1987 et 1990	88

INTRODUCTION

L'emploi de pesticides dans l'agriculture est devenu quasi incontournable au cours de ces dernières décennies [1]. Faciles d'emploi et relativement peu chers, les pesticides se sont révélés efficaces et fiables dans de nombreux cas, sur de grandes surfaces et l'agriculture française a développé des systèmes de productions fondés sur ces produits [2]. Entre 1945 et 1985, les quantités de pesticides utilisés ont été multipliées par seize. En France en 2008, 78 600 tonnes de pesticides ont été vendues, dont 90 % pour des usages agricoles [3]. Aujourd'hui, l'impact de ces produits sur la santé humaine et l'environnement apparaît au cœur des préoccupations sociétales [2,4-7]. Leur utilisation systématique est de plus en plus remise en question, avec la prise de conscience croissante des risques qu'ils peuvent générer pour l'environnement et pour la santé humaine [2,8,9].

La question des effets des pesticides sur la santé se pose de manière encore plus cruciale chez les exploitants agricoles qui y sont exposés professionnellement, parfois massivement, tout au long de leur carrière. Des enquêtes épidémiologiques, réalisées depuis les années 1980, ont évoqué l'implication de pesticides dans plusieurs pathologies : cancers, troubles de la reproduction, maladies neurologiques dont la maladie de Parkinson... [10].

L'hypothèse d'un lien entre pesticides et maladie de Parkinson a été posée dans les années 1980 après la mise en évidence de syndromes parkinsoniens induits par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP) qui est une molécule proche du Paraquat, un herbicide largement utilisé depuis les années 1960 [10], interdit depuis 2007. Depuis cette observation, de nombreuses études ont porté sur le lien entre maladie de Parkinson et exposition professionnelle à des pesticides. En 2012, plusieurs méta-analyses ont été réalisées sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition à des pesticides [11-13] et sont en faveur de cette association. L'augmentation significative du risque de maladie de Parkinson est variable selon les méta-analyses : un risque relatif (RR) = 1,28 (IC 95 % [1,03-1,59]) pour l'une [13] et un RR= 1,62 (IC 95 % [1,40-1,88]) pour l'autre [12].

Les différences de résultats observées dans les études sont liées au fait que ces résultats sont dépendant des conditions d'évaluation de l'exposition aux pesticides de la

population étudiée. Pour bien estimer l'exposition et appréhender une éventuelle relation dose-effet, il convient d'étudier l'aspect quantitatif et qualitatif, ce qui n'a pas pu être fait dans la majorité des études. La plupart des études n'ont pas considéré les familles ou les types de produits et se sont contentées d'une méthode d'évaluation de l'exposition assez sommaire (binaire en oui/non ou par auto-déclaration). Actuellement, nous savons qu'il existe un lien entre maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides [12,13], en revanche il est très difficile de dire quel(s) produit(s) en est/sont responsable(s).

Seules quelques études ont retrouvé une association avec certains produits, principalement les insecticides dont les organochlorés [14] ; une association avec le Paraquat ou la Roténone [15].

De plus, peu d'études ont étudié l'effet de mélange de pesticides. Néanmoins, une étude suggère que l'exposition conjointe au Paraquat, Manèbe et Ziram augmente plus le risque de maladie de Parkinson que l'exposition à chacune des substances prises individuellement [16]. C'est ce qu'on appelle « l'effet cocktail ».

D'où notre question : Peut-on caractériser l'exposition professionnelle à des pesticides d'agriculteurs présentant une maladie de Parkinson? En quelles quantités ? Retrouve-t-on des substances actives d'intérêt pour la maladie de Parkinson chez tous les agriculteurs atteints ?

GENERALITES

1. Les pesticides

1.1. Définitions

Selon l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail) le terme « pesticide », dérivé du mot anglais *pest* (« ravageurs »), désigne les substances actives ou les préparations commerciales (ou produits commerciaux) utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes cibles jugés indésirables (ou nuisibles), qu'il s'agisse de plantes (herbes...), de champignons (moisissures...), d'insectes, de bactéries, ou d'animaux (rongeurs, limaces, nématodes...).

C'est un terme générique qui se rapporte aux produits à usage agricole et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Les produits phytopharmaceutiques, aussi appelés « produits phytosanitaires » sont des pesticides destinés à protéger les végétaux, et utilisés pour tout usage à l'extérieur et sur cultures (agricole, domestique, urbain, voirie...).

Les produits biocides (y compris les produits antiparasitaires) sont des pesticides utilisés pour les autres usages, anciennement dénommés « pesticides à usage non agricole ». Il s'agit de produits désinfectants, antiparasitaires humains et vétérinaires ou de produits de protection ou de conservation. Ce sont des produits destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensif des organismes nuisibles dans les secteurs non agricoles concernant par exemple la conservation du bois, la désinfection d'objets et surfaces en milieu hospitalier et certains usages domestiques.

Dans le cadre des suivis sanitaires ou environnementaux, le mot générique « pesticide » est aussi utilisé pour les résidus (ou métabolites) qui sont retrouvés,

indépendamment de leurs usages initiaux [1]. Le terme résidus désigne les produits de dégradation de pesticides, y compris de pesticides qui ne sont plus utilisés ou interdits, parfois depuis de longues années, mais qui, du fait de leur persistance dans l'environnement, peuvent conduire à une exposition des populations.

1.2. Caractéristiques phytopharmaceutiques et toxicologiques des pesticides

Les pesticides sont représentés par plus d'un millier de substances actives ayant des caractéristiques physico-chimiques et rémanentes très diverses et aux effets toxiques recherchés, ou non, très différents.

Classiquement, en fonction de leur spectre d'activité, ils sont répartis entre plusieurs groupes :

- Herbicides,
- Fongicides,
- Insecticides,
- Régulateurs de croissance des plantes,
- Acaricides,
- Molluscicides et hélicides,
- Nématocides,
- Rodenticides,
- Autres (attractant, répulsif, bactéricide, algicide, produit déshydratant, activateur).

Les substances actives, peuvent également être classées par famille en fonction de leur structure chimique : organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes, dérivés de l'arsenic, Urée substituée, dithiocarbamates, ...

Il est à noter que plusieurs familles chimiques peuvent être utilisées pour une même cible et qu'une même famille chimique peut regrouper des substances dont les cibles, les modes et les mécanismes d'action sont différents : par exemple les carbamates peuvent être des insecticides, des herbicides ou des fongicides alors que les dithiocarbamates sont des fongicides [10].

Les produits commerciaux contenant des pesticides se présentent sous diverses formes : poudres, granulés, émulsions, préparations micro-encapsulées, solutions, aérosols, fumigants, appâts... Outre la ou les substances actives ayant une action pesticide, les produits commerciaux contiennent des adjuvants ou co-formulants (solvants, tensioactifs, conservateurs). Certains de ces adjuvants sont parfois plus toxiques que les substances actives utilisées, de plus, certains métabolites de la substance active ou résidus, peuvent posséder leur propre toxicité, parfois plus toxique que la substance active dont ils sont issus [17].

Les substances actives et leurs métabolites n'ont pas tous la même rémanence dans l'environnement. Elle varie fortement selon la molécule, de l'ordre de quelques heures ou jours à plusieurs années. Cette rémanence dépend également des conditions environnementales, géochimiques et climatiques. Par exemple, le glyphosate a une vitesse de dégradation au champ de 1 à 130 jours alors que les organochlorés, définis comme des polluants organiques persistants (POP), et pour la plupart interdit aujourd'hui, sont encore retrouvés plusieurs décennies après leur utilisation dans l'environnement et dans les organismes vivants, y compris chez l'Homme [10].

Concernant la toxicité, les classifications utilisées pour les produits chimiques s'appliquent aux pesticides. Il existe plusieurs classifications qui reposent sur les propriétés toxicologiques réglementaires des produits concernés:

- La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des pesticides repose sur les catégories de dangerosité toxique aiguë par voie orale et cutanée définies par le SGH¹.
- La classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges suit le règlement 1272/2008/CE²
- Les produits phytopharmaceutiques suivent le règlement CE 1107/2009 (Autorisation de mise sur le marché ou AMM) [5] et les biocides le règlement CE 528/2012,

¹ SGH : système général harmonisé (GHS : globally harmonised system) de classification et d'étiquetage des produits chimiques de l'UNECE (United Nation Economic Commission for Europe).

² modifié par les cinq Adaptations au Progrès Technique (ATP) : ATP n°1 (règlement CE 790/2009, rectifiée par UE 758/2013), ATP n°2 (règlement CE 286/2011), ATP n°3 (règlement CE 618/2012), ATP n°4 (règlement UE 487/2013) et ATP n°5 (règlement UE 944/2013).

- La classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) classe les produits chimiques, dont les pesticides, selon leur cancérogénicité,
- La classification de L'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) évalue également la toxicité des produits chimiques, dont les pesticides, selon la Dose Journalière Admissible (DJA),
- La classification de l'Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis (US EPA) classe les produits chimiques, dont les pesticides selon leur pouvoir cancérigène,
- La base de données AGRITOX produite par l'INRA (Institut Nationale de la Recherche Agronomique) affecte un niveau de cancérogénicité aux pesticides. Cet indicateur de cancérogénicité n'est cependant pas l'objectif principal de cette base, qui met à disposition de nombreuses caractéristiques physico-chimiques des pesticides,
- La base de données du Pesticide Action Network (PAN) fournit également différents niveaux de cancérogénicité.

A ce jour, aucune base de données ne classe les pesticides selon leur toxicité chronique neurologique et en particulier concernant la maladie de Parkinson. Seule la base de données FOOTPRINT (Functional TOOLS for Pesticide Risk Assessment and management) donne des informations sur le risque neurotoxique de chaque matière active, mais sans précision sur son caractère aigu ou chronique, ni son lien éventuel avec l'apparition d'une maladie neurologique ou neurodégénérative comme la maladie de Parkinson (site consulté le 24 mars 2014 : www.eu-footprint.org).

1.3. Autorisation de mise sur le marché

Les pesticides ne peuvent être mis sur le marché sans autorisation préalable. Cette mise sur le marché dépend du règlement européen (CE) n°1107/2009 [5]. C'est le fabricant (appelé « pétitionnaire ») qui est à l'initiative de la demande d'autorisation. Il lui incombe de fournir les preuves attestant qu'une substance peut être utilisée sans danger pour la santé humaine et l'environnement.

Un système en deux étapes est en place :

- Les substances actives sont autorisées au niveau de l'Union européenne.

Le pétitionnaire présente une analyse des risques de sa molécule. L'agence européenne de sécurité alimentaire, l'EFSA (*European Food Safety Authority*), mène l'évaluation scientifique sur la base de critères harmonisés et remet un avis public de son expertise scientifique. Elle ne peut être approuvée que si l'évaluation permet de conclure que la substance concernée ne présente pas d'effet nocif inacceptable sur la santé humaine ou animale et n'a pas d'influence inacceptable sur l'environnement. La Commission européenne procède alors à l'examen du dossier. Si la substance active est autorisée, elle est inscrite à l'annexe du règlement UE/540/2011, liste européenne des substances actives approuvées.

- Les produits sont autorisés au niveau des Etats membres.

L'ensemble des substances actives contenues dans le produit doivent au préalable avoir été autorisées au niveau communautaire. Le pétitionnaire soumet alors le dossier pour son produit dans chaque Etat membre où il souhaite le commercialiser et le voir utilisé. En France, c'est l'ANSES qui est chargée de l'évaluation des produits phytosanitaires. Elle remet un avis public de son expertise. Le Ministère en charge de l'Agriculture prend les décisions d'autorisations, de modifications, et de retraits des produits phytosanitaires et se base sur l'avis de l'ANSES (Annexe 1).

Depuis juin 2011, l'Union Européenne a mis en place un « zonage des évaluations et des autorisations des produits phytopharmaceutiques ». L'Europe est ainsi divisée en trois zones, regroupant les Etats membres où les conditions climatiques et agronomiques sont comparables. Ainsi la France fait partie de la zone sud comprenant aussi la Bulgarie, Chypre, la Grèce, l'Italie, Malte, l'Espagne et le Portugal. Un nouveau produit autorisé par l'un des pays de la zone peut l'être, si la demande est faite par le pétitionnaire lors du dépôt du dossier, dans les autres pays de la zone (sauf opposition justifiée d'un Etat membre de la zone).

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) reposent sur une double évaluation : dangers et risques d'une part (propriétés physico-chimiques, sécurité de l'applicateur, risque

pour le consommateur, toxicité pour la faune et la flore non ciblées par le produit, risque de contamination des eaux superficielles et souterraines...) et l'efficacité biologique de la préparation d'autre part.

L'AMM précise pour quels usages le produit est autorisé : objectif du traitement, types de cultures concernées, dose utilisée, période et fréquence d'utilisation, conditions de protection de l'applicateur et délais à respecter avant récolte.

Une AMM est délivrée pour une durée maximale de dix ans (dans la limite de la validité de l'autorisation de la substance active), elle est renouvelable.

En France, environ 4 000 produits bénéficient d'une AMM. Au niveau européen, 423 substances actives sont autorisées (au 30 avril 2013). Seules ces substances actives peuvent entrer dans la composition des produits mis sur le marché en France.

2. Consommation de produits phytosanitaires en France

La consommation de produits phytosanitaires en France est assez difficile à évaluer. Elle est très peu abordée dans la littérature scientifique. Il est donc nécessaire de se rapporter à des rapports d'études publiés par différents organismes privés (Union des Industries de la Protection des Plantes ou UIPP, European Crop Protection Association ou ECPA, firmes phytosanitaires...) ou publics (Ministères, Commission des communautés européennes, Food and Agriculture Organisation ou FAO...) [2]. Les chiffres ainsi publiés diffèrent selon les sources : ils sont estimés le plus souvent à partir des chiffres de ventes des principales firmes phytopharmaceutiques et peuvent différer de l'utilisation réelle des produits (stockages ou déstockages effectués par les utilisateurs d'une année sur l'autre, ou exportations/importations vers d'autres pays notamment en zone frontalière)

Les données font toutes l'objet de statistiques nationales, il n'est donc pas possible de connaître les données régionales et donc de pouvoir mettre en relation des lieux d'utilisation et des quantités de produits. De plus, les consommations sont fournies de façon agrégée par grande catégorie de produits : herbicides, fongicides, insecticides. L'absence de

résultats par matière active ou par produit rend impossible l'analyse de l'évolution au sein d'une catégorie.

La dose de produits phytosanitaires utilisés en France varie selon les sources : 3,4 kg/ha de SAU (Surface Agricole Utile) selon l'ECPA en 2001 et 2,9 kg de substance active à l'hectare de SAU pour la période 2001-2003 selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 48 g/ha en 2007 selon l'UIPP.

Dans le cas de l'UIPP, les chiffres fournis présentent les ventes réalisées par les 21 entreprises partenaires, ce qui représentent environ 96 % du chiffre d'affaires du marché français [2].

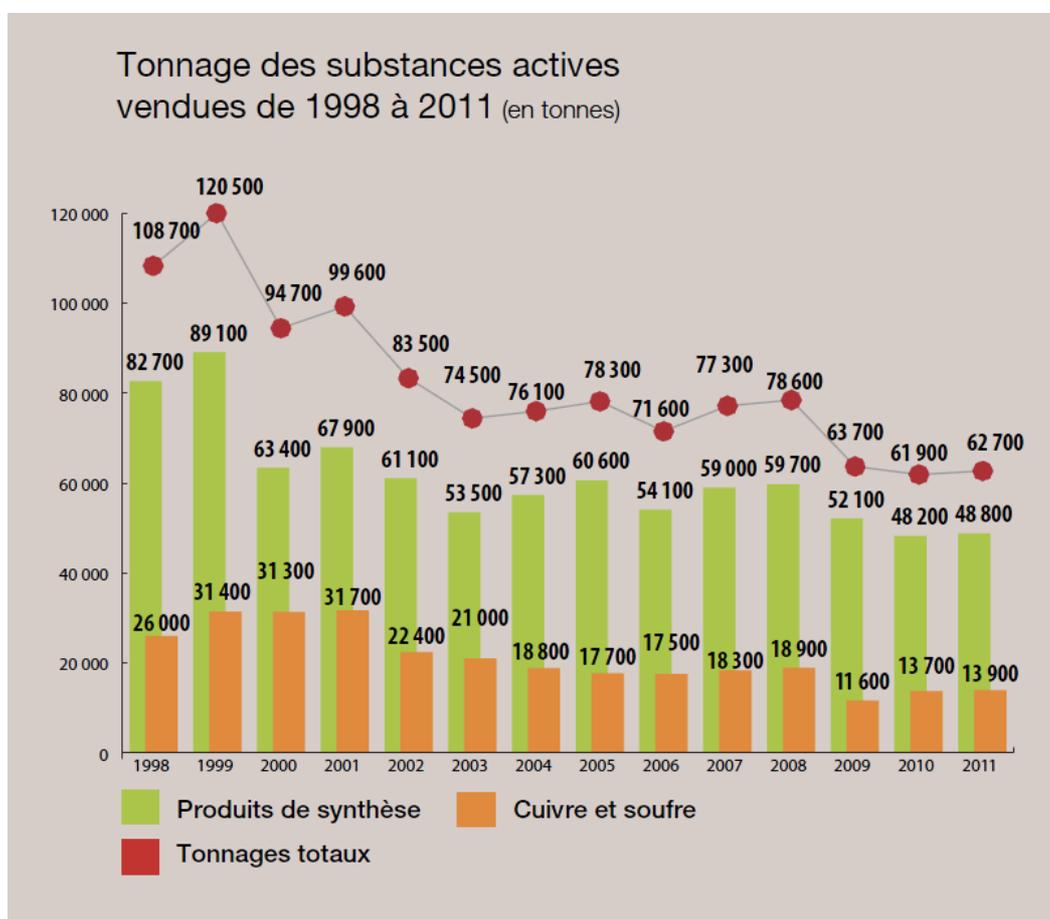


Figure 1 : Evolution des tonnages de substances actives vendues en France entre 1998 et 2011 (Source UIPP)

En dépit d'un tonnage des substances actives vendues en baisse significative ces dernières années (Figure 1), la France reste le premier pays consommateur de pesticides en

Europe et le 4^e au niveau mondial derrière les États-Unis, le Brésil et le Japon, avec des ventes comprises entre 80 000 et 100 000 tonnes par an depuis une trentaine d'années et depuis 2002 légèrement en dessous de 80 000 tonnes. Il faut néanmoins préciser que la France est le premier producteur agricole européen aussi bien en termes de surface agricole utile ou utilisée (SAU) (29 millions d'hectares en 2010) qu'en termes de chiffre d'affaires de production agricole (69 milliards d'euros en 2011). La SAU représente un peu plus de la moitié de la superficie du territoire métropolitain. L'analyse comparée des consommations de produits rapportées à la SAU, montre qu'en 2011, la France se place au 7^e rang en termes de consommation de produits exprimée en kg/ha (source agriculture.gouv.fr d'après Eurostat et UIPP).

En France, les fongicides représentent environ la moitié des tonnages vendus, notamment dû à l'usage important des fongicides inorganiques (soufre, cuivre et dérivés). Les herbicides arrivent en deuxième position devant les insecticides (Figure 2). L'évolution la plus marquée concerne les insecticides dont la vente a diminuée de près de 70 % entre 1990 et 2000 : cette baisse importante s'explique en partie par la mise sur le marché de substances actives utilisées à des quantités plus faibles, de l'ordre de quelques grammes à l'hectare [10].

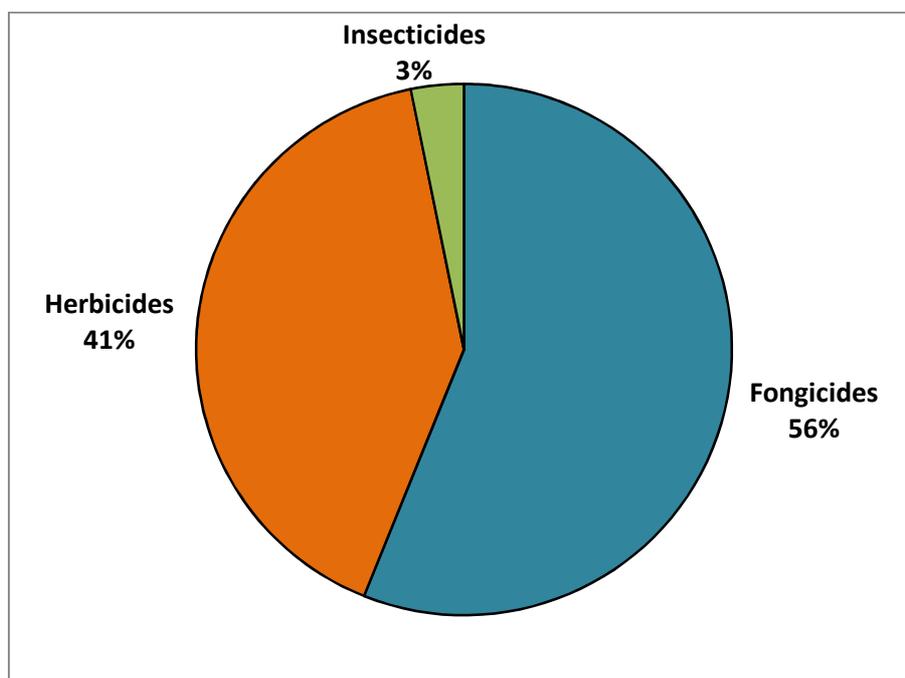


Figure 2 : Répartition du Tonnage Vendu en France en 2007 par catégorie de pesticides (Source Eurostat)

En France, quatre cultures (céréales à paille, maïs, colza et vigne) utilisent près de 80 % des quantités de pesticides pour moins de 40 % de la SAU. Dans les cultures pérennes, l'utilisation des pesticides est importante alors que la surface totale consacrée à ce type de culture est relativement faible : la vigne par exemple représente moins de 3 % de la surface agricole utile et consomme environ 20 % des pesticides. A l'inverse, les grandes cultures ont une pression d'usage des pesticides plus faibles alors qu'elles occupent des surfaces beaucoup plus importantes.

3. Sources d'exposition humaine aux pesticides

Il existe, selon l'InVS (Institut Nationale de Veille Sanitaire) plusieurs facteurs favorisent l'imprégnation aux pesticides : *« Parmi les facteurs favorisant l'imprégnation, on peut citer l'alimentation, le fait d'utiliser des pesticides à son domicile, le fait de résider à proximité de zones agricoles, mais certaines études ont aussi montré que l'on pouvait parfois être plus exposé en zone urbaine. Il reste beaucoup à comprendre sur les facteurs influençant l'exposition de la population aux pesticides présents dans l'environnement. Ils peuvent en effet se retrouver dans tous les milieux : l'alimentation et l'eau, l'air, et les sols et les poussières.*

Cependant, la part de chacune des sources dans l'exposition globale n'est pas connue et est probablement très variable en fonction de la substance et des circonstances de l'exposition.» [18].

Les pesticides peuvent donc être présents dans tous les milieux. Il est classiquement considéré que la principale voie de contamination pour la population générale est la voie alimentaire. La consommation d'eau en représente 10 %, les 90 % restants les aliments. Néanmoins certains auteurs suggèrent que la voie de contamination par l'eau est sous-estimée [19,20].

En 2007, en France métropolitaine, la présence de pesticides dans les cours d'eau est avérée dans 91 % des points de contrôle des cours d'eau et 59 % pour les points de contrôle

des eaux souterraines (environ 18 % des points de contrôle des eaux de surface et 3,4 % des eaux souterraines dépassent la norme réglementaire) [10].

4. Sources d'exposition professionnelle aux pesticides

En plus de l'exposition environnementale et alimentaire aux pesticides, les agriculteurs sont exposés de manière importante de par leur activité professionnelle.

Les sources potentielles de contamination professionnelle sont nombreuses et difficilement quantifiables :

- Dès l'achat, le transport ou le stockage du produit,
- Pendant la préparation (dilution, remplissage des cuves). Cette phase est considérée comme une phase critique d'exposition [10]. Elle constituerait les deux-tiers de l'exposition quotidienne [21],
- Lors de l'épandage. L'exposition est alors très dépendante du type de matériel utilisé et de la présentation du produit (liquide, poudre ...),
- Lors du nettoyage du matériel, phase où la contamination peut être relativement forte,
- Par non-respect du délai de réentrée dans un champ après utilisation des produits,
- Enfin, les contaminations accidentelles liées au débouchage des buses en cours de traitement ou à des débordements de cuve semblent être des sources d'expositions majeures [10].

Il existe trois voies de pénétration des pesticides dans l'organisme [22,23] :

4.1. Voie cutanée

En milieu professionnel agricole, l'exposition cutanée est démontrée comme la voie majeure de pénétration des pesticides. La voie de contamination dépend toutefois de la forme du produit (poudre par exemple pour le risque d'exposition respiratoire). Les solvants incorporés dans les produits commerciaux ont une influence sur le passage des substances à travers la peau mais ils sont rarement pris en compte dans les études [10].

L'emploi des tenues de protection n'évite pas la contamination cutanée des agriculteurs, notamment de leurs mains et en particulier lors de la préparation de la solution (bouillie) de pesticides [24].

4.2. Voie respiratoire

Là encore, tout dépend de la présentation du produit. Les atomiseurs qui produisent de petites gouttes ou un brouillard de particules fines $< 5 \mu\text{m}$ favorisent les expositions humaines par piégeage alvéolaire des produits [23]. Le confinement et la ventilation du lieu (lors des pulvérisations sous serres par exemple) ou encore les transformations chimiques des produits phytopharmaceutiques dans l'air influencent également la contamination respiratoire [25].

La voie respiratoire reste importante pour de nombreux travailleurs dans des milieux confinés [26]. Cependant, pour les agriculteurs, cette voie d'exposition reste le plus souvent négligeable pour les travaux de pulvérisation en pleins champs comparativement à la voie cutanée [21,23,24]. L'explication de cette différence tient principalement à la surface de contact avec les pesticides : les voies aériennes supérieures représentent environ 20 cm^2 de surface de contact buccal, alors que la voie cutanée en représente 10 fois plus avec 2 m^2 de surface de contact.

Le problème se pose surtout pour les activités de pulvérisation dans des milieux confinés et mal ventilés comme les serres avec utilisation d'atomiseurs ou des produits à haute pression de vapeur. Dans le premier cas, la contamination se fait par absorption des pesticides sur des aérosols et dans le second, les produits fortement volatils sont facilement respirés par l'utilisateur en cas de défaut de protection respiratoire [23].

4.3. Voie orale

La voie orale est négligeable dans le cas d'une exposition professionnelle [27,28] hormis bien sur le cas d'une intoxication volontaire. En effet, cette voie d'exposition est identique pour les agriculteurs et pour la population générale et donc négligeable par

rapport à l'exposition par voie cutanée et respiratoire qui sont les deux voies prépondérantes d'exposition des agriculteurs aux pesticides.

5. Phyt'attitude : un observatoire spécifique des risques liés à l'utilisation des phytosanitaires

La vocation de cet observatoire, unique en Europe, est de recenser les effets aigus et subaigus des produits phytosanitaires sur la santé des applicateurs et de rechercher des mesures préventives. D'abord expérimenté dans deux départements, ce dispositif a été élargi à tous les départements métropolitains en 1997. Puis, en 2004, pour mieux faire connaître ce réseau de toxicovigilance, la MSA (Mutualité Sociale Agricole) l'a baptisé « Phyt'attitude » et a ouvert un numéro vert (0 800 887 887).

Chaque utilisateur professionnel peut ainsi signaler, via un appel confidentiel et gratuit, des troubles qui lui semblent en rapport avec un traitement phytosanitaire (maux de tête, gêne respiratoire, vomissements, irritations de la peau...), tant au moment de la préparation de la « bouillie » que lors de l'application du produit ou du nettoyage du matériel de pulvérisation. Ces troubles peuvent également se manifester quelques heures après les interventions phytosanitaires.

En plus des signalements spontanés, les médecins du travail, les médecins traitants et les médecins des centres antipoison recensent aussi des symptômes et les signalent avec l'accord de la victime.

Les signalements sont consignés par le médecin du travail et le conseiller de prévention sur un support codifié transmis pour expertise à un toxicologue.

Une imputabilité de l'incident au(x) produit(s) phytosanitaire(s) utilisé(s) est attribuée au dossier, et un rapport d'expertise est adressé en retour au médecin du travail qui a procédé au recueil d'informations. Ce dernier informe le déclarant et son médecin traitant. La Caisse Centrale de Mutualité Sociale Agricole (CCMSA) est destinataire de ce rapport d'expertise. L'exploitation collective des résultats est assurée par la CCMSA, ainsi que l'animation du réseau Phyt'attitude. Après analyse des résultats, un bilan est publié tous les

dix-huit mois. Il est adressé aux médecins du travail et conseillers en prévention des MSA, au ministère de l'Agriculture, aux fabricants, aux centres antipoison notamment.

Dispositif de santé publique adossé à des services de santé sécurité au travail au sein d'un organisme de protection sociale, Phyt'attitude est un outil indépendant des firmes agropharmaceutiques et des pouvoirs publics. Il permet à la MSA d'être présente à l'instance de l'ANSES chargée d'évaluer la toxicité des produits phytosanitaires et d'influer sur la réglementation.

Après dix ans d'existence, il apparaissait (en 2010) que :

- 40,1% des signalements sont liés à l'application mécanisée et à l'application manuelle de la bouillie,
- Près de la moitié des signalements (46,4 %) concernent des incidents, des « projections accidentelles » plus d'un quart (25,6%) à la « rupture ou fuite d'un tuyau » (25,6 %) et 13,3% au « débouchage de buses » incident en forte hausse ces dernières années,
- Plus de la moitié font état de pulvérisateurs à jet « projeté » et « porté »,
- Plus d'un tiers mentionnent des mélanges de produits,
- Plus des deux-tiers concernent des produits à formulation liquide,
- Les insecticides sont sur-représentés dans les dossiers par rapport au tonnage de substances vendues,
- Les principaux symptômes évoqués sont cutanés (25%), hépato-digestifs (22,8%), neurologiques- neuro-musculaires (16,1%) et ophtalmologiques (10,0 %).

6. Depuis quand suspecte-t-on un lien entre maladie de Parkinson et pesticides ?

Dès 1977, la toxicité du MPTP a été suspectée : un toxicomane de 23 ans a rapidement développé un syndrome parkinsonien qui répondait favorablement à la L-dopa. Cet étudiant en chimie, préparait artisanalement de l'héroïne de synthèse et avait, à la suite d'une erreur de fabrication, utilisé le MPTP.

En 1982, plusieurs autres cas de jeunes toxicomanes présentant un syndrome parkinsonien aigu après injection d'un produit de substitution de l'héroïne le MPPP (aussi appelé Desmethylprodine), ont été rapportés. Le MPPP était contaminé par du MPTP. En 1984, des études sur les primates ont démontrées que le MPTP était bien le produit responsable des dégâts irréversibles de la substance noire induisant des signes cliniques similaires à ceux observés dans la maladie de Parkinson : tous les signes moteurs de la maladie de Parkinson étaient présents, ainsi que des perturbations cognitives semblables à celles observées chez les patients parkinsoniens [29,30]. Il est à noter que chez ces patients, le syndrome parkinsonien induit par le MPTP répondait bien à la L-dopa, comme dans la maladie de Parkinson.

Le MPTP est un composé lipophile qui passe aisément la barrière hémato-encéphalique mais n'est pas en lui-même toxique. Au niveau du cerveau il est transformé via la monoamine oxydase B (MAO-B) en MPP+ qui lui est un métabolite actif et toxique. Le MPP+ possède une affinité particulièrement forte pour le transporteur de la dopamine pour les neurones dopaminergiques (TND ou Transporteur Neuronal de la Dopamine), il est donc retrouvé en grande quantité dans le striatum. Le MPP+ est un métabolite toxique par deux mécanismes :

- Toxicité mitochondriale : Le MPP+ pénètre dans la mitochondrie dont il perturbe le fonctionnement en inhibant la NADH-déshydrogénase du complexe I de la chaîne respiratoire [31]. Le MPP+ entraîne également une altération du complexe de l'alpha-kétoglutarate déshydrogénase du cycle de l'acide tricarboxylique ce qui engendre une diminution de la production de l'ATP responsable, par différents mécanismes d'un clivage de l'ADN nucléaire, mécanisme proche de l'apoptose.
- Stress oxydant : La transformation du MPTP en MPP+ est également responsable de production de radicaux libres [32], hautement réactifs et cytotoxiques, contribuant à la dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Le MPTP a une structure proche de celle du Paraquat (Figure 3), herbicide non sélectif très largement utilisé dans le monde (interdit dans l'Union européenne depuis 2007) [33], mais également de la Roténone.

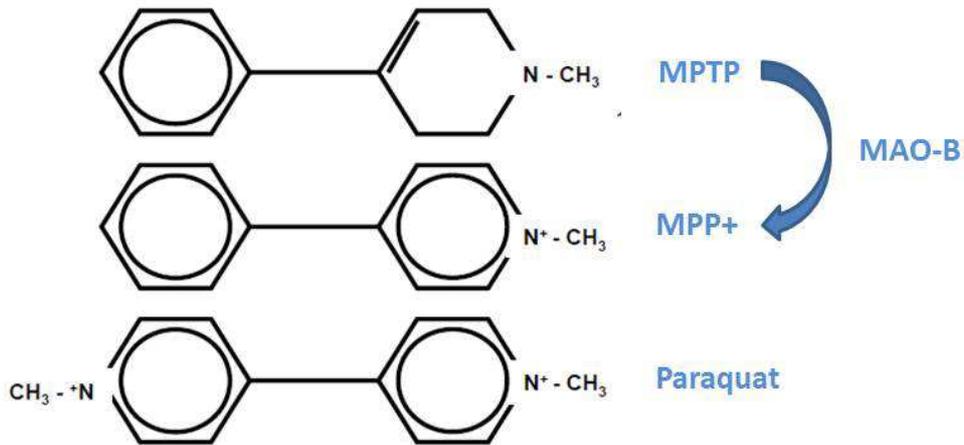


Figure 3 : la structure du MPTP, transformé en MPP+ par la pompe MAO-B est très proche de celle du Paraquat.

7. La maladie de Parkinson

Décrite par James Parkinson en 1817, la maladie de Parkinson est une maladie chronique neurodégénérative. Elle touche près de 6,3 millions de personnes dans le monde dont 100 000 en France (dix mille nouveaux cas par an) et représente la seconde affection neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un sex ratio d'environ 1,5 homme pour 1 femme. « Cette différence pourrait être due à des expositions professionnelles plus fréquentes des hommes, à un effet neuroprotecteur des œstrogènes ou à un facteur génétique lié au chromosome X » selon l'INSERM [33]. Elle survient dans la majorité des cas entre 55 et 65 ans.

Elle est caractérisée par la perte de neurones dopaminergiques du locus niger (substance noire) entraînant une diminution de dopamine dans le striatum et une perturbation de la motricité.

La maladie de Parkinson idiopathique est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien (prévalence de 150 pour 100 000 habitant dans la population générale, passant à 1,5 % après 65 ans). Un syndrome parkinsonien se définit par l'association d'une akinésie (ralentissement à l'initiation d'un mouvement), d'une bradykinésie (ralentissement à

l'exécution du mouvement), d'une hypokinésie (diminution de l'amplitude d'un mouvement), d'une rigidité dite plastique et d'un tremblement de repos.

Actuellement, il existe des traitements efficaces des symptômes de la maladie mais aucun traitement curatif et les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque de décès 1,5 à 2 fois plus élevé que les personnes indemnes, de mêmes âge et sexe [33].

7.1. Physiopathologie

La maladie de Parkinson est une maladie multifactorielle, associant des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques (un antécédent familial de maladie de Parkinson est retrouvé dans 15 % des cas).

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale. A l'état normal, les neurones de la substance noire exercent une stimulation dopaminergique sur les neurones du striatum. Leur dégénérescence entraîne une interruption progressive de la voie nigro-striée et donc une désafférentation du striatum. La survenue des signes moteurs de la triade parkinsonienne ne se fait qu'après la perte de 50 à 60 % des neurones (selon le collège des enseignants de neurologie). Le processus neurodégénératif dépasse la voie nigro-striatale, expliquant la survenue d'autres signes moteurs, comme des signes axiaux par exemple (troubles de la marche et de l'équilibre, dysarthrie) et non moteurs (troubles cognitifs par exemple).

La présence à l'examen anatomopathologique du cerveau de corps de Lewy est caractéristique de la maladie de Parkinson : ce sont des inclusions intraneuronales contenant des agrégats anormaux d'alphasynucléine.

Les principaux mécanismes évoqués dans la survenue de la maladie de Parkinson sont :

- Un dysfonctionnement mitochondrial : diminution de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Dysfonctionnement du protéasome (le système ubiquitine-protéasome (UPS) élimine les protéines intracytoplasmiques endommagées, ayant un repliement conformationnel

incorrect. Ces protéines sont « marquées » par une chaîne de molécules d'ubiquitine qui représente le signal de transport vers le protéasome pour leur dégradation. La dysfonction de ce système provoque donc une accumulation de protéines dans la cellule : agrégation de protéines essentiellement synucléine.

- Le stress oxydant : c'est un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes de la cellule, notamment due à la présence d'espèces oxygénées réactives (EORs). Les EORs sont produites par des réactions chimiques et enzymatiques. C'est ainsi que la chaîne respiratoire provoque une libération importante d'EORs. Tout comme les NADPH oxydase au cours de l'inflammation et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques. Ainsi la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'EORs. Lorsque les EORs commencent à s'accumuler dans la cellule, ils peuvent être neutralisés par des molécules de défense anti-oxydantes présentes dans la cellule comme notamment le glutathion et des enzymes comme la superoxyde dismutase ou la glutathion peroxydase. Dans un premier temps la cellule ne modifie pas ses propriétés biologiques. Si l'accumulation d'EORs continue, il y a une répression des systèmes susceptibles de libérer des EORs notamment la chaîne respiratoire, la NADPH oxydase. A un stade ultime, la cellule peut suivre la voie de l'apoptose.
- Inflammation et excitotoxicité : libération de composés cytotoxiques tels que les cytokines et les radicaux libres capables d'activer des voies de signalisation cellulaire intraneuronales pro-apoptotiques. Les processus excitotoxiques sont déclenchés par une activation excessive des récepteurs du glutamate responsables d'un afflux de calcium dans le cytosol, conduisant à des dommages mitochondriaux et à la formation de radicaux libres. L'excitotoxicité pourrait résulter de la désinhibition des neurones glutamatergiques du noyau sub thalamique due à la déplétion en dopamine striatale ou à une excitabilité accrue des récepteurs glutamatergiques ionotropiques NMDA (*N*-méthyl-D-Aspartate).

7.2. Clinique

Les manifestations cliniques sont directement liées à la dégénérescence de la voie nigro-striée. La durée de la période présymptomatique n'est pas connue avec précision mais une étude de cohorte a montré que des symptômes préMOTEURS comme l'anosmie, la constipation ou les troubles du sommeil paradoxal peuvent exister même vingt ans avant l'apparition des signes moteurs [34].

Dans la maladie de Parkinson idiopathique, les signes moteurs apparaissent classiquement après 50 ans. L'atteinte est unilatérale au départ, puis bilatérale mais l'asymétrie persiste tout au long de la maladie. L'évolution est lentement progressive sur plusieurs années et permet de classer la maladie en différents stades selon Hoehn et Yahr (1967) :

- Stade 0 : Pas de signes parkinsoniens
- Stade I : signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
- Stade II : signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
- Stade III : atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
- Stade IV : handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
- Stade V : malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

La maladie de Parkinson est définie par la triade : tremblement, akinésie et hypertonie ; auxquels s'ajoutent l'asymétrie, l'absence de signe atypique, l'absence d'autre étiologie, et une réponse marquée à la L-Dopa.

Le tremblement : c'est un tremblement de repos ; lent (4-6 Hz) ; unilatéral puis bilatéral asymétrique ; il atteint les membres et la mâchoire mais n'atteint pas la tête. Le tremblement est augmenté par l'émotion, la fatigue, l'effort intellectuel (calcul mental) et disparaît lors des mouvements volontaires et lors du sommeil. Ce tremblement de repos est pathognomonique mais pas obligatoire pour le diagnostic, il est en effet absent chez un tiers des patients et peut être présent dans d'autres syndromes parkinsoniens, en particulier iatrogènes.

L'akinésie : elle représente la perturbation fonctionnelle la plus importante chez les patients parkinsoniens. Elle affecte les mouvements volontaires et se caractérise par un retard à l'initiation du mouvement associant une diminution de la vitesse et de l'amplitude du mouvement. C'est une lenteur à l'initiation et à la réalisation du mouvement : il y a une hypomimie, pauvreté des mouvements spontanés (clignement des yeux), une voix monotone ; lenteur de la marche (marche à petits pas), piétinement, blocages, perte du ballant des bras ; difficulté à réaliser des mouvements fins, alternatifs et rapides (fermeture du poing, tapotement pouce-index); une micrographie.

La rigidité (ou hypertonie) est de type plastique, en tuyau de plomb, la résistance est constante à la mobilisation passive, elle cède par à-coups (phénomène de la roue dentée) ; elle est aggravée ou révélée par la manœuvre de Froment (aggravation de l'hypertonie lors de l'élévation du membre supérieur controlatéral). Elle perturbe la marche et par la suite affecte la posture avec une attitude générale en flexion donnant un aspect penché en avant.

Plus tardivement, d'autres troubles moteurs vont s'ajouter avec la progression des lésions cérébrales : instabilité posturale, signes axiaux comme les troubles de la déglutition, dysarthrie, troubles de la marche et de l'équilibre.

Les signes non moteurs sont fréquents dans la maladie de Parkinson, notamment dans les stades avancés : troubles cognitifs et comportementaux, dépression, douleurs, dysautonomie, troubles du sommeil et de la vigilance.

Toute évolution atypique fait suspecter un autre diagnostic : notamment un syndrome parkinsonien à début précoce, une atteinte toujours unilatérale après plusieurs années d'évolution ou au contraire d'emblée bilatérale et une apparition brutale, l'absence de réponse prolongée au traitement dopaminergique, une progression rapide avec chutes précoces, des signes précoces d'atteinte cognitive, pseudobulbaire (dysarthrie et dysphagie) ou de dysautonomie (incontinence urinaire, hypotension orthostatique sévère), syndrome cérébelleux, atteinte pyramidale, troubles oculomoteurs et signes corticaux (apraxie, aphasie, troubles sensitifs).

L'échelle composite UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) représente actuellement le standard international d'évaluation clinique pour l'ensemble des

symptômes de la maladie de Parkinson et des problèmes liés à son traitement, selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (annexe 2). Cette échelle comporte six sections utilisables séparément :

- I) Etat mental, comportemental et thymique (4 items)
- II) Activité de la vie quotidienne en période ON et OFF (13 items)
- III) Examen moteur en période ON et OFF (14 items)
- IV) Complications du traitement (dyskinésies, fluctuations, problèmes digestifs et dysautonomiques)
- V) Stades de Hoehn et Yahr
- VI) Echelle d'activités de Schwab et England (de 100 % : totalement indépendant à 0% : alité- troubles végétatifs)

7.3. Imagerie cérébrale

Le diagnostic de maladie de Parkinson est clinique et ne justifie aucun examen complémentaire en cas de présentation typique.

En cas de doute diagnostic, le marquage de la réabsorption présynaptique dopaminergique striatale en scintigraphie cérébrale (DaTSCAN®) peut être utile.

8. Syndromes parkinsoniens

En dehors de la maladie de Parkinson, il existe d'autres syndromes parkinsoniens qui sont également liés à un déficit dopaminergique cérébral : soit par manque de dopamine (comme dans la maladie de parkinson idiopathique) soit par impossibilité d'utilisation de la dopamine (prise de neuroleptiques).

8.1. Syndromes parkinsoniens iatrogènes

Principalement induits par les neuroleptiques ou neuroleptiques « cachés » (antinauséieux comme le métoclopramide et le métopimazine, sédatifs comme

l'alimémazine) ou les inhibiteurs calciques de type flunarizine (traitement de fond de la migraine).

Au niveau de la clinique, le syndrome parkinsonien est plutôt symétrique et le tremblement est plus fréquemment un tremblement postural ou d'action qu'un tremblement de repos. Il se caractérise également par l'absence de réponse au traitement dopaminergique.

8.2. Syndromes parkinsoniens atypiques

Contrairement à la maladie de Parkinson, les signes moteurs des syndromes parkinsoniens atypiques répondent peu ou pas au traitement dopaminergique. La progression des signes est plus rapide et la durée de survie est diminuée par rapport à la maladie de Parkinson.

Le syndrome parkinsonien s'associe à d'autres symptômes : signes précoces d'atteintes cognitives, pseudobulbaires (dysarthrie et dysphagie) ou de dysautonomie (incontinence urinaire, hypotension orthostatique sévère), syndrome cérébelleux, atteinte pyramidale, troubles oculomoteurs et signes corticaux (apraxie, aphasie, troubles sensitifs).

Il existe plusieurs causes de syndromes parkinsoniens atypiques :

- Atrophie multisystématisée : syndrome parkinsonien asymétrique, syndrome cérébelleux, dysautonomie, irritation pyramidale,
- Paralyse supranucléaire progressive (syndrome parkinsonien axial et symétrique, paralyse des mouvements oculaires et de la verticalité, troubles de l'équilibre postural avec chutes précoces, troubles cognitifs précoces avec apathie, syndrome dysexécutif et démence),
- Dégénérescence cortico-basale : syndrome parkinsonien asymétrique, myoclonies, dystonie distale des extrémités, signes corticaux (apraxie, aphasie, troubles sensitifs),
- Démence à corps de Lewy : syndrome parkinsonien asymétrique, troubles cognitifs et démence précoce avec hallucinations spontanées et fluctuations de la vigilance.

8.3. Syndromes parkinsoniens vasculaires

Conséquences de lésions vasculaires multiples touchant les noyaux gris centraux. L'imagerie cérébrale permet de confirmer le diagnostic.

8.4. Maladie de Wilson

Maladie rare, transmission autosomique récessive due à l'accumulation du cuivre libre qui intéresse initialement le foie puis dans un second temps une atteinte extrahépatique : syndrome parkinsonien, tremblement postural et intentionnel, dystonie focale ou généralisée, troubles cérébelleux.

9. Le DaTSCAN®

Le DaTSCAN® est une solution injectable contenant le principe actif ioflupane (¹²³I). Il s'agit du seul neurotraceur radiomarqué autorisé permettant de visualiser et d'étudier « *in vivo* » la fonction dopaminergique pré-synaptique en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (TEMP).

Le DaTSCAN® est indiqué dans la détection d'une perte de terminaisons neuronales présynaptiques dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum : chez les patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndromes parkinsoniens liés à la maladie idiopathique de Parkinson, à l'atrophie multisystématisée ou à la paralysie supranucléaire progressive. En revanche, il ne permet pas de différencier la maladie de Parkinson d'une atrophie multisystématisée ou d'une paralysie supranucléaire progressive.

Le DaTSCAN® est présenté sous forme d'une solution alcoolique à 5 % pour injection par voie intraveineuse. L'efficacité du marquage dopaminergique a été démontrée pour des activités comprises entre 111 et 185 MBq. L'injection est effectuée dans une veine du bras, après l'administration d'un traitement bloquant la fixation de l'iode par la glande thyroïde

afin de réduire la fixation de l'iode radioactif, par une administration orale d'environ 120 mg d'iodure de potassium, 1 à 4 heures avant et à nouveau 12 à 24 heures après l'injection de DaTSCAN®. L'acquisition des images en TEMP doit se faire entre trois et six heures après l'injection, à l'aide d'une gammacamera.

10. Reconnaissance en maladie professionnelle

10.1. Qu'est-ce qu'une maladie professionnelle ?

L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) donne la définition suivante :
« Une maladie est " professionnelle " si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle. »

La qualification en maladie professionnelle est possible pour les maladies professionnelles constatées après le 31 décembre 1946 dans les professions du régime général (L. 412-1 du code de la Sécurité Sociale), et à compter du 1^{er} juillet 1973 pour les salariés du régime agricole (loi du 25 octobre 1972).

10.2. La présomption d'imputabilité

Conformément au système prévu par la loi du 25 octobre 1919, une maladie peut être reconnue comme maladie professionnelle si elle figure que l'un des tableaux annexés au Code de la Sécurité Sociale.

Si un salarié, effectuant des travaux habituels l'exposant à un risque pris en compte par un tableau, est victime d'une maladie qui remplit tous les critères exigés par ce tableau, cette maladie est présumée d'origine professionnelle. Le salarié n'a donc pas à prouver qu'il existe un lien entre cette maladie et son travail : il y a présomption d'imputabilité.

Pour remplir les critères exigés par un tableau, les conditions suivantes doivent être réunies :

- le salarié doit présenter les symptômes ou lésions pathologiques énumérés dans le tableau considéré. Leur énumération est limitative.
- le délai entre la cessation d'exposition au risque supposé à l'origine de la maladie et la constatation de celle-ci n'excède pas le délai maximal, appelé délai de prise en charge, figurant dans le tableau considéré.
- le salarié a été effectivement exposé à l'agent concerné pendant au moins la durée fixée, pour les tableaux qui prévoient une durée minimale d'exposition au risque,
- le salarié exerce un travail l'exposant habituellement au risque visé par ce tableau, susceptible de causer la maladie ; la liste de ces travaux est soit **limitative**, et seul les travailleurs affectés aux travaux énumérés ont droit à réparation au titre des maladies professionnelles, soit **indicative** et dans ce cas, tout travail où le risque existe peut être pris en considération même s'il ne figure pas dans la liste.

10.3. Système complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles

La loi n°93-121 du 27 janvier 1993 a institué une nouvelle procédure de reconnaissance du caractère professionnel des maladies. En effet, le système de tableaux présentait une double limite : les maladies non inscrites dans l'un des tableaux et celles pour lesquelles toutes les conditions médico-légales définies dans le tableau ne sont pas remplies étaient exclues de ce régime de réparation des maladies professionnelles.

Lorsque les conditions prévues par les tableaux ne sont pas toutes remplies, la présomption d'imputabilité de la maladie à l'activité professionnelle de la victime ne peut être retenue. Le salarié peut cependant obtenir la reconnaissance du caractère professionnel de sa maladie, sous réserve d'établir un lien entre celle-ci et son activité, dans les cas suivants:

- Si la maladie figure dans l'un des tableaux de maladies professionnelles annexés au livre IV du code de la Sécurité sociale pour les salariés du régime générale et annexés au livre VII du code rural pour ceux du régime agricole, et si le salarié a été habituellement exposé au risque visé par ce tableau, mais certaines conditions, relatives au délai de prise en charge ou à la liste limitative des travaux susceptibles de provoquer la maladie, ne sont pas remplies (L. 461-1, **alinéa 3**) ;
- Si la maladie n'est mentionnée dans aucun tableau mais qu'elle résulte de l'activité professionnelle de la victime et a entraîné son décès ou une incapacité permanente de 25 % au moins (L. 461-1, **alinéa 4** et R. 461-8).

Dans ces deux cas, la reconnaissance du caractère professionnel de la maladie sera subordonnée à l'avis d'un Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP), saisi soit directement par le salarié, soit par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) ou par la caisse de Mutualité Sociale Agricole (MSA) et composé du médecin-conseil régional de la sécurité sociale (ou d'un médecin-conseil qu'il désigne pour le représenter), du médecin-inspecteur régional du travail (ou d'un médecin inspecteur qu'il désigne pour le représenter) et d'un praticien qualifié (L. 461-1 alinéa 5 et D. 461-27). Pour les salariés du régime agricole, un médecin-conseil du régime agricole se substitue au médecin conseil régional de la sécurité sociale dans la composition du CRRMP (annexe 3).

Dans le cas d'une reconnaissance de maladie professionnelle « hors tableau » qui relève de l'alinéa 4, le CRRMP doit apprécier l'existence d'un lien direct et essentiel entre l'activité professionnelle habituelle et la maladie.

Le CRRMP qui est saisi dispose d'un délai de 4 mois pour rendre une décision. Il doit motiver son avis. Il a deux mois supplémentaires en cas de nécessité de procéder à des examens ou enquêtes complémentaires. L'avis du CRRMP s'impose à la CPAM, qui notifie la décision à l'assuré (ou ses ayants-droit) et à son employeur.

La contestation du refus de reconnaissance du caractère professionnel de la maladie suit la voie normale du contentieux général : il faut saisir la commission de recours amiable (CRA) dans les deux mois, qui dans l'immense majorité des cas confirmera la décision du CRRMP. Il faudra alors saisir le Tribunal des Affaires de Sécurité Sociale (TASS) qui

demandera, selon l'article R 142-24-2, l'avis du CRRMP d'une autre région. Il y a ensuite la possibilité d'aller en cours d'appel puis en cours de cassation (Figure 4).

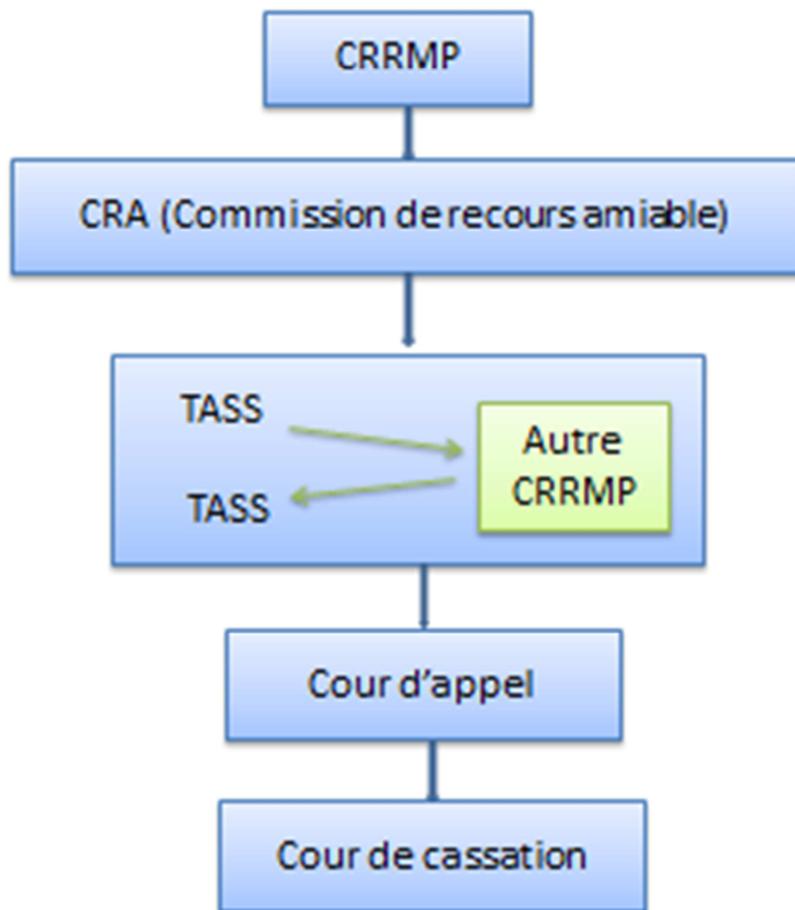


Figure 4 : les voies de recours de l'avis du CRRMP (identiques pour chaque partie : salarié/employeur)

10.4. Conséquences d'une reconnaissance en maladie professionnelle

La reconnaissance du caractère professionnel d'une maladie ouvre droit à différentes prestations pour la victime. Elle bénéficie d'une indemnisation de son incapacité permanente et, lorsque l'arrêt de travail est médicalement justifié, d'une indemnisation de son incapacité temporaire.

Indemnisation de l'incapacité temporaire : la victime bénéficiera d'une indemnisation en nature destinée à prendre en charge les frais occasionnés par son état (prise en charge des frais médicaux, frais de transport éventuels...) et d'une indemnisation en espèce au titre

d'indemnités journalières pendant son arrêt de travail éventuel et ce jusqu'à la guérison ou la consolidation de son état.

Indemnisation de l'incapacité permanente (IPP) : à compter de la consolidation de son état, la victime bénéficiera, en fonction de son taux d'incapacité, soit d'un capital soit d'une rente : pour une incapacité permanente inférieure à 10 %, la victime percevra un capital forfaitaire. Si l'incapacité est égale ou supérieure à 10 %, la victime percevra une rente d'incapacité permanente, trimestrielle pour une IPP comprise entre 10 et 50 % et mensuelle pour un taux d'IPP supérieure à 50 %, et ce jusqu'à la fin de sa vie (Tableau 1).

Tableau 1: Type d'indemnisation selon le taux d'IPP

Taux IPP	Indemnisation
< 10%	Capital versé en une seule fois
entre 10 et 50%	Rente trimestrielle
>50%	Rente mensuelle

11. Reconnaissance en maladie professionnelle de la maladie de Parkinson

Avant 2012, il n'existait aucun tableau concernant la maladie de Parkinson, ni dans le régime général, ni dans le régime agricole. La maladie de Parkinson était donc une maladie « hors tableau » dont le CRRMP devait apprécier l'existence d'un lien direct et essentiel entre la maladie de Parkinson et le travail habituel du malade (alinéa 4).

Depuis le 4 mai 2012, en vigueur au 1^{er} juillet 2012, un tableau de reconnaissance en maladie professionnelle (numéro 58 du régime agricole) valide la reconnaissance officielle de la maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (Tableau 2).

Ce tableau précise que la maladie de Parkinson doit être confirmée par un neurologue. Le salarié ou l'exploitant doit avoir été exposé aux pesticides pendant au moins dix ans et le délai de prise en charge (entre la cessation d'exposition aux produits et la première constatation médicale) est d'un an. Une négociation avec les partenaires sociaux au niveau de la COSMAP (Commission Supérieure des Maladies Professionnelles en

Agriculture) est actuellement en cours pour revoir le délai de prise en charge jugée trop courte.

Tableau 2 : Tableau de reconnaissance des Maladies Professionnelles n°58 du Régime Agricole

Régime agricole Tableau 58		
Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1)		
Date de création : décret du 4 mai 2012		
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.
(1) Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.		

Il est très difficile d'obtenir les chiffres concernant le nombre de déclarations en maladie professionnelle de la maladie de Parkinson, que ce soit par le CRRMP ou avec le tableau n°58. Les seules données disponibles ont été obtenues auprès du service médical de l'assurance maladie des Pays de la Loire. Ils concernent l'activité du CRRMP des Pays de la Loire en 2011. On retrouve donc en 2011, avant l'existence du tableau n°58, cinq demandes de reconnaissance en maladie professionnelle de maladies de Parkinson. Sur ces cinq demandes, une a été accordée par le CRRMP et quatre refusées.

De plus, le nombre de déclarations de maladies professionnelles de la maladie de Parkinson est sans doute sous-évalué de par la méconnaissance du lien avec l'exposition aux pesticides et la possibilité d'une reconnaissance en maladie professionnelle. D'autant plus que la caractérisation de l'exposition est extrêmement difficile.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive.

2. Population étudiée

La population cible de l'étude est représentée par les agriculteurs présentant « une maladie de Parkinson », confirmée par un médecin spécialiste qualifié en neurologie. L'échantillon de l'étude était constitué des patients ayant consulté à l'Unité de Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales (UCPPE) du CHU de Poitiers entre le 1^{er} décembre 2009 et le 1^{er} décembre 2013. Pour étudier les éventuels liens avec cette maladie neurodégénérative et les pesticides, il est demandé à chaque patient agriculteur concerné d'apporter en consultation tout document exploitable permettant d'identifier les produits achetés ou utilisés (carnet de traitements) par l'intéressé. Les patients dont les données quantitatives de pesticides achetés n'étaient pas disponibles ont été exclus de l'étude.

2.1 Population de l'étude

Sur la période retenue, dix patients correspondaient aux critères d'inclusion : ils devaient avoir été agriculteurs et présenter une maladie de Parkinson confirmé par un neurologue. Sur ces dix patients, trois patients n'ont pas transmis leur fichier d'achat (ou d'utilisation) de pesticides et un patient a renvoyé son fichier avec les noms des produits commerciaux achetés mais pas les quantités. Ces quatre patients ont donc été exclus de l'étude (Figure 5).

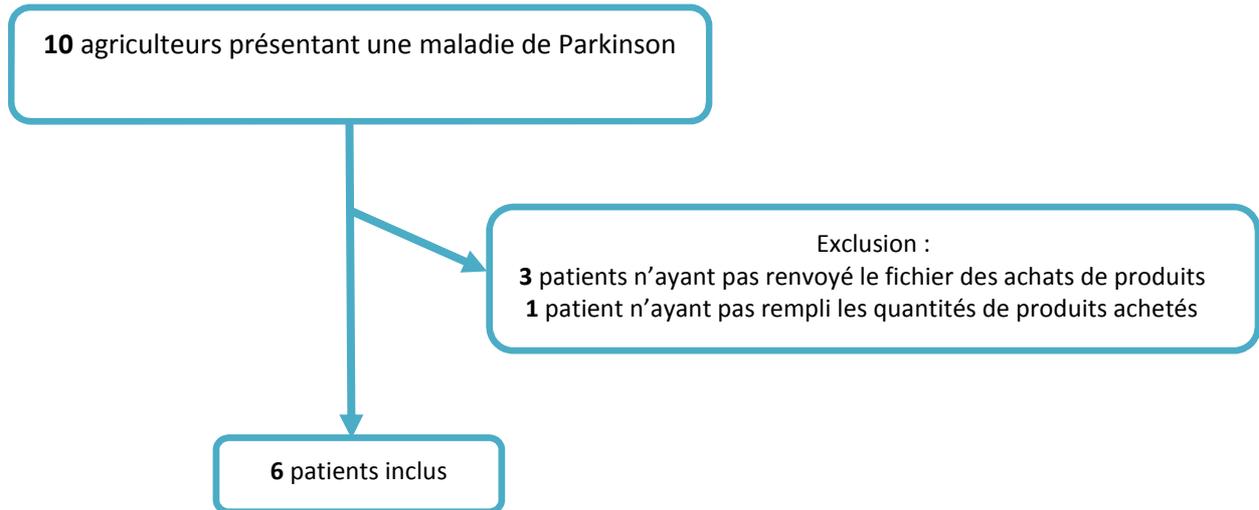


Figure 5 : nombre de patients inclus

3. Outils de recueil

Pour analyser les produits utilisés par les agriculteurs, l'hypothèse a été faite que tous les produits achetés ont été utilisés (c'est-à-dire appliqués sur des cultures) par le patient lui-même. Chaque fois que possible, il a été tenu compte des autres sources d'informations sur les utilisations des produits par les patients notamment à partir des carnets de traitements. Il s'agit d'exposition directe du fait d'utilisation de pesticides. Il n'a cependant pas pu être pris en compte dans l'analyse les expositions indirectes, par exemple de co-activités pratiquées dans des zones agricoles à proximité d'autres zones où pourraient être appliqués des pesticides. De même, il n'a pas été possible de prendre en compte d'autres sources d'exposition comme l'alimentation.

Il était proposé aux patients de remplir un tableau Excel® (Microsoft Corporation, Impressa Systems, Santa Rosa, Californie, Etats-Unis d'Amérique) en y faisant figurer le nom commercial des produits ainsi que les quantités achetées en kilos, par année d'achat (ou d'utilisation). Une fois ce tableau complété, les patients le renvoyaient par courriel à la Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales du CHU de Poitiers.

Le tableau était ensuite trié : pour chaque nom commercial, il a été recherché la composition qualitative et quantitative en matière active. Plusieurs bases de données ont été utilisées à cette fin :

- e-phy (Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire, <http://www.e-phy.agriculture.gouv.fr>) qui est un « catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France »
- AGRITOX (ANSES, www.agritox.anses.fr) qui est une base de données créée en 1986 par l'INRA sur les propriétés physiques et chimiques, la toxicité, l'écotoxicité, le devenir dans l'environnement et les données réglementaires des substances actives phytopharmaceutiques
- Télétox – Base de données toxicologiques des produits phytosanitaires (Université PARIS V – René Descartes ; www.uvp5.univ-paris5.fr/TELETOX/TELMENU.asp) qui est une banque de données médicales sur la toxicité pour l'homme des produits phytosanitaires.

Chaque matière active de chaque produit commercial a ensuite été classée en fonction de l'utilisation. Il n'a été retenu que les trois principales utilisations : fongicide, herbicide et insecticide ; les autres n'étant quasiment pas retrouvés dans les documents fournis par les patients.

Les matières actives ont ensuite été classées par famille chimique selon la base de données SIRIS-Pesticides 2012 de l'INERIS qui est une base de données de substances actives.

Ensuite, la quantité en kilogramme de poids sec de chaque matière active a été calculée pour chaque année d'achat (et donc d'utilisation).

Ce calcul a été fait par matière active, par famille de produit et par classe de produit.

Les produits d'intérêt pour la maladie de Parkinson retrouvés dans la littérature ont été analysés séparément: Paraquat, organochlorés (dont le Lindane), dithiocarbamates (dont Manèbe et Mancozèbe), organophosphorés, aryloxyacide (dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa).

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

Les six patients de l'étude étaient des hommes et tous exploitants agricoles. La moyenne d'âge lors de la consultation était de 61 ans \pm 14,14 ans avec un minimum de 49 ans et un maximum de 84 ans. Aucun patient n'avait d'antécédent familial connu ou rapporté de maladie de Parkinson ou de maladies neurologiques.

L'âge des patients lors de l'apparition des premiers symptômes de la maladie a été très variable selon les patients, avec une moyenne d'âge de 56,17 ans \pm 15,24 ans avec un minimum de 47 ans et un maximum de 83 ans (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients de l'étude

	Age	Antécédents familiaux de MP	Age à l'apparition des symptômes	Né dans l'exploitation agricole ?
patient 1	49	Non	47	Oui
patient 2	52	Non	51	Oui
patient 3	59	Non	55	Non
patient 4	50	Non	39	Non
patient 5	72	Non	62	Non
patient 6	84	Non	83	Oui

1.1. Caractéristiques d'exposition

Le délai moyen entre le début d'exposition et l'apparition des premiers symptômes est de 29,17 ans \pm 9,06 ans avec un minimum de 18 ans et un maximum de 45 ans. Durant cette période, 5 des 6 patients n'avaient pas de cabine (avec climatisation et/ou air filtrée) sur leur tracteur et ne portait pas d'équipement de protection individuelle ni pendant les phases de préparation des bouillies ou les phases de nettoyage, ni pendant les phases d'utilisation ou d'incidents comme le débouchage d'une buse d'un pulvérisateur. Ces informations étaient manquantes pour le 6^e patient (Tableau 4).

Les surfaces agricoles des cultures sur lesquelles étaient appliqués les pesticides étaient des cultures céréalières appartenant à la filière des grandes cultures. Elles étaient en moyenne de $82,5 \pm 41,92$ ha avec un minimum de 40 ha et un maximum de 150 ha (au plan national, une exploitation en grandes cultures possède environ 70 à 80 ha). Le patient 3 avait en plus un zone viticole de 14 ha (2,75 % de la surface des cultures de notre étude), qu'il traitait également (Tableau 4).

Sur les 6 patients, tous étaient exploitants agricoles et effectuaient seuls les traitements des cultures. La moitié des patients était encore en activité au moment de la consultation.

Tableau 4 : Expositions aux produits phytosanitaires

	délais entre début d'exposition et apparition des symptômes (ans)	présence d'une cabine sur le tracteur	port d'EPI respiratoire	encore en activité professionnelle	Surface des cultures (en Ha)
patient 1	25	non	non	oui	40
patient 2	32	non	non	oui	115
patient 3	29	non	non	non	50 (+ 14 de vignes)
patient 4	18	non	non	oui	150
patient 5	26	NC	NC	non	70
patient 6	45	non	non	non	70

NC : non connu

1.2. Reconnaissance en maladie professionnelle

Sur les 6 patients, 4 ont été reconnus en maladie professionnelle pour leur maladie de Parkinson. Pour les deux autres patients, la maladie de Parkinson n'a pas été reconnue comme maladie professionnelle par refus du CRRMP (avant la création du tableau n°58). Pour ces deux patients, une nouvelle déclaration de maladie professionnelle au titre du tableau n°58 est en cours.

Tableau 5 : Reconnaissance en maladie professionnelle de la maladie de Parkinson

	reconnaissance en maladie professionnelle	Selon quelle procédure ?
patient 1	oui	Tableau 58
patient 2	non	CRRMP
patient 3	oui	CRRMP
patient 4	oui	CRRMP
patient 5	non	CRRMP
patient 6	oui	CRRMP

1.3. Caractéristiques cliniques des patients

Les six patients de l'étude étaient droitiers (Tableau 6).

Tableau 6 : caractéristiques de la maladie de Parkinson des patients de l'étude, lors de la consultation de pathologies professionnelles et environnementales

	Prédominance de la maladie de Parkinson	Triade clinique			Micrographie	Sd anxio dépressif	Hypotension orthostatique	Ralentissement idéo-moteur	Autres signes cliniques
		Akinésie	Hypertonie	Tremblement					
Patient 1	droite	x	x	x	x		x		Douleurs mb sup
Patient 2	gauche	x	x			x	x	x	Dystonie cervicale
Patient 3	gauche	x	x	x	x	x	x		amimie, baisse de la fluence verbale
Patient 4	gauche	x	x	x	x	x			dlr mb sup, sd dyséxecutif, troubles attentionnels, hallucinations avec tendance délirante
Patient 5	gauche	x	x	x		x	x	x	Dysarthrie
Patient 6	droite	x	x	x		x	x	x	Dysarthrie, perte de l'autonomie avec chutes à répétition

2. Résultats généraux

Les résultats sont tous exprimés en kilogramme (kg) de poids sec de matière active (m.a).

2.1. Répartition des pesticides par utilisation

La répartition des achats de pesticides était en moyenne de 38,89 % pour les fongicides; 56,51 % pour les herbicides et 4,59 % pour les insecticides (Figure 6).

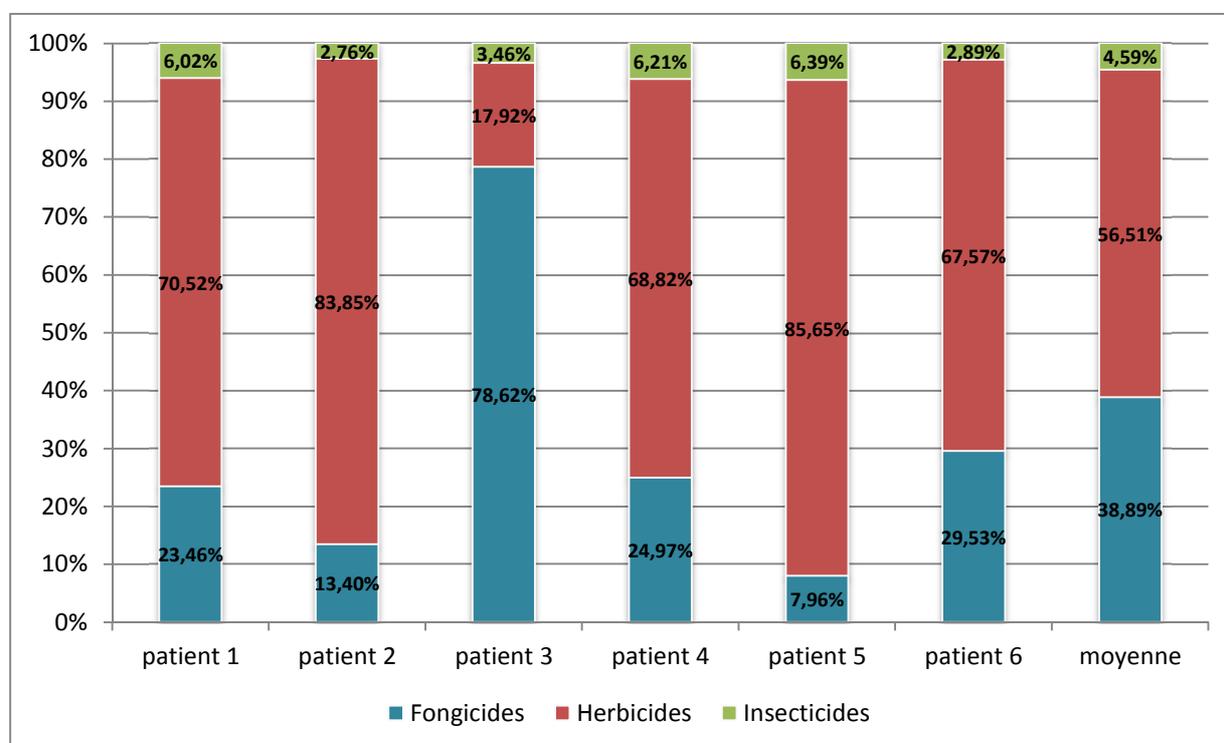


Figure 6 : répartition des matières actives achetées selon l'activité biologique

2.2. Répartition par famille chimique

Les matières actives ont été classées par famille chimique. En moyenne sur les six patients, la famille chimique la plus utilisée a été l'urée avec 31,44 kg de m.a par an et par patient. Viennent ensuite les aryloxyacides avec 13,49 kg de m.a par an puis les dithiocarbamates (12,03 kg par an) et les carbamates (10,23 kg par an) (Figure 7).

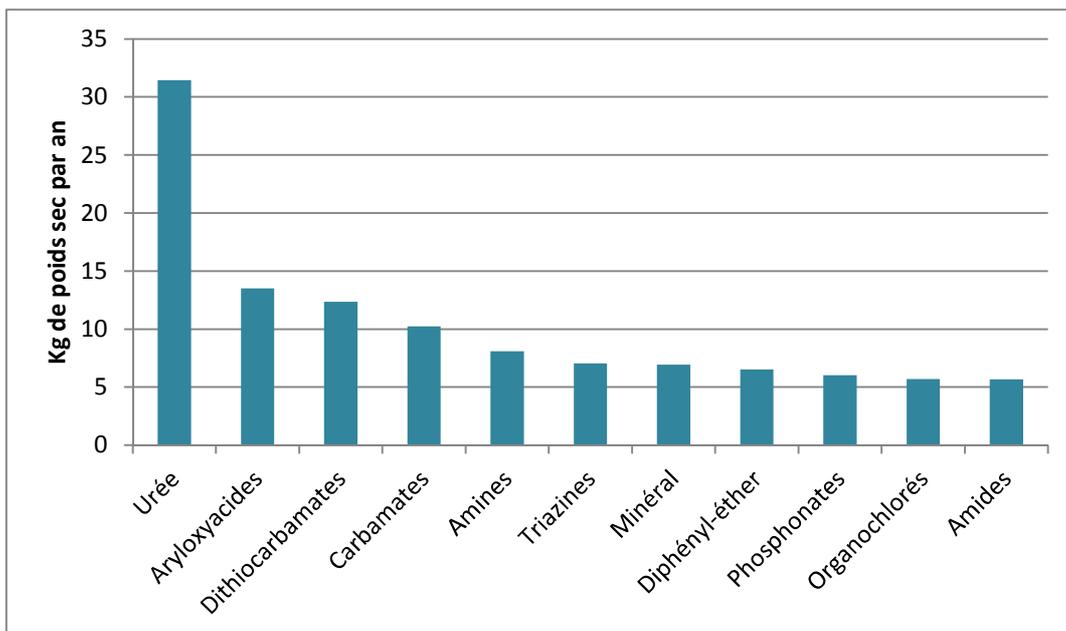


Figure 7 : Les familles chimiques les plus utilisées par les patients de l'étude en moyenne par an

2.3. Répartition des familles d'intérêt pour la maladie de Parkinson

Concernant les familles chimiques d'intérêt pour la maladie de Parkinson, en moyenne annuelle par patient, ce sont les aryloxyacides qui ont été le plus achetés avec en moyenne $13,51 \pm 12,46$ kg de m.a par an et par patient. Viennent ensuite les dithiocarbamates avec $12,36 \pm 13,62$ kg par an en moyenne. En 3^e position, les organochlorés avec en moyenne $5,69 \pm 4,57$ kg de m.a par an. Ensuite les organophosphorés avec en moyenne $2,62 \pm 2,52$ kg. Le Paraquat représente des quantités plus faibles avec $0,43 \pm 0,86$ kg par an en moyenne (Figure 8).

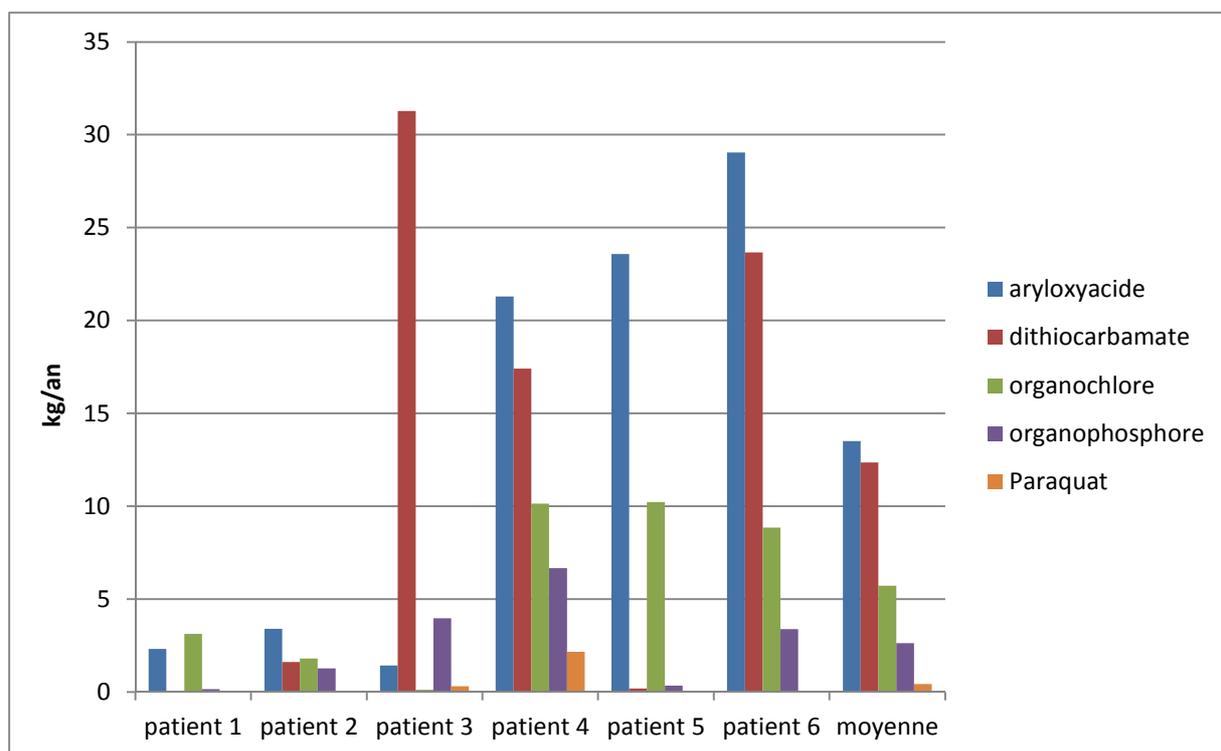


Figure 8 : quantité moyenne de familles chimiques d'intérêt pour la maladie de parkinson en kg/an

En considérant les molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson, en moyenne, le mancozèbe est la substance active la plus retrouvée avec $11,36 \pm 12,26$ kgde m.a par patient et par an. La 2^e molécule la plus retrouvée est le 2,4 D avec en moyenne $3,38 \pm 4,57$ kg de m.a par an et par patient. Puis le Lindane avec en moyenne $2,88 \pm 3,26$ kg de m.a par an et par patient (Tableau 7).

Tableau 7 : quantité moyenne annuelle de substances actives d'intérêt pour la maladie de Parkinson

Moyenne \pm SD (kg/an)	patient 1	patient 2	patient 3	patient 4	patient 5	patient 6	Moy.
Aryloxyacides	2,31 \pm 4,05	3,41 \pm 4,22	1,43 \pm 3,04	21,29 \pm 18,80	23,57 \pm 19,65	29,05 \pm 23,18	13,49 \pm 11,38
- 2,4 D	1,07 \pm 3,17	0,79 \pm 2,41	0,56 \pm 1,42	3,08 \pm 3,66	12,50 \pm 12,84	2,26 \pm 2,92	3,36 \pm 4,18
- 2,4 mcpa	0,57 \pm 1,12	1,23 \pm 1,85	0,21 \pm 0,80	0,00	3,16 \pm 3,20	9,08 \pm 12,42	1,54 \pm 3,45
Dithiocarbamates	0,00	1,61 \pm 7,19	31,29 \pm 32,74	17,41 \pm 30,01	0,19 \pm 0,86	23,67 \pm 24,92	12,03 \pm 4,57
- Manèbe	0,00	0,22 \pm 0,52	0,45 \pm 1,96	0,00	0,19 \pm 0,86	0,12 \pm 0,25	0,20 \pm 3,20
- Mancozèbe	0,00	1,39 \pm 7,22	25,83 \pm 30,12	17,41 \pm 30,01	0,00	23,55 \pm 21,69	10,56 \pm 2,50
Organochlorés	3,13 \pm 4,43	1,80 \pm 2,15	0,00	10,14 \pm 14,73	10,23 \pm 11,04	8,85 \pm 16,67	4,44 \pm 13,14
- Lindane	1,29 \pm 3,47	1,06 \pm 2,15	0,00	6,98 \pm 15,23	7,11 \pm 11,10	0,82 \pm 1,33	2,53 \pm 0,17
Organophosphorés	0,14 \pm 0,65	1,26 \pm 6,01	3,96 \pm 6,34	6,66 \pm 15,57	0,34 \pm 0,70	3,38 \pm 3,63	2,41 \pm 12,21
Paraquat	0,02 \pm 0,11	0,00	0,30 \pm 0,69	2,16 \pm 3,57	0,02 \pm 0,09	0,05 \pm 0,09	0,35 \pm 0,85

3. Patient 1

Les données recueillies pour le patient 1 concernaient les achats de pesticides effectués entre 1992 (soit 6 ans après le début de l'exposition) et 2012, soit des données sur une période de 21 ans. Pour une surface de culture de 70 ha, il y a eu 94 produits commerciaux achetés ce qui correspond à 151 matières actives (Figure 9).

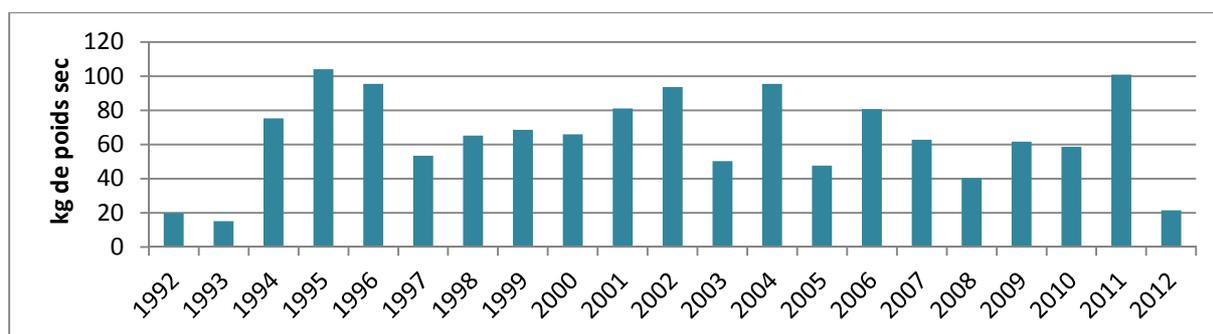


Figure 9 : Quantité totale de matières actives achetées par le patient 1

3.1. Pesticides classés par activité biologique

Sur les 151 matières actives achetées, 54 appartenaient aux groupes des fongicides, 80 à celui des herbicides et 17 à celui des insecticides.

Les fongicides représentaient 23,46 % du tonnage total des matières actives, contre respectivement 70,52 % pour les herbicides et 6,02 % pour les insecticides.

3.1.1. Fongicides

295,57 kg de fongicides ont été achetés entre 1992 et 2012 avec une moyenne de $14,07 \pm 10,95$ kg par an et un maximum de 31,88 kg en 2010 (Figure 10).

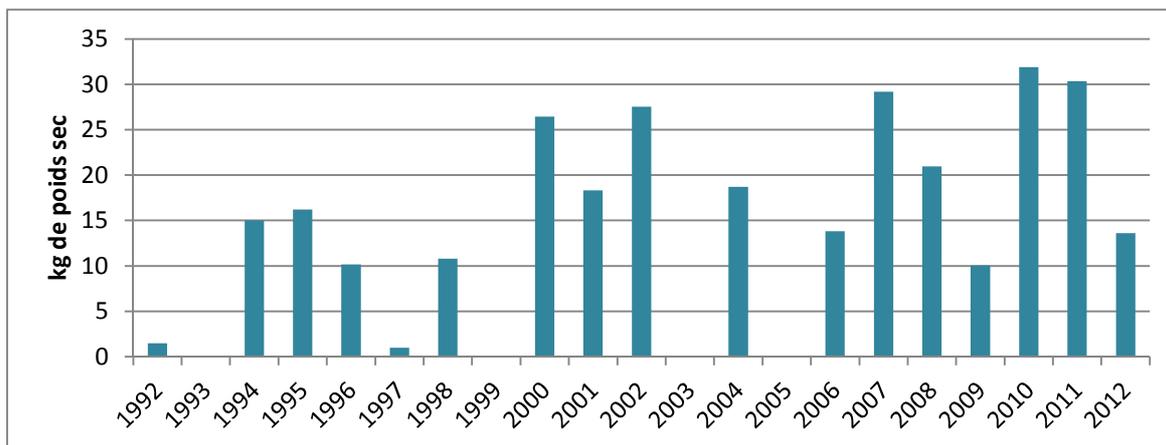


Figure 10 : Quantité de fongicides achetés par le patient 1

3.1.2. Herbicides

Entre 1992 et 2012, 888,54 kg d'herbicides ont été achetés soit une moyenne de $42,31 \pm 21,21$ kg par an avec un minimum de 0,04 kg en 2012 et un maximum de 71,10 kg en 1995 (Figure 11).

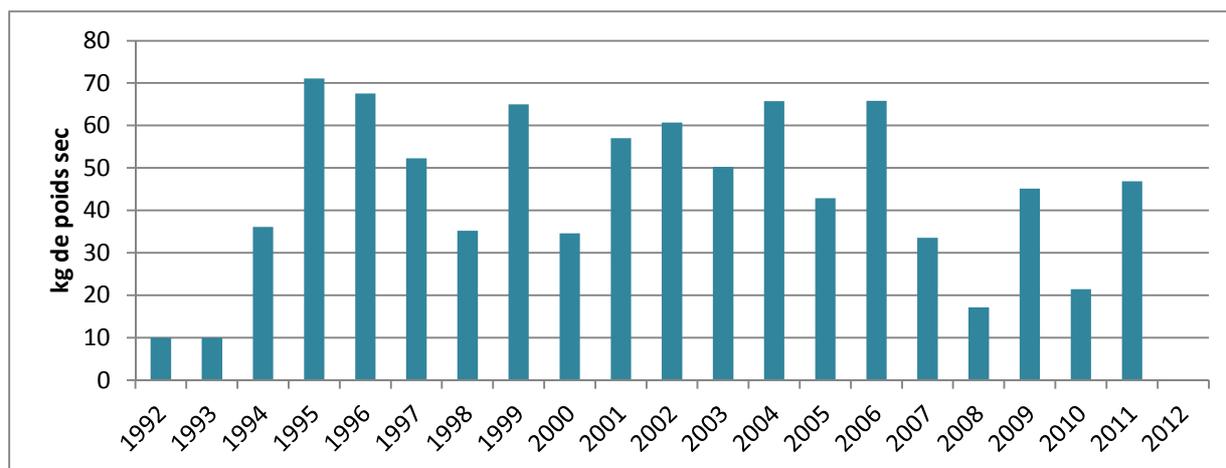


Figure 11 : Quantité d'herbicides achetés par le patient 1

3.1.3. Insecticides

Concernant les insecticides, 75,81 kg ont été achetés entre 1992 et 2012 soit une moyenne de $3,61 \pm 4,69$ kg par an avec un maximum de 18,29 kg en 2011 (Figure 12).

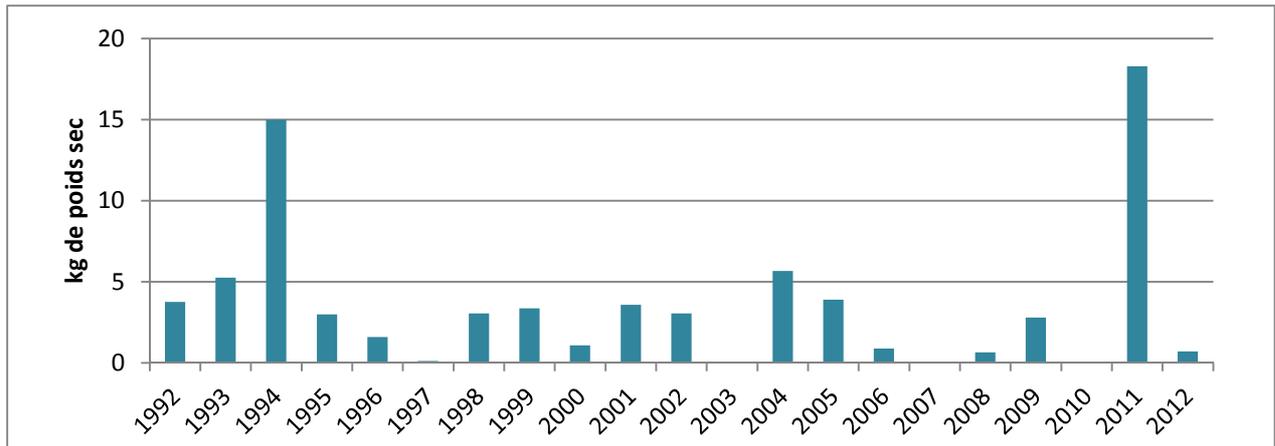


Figure 12 : Quantité d'insecticides achetés par le patient 1

3.2. Familles chimiques les plus achetées

Si les matières actives sont classées par famille chimique, les quantités les plus importantes retrouvées entre 1992 et 2012, le sont pour l'urée (409,88 kg), les amines (137,85 kg) et les triazolés (84,45 kg) (Tableau 8).

Tableau 8 : Quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 1 entre 1992 et 2012

Famille chimique	Quantités totales achetées (kg)	Moy \pm SD (kg/an)	Min (kg)	Max (kg)
Urée	409,88	19,52 \pm 16,05	0,00	44,30
Amine	137,85	6,56 \pm 6,78	0,00	12,14
Triazolé	84,45	4,02 \pm 3,65	0,00	12,46
Chloroacétamide	82,80	3,94 \pm 5,06	0,00	14,68
Triazine	75,38	3,59 \pm 5,01	0,00	18,50
Organochloré	65,75	3,13 \pm 4,43	0,00	15,00
Amide	60,21	2,87 \pm 3,82	0,00	15,00
Acide aminé	54,00	2,57 \pm 3,93	0,00	9,00
Aryloxyacide	48,48	2,31 \pm 4,05	0,00	18,40
Morpholine	29,25	1,39 \pm 2,00	0,00	5,25
Imidazolé	27,87	1,33 \pm 2,70	0,00	6,96
Strobilurine	27,29	1,30 \pm 1,86	0,00	6,63
Carbamate	26,40	1,26 \pm 1,89	0,00	8,00
Benzamide	25,63	1,22 \pm 3,27	0,00	6,05
Benzimidazolé	24,36	1,16 \pm 1,71	0,00	5,00
Nicotinoïde	23,19	1,10 \pm 3,58	0,00	3,50
Dicarboximide	20,75	0,99 \pm 1,68	0,00	4,38
Thiadiazinone	14,00	0,67 \pm 1,52	0,00	4,80
Benzonitrile	13,73	0,65 \pm 1,56	0,00	6,25
Thiophène	6,63	0,32 \pm 1,00	0,00	2,56
Quinoléine	5,00	0,24 \pm 0,56	0,00	2,00
Oxazolidine	3,99	0,19 \pm 0,32	0,00	1,00
Pyrazolé	3,96	0,19 \pm 0,49	0,00	1,60
Organophosphoré	3,00	0,14 \pm 0,65	0,00	3,00
Tricétone	2,68	0,13 \pm 0,36	0,00	1,50
Pyréthriñoïde	2,22	0,11 \pm 0,17	0,00	0,66
Benzophénone	1,50	0,07 \pm 0,33	0,00	1,50
Acide carboxylique	1,40	0,07 \pm 0,22	0,00	2,50
Acide picolinique	1,20	0,06 \pm 0,14	0,00	0,60
Sulfonylurée	0,80	0,04 \pm 0,07	0,00	0,20
Pinoxaden	0,75	0,04 \pm 0,16	0,00	0,35
Pyridine	0,60	0,03 \pm 0,07	0,00	0,30
Paraquat	0,50	0,02 \pm 0,11	0,00	0,50
Ammonium quaternaire	0,25	0,01 \pm 0,05	0,00	0,25
Pyrrolé	0,15	0,01 \pm 0,03	0,00	1,15

3.3. Molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson

Parmi les substances d'intérêt pour la maladie de Parkinson, la substance la plus utilisée est le Lindane avec 27 kg de matières actives, puis le 2,4 D (22,56 kg) et le 2,4 mcpa (12 kg).

3.3.1. Les aryloxyacides dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa

Concernant la famille des aryloxyacides, une quantité totale de 48,48 kg a été achetée entre 1992 et 2012 soit une moyenne de $2,31 \pm 4,05$ kg par an avec un maximum de 18,40 kg en 1994 (Figure 13).

Le 2,4 D, 2^e molécule d'intérêt achetée en termes de tonnage avec 22,56 kg soit 46,53 % des aryloxyacides. Sur ces 22,56 kg, 14,4 kg ont été achetés en 1994 (63,83 % du total) ; 2,4 kg en 1995, 1996 et 2000 et enfin 0,96 kg en 1997.

Le 2,4 mcpa, quant à lui représente 24,75 % des aryloxyacides avec 12 kg achetés. C'est la 3^e molécule d'intérêt pour la maladie de Parkinson achetée en termes de tonnage.

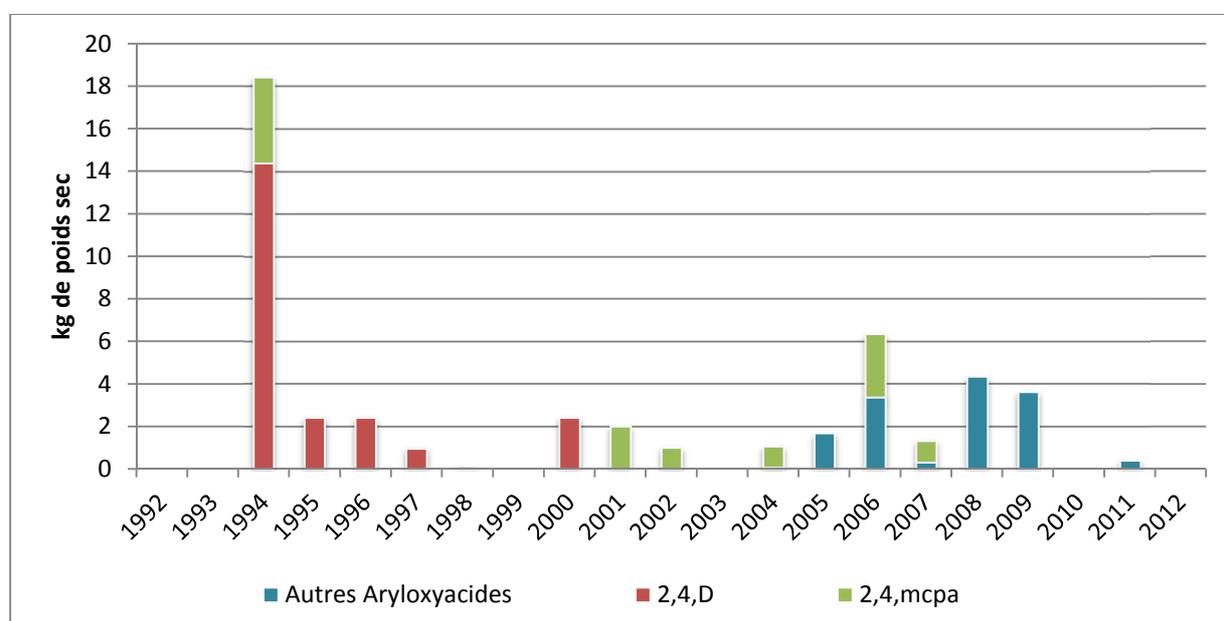


Figure 13 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 1.

3.3.2. Les organochlorés dont le Lindane

Concernant les organochlorés, seul du Lindane a été acheté entre 1992 et 1995 avec un poids total de 27 kg. Il n'y a pas eu d'achat d'organochlorés retrouvé entre 1996 et 2005. Puis entre 2006 et 2012, 38,75 kg d'organochlorés ont été achetés. Soit un total de 65,75 kg (Figure 14).

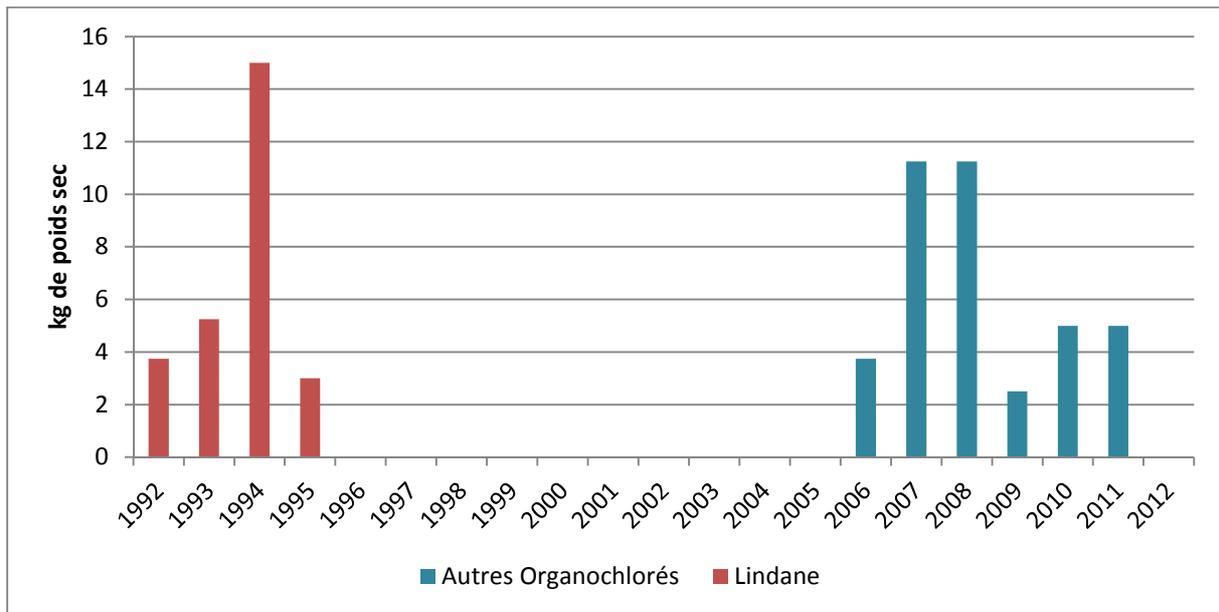


Figure 14 : Quantité d'organochlorés, dont le Lindane, achetés par le patient 1.

3.3.3. Les organophosphorés

3 kg d'organophosphorés ont été achetés en 2005.

3.3.4. Le Paraquat

0,5 kg de matières actives de Paraquat ont été achetées en 1997.

3.3.5. Les dithiocarbamates

Il n'a pas été retrouvé d'achat de dithiocarbamates.

4. Patient 2

Les données recueillies pour le patient 2 concernaient les achats de pesticides effectués entre 1982 (soit 6 ans après le début de l'exposition professionnelle) et 2008. Pour une surface de culture de 115 hectares, il y a eu 82 produits commerciaux achetés ce qui correspond à 121 matières actives (Figure 15).

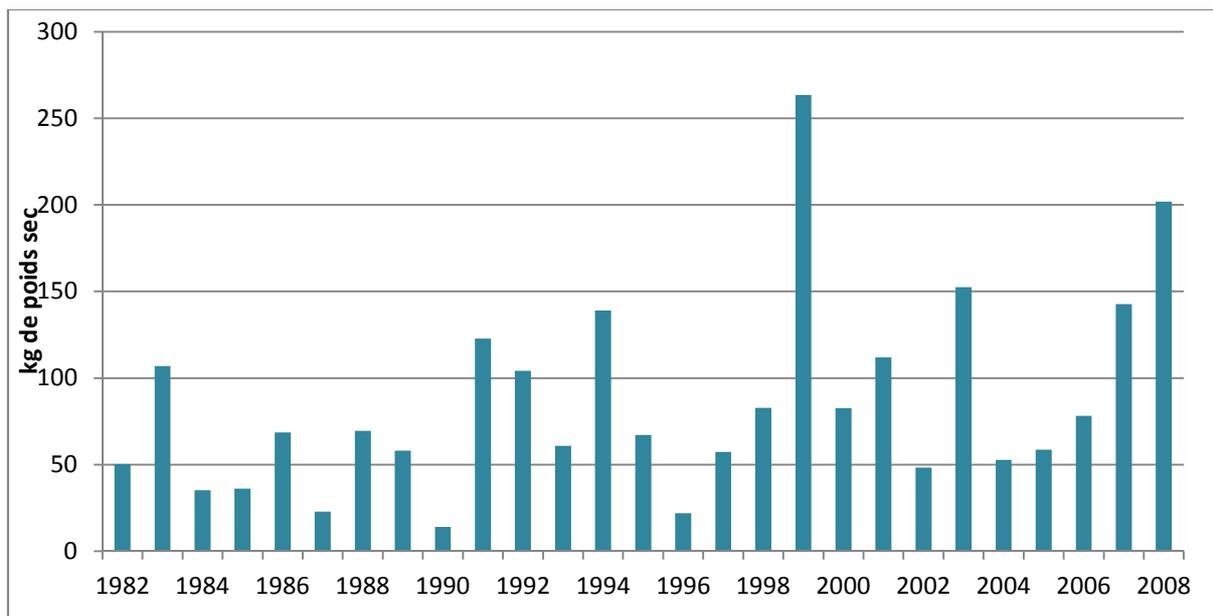


Figure 15 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1982 et 2008 par le patient 2.

4.1. Pesticides classés par activité biologique

Sur 121 matières actives achetées, 27 étaient les fongicides, 83 des herbicides, et 11 des insecticides.

Les fongicides représentaient 13,40 % du tonnage total, contre respectivement 83,85 % pour les herbicides et 2,76 % pour les insecticides.

4.1.1. Fongicides

309,53 kg de fongicides ont été achetés entre 1982 et 2008 avec une moyenne annuelle de $11,46 \pm 30,03$ kg et un maximum de 150 kg en 2008 (Figure 16).

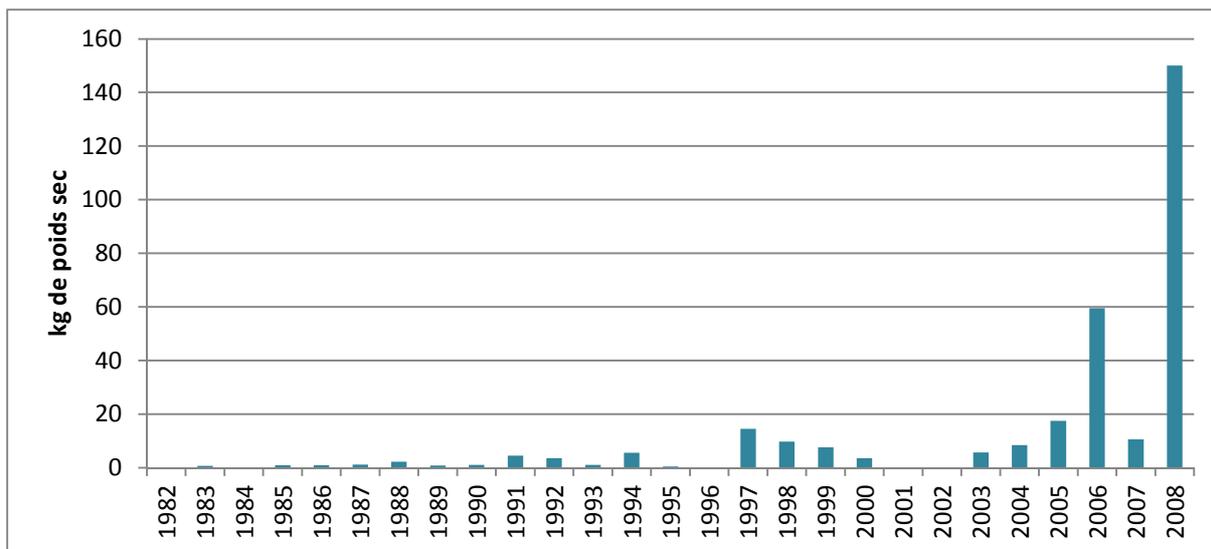


Figure 16 : Quantités de fongicides achetés par le patient 2.

4.1.2. Herbicides

1936,98 kg d'herbicides ont été achetés entre 1982 et 2008 soit une moyenne annuelle de $71,74 \pm 50,00$ kg avec un minimum de 18,6 kg en 2006 et un maximum de 144,45 kg en 2003 (Figure 17).

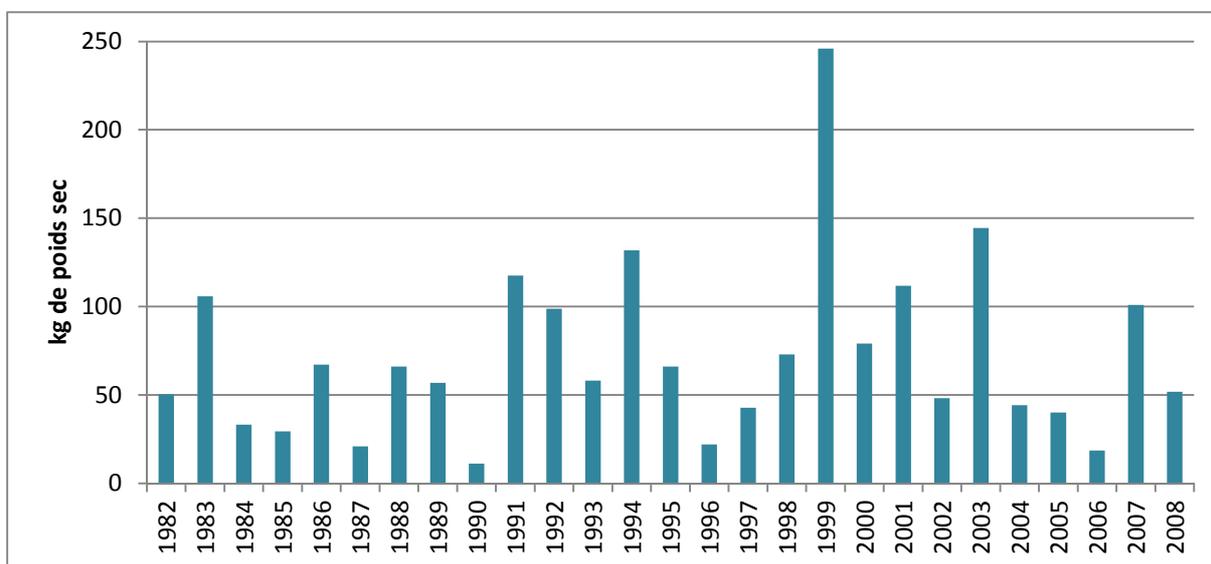


Figure 17 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 2.

Concernant les insecticides, 63,66 kg de matières actives ont été achetées soit une moyenne annuelle de $2,36 \pm 6,15$ kg, avec un maximum de 31,25 kg en 2008, soit 49 % de la totalité des insecticides achetés en 2008. (Figure 18).

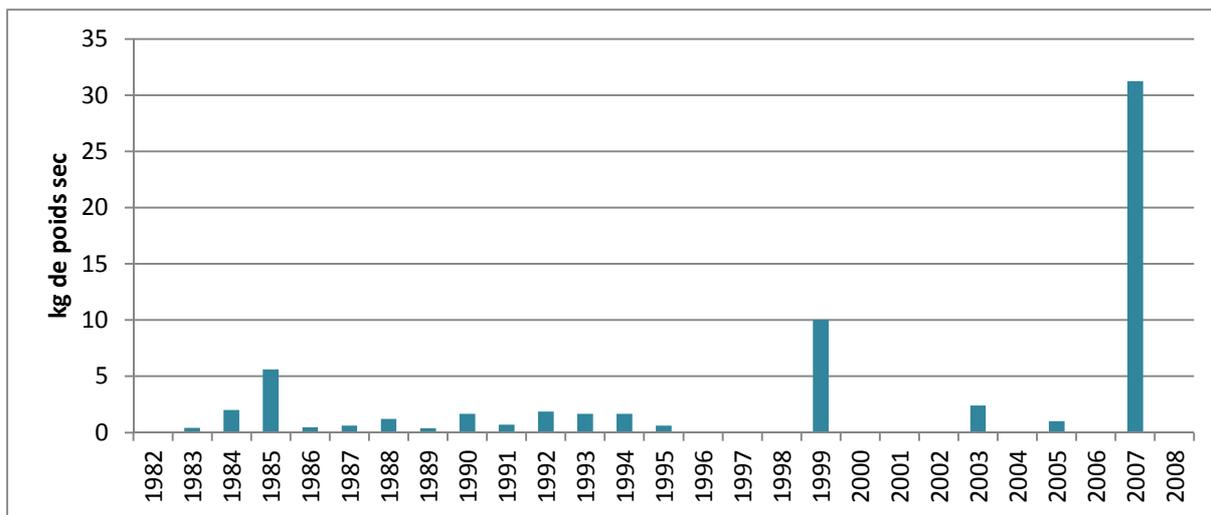


Figure 18 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 2.

4.2. Familles chimiques les plus achetées

Si les matières actives sont classées par famille chimique, les tonnages les plus importants retrouvés pour la période 1982-2008, le sont pour l'urée (715,16 kg), les amines (137,85 kg) et les diphenyl-éthers (373,50 kg) (Tableau 9).

Tableau 9 : Quantités totales de matières actives par famille chimique achetées par le patient 2

Famille chimique	Quantités totales achetées (kg)	Moy \pm SD (kg/an)	Min (kg)	Max (kg)
Urée	715,16	26,49 \pm 31,70	0,00	117,90
Amine	394,46	14,61 \pm 12,46	0,00	53,50
Diphényl-ether	373,50	13,83 \pm 21,15	0,00	93,00
Chloroacétamide	122,72	4,55 \pm 9,20	0,00	40,37
Aryloxyacide	91,96	3,41 \pm 4,22	0,00	12,00
Acide Aminé	90,00	3,33 \pm 6,07	0,00	26,00
imidazole	52,07	1,93 \pm 4,16	0,00	15,75
Organochloré	48,69	1,80 \pm 2,15	0,00	12,00
Dithiocarbamate	43,34	1,61 \pm 7,19	0,00	37,50
Triazine	40,55	1,50 \pm 3,31	0,00	10,00
Phosphonate	38,88	1,44 \pm 5,37	0,00	24,48
Organophosphoré	34,05	1,26 \pm 6,01	0,00	31,25
Amide	24,17	0,90 \pm 1,75	0,00	8,19
Carbamate	16,80	0,62 \pm 3,15	0,00	16,40
Quinoléine	16,30	0,60 \pm 1,24	0,00	6,00
Triazolé	14,33	0,53 \pm 0,93	0,00	3,13
Sulfonylurée	9,35	0,35 \pm 1,63	0,00	8,46
Strobilurine	7,40	0,27 \pm 0,73	0,00	3,13
Acide picolinique	6,37	0,24 \pm 0,93	0,00	4,75
Acide carboxylique	5,28	0,20 \pm 0,53	0,00	2,52
Oxadiazolé	4,94	0,18 \pm 0,52	0,00	2,28
Morpholine	3,00	0,11 \pm 0,45	0,00	2,25
Pyrazolé	2,40	0,09 \pm 0,46	0,00	2,40
Benzonitrile	1,80	0,07 \pm 0,35	0,00	1,80
Pyréthroïde	1,03	0,04 \pm 0,19	0,00	1,00
Tricétone	0,50	0,02 \pm 0,10	0,00	0,50
Pyridine	0,46	0,02 \pm 0,09	0,00	0,46
Oxazolé	0,38	0,01 \pm 0,07	0,00	0,375

4.3. Molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson

Le Mancozèbe est la première substance active retrouvée, en termes de tonnage avec 37,5 kg de poids sec de m.a. puis le 2,4 mcpa avec 33,16 kg puis le 2,4 D avec 21,4 kg.

4.3.1. Les aryloxyacides dont le 2,4 D

91,96 kg de matières actives appartenant à la famille chimique des aryloxyacides ont été achetées, avec un maximum de 12 kg en 1993, 1997, 2000 et 2003.

Parmi ces aryloxyacides, le 2,4 D est retrouvé pour un poids total de 21,4 kg (soit 23,27 % des aryloxyacides) avec un maximum de 12 kg en 1993 et aucun achat depuis 1994 (Figure 19).

Le 2,4 mcpa quant à lui représente 30,06 % des aryloxyacides avec 33,16 kg achetés entre 1984 et 2006.

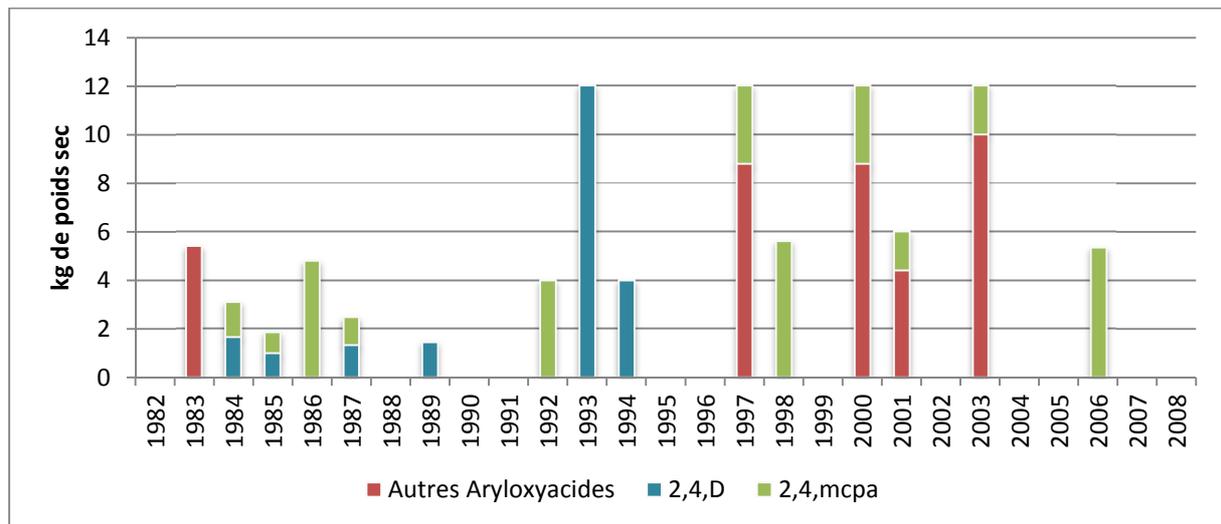


Figure 19: Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 2.

4.3.2. Les organochlorés et le Lindane

48,69 kg de matières actives appartenant à la famille des organochlorés ont été achetées entre 1982 et 1999 avec un maximum de 12 kg en 1997 et aucun achat après 1999.

Parmi les 48,69 kg d'organochlorés, il y avait 28,69 kg de Lindane (58,92 % des organochlorés). Le tonnage maximal de Lindane est retrouvé en 1999 avec 10 kg (Figure 20).

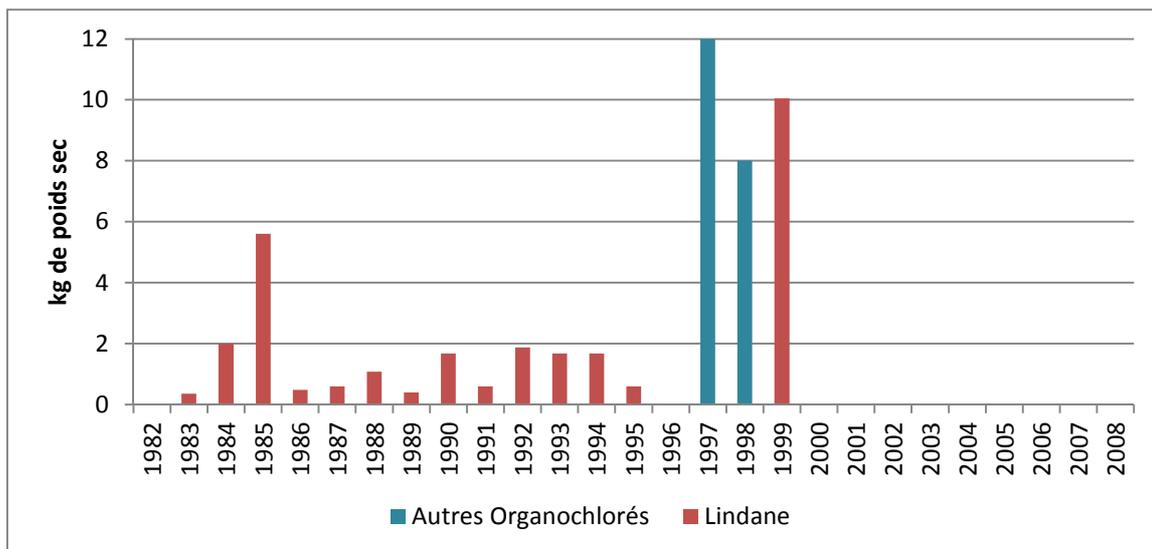


Figure 20 : Quantité d'organochlorés, dont le Lindane, achetés par le patient 2.

4.3.3. Les organophosphorés

Concernant la famille des organophosphorés, 34,05 kg de matières actives ont été achetées entre 1982 et 2008 dont 31,25 kg en 2007 (soit 91,78% des achats totaux) et 2,5 kg en 1994 (7,34%). Les autres années, les achats d'organophosphorés étaient inférieurs à 0,125 kg/an.

4.3.4. Paraquat

Il n'a pas été retrouvé d'achat de Paraquat par le patient 2.

4.3.5. Les dithiocarbamates

Concernant les dithiocarbamates, 43,34 kg de m.a ont été achetées dont 37,5 kg de Mancozèbe en 2006 et 5,84 kg de Manèbe entre 1983 et 1989.

5. Patient 3

Les données recueillies pour le patient 3 concernaient les achats de pesticides effectués entre 1975 et 2005, soit la durée totale d'exposition professionnelle aux pesticides. Pour une surface de cultures de 50 hectares plus 14 hectares de vignes, il y a eu 149 produits commerciaux achetés, ce qui correspond à 228 matières actives et un poids total de matières actives de 6071,52 kg (Figure 21).

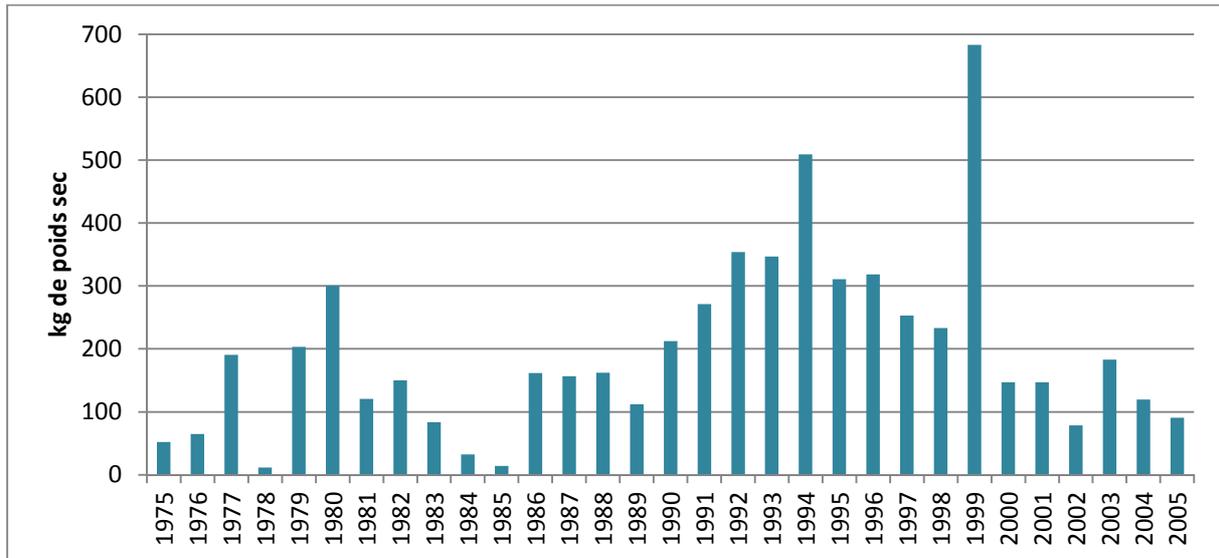


Figure 21 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1975 et 2005 par le patient 3.

5.1. Pesticides classés par activité biologique

Sur les 228 matières actives, 117 appartenaient au groupe des fongicides, 81 à celui des herbicides et 30 à celui des insecticides.

Les fongicides représentaient 78,62 % du tonnage total des m.a contre respectivement 17,91 % pour les herbicides et 3,46 % pour les insecticides.

5.1.1. Fongicides

Les 117 matières actives appartenant au groupe des fongicides représentaient 4773,5 kg sur la période 1975-2005 avec une moyenne annuelle de $154 \pm 138,02$ kg avec un minimum de 0 kg en 1984 et un maximum de 682,8 kg en 1999 (Figure 22).

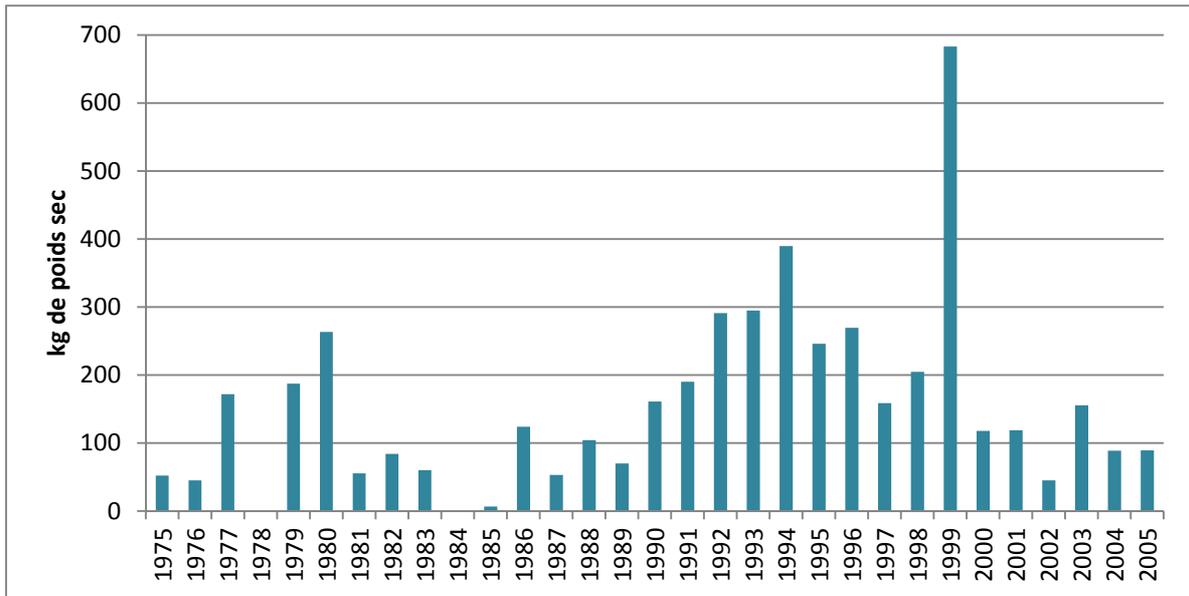


Figure 22: Quantités de fongicides achetés par le patient 2.

5.1.2. Herbicides

Entre 1975 et 2005, 1087,7 kg d'herbicides ont été achetés soit une moyenne annuelle de $35,1 \pm 29,47$ kg avec un minimum de 0 kg en 1975 et un maximum de 119,2 kg en 1994 (Figure 23).

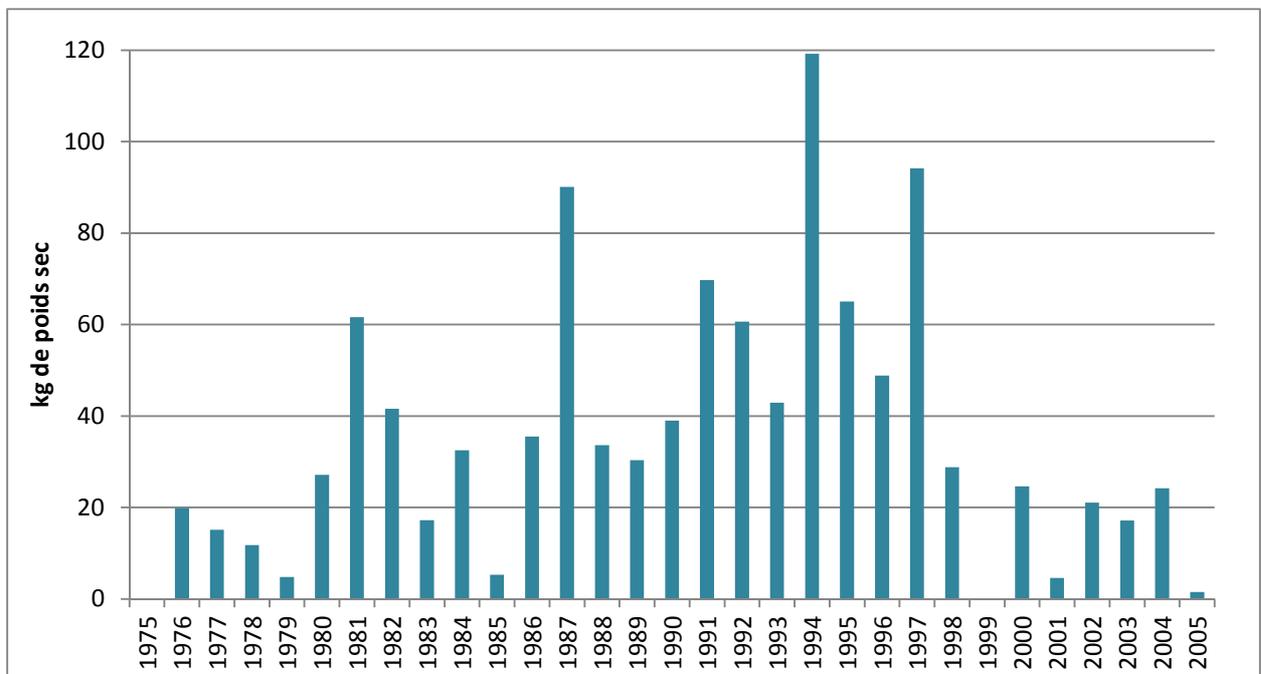


Figure 23 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 3.

5.1.3. Insecticides

Concernant les insecticides, 210,30 kg ont été achetés entre 1975 et 2005 soit une moyenne annuelle de $6,8 \pm 7,55$ kg avec un maximum de 24,7 kg en 1988 (Figure 24).

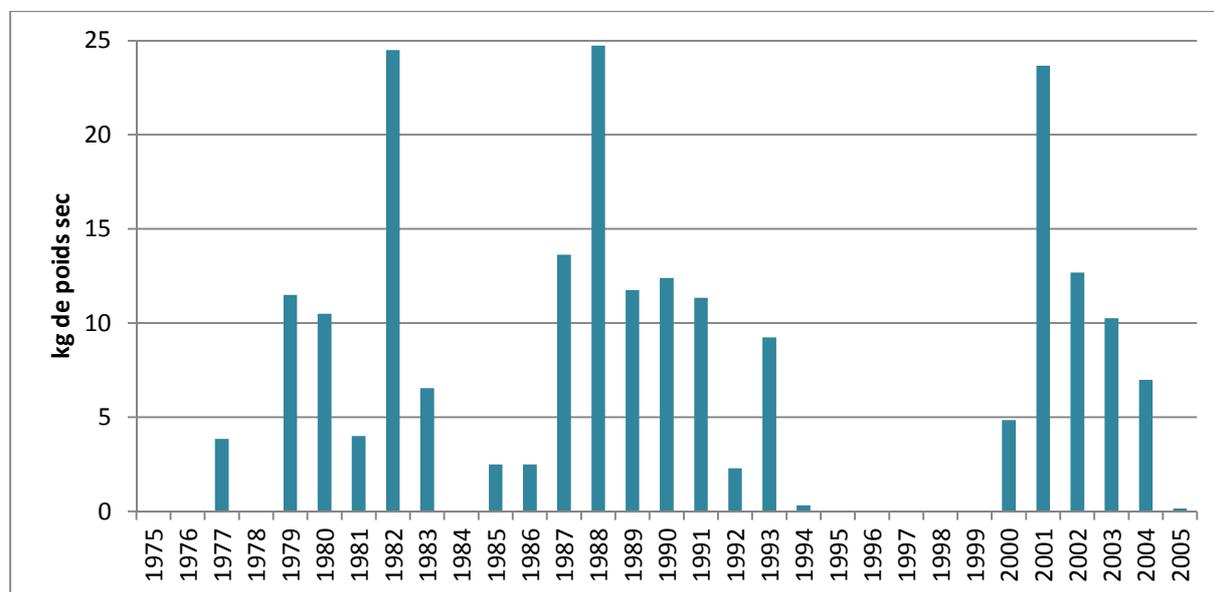


Figure 24 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 3.

5.2. Familles chimiques les plus utilisées

Les familles chimiques les plus utilisées sont les minéraux (1281,28 kg), les phosphonates (1076,40 kg) et les dithiocarbamates (969,69 kg) (Tableau 10).

Tableau 10 : Quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 3

Famille chimique	Quantités totales achetées (kg)	Moy \pm SD (kg/an)	Min (kg)	Max (kg)
Mineral	1281,28	41,33 \pm 87,29	0,00	198,00
Phosphonate	1076,40	34,72 \pm 44,04	0,00	129,00
Dithiocarbamate	969,69	31,29 \pm 32,74	0,00	127,50
Phtalimide	907,54	29,28 \pm 29,19	0,00	120,80
Sulfamide	260,00	8,39 \pm 20,22	0,00	70,00
Acide Animé	223,97	7,22 \pm 8,48	0,00	23,08
Carbamate	209,32	6,75 \pm 15,14	0,00	11,00
Triazine	206,08	6,65 \pm 6,88	0,00	22,16
Triazole	138,05	4,45 \pm 4,73	0,00	19,05
Organophosphore	122,72	3,96 \pm 6,34	0,00	23,67
Amine	92,09	2,97 \pm 7,91	0,00	40,80
Amide	88,49	2,85 \pm 4,56	0,00	10,57
Uree	88,03	2,84 \pm 4,46	0,00	14,25
Dicarboximide	56,00	1,81 \pm 3,05	0,00	7,50
Aryloxyacide	44,35	1,43 \pm 3,04	0,00	11,54
Chloroacetamine	42,24	1,36 \pm 3,24	0,00	9,60
Phenylamide	33,15	1,07 \pm 2,19	0,00	7,20
Phénol	32,15	1,04 \pm 2,00	0,00	8,75
Sulfone	24,15	0,78 \pm 2,23	0,00	10,00
diphenyl ether	21,60	0,70 \pm 3,04	0,00	16,20
Pyridine	16,70	0,54 \pm 1,71	0,00	8,00
Arsenic	13,59	0,44 \pm 1,57	0,00	7,55
Acide carboxylique	13,46	0,43 \pm 0,99	0,00	3,62
Paraquat	9,40	0,30 \pm 0,69	0,00	3,50
Strobilurine	6,80	0,22 \pm 0,60	0,00	2,24
Pyrethrine	6,20	0,20 \pm 0,40	0,00	1,45
Tetrazine	6,00	0,19 \pm 0,63	0,00	2,40
Quinoleine	5,75	0,19 \pm 0,50	0,00	1,75
Pyridazinone	4,80	0,15 \pm 0,86	0,00	4,80
Ammonium quaternaire	4,70	0,15 \pm 0,34	0,00	1,75
Cyanoacetamide oxine	4,32	0,14 \pm 0,54	0,00	2,88
Oxadiazole	3,81	0,12 \pm 0,68	0,00	3,81
Organochloré	3,75	0,12 \pm 0,50	0,00	2,50
Sulfonyluree	3,75	0,12 \pm 0,48	0,00	2,25
Imidazolinone	3,12	0,10 \pm 0,56	0,00	3,12
Acide picolinique	2,10	0,07 \pm 0,23	0,00	1,04
Pyrrolidone	1,25	0,04 \pm 0,22	0,00	1,25
Benzonitrile	1,24	0,04 \pm 0,22	0,00	1,24
Uracile	0,29	0,01 \pm 0,05	0,00	0,29

5.3. Molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson

Parmi les molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson, la plus retrouvée est le Mancozèbe avec 800,86 kg de m.a puis le 2,4 D avec 17,25 kg de m.a.

5.3.1. Les aryloxyacides dont le 2,4 D

Concernant les aryloxyacides, 44,35 kg de matières actives ont été achetées entre 1976 et 1997 avec un maximum de 11,54 kg en 1997.

Parmi les aryloxyacides, le 2,4 D représente 38,90 % avec 17,25 kg de matières actives achetées, dont un maximum de 10,00 kg en 1996 (Figure 25).

Le 2,4 mcpa représente quant à lui 14,96 % des aryloxyacides avec 6,36 kg achetés entre 1976 et 1997 ; dont 3,5 kg en 1997, 2,85 kg en 1976 et 0,29 kg en 1994.

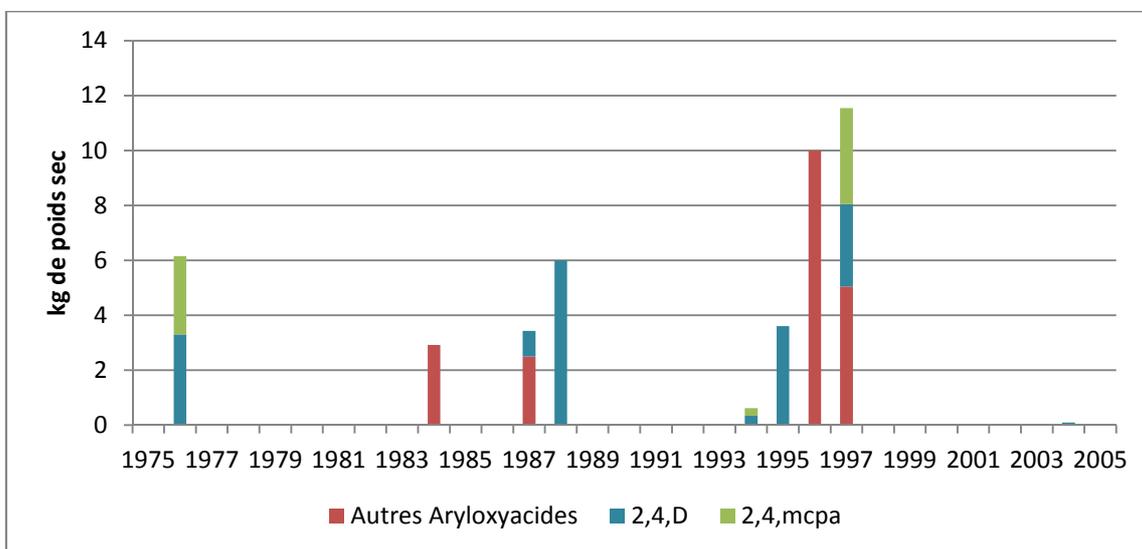


Figure 25 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 3.

5.3.2. Les organochlorés

Il n'a pas été retrouvé d'achat d'organochlorés.

5.3.3. Les organophosphorés

Concernant les organophosphorés, 122,72 kg ont été achetés soit une moyenne annuelle de $4,38 \pm 6,54$ kg entre 1977 et 2004 avec un maximum de 23,67 kg en 2001 (Figure 26).

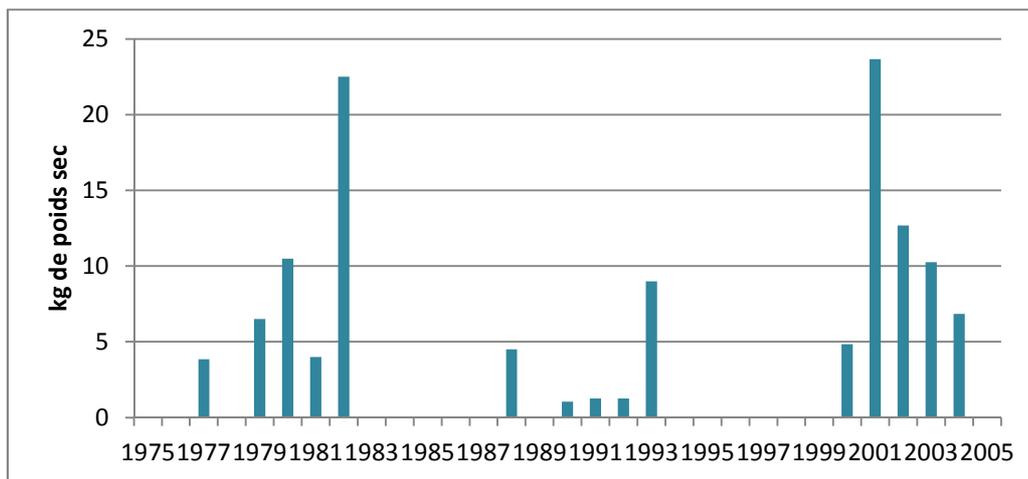


Figure 26 : Quantité d'organophosphorés achetés par le patient 3.

5.3.4. Le Paraquat

9,4 kg de matières actives de Paraquat ont été achetées entre 1976 et 2005, avec un maximum en 1985 avec 3,5 kg de matières actives (Figure 27).

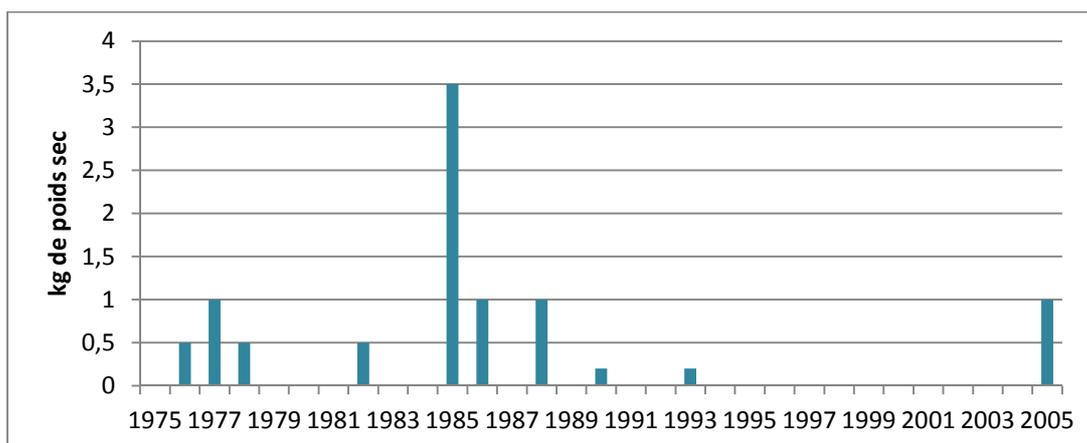


Figure 27 : Quantité de Paraquat achetés par le patient 3.

5.3.5. Les dithiocarbamates

Concernant les dithiocarbamates, 969,32 kg de m.a ont été achetées soit une moyenne annuelle de $31,29 \pm 32,74$ kg avec un maximum de 128 kg en 1992. Parmi les dithiocarbamates, 800,86 kg de Mancozèbe et 13,9 kg de Manèbe (Figure 28).

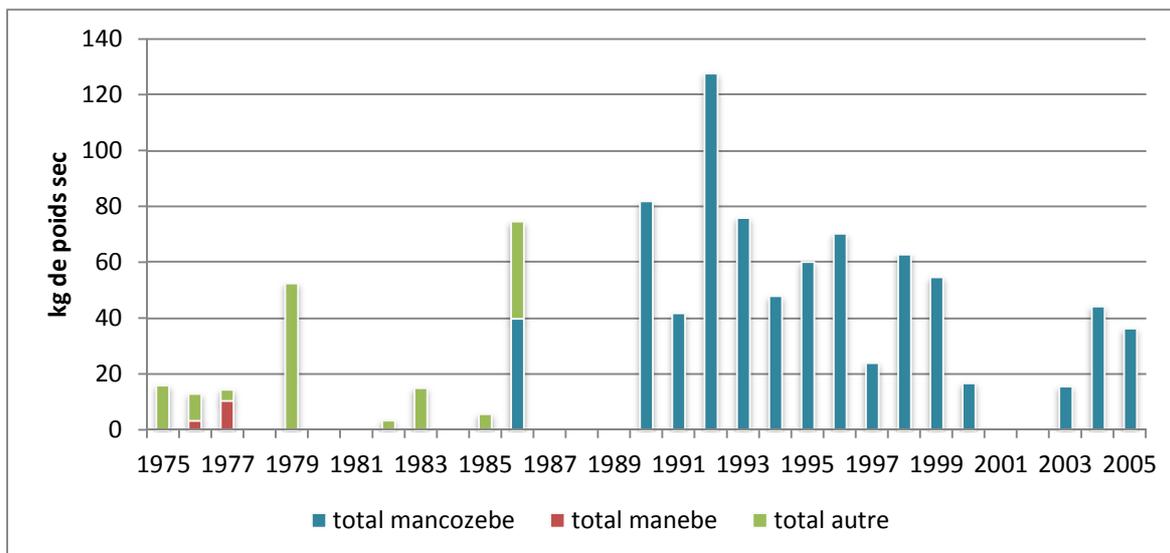


Figure 28 : Quantité de dithiocarbamates, dont Mancozèbe et Manèbe, achetés par le patient 3.

6. Patient 4

Les données recueillies pour le patient 4 concernaient les achats de pesticides effectués entre 1983 et 1997. Pour une surface de culture de 150 ha, il y a eu 78 produits commerciaux achetés ce qui correspond à 116 matières actives (Figure 29).

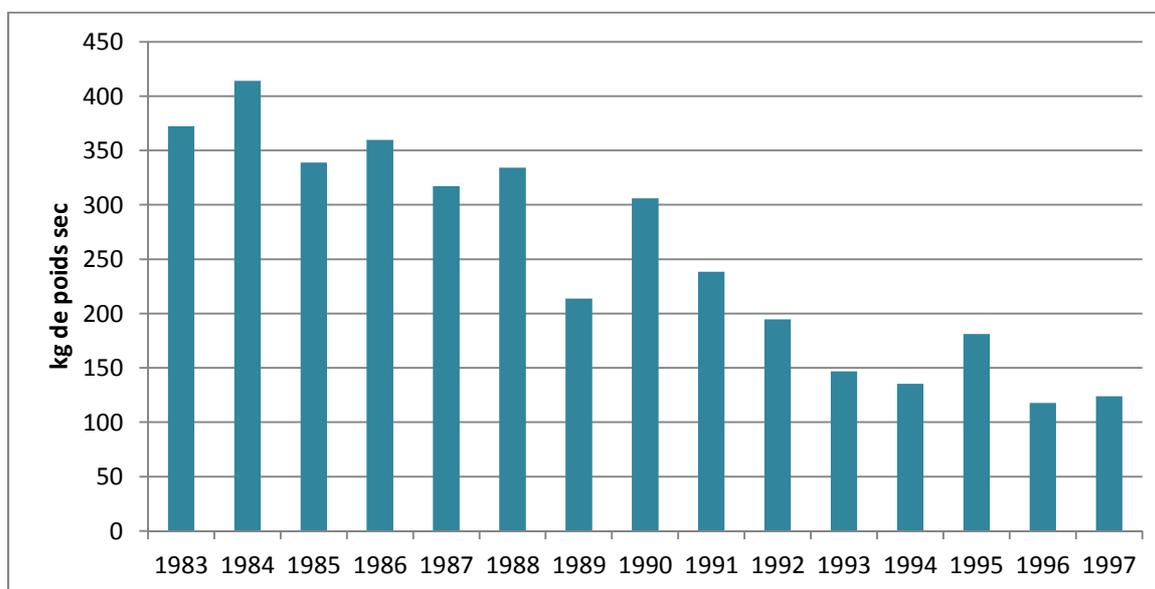


Figure 29 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1975 et 2005 par le patient 4.

6.1. Pesticides classés par activité biologique

6.1.1. Fongicides

947,3 kg de fongicides ont été achetés entre 1983 et 1997 avec une moyenne de $63,16 \pm 42,79$ kg par an, un minimum de 5,00 kg en 1992 et un maximum de 128 kg en 1986 (Figure 30).

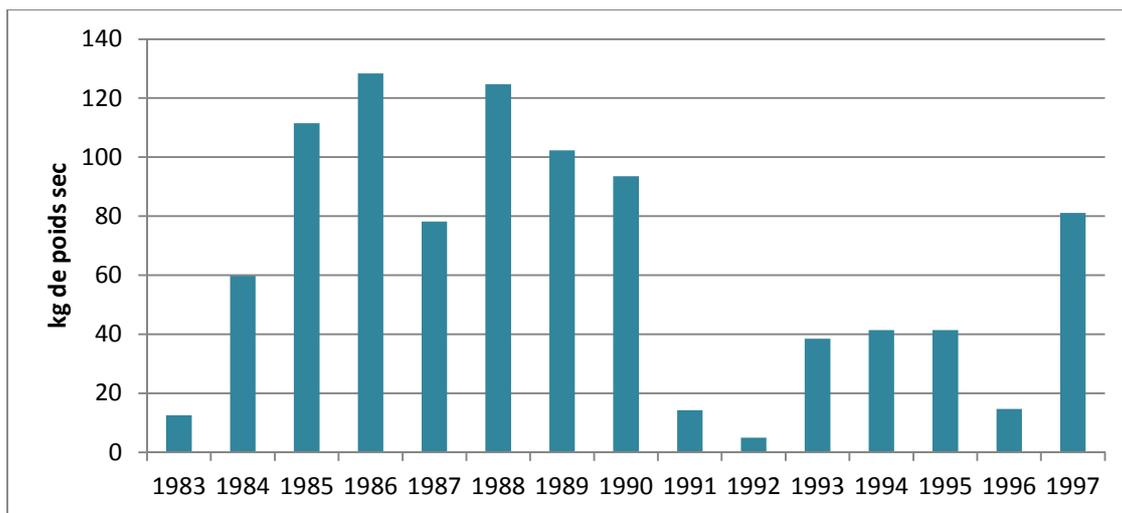


Figure 30 : Quantités de fongicides achetés par le patient 4.

6.1.2. Herbicides

Entre 1983 et 1997, 2611 kg d'herbicides ont été achetés soit une moyenne de $174 \pm 93,60$ kg par an avec un minimum de 40,1 kg en 1997 et un maximum de 360 kg en 1983 (Figure 31).

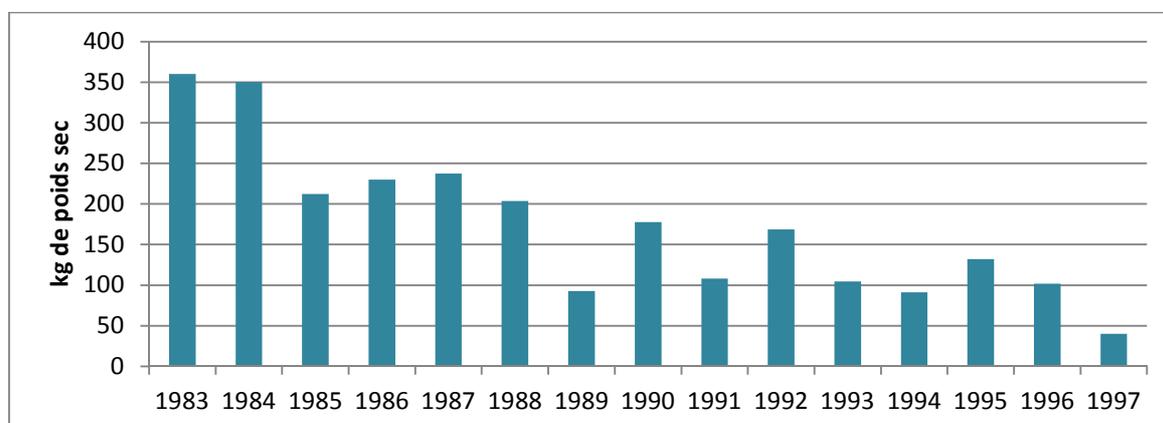


Figure 31 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 4.

6.1.3. Insecticides

Concernant les insecticides, 235,60 kg ont été achetés entre 1983 et 1997 soit une moyenne annuelle de $15,71 \pm 29,33$ kg, avec un minimum de 0 kg en 1983 et un maximum de 116 kg (soit 49,24 % du total des insecticides achetés) en 1991 (Figure 32).

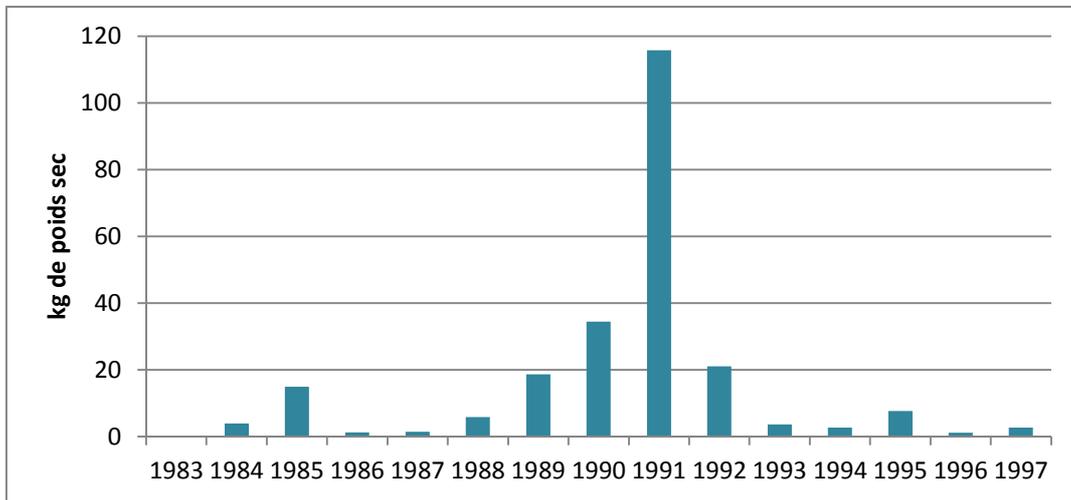


Figure 32 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 4.

6.2. Famille chimiques les plus utilisées

Si les matières actives sont classées par famille chimique, les quantités les plus importantes retrouvées, le sont pour l'urée (1052,74 kg), les carbamates (400,44 kg), les aryloxyacides (319,36 kg) et les dithiocarbamates (261,17 kg) (Tableau 11).

Tableau 11 : Quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 4

Famille chimique	Quantités totales achetées (en kg)	Moy \pm SD (kg/an)	Min (kg)	Max (kg)
Urée	1052,74	70,18 \pm 40,79	3,00	133,07
Aryloxyacide	319,36	21,29 \pm 18,80	0,60	60,50
Dithiocarbamate	261,17	17,41 \pm 30,01	0,00	77,35
Chloroacétamide	215,10	14,34 \pm 16,60	0,00	50,60
Imidazolé	206,70	13,78 \pm 11,75	0,00	32,00
Triazine	199,45	13,30 \pm 12,20	0,00	40,00
Sulfonylurée	190,80	12,72 \pm 23,37	0,00	51,60
Triazolé	180,70	12,05 \pm 8,23	2,50	32,40
Organochloré	152,17	10,14 \pm 14,73	0,00	54,10
Carbamate	139,27	9,28 \pm 9,69	0,00	29,50
Phénol	108,50	7,23 \pm 15,20	0,00	50,70
Organophosphoré	99,93	6,66 \pm 15,57	0,00	60,40
Amide	99,25	6,62 \pm 13,39	0,00	48,00
Dicarboximide	91,25	6,08 \pm 13,51	0,00	43,00
Amine	69,60	4,64 \pm 7,43	0,00	20,40
Diphényl-ether	59,44	3,96 \pm 5,44	0,00	18,61
Acide aminé	54,00	3,60 \pm 3,40	0,00	7,20
Pyrrolidone	41,25	2,75 \pm 3,45	0,00	8,75
Pyridazine	39,60	2,64 \pm 4,27	0,00	13,50
Morpholine	33,75	2,25 \pm 4,68	0,00	15,00
Paraquat	32,40	2,16 \pm 3,57	0,00	13,00
Thiadiazinone	30,67	2,04 \pm 4,29	0,00	15,02
Pyréthri-noïde	15,54	1,04 \pm 0,72	0,00	2,05
Benzonitrile	10,94	0,73 \pm 2,01	0,00	7,78
Cyclohexanedione	5,84	0,39 \pm 1,08	0,00	3,84
Oxazolidine	1,60	0,11 \pm 0,41	0,00	1,60
Acide picolinique	0,50	0,03 \pm 0,13	0,00	0,50

6.3. Molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson

Le Mancozèbe est la molécule d'intérêt la plus retrouvée avec 261,17 kg de m.a retrouvés, puis le Lindane avec 104,67 kg de m.a.

6.3.1. Les aryloxyacides dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa

Concernant la famille des aryloxyacides, une quantité totale de 319,36 kg a été achetée entre 1983 et 1997 soit une moyenne annuelle de 21,29 \pm 18,80 kg, un minimum de 0,60 kg en 1989 et un maximum de 60,5 kg en 1984.

Parmi les aryloxyacides, le 2,4 D représente 46,25 kg soit 14,48 % des aryloxyacides. Le 2,4 mcpa représente quant à lui 4 kg (achetés en 1986) soit 1,25 % des aryloxyacides (Figure 33).

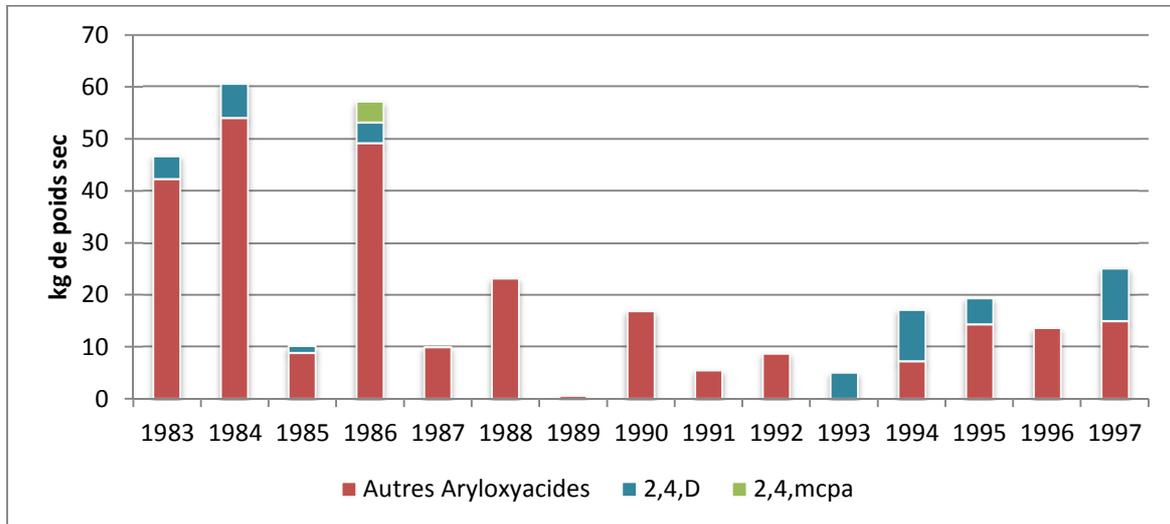


Figure 33 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa achetés par le patient 4.

6.3.2. Les organochlorés dont le Lindane

Concernant les organochlorés, 152,17 kg ont été achetés entre 1983 et 1997. Seul du Lindane a été acheté entre 1989 et 1992 avec un poids total de 104,67 kg soit 68,79 % des organochlorés (Figure 34).

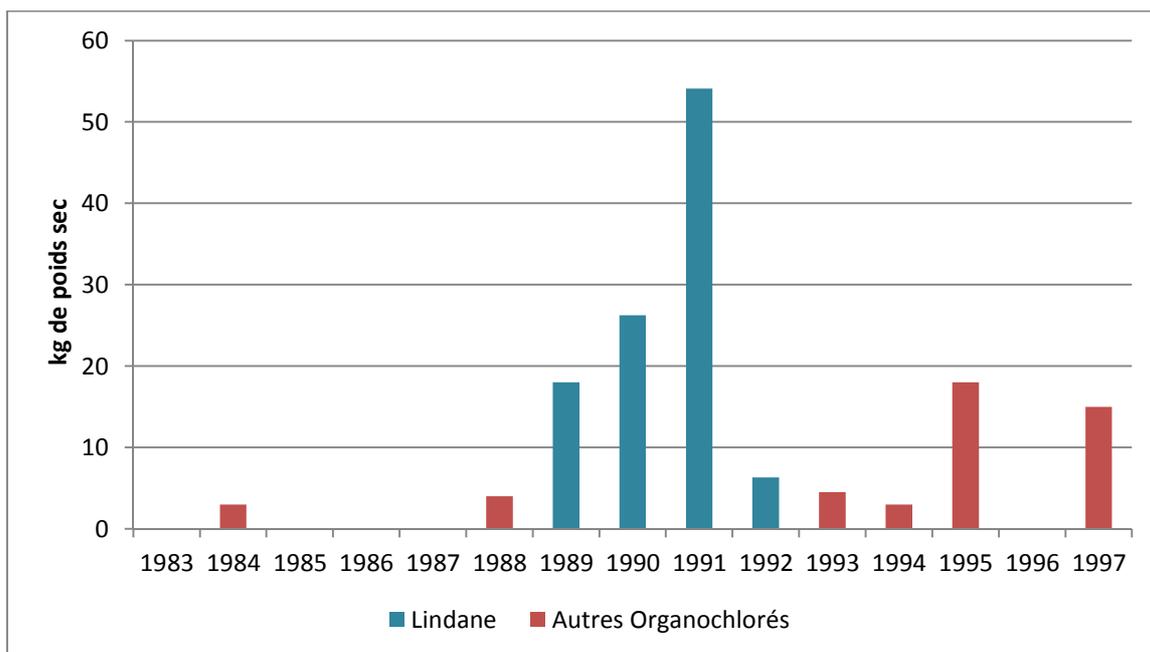


Figure 34 : Quantité d'organochlorés achetés par le patient 4.

6.3.3. Les organophosphorés

99,94 kg d'organophosphorés ont été achetés entre 1983 et 1997, soit une moyenne annuelle de 6,66 kg \pm 15,57 kg ; avec un pic d'achat de 60,40 kg en 1991 (soit 60,44 % des organophosphorés) (Figure 35).

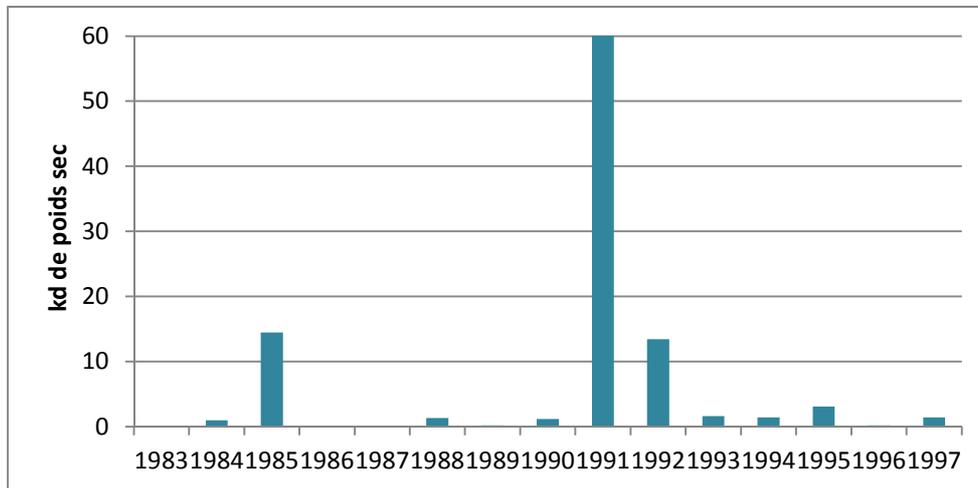


Figure 35 : Quantité d'organophosphorés achetés par le patient 4

6.3.4. Le Paraquat

32,4 kg de Paraquat ont été achetés par le patient 4, dont 13 kg en 1983 (soit 40,12 % du total) et 7 kg (soit 21,60 %) en 1992 (Figure 36).

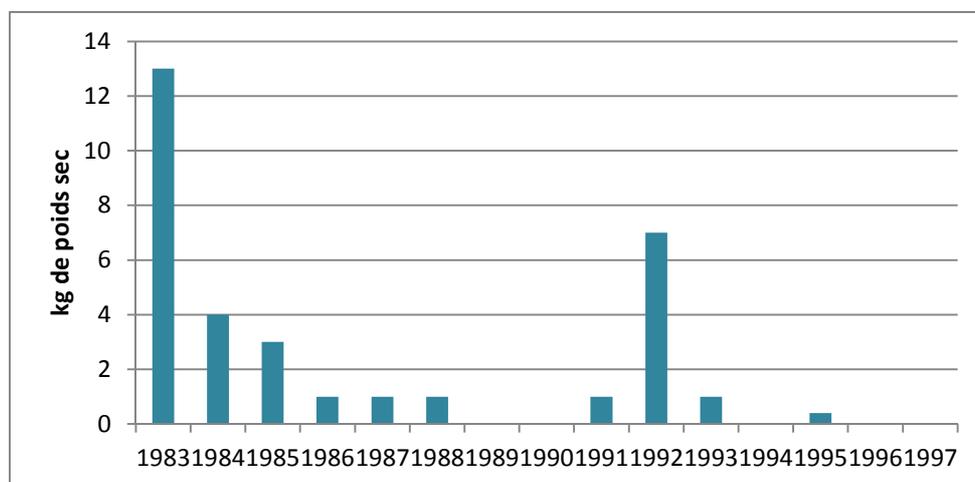


Figure 36 : Quantité de Paraquat achetés par le patient 4.

6.3.5. Les dithiocarbamates

Seul le Mancozèbe a été retrouvé, 261,17 kg de m.a acheté entre 1985 et 1990 par le patient 4.

7. Patient 5

Les données recueillies pour le patient 5 concernaient les achats de pesticides effectués entre 1975 et 1994. Pour une surface de culture de 70 ha, il y a eu 133 produits commerciaux achetés ce qui correspond à 183 matières actives (Figure 37).

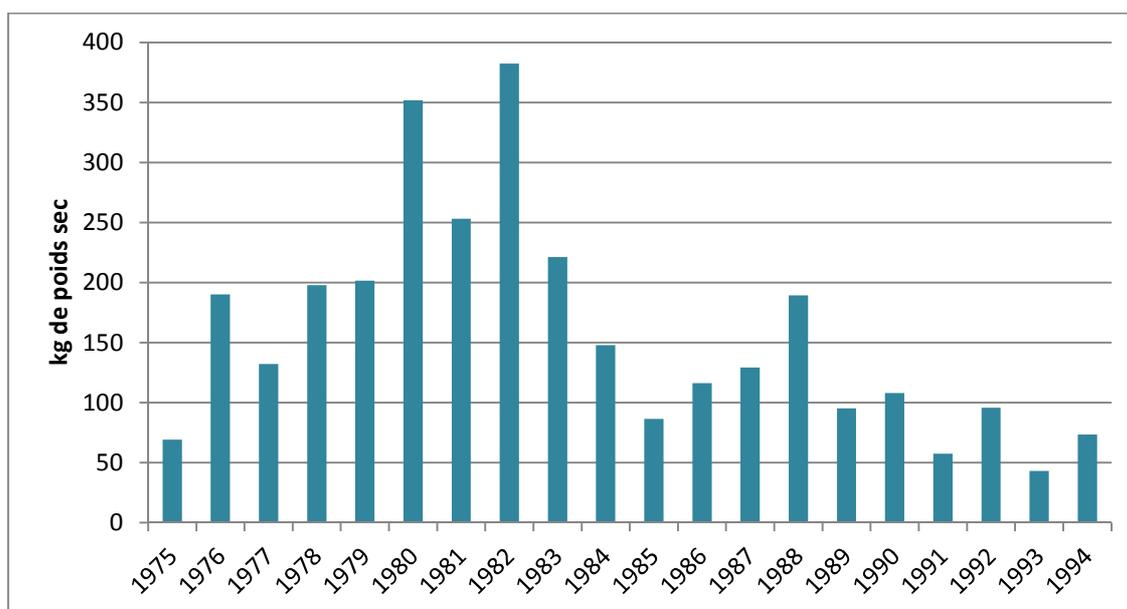


Figure 37 : Quantité totale de matières actives achetées entre 1975 et 1994 par le patient 5.

7.1. Pesticides classés par activité biologique

Sur les 183 matières actives, 40 appartenait à la catégorie des fongicides, 114 à celle des herbicides et 29 à celle des insecticides.

Les fongicides représentaient 7,96 % des m.a en termes de tonnage total, contre respectivement 85,65 % pour les herbicides et 6,39 % pour les insecticides.

7.1.1. Fongicides

248,6 kg de fongicides ont été achetés entre 1975 et 1994 soit une moyenne annuelle de $12,43 \pm 12,50$ kg, avec un maximum de 38,5 kg en 1989 (Figure 38).

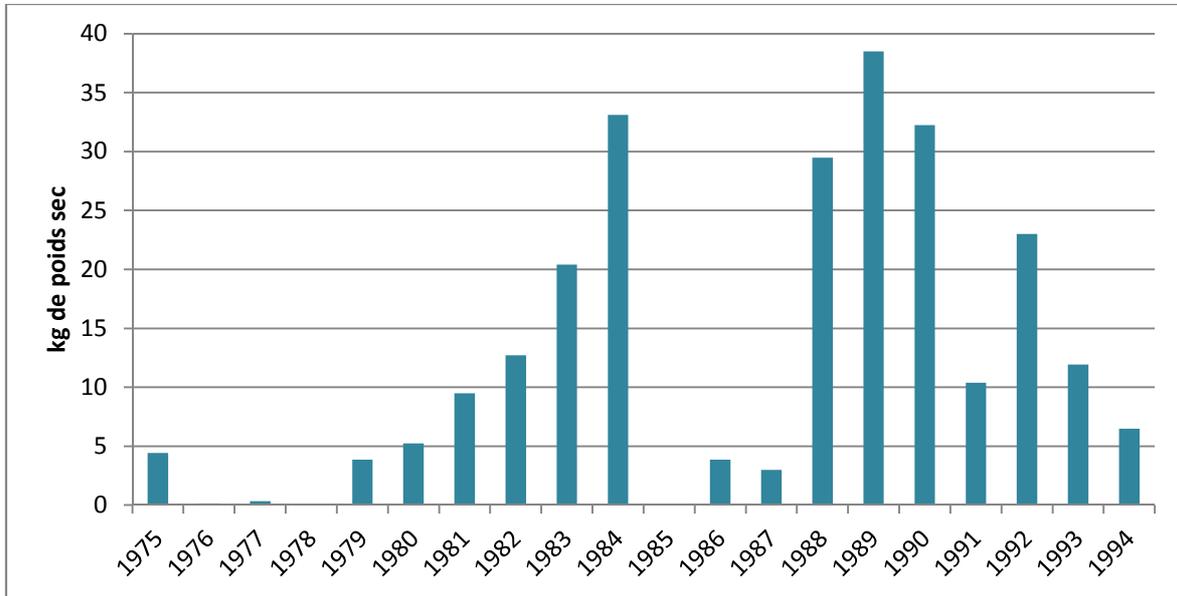


Figure 38 : Quantités de fongicides achetés par le patient 5.

7.1.2. Herbicides

2675 kg d'herbicides ont été achetés entre 1975 et 1994 soit une moyenne annuelle de $133,77 \pm 91,04$ kg, avec un minimum de 20,9 kg en 1993 et un maximum de 358 kg en 1982 (Figure 39).

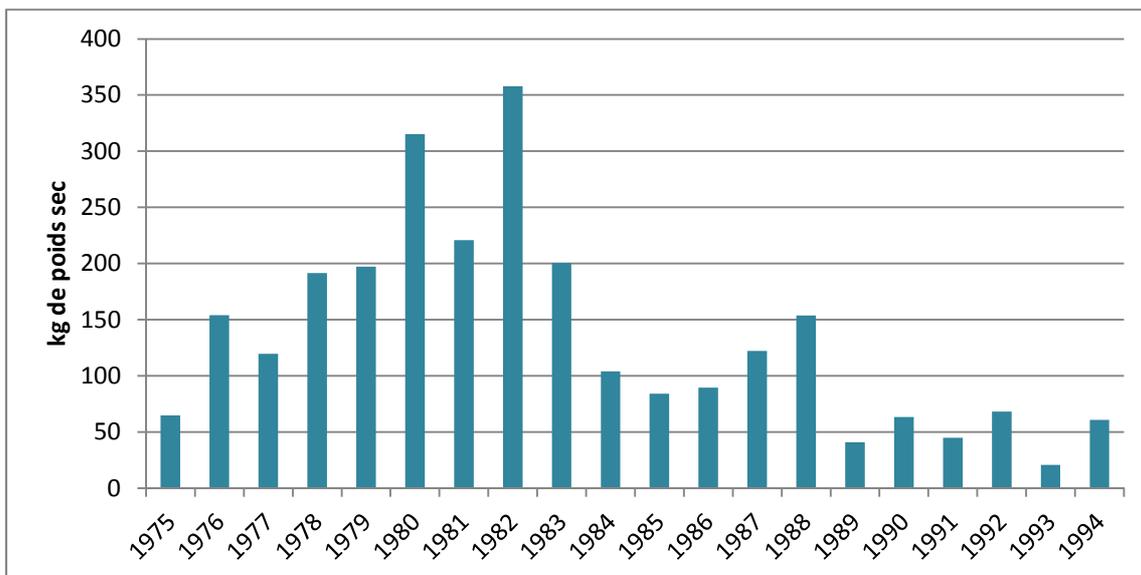


Figure 39 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 5.

7.1.3. Insecticides

Concernant les insecticides, 199,70 kg de matières actives ont été achetées entre 1975 et 1994 soit une moyenne annuelle de $9,99 \pm 10,29$ kg, avec un maximum de 36 kg en 1976 (Figure 40).

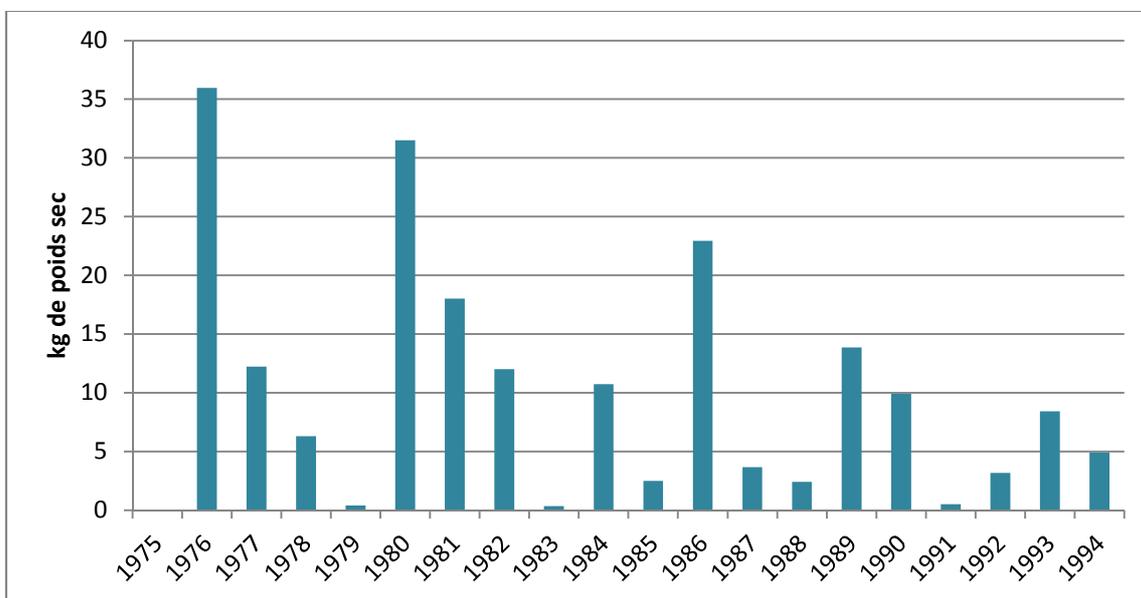


Figure 40 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 5.

7.2. Familles chimiques les plus utilisées

Si les matières actives sont classées par familles chimiques, les quantités les plus importantes retrouvées entre 1975 et 1994 le sont pour l'urée (969,62 kg), les aryloxyacides (471,42 kg) et les triazines (310,18 kg) (Tableau 12).

Tableau 12 : quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 5 entre 1975 et 1994

Famille chimique	Quantités totales achetées (en kg)	Moy \pm SD (kg/an)	Min (kg)	Max (kg)
Urée	969,62	48,48 \pm 46,89	0,90	169,98
Aryloxyacide	471,42	23,72 \pm 19,65	0,00	69,27
Triazine	310,18	15,51 \pm 14,54	0,00	57,50
Phénol	223,25	11,16 \pm 14,32	0,00	48,85
Organochloré	204,50	10,08 \pm 11,04	0,00	35,95
Amide	192,40	9,62 \pm 16,07	0,00	57,60
Amine	186,30	9,32 \pm 16,38	0,00	37,20
Carbamate	141,16	7,06 \pm 8,39	0,00	34,50
Acide aminé	68,58	3,43 \pm 5,40	0,00	14,40
Triazolé	55,28	2,76 \pm 2,93	0,00	7,50
Diphényl-ether	34,37	1,72 \pm 3,94	0,00	16,87
Thiadiazinone	34,00	1,70 \pm 3,24	0,00	9,50
Morpholine	19,30	0,97 \pm 1,83	0,00	6,00
imidazole	18,52	0,93 \pm 2,37	0,00	9,55
Phtalimide	11,60	0,58 \pm 2,60	0,00	11,60
Dicarboximide	11,25	0,56 \pm 1,19	0,00	3,75
Organophosphoré	6,88	0,34 \pm 0,70	0,00	2,50
Pyrrolidone	6,75	0,34 \pm 0,94	0,00	3,75
Minéral	4,65	0,23 \pm 0,99	0,00	4,43
Pipéridine	4,20	0,21 \pm 0,65	0,00	2,10
Benzonitrile	4,13	0,21 \pm 0,50	0,00	1,05
Dithiocarbamate	3,84	0,19 \pm 0,86	0,00	3,84
Oxadiazolé	3,81	0,19 \pm 0,85	0,00	3,81
Ammonium quaternaire	3,00	0,15 \pm 0,49	0,00	2,00
Acide picolinique	1,65	0,08 \pm 0,15	0,00	0,52
Pyréthriinoïde	1,47	0,07 \pm 0,12	0,00	0,38
Paraquat	0,48	0,02 \pm 0,09	0,00	0,40
Sulfonylurée	0,34	0,02 \pm 0,07	0,00	0,30
Cyclohexanedione	0,15	0,01 \pm 0,03	0,00	0,15
Quinoléine	0,15	0,01 \pm 0,03	0,00	0,12

7.3. Molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson

La molécule avec le tonnage le plus important est le 2,4 D avec 249,90 kg de m.a. Puis en 2^e position le Lindane avec 142,20 kg puis le dichlorprop avec 79,04 kg et le 2,4 mcpa en 4^e position avec 63,13 kg de m.a.

7.3.1. Les aryloxyacides dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa

Le patient 5 a acheté une quantité totale d'aryloxyacides de 471,42 kg entre 1975 et 1994 soit une moyenne de $23,72 \pm 19,65$ kg par an avec un maximum de 69,3 kg en 1983 (Figure 41).

Le 2,4 D représente 53,01 % des aryloxyacides avec 249,9 kg de matières actives achetés.

Le 2,4 mcpa représente 13,39 % des aryloxyacides avec 63,13 kg de matières actives achetées.

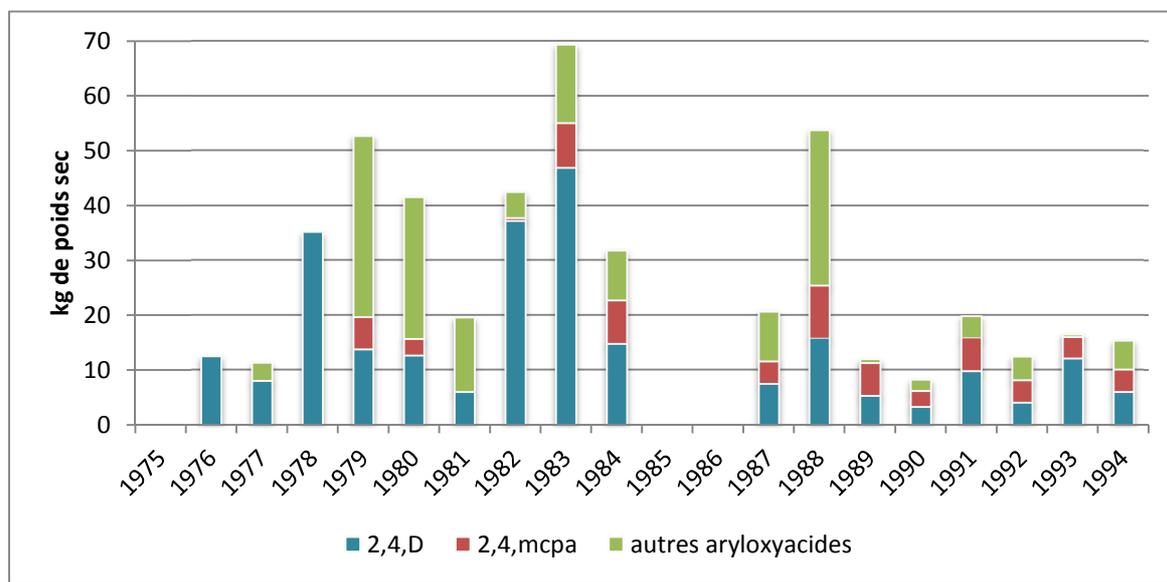


Figure 41: Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 5.

7.3.2. Les organochlorés

204,50 kg de matières actives d'organochlorés ont été achetées entre 1975 et 1994, soit une moyenne annuelle de $10,23 \pm 11,05$ kg avec un maximum de 35,95 kg en 1976 (Figure 42).

Le Lindane représente 69,54 % des organochlorés avec 142,2 kg de matières actives achetées.

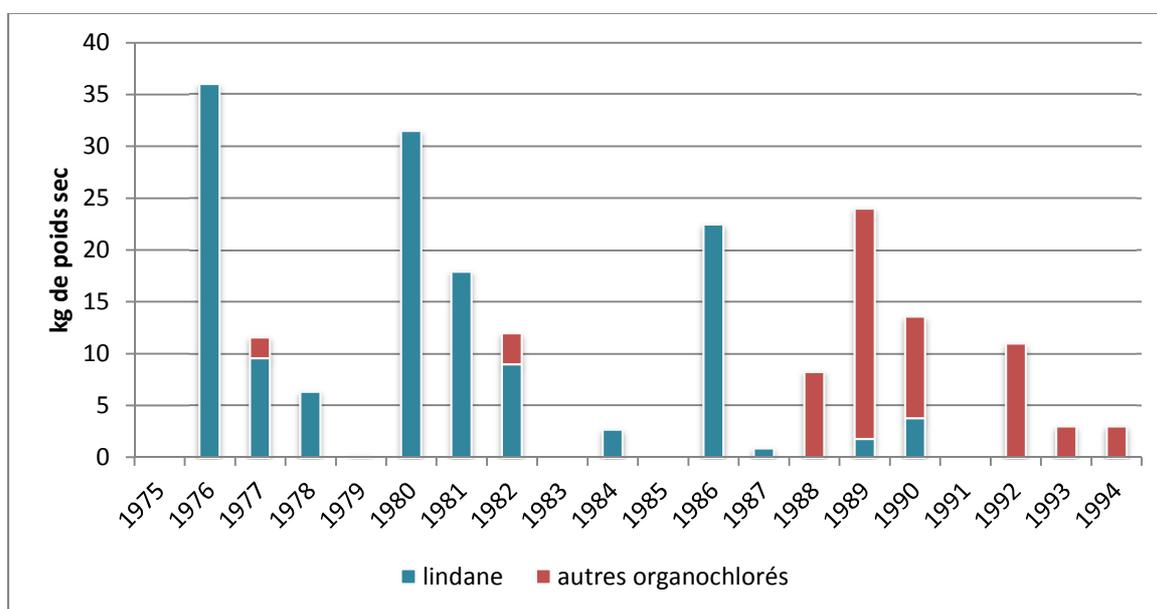


Figure 42 : Quantité d'organochlorés, dont le Lindane, achetés par le patient 5.

7.3.3. Les organophosphorés

Seulement 6,89 kg de matières actives d'organophosphorés ont été achetées entre 1975 et 1994 dont 2,5 kg en 1985 ; 1,4 kg en 1992 ; 1,5 kg en 1993 et 1 kg en 1994.

7.3.4. Le Paraquat

0,48 kg de Paraquat ont été achetés en 1979.

7.3.5. Les dithiocarbamates

3,84 kg de dithiocarbamates ont été achetés en 1975, uniquement du Manèbe.

8. Patient 6

Les données recueillies pour le patient 6 concernaient les achats de pesticides effectués entre 1975 (soit dix ans après le début de l'exposition professionnelle) et 1990 (soit 11 ans avant le début des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson). Pour une surface de culture de 70 ha, il y a eu 65 produits commerciaux achetés ce qui correspond à 95 matières actives. Il n'y a aucun achat retrouvé entre 1978 et 1983 inclus.

8.1. Pesticides classés par activité biologique

Sur les 95 matières actives, 25 appartenaient au groupe des fongicides, 59 à celui des herbicides et 11 à celui des insecticides.

Les fongicides représentaient 29,53 % du tonnage total de m.a, contre respectivement 67,57 % pour les herbicides et 2,89 % pour les insecticides.

8.1.1. Fongicides

423,08 kg de fongicides ont été achetés entre 1976 et 1990, soit une moyenne annuelle de $28,21 \pm 39,24$ kg, avec un maximum de 120 kg en 1988 (Figure 43).

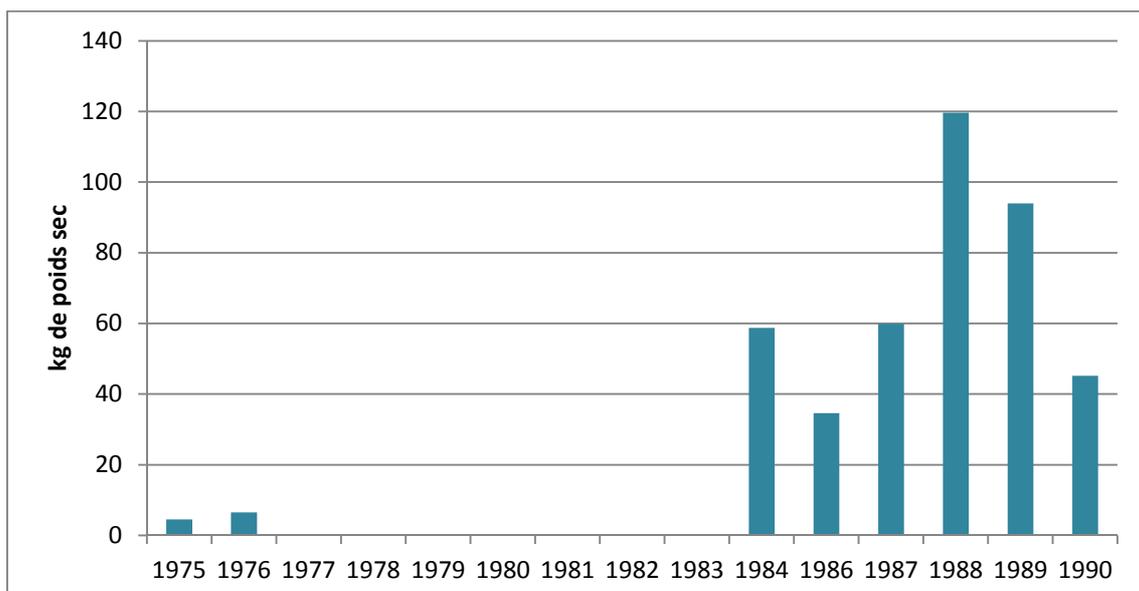


Figure 43 : Quantités de fongicides achetés par le patient 6.

8.1.2. Herbicides

Concernant les herbicides, 967,96 kg de matières actives ont été achetées soit une moyenne annuelle de $107,55 \pm 70,18$ kg avec un maximum de 239 kg en 1986 et un minimum de 13,3 kg en 1976 (Figure 44).

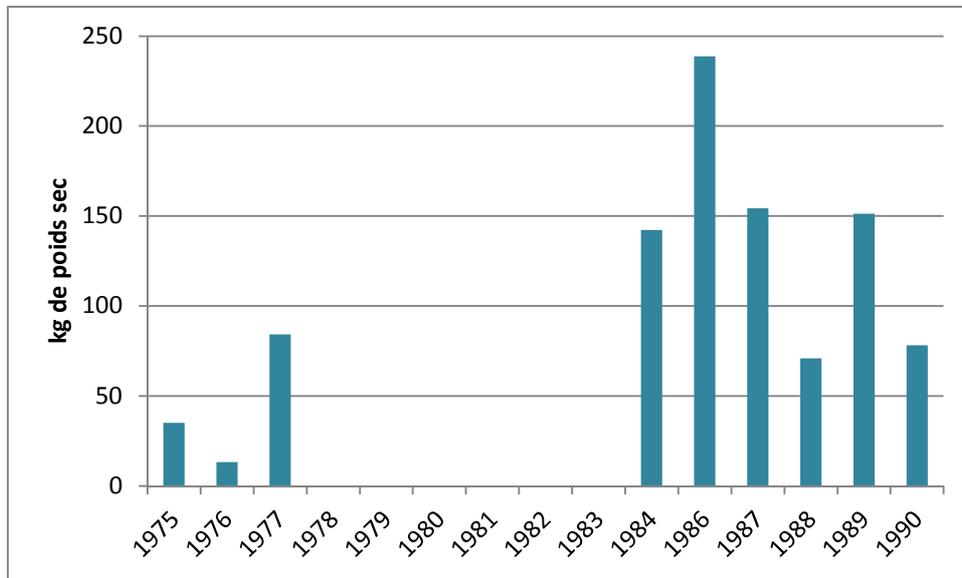


Figure 44 : Quantités d'herbicides achetés par le patient 6.

8.1.3. Insecticides

Concernant les insecticides, 41,45 kg de matières actives ont été achetées soit une moyenne annuelle de $5,92 \pm 5,03$ kg avec un minimum de 0,3 kg en 1990 et un maximum de 16,3 kg en 1989 (Figure 45).

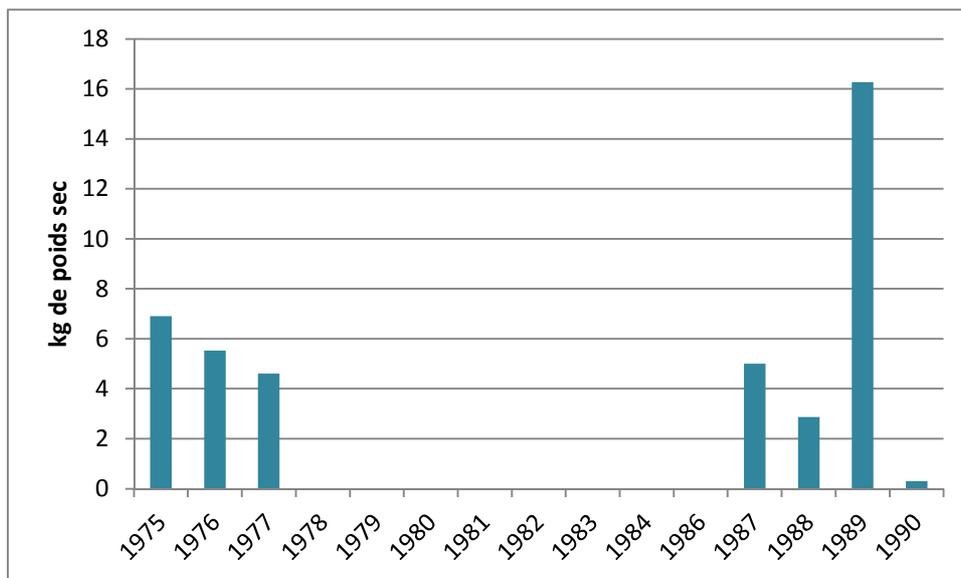


Figure 45 : Quantités d'insecticides achetés par le patient 6.

8.2. Familles chimiques les plus utilisées

Si les matières actives sont classées par famille chimique, les quantités les plus importantes retrouvées le sont pour les aryloxyacides (232,36 kg), l'urée (190,06 kg) et les dithiocarbamates (189,33 kg) (Tableau 13).

Tableau 13 : quantités totales de matières actives (en kg de poids sec) par famille chimique achetées par le patient 6 entre 1975 et 1977 puis entre 1987 et 1990

Famille chimique	Quantités totale achetées (en kg)	Moy \pm SD (kg/an)	Min	Max
Aryloxyacide	232,36	25,82 \pm 23,18	0,00	64,38
Urée	190,06	21,12 \pm 16,78	0,00	50,00
Dithiocarbamate	189,33	21,04 \pm 24,92	0,00	60,06
Diphényl-ether	169,59	18,84 \pm 18,75	0,00	51,30
Amide	100,10	11,12 \pm 18,54	0,00	56,00
Amine	94,40	10,49 \pm 13,50	0,00	37,20
Organochloré	70,83	7,87 \pm 16,67	0,00	50,08
Oxadiazolé	70,00	7,78 \pm 8,31	0,00	20,00
Carbamate	69,88	7,76 \pm 9,08	0,00	28,77
Imidazolinone	47,50	5,28 \pm 8,14	0,00	20,00
Triazolé	32,50	3,61 \pm 4,44	0,00	12,00
Organophosphoré	27,02	3,00 \pm 3,63	0,00	9,33
Imidazole	22,50	2,50 \pm 5,30	0,00	15,00
Phénol	19,15	2,13 \pm 4,14	0,00	12,15
Triazine	16,50	1,83 \pm 2,70	0,00	7,50
Pipéridine	15,00	1,67 \pm 5,00	0,00	15,00
Dicarboximide	11,81	1,31 \pm 2,25	0,00	6,13
Acide picolinique	11,64	1,29 \pm 3,57	0,00	10,80
Morpholine	9,38	1,04 \pm 3,13	0,00	9,37
Quinoléine	8,13	0,90 \pm 0,93	0,00	2,00
Pyridine	7,99	0,89 \pm 1,49	0,00	4,19
Pyrrolidone	7,50	0,83 \pm 2,50	0,00	7,50
Benzonitrile	3,12	0,35 \pm 1,04	0,00	3,12
Acide aminé	2,58	0,29 \pm 0,79	0,00	2,40
Pyréthroïde	1,85	0,21 \pm 0,44	0,00	1,35
Pyridazinone	0,64	0,07 \pm 0,21	0,00	0,64
Sulfonylurée	0,54	0,06 \pm 0,18	0,00	0,54
Paraquat	0,40	0,04 \pm 0,09	0,00	0,20
Ammonium quaternaire	0,20	0,02 \pm 0,04	0,00	0,10

8.3. Molécules d'intérêt pour la maladie de Parkinson

La molécule d'intérêt la plus retrouvée est le Mancozèbe avec 188,37 kg de m.a, puis le 2,4 mcpa avec 72,61 kg.

8.3.1. Les aryloxyacides dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa

Concernant la famille des aryloxyacides, une quantité totale de 232,36 kg a été achetée entre 1975 et 1977 puis entre 1984 et 1990, soit une moyenne annuelle de $25,82 \pm 23,18$ kg avec un maximum de 64,38 kg en 1986 et un minimum de 0 kg en 1988 (Figure 46).

Le 2,4 D représente 7,77 % des aryloxyacides avec 18,05 kg, dont 15,30 kg entre 1989 et 1990 (84,76 % du 2,4 D).

Enfin, le 2,4 mcpa représente 31,25 % des aryloxyacides avec 72,61 kg achetés dont 48 kg (66,10 % du 2,4 mcpa) en 1987.

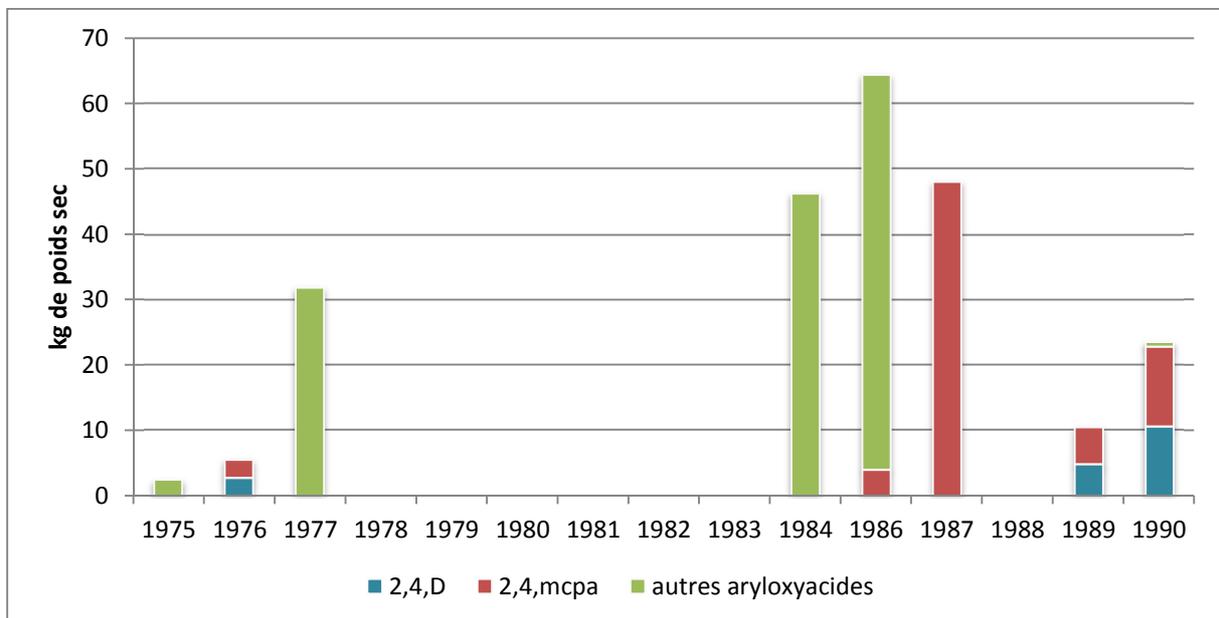


Figure 46 : Quantité d'aryloxyacides, dont le 2,4 D et le 2,4 mcpa, achetés par le patient 6.

8.3.2. Les organochlorés

Concernant les organochlorés, 70,83 kg de matières actives ont été achetées entre 1987 et 1989 dont 5 kg de Lindane (soit 7,06 % des organochlorés).

8.3.3. Les organophosphorés

27,02 kg d'organophosphorés ont été achetés entre 1975 et 1977 puis entre 1988 et 1989, soit une moyenne annuelle de $5,40 \pm 3,19$ kg.

8.3.4. Le Paraquat

0,4 kg de Paraquat ont été achetés, 0,2 kg en 1976 et 0,2 kg en 1989.

8.3.5. Les dithiocarbamates

189,33 kg de dithiocarbamates ont été achetés en 1975 ainsi qu'entre 1984 et 1989, soit une moyenne annuelle de $31,56 \pm 24,40$ kg, avec un maximum de 60,06 kg en 1988. Parmi ces dithiocarbamates, 188,37 kg était du Mancozèbe, le reste du Manèbe (Figure 47).

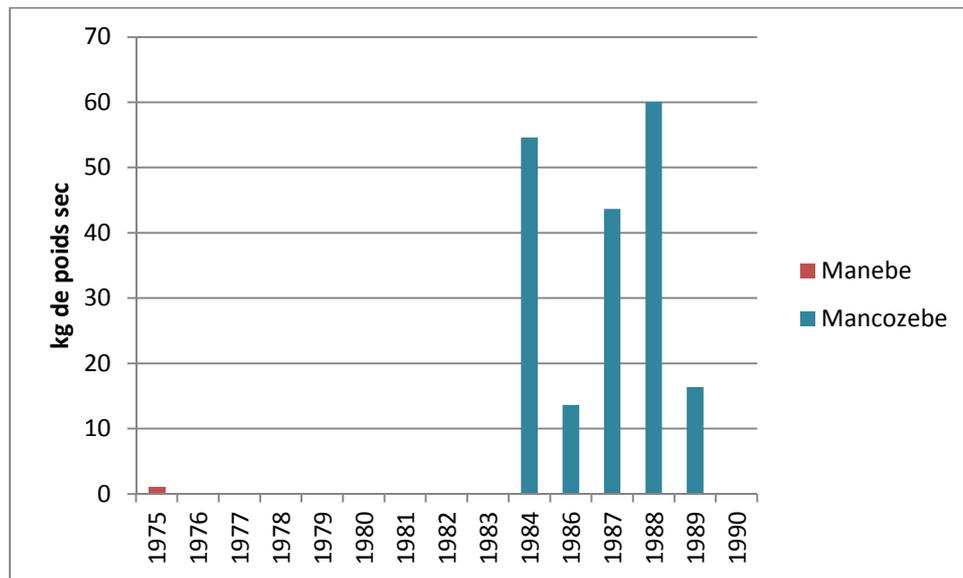


Figure 47 : Quantité de Mancozèbe et de Manèbe achetés par le patient 6.

DISCUSSION

1. Discussion des résultats

Notre étude a permis de caractériser l'exposition professionnelle à des pesticides de nos patients présentant une maladie de Parkinson. Sur les six patients, quatre ont été reconnus en maladie professionnelle par le CRRMP (hors tableau) ou le tableau n°58 du régime agricole et pour les deux autres patients, la maladie de Parkinson n'a pas été reconnue comme maladie professionnelle (par refus du CRRMP).

1.1 Caractéristiques des patients

Tous les patients étaient des hommes et tous exploitants agricoles. Aucun n'avait d'antécédents familiaux de maladies neurologiques ou de maladie de Parkinson, la transmission familiale de la maladie de Parkinson est donc peu probable dans notre échantillon.

Dans notre étude, l'âge moyen lors de l'apparition des premiers symptômes moteurs de la maladie de Parkinson était de $56,17 \pm 15,24$ ans. Il semble donc que l'apparition de la maladie de Parkinson chez les exploitants agricoles soit plus précoce que dans la population générale où l'âge de début de la maladie se situe aux alentours de 60 – 62 ans [16,35].

Le délai moyen entre le début de l'exposition professionnelle et l'apparition de la maladie de Parkinson était de $29,17 \pm 9,06$ ans. Ce résultat est cohérent avec :

- les études de cohorte qui ont montré que des symptômes prémoteurs (anosmie, constipation, trouble du sommeil paradoxal) peuvent exister même 20 ans avant l'apparition des signes moteurs [34].

- l'imagerie cérébrale par tomographie par émission de protons qui montre que les signes moteurs n'apparaissent que lorsque la perte neuronale dopaminergique est déjà importante, de l'ordre de 60 % selon le Collège des enseignants de neurologie [10].

Il peut donc être discuté que l'effet des pesticides sur la perte des neurones dopaminergiques commencerait lui aussi plusieurs années avant le début des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, d'où ce délai moyen de 29,17 ans entre le début de l'exposition professionnelle et l'apparition des premiers symptômes moteurs. Ce résultat confirme l'intérêt de recueillir des données d'exposition professionnelle aux pesticides sur de longues périodes. Il est également en accord avec le délai de prise en charge de la maladie de Parkinson par le tableau n°58 du régime agricole : il faut une exposition professionnelle aux pesticides d'au moins dix ans pour que la maladie de Parkinson soit reconnue en maladie professionnelle (le délai le plus court retrouvé dans cette étude était de 18 ans).

En dépit de la survenue de la maladie de Parkinson, la moitié des patients étaient encore en activité lors de l'étude et donc toujours exposés professionnellement à des pesticides. Généralement, l'éviction d'une exposition responsable d'une maladie professionnelle chez un salarié est la règle, et cela afin d'éviter toute aggravation de la maladie due à cette exposition. Le fait que trois des patients de l'étude aient continué à travailler, et donc à être exposés à des pesticides s'expliquerait par le fait que ces patients n'auraient pas eu d'autres actifs sur l'exploitation.

1.2 Pesticides retrouvés

Concernant la répartition des achats de pesticides par activité biologique, nous avons retrouvés 38,89 % de fongicides (contre 56 % au niveau national) ; 56,51 % d'herbicides (contre 41 % au niveau national) et 4,59 % d'insecticides (contre 3 % au niveau national) (source Eurostat). La répartition des pesticides par activité biologique serait donc différente dans notre étude avec une plus grande proportion d'herbicides et en contrepartie une plus faible proportion de fongicides, par rapport à la moyenne nationale. Cette différence pourrait s'expliquer par un biais de recrutement : tous les patients de notre étude étaient

exploitants agricoles en région Poitou-Charentes et un seul possédait aussi une vigne (de 14 ha). En France, les fongicides représentent 56 % des tonnages vendus ; ce phénomène s'explique en partie par l'usage important des fongicides inorganiques (soufre, cuivre et dérivés) dans les cultures pérennes comme la vigne [10]. Cela se vérifie dans notre étude avec le patient 3, seul viticulteur et agriculteur. Il avait utilisé 78,62 % de fongicides, alors que chez les autres patients, les fongicides représentaient entre 7,96 % et 29,53 % des substances actives. Il y aurait également dans notre étude une sur-représentation des grandes cultures (blé, maïs...) et une sous-représentation des cultures pérennes comme la vigne ou l'arboriculture : 2,75 % de cultures pérennes dans notre étude versus 4 % au niveau national (source Agreste, INSEE). De plus, les types de cultures varient d'une région à une autre et les cultures en région Poitou-Charentes ne sont pas forcément représentatives des cultures au niveau national.

Concernant les substances actives d'intérêt pour la maladie de Parkinson décrites dans la littérature, c'est la famille des aryloxyacides (herbicides) qui a été la plus achetée avec en moyenne 13,49 kg de matières actives par an et par patient. C'est parmi les aryloxyacides que nous avons retrouvé la substance active avec le tonnage le plus important : le 2,4 D, qui est un herbicide toujours autorisé en France, avec 3,38 kg de m.a par an et par patient [12,36].

En deuxième position en tonnage moyen par patient et par an, il y avait les dithiocarbamates (qui sont des fongicides) avec 12,03 kg de m.a /an [37,38]. Parmi les dithiocarbamates, c'est le Mancozèbe, toujours autorisé en France, qui a été le plus acheté avec en moyenne 11,36 kg/an de m.a par patient. Dans la littérature, il n'y a pas de lien significatif retrouvé entre l'exposition au Mancozèbe seul et la survenue de la maladie de Parkinson. Une seule étude retrouve un risque accru de maladie de Parkinson pour une exposition au Manèbe (un dithiocarbamate proche du Mancozèbe) en association avec d'autres substances actives [16].

En troisième position des tonnages moyen par patient et par an, nous avons retrouvé les organochlorés [14,39] avec 5,69 kg m.a/an/patient (qui peuvent être soit des fongicides, soit des herbicides, soit des insecticides) dont la substance active avec le tonnage le plus

important est le Lindane qui est un insecticide interdit en France depuis 1998 (2,88 kg de m.a par an par patient).

Le Paraquat [40] qui est un herbicide appartenant à la famille des ammoniums quaternaires, interdit en France depuis 2007, est quant à lui très peu retrouvé avec une moyenne annuelle par patient de 0,42 kg de m.a sauf chez le patient 4 où la moyenne annuelle est de 2,16 kg/an. De plus, il présente une très faible biodisponibilité lors de l'exposition professionnelle [27]. Il est donc peu plausible que le Paraquat, soit à lui seul responsable de la maladie de Parkinson chez les patients de notre étude.

Enfin, la Dieldrine [40], qui est un insecticide organochloré, est interdite en agriculture en France depuis 1972. Elle n'est donc pas retrouvée dans les achats des patients de notre étude. Tout comme la Roténone qui était insecticide très peu utilisé [27] interdit depuis 2009 et la Perméthrine qui est un insecticide de la famille de pyréthriinoïdes toujours autorisé en France [36].

Il est important de pondérer ces résultats. En effet, comme le montre les résultats (Tableau 7), les résultats d'un patient à l'autre sont très différents. Il n'y a aucune famille chimique ni aucune matière active d'intérêt pour la maladie de Parkinson qui est retrouvée en grande quantité chez tous les patients : certains patients ont été exposés massivement aux aryloxyacides et très peu aux dithiocarbamates à l'inverse d'autres patients ; ou bien une exposition massive aux deux familles chimiques...

2. Forces et faiblesses de l'étude

2.1 Points forts de l'étude

Cette étude est dotée de plusieurs points forts qu'il convient de relever.

2.1.1. Originalité de l'étude

Cette étude est originale de par la caractérisation détaillée des pesticides, ce qui est très rarement retrouvée dans la littérature. La caractérisation des expositions professionnelles aux pesticides est un exercice difficile tant au niveau qualitatif que quantitatif [10]. De ce fait, un grand nombre d'études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel se sont contentées de distinguer les individus en « exposés » ou « non exposés » [39,41] ou bien en « faiblement » ou « fortement » exposés à des pesticides de manière globale [42–44], sans précision sur la famille de composés ou la substance active concernée.

2.1.2. Méthodologie

L'analyse descriptive semblait la plus adaptée à la réalisation de cette étude en raison du nombre de produits commerciaux et de substances actives utilisées, afin d'être le plus proche possible de la réalité.

Cette analyse était à la fois qualitative et quantitative, ce qui est le point fort le plus important de notre étude.

Enfin, l'analyse a été minutieuse et rigoureuse et ce qui a permis une analyse précise de l'exposition professionnelle aux pesticides.

2.1.3. Choix des bases de données

Les bases de données choisies pour l'analyse des produits sont des bases de données reconnues (INERIS, Ministère de l'Agriculture entre autres). Il y a donc moins de risque d'erreurs de classification des molécules.

2.2 Limites de l'étude

Ce travail présente toutefois quelques limites et biais inhérents à la méthodologie ou à certaines omissions et erreurs.

2.2.1. Étude unicentrique

L'étude est unicentrique : les patients de l'étude ont tous été vus en Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales du CHU de Poitiers et de ce fait, ils sont tous originaires de la région Poitou-Charentes. Il y a donc un biais de recrutement qui impliquerait que les patients de notre étude ne seraient pas représentatifs de la population générale des agriculteurs français.

2.2.2. Taille de l'échantillon

La faible taille de l'échantillon ne permet pas de généraliser les résultats de l'étude.

2.2.3. Étude rétrospective et recueil des données

Compte tenu d'une période d'exposition professionnelle parfois supérieure à trente ans, le choix d'une étude rétrospective s'est imposé à nous.

Le recueil de données d'exposition professionnelle portant sur une longue période, les données recueillies sont parfois imprécises et inclues des données manquantes : pour être le plus exhaustif possible, nous nous sommes basés sur les preuves d'achats dont disposaient les patients. C'est le moyen le plus fiable, rétrospectivement, pour identifier quels ont été les produits utilisés et surtout en quelles quantités. Malheureusement, les exploitants agricoles ne sont tenus d'enregistrer les applications de produits phytosanitaires effectuées sur leur exploitation pour assurer la traçabilité des produits que depuis 2004 (article L257-1 du code rural et de la pêche maritime). Le seul patient pour lequel il n'y avait pas de données manquantes était le patient 3. Pour les autres patients, l'exposition professionnelle retrouvée dans notre étude est donc sous-évaluée, du fait de ces données manquantes.

2.2.4. Hypothèse de départ

L'hypothèse de départ implique un biais : nous sommes partis de l'hypothèse que tous les produits achetés avaient été épanchés sur les cultures par le patient lui-même. Aucun des six patients de l'étude n'avaient d'employés agricoles : il est donc très probable que la totalité des pesticides utilisés dans l'exploitation aient été épanchés par le patient lui-même. En revanche, il n'y a aucun moyen de savoir si tous les produits achetés ont été utilisés, même si une telle hypothèse est sans doute proche de la réalité.

2.2.5. Méthodologie et analyse des produits

Cette étude présente plusieurs points faibles liés à la méthodologie. Premièrement, nous nous sommes uniquement intéressés à l'exposition professionnelle. Même si cette exposition est l'exposition principale des exploitants agricoles, il existe d'autres sources d'exposition aux pesticides, notamment dans l'eau. Par exemple, certains agriculteurs consomment l'eau d'un puits situé sur leur exploitation, et donc avec une concentration en pesticides potentiellement supérieure à la moyenne nationale ; nous ne savons pas si tel était le cas pour les patients de l'étude. Ensuite, plusieurs patients de l'étude ont toujours vécu au sein de l'exploitation agricole : ils ont donc très probablement été exposés aux pesticides pendant l'enfance et même pendant la période in-utéro. Ces périodes de la vie sont des périodes très sensibles du développement [10].

Deuxièmement, concernant les pesticides, nous nous sommes basés uniquement sur les matières actives contenues dans les produits commerciaux : nous n'avons pas tenu compte des adjuvants (ou co-formulants) présents dans les produits commerciaux. Pour préserver le secret de fabrication des produits commerciaux, la composition exacte en adjuvants des produits commerciaux n'est pas disponible (seuls les centres antipoison les possèdent). Ces adjuvants peuvent eux aussi avoir un effet neurologique ou bien potentialiser l'effet neurologique des matières actives [45].

De même, les molécules actives ont été étudiées séparément : cette étude ne tient pas compte de l'effet synergique des molécules entre elles [16] : un ensemble de plusieurs molécules peut avoir un effet neurologique plus important que chacune des molécules prise séparément. Ainsi, une étude retrouve un risque accru significatif de survenue de maladie

de Parkinson pour une exposition associée au Ziram, Manèbe et Paraquat, alors que ce risque n'est pas retrouvé pour une exposition à chacune de ces molécules prise séparément [16].

3. Hypothèses d'interprétations des résultats

Dans cette étude, les principales substances actives qui semblent jouer un rôle dans la survenue de la maladie de Parkinson sont le 2,4 D et le Lindane ; ce qui est en concordance avec de précédentes études [14,36,46].

Plus largement, au niveau des familles chimiques, les dithiocarbamates semblent eux aussi avoir un lien avec la survenue de la maladie, hypothèse confirmée dans plusieurs études [37], tout comme les aryloxyacides, bien que cette dernière famille, elle, ne soit pas beaucoup retrouvée dans la littérature.

Il est intéressant de noter que dans cette étude nous avons retrouvé une quantité importante de matières actives de Mancozèbe (un dithiocarbamate). Avec un tel tonnage, nous pouvons penser que le Mancozèbe joue un rôle dans la survenue de la maladie de Parkinson, soit seul, soit plus probablement en synergie avec d'autres substances actives, comme c'est le cas pour le Manèbe [16] ce qui va dans le sens d'un « effet cocktail » des pesticides.

Il apparait donc dans cette étude que plusieurs matières actives ou plusieurs familles chimiques pourraient jouer un rôle dans la survenue de maladie de Parkinson. En effet, tous les patients de l'étude ont été exposés à une combinaison de plusieurs matières actives d'intérêts. Les résultats observés en termes de tonnage sont très différents d'un patient à l'autre : il n'y a pas de résultats communs à tous les patients de l'étude. Aucune matière active ni aucune famille chimique n'est présente en quantité similaire chez tous les patients, certains patients ont été plus exposés aux aryloxyacides, d'autres aux dithiocarbamates, d'autres encore aux organochlorés et enfin d'autres à une combinaison de ces familles chimiques.

D'après cette constatation, il paraît vraisemblable qu'il existe un effet synergique de ces substances entre elles et que la maladie de Parkinson ne soit pas dû à l'exposition d'une de ces matières actives mais bien à la combinaison d'expositions à plusieurs substances.

4. Perspectives

Plusieurs études ont mis en évidence un lien générique entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson, et certaines ont retrouvé un effet synergique des molécules entre elles [16] ou bien une relation dose/effet : l'augmentation du temps d'exposition aux pesticide était corrélée à l'augmentation du risque de maladie de Parkinson [33,46].

En revanche, le rôle de familles de produits ou de substances spécifiques est moins bien connu, mais leur étude est complexe en raison des longues périodes d'exposition, de la multiplicité des produits utilisés et des mélanges de produits. Pour étudier plus précisément l'exposition professionnelle, certaines études utilisent des matrices emploi/exposition. Ces matrices permettent d'obtenir des indications d'exposition, qui peuvent être des indicateurs binaires (exposé ou non exposé), semi-quantitatifs (faible, moyenne ou forte exposition) ou quantitatifs (probabilité, fréquence, intensité d'exposition...). Ces indications permettent d'attribuer individuellement une valeur quantitative d'exposition qui est nécessaire à l'estimation de relations doses/effets dans les études épidémiologiques [10].

Des études toxicologiques, peuvent également apporter des éléments essentiels pour la compréhension des mécanismes impliqués et le développement de modèles pertinents en termes de voie et de dose d'exposition et elles doivent être encouragées. Nous pouvons par exemple citer, le projet PHYTOTIF, projet en cours dans la région Poitou-Charentes : l'objectif principal de cette étude est de rechercher une relation entre les concentrations de pesticides qui seront utilisés en 2014 par des professionnels de la viticulture sur des zones viticoles du cognaçais, et celles bio-accumulées dans leurs cheveux pendant les mêmes périodes. Les perspectives de cette étude doivent permettre de discuter de l'intérêt de créer une cohorte de suivi des expositions aux pesticides (et adjuvants) en santé au travail par leur

dosage dans les cheveux et permettre ainsi de mieux caractériser les expositions en cas de survenue de maladies en lien avec ces expositions.

Dans une autre mesure, l'institut agronomique méditerranéen de Montpellier (IAMM) a mis en place un projet de recherche d'un indicateur de risque pour la santé (IRSA). Le but de cet indicateur est de définir un indice de risque de santé qui représente le risque potentiel d'une matière active contenue dans une préparation commerciale donnée et selon son utilisation. Cet indicateur évalue les toxicités aiguës et chroniques des produits phytosanitaires en considérant les propriétés physico chimiques et toxicologiques des matières actives. Il exprime aussi le risque associé à l'utilisation du produit. Cet indicateur pourrait permettre d'évaluer les niveaux d'exposition auxquels sont soumis les producteurs en fonction de leurs pratiques l'exposition liée au type de formulation, au milieu et à la technique d'application.

Il serait également intéressant de continuer les études sur les équipements de protection individuelle (EPI). Aujourd'hui, les tracteurs sont équipés de cabines fermées et les EPI sont disponibles lors de l'utilisation des pesticides. Néanmoins, ces derniers, même lorsqu'ils sont portés, n'empêchent pas la contamination par voie cutanée, notamment au niveau des mains lors de la préparation des bouillies [24]. Les agriculteurs sont donc toujours exposés à des pesticides et donc, entre autres potentiellement à risque de développer une maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est donc une maladie multifactorielle, dans laquelle le rôle de l'environnement est important : un antécédent familial de maladie de Parkinson n'est retrouvé que dans 15 % des cas. Plus récemment, quelques études ont exploré l'hypothèse d'une interaction gènes-pesticides : toutes les personnes exposées aux pesticides ne développent pas de maladie de Parkinson et des facteurs comme la durée ou l'intensité de l'exposition peuvent jouer un rôle. Mais depuis peu, le rôle de la susceptibilité génétique comme facteur modulateur est évoqué. En effet, les polymorphismes de certains gènes pourraient intervenir et expliquer que certaines personnes soient plus susceptibles que d'autres aux pesticides [33,39,47].

Compte tenu des résultats obtenus dans cette étude, des études complémentaires comme celles citées précédemment semblent nécessaires pour évaluer l'exposition

professionnelle réelle des agriculteurs. Ces études pourraient permettre de mieux comprendre l'implication des pesticides dans la survenue de la maladie de Parkinson mais également de faire évoluer le tableau n°58 du régime agricole ou le futur tableau du régime général pour la reconnaissance de la maladie de Parkinson en maladie professionnelle.

Enfin, ce travail a été retenu pour une communication lors du 34^e congrès de santé au travail de Lille en juin 2014 et le résumé de cette communication (annexe 4) sera publié dans Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (Elsevier Masson).

LEXIQUE :

Adventices : En agronomie, ce terme désigne une plante herbacée ou ligneuse indésirable à l'endroit où elle se trouve, désignée dans le langage courant par l'expression « *mauvaise herbe* ».

Surface agricole utilisée (SAU) : La SAU est une notion normalisée dans la statistique agricole européenne. Elle comprend les terres arables (y compris pâturages temporaires, jachères, cultures sous abri, jardins familiaux...), les surfaces toujours en herbe et les cultures permanentes (vignes, vergers...).

Résidus : une ou plusieurs substances présentes dans ou sur des végétaux ou produits végétaux, des produits comestibles d'origine animale, l'eau potable ou ailleurs dans l'environnement, et constituant le reliquat de l'emploi d'un produit phytopharmaceutique, y compris leurs métabolites et produits issus de la dégradation ou de la réaction.

Cultures pérennes : Culture en place sur une même parcelle pendant au moins 5 années (vignes, vergers...).

Xénobiotique : Se dit d'une molécule étrangère à un organisme vivant et considérée comme toxique.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Gatignol C, Etienne J-C. Pesticides et santé. 2010 avril. Report No.: 2463.
2. Aubertot J-N, Barbier J-M, Carpentier A, Gril J-J, Guichard L, Lucas P, et al. Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux. 2005 décembre.
3. Chubilleau C, Pubert M, Comte J, Giraud J. Pesticides et santé - Etude écologique du lien entre territoires et mortalité en Poitou-Charentes entre 2003 et 2007. ORS Poitou-Charentes [Internet]. 2011 juin [Consulté le 23 Fev 2014]; Disponible sur : <http://www.ors-poitou-charentes.org/pdf/kvUUK4Pesticides11.pdf>
4. Plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides 2006-2009 [Internet]. [Consulté le 8 Jul 2013]. Disponible sur : http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/bibliotheque/000169991394585926033319190570/pirrp_2006.pdf
5. Règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil [Internet]. [Consulté le 8 Jul 2013]. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:FR:PDF>
6. PLAN ECOPHYTO 2018 [Internet]. [Consulté le 8 Jul 2013]. Disponible sur: http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/110786233307360592329934193591/PLAN_ECOPHYTO_2018.pdf
7. Klab C. RECOMMANDATION POUR LA DEUXIÈME LECTURE relative à la position commune du Conseil en vue de l'adoption de la directive du Parlement européen et du Conseil instaurant un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable - [Internet]. [Consulté le 12 Oct 2013]. Disponible sur :

<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A6-2008-0443&language=FR#title1>

8. CPP. Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. [Internet]. 2002 [Consulté le 12 Oct 2013] Disponible sur : <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/09-3.pdf>
9. Momas I, Caillard J-F, Lesaffre B. Rapport de la comission d'orientation du plan national santé-environnement [Internet]. 2004 [Consulté le 8 Juil 2013]. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/044000068/0000.pdf>
10. Baldi I, cordier S, Coumoul X, Elbaz A, gamet-payrastre L, Lebailly P. Pesticides : Effets sur la santé : une expertise collective de l'Inserm [Internet]. Inserm; 2013 juin. [Consulté le 8 Juil 2013]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-l-inserm>
11. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*. 2012 Oct;33(5):947–71.
12. Van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect*. 2012 Mar;120(3):340–7.
13. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int*. 2012 Oct 1;46:30–43.
14. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):494–504.
15. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011 Jun;119(6):866–72.
16. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *European Journal of Epidemiology*. 2011 Apr 20;26(7):547–55.

17. Cox C, Surgan M. Unidentified inert ingredients in pesticides: implications for human and environmental health. *Environ Health Perspect.* 2006 Dec;114(12):1803–6.
18. InVs. Questions-réponses / Pesticides / Environnement et santé [Internet]. 2009 [Consulté le 23 Fev 2014]. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Pesticides/Questions-reponses>
19. Ames BN, Gold LS. Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions. *FASEB J.* 1997 Nov;11(13):1041–52.
20. Lampi P, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Teppo L. Cancer incidence following chlorophenol exposure in a community in southern Finland. *Arch Environ Health.* 1992 Jun;47(3):167–75.
21. 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.* 2009 Jan;53(1):69–81.
22. Glass CR, Machera K. Evaluating the risks of occupational pesticide exposure. *Hellenic Plant Protection Journal.* 2009;2(1):1–9.
23. Dowling KC, Seiber JN. Importance of respiratory exposure to pesticides among agricultural populations. *Int J Toxicol.* 2002 Oct;21(5):371–81.
24. Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006 Mar;16(2):115–24.
25. Atkinson R, Guicherit R, Hites RA, Palm W-U, Seiber JN, Voogt PD. Transformations of Pesticides in the Atmosphere: A State of the Art. In: Dijk HFGV, Pul WAJV, Voogt PD, editors. *Fate of Pesticides in the Atmosphere: Implications for Environmental Risk Assessment* [Internet]. Springer Netherlands; 1999 [Consulté le 23 Fev 2014]. p. 219–43. Disponible sur : http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-1536-2_10
26. Berger-Preiss E, Boehncke A, Könnecker G, Mangelsdorf I, Holthenrich D, Koch W. Inhalational and dermal exposures during spray application of biocides. *Int J Hyg Environ Health.* 2005;208(5):357–72.

27. Testud F, Grillet J-P, Nisse C. Effets à long terme des produits phytosanitaires : le point sur les données épidémiologiques récentes. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2007 Sep;68(4):394–401.
28. MSA. Phytosanitaires et pratiques agricoles : Phyt'attitude au coeur de la prévention. 1997-2007. 10 années de bilans. 2008.
29. Langston JW, Langston EB, Irwin I. MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates--clinical and experimental aspects. *Acta Neurol Scand, Suppl.c*. 1984;100:49–54.
30. Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol*. 1999 Oct;46(4):598–605.
31. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci*. 1985 Jul 1;36(26):2503–8.
32. Wu D-C, Teismann P, Tieu K, Vila M, Jackson-Lewis V, Ischiropoulos H, et al. NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 May 13;100(10):6145–50.
33. Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. *Environnement, Risques & Santé*. 2011 Oct 1;10(5):372–84.
34. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*. 2010 Jul;67(7):798–801.
35. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2004 Mai;363(9423):1783–93.
36. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, et al. Occupation and Risk of Parkinsonism: A Multicenter Case-Control Study. *Arch Neurol*. 2009 Sep 1;66(9):1106–13.

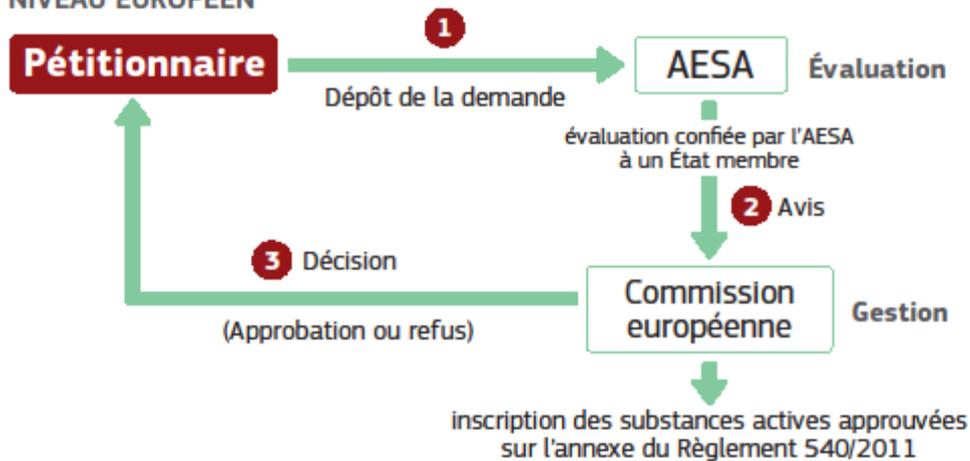
37. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dubroca B, Chrysostome V, et al. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology*. 2003 Oct;22(5):305–10.
38. Cory-Slechta DA, Thiruchelvam M, Barlow BK, Richfield EK. Developmental pesticide models of the Parkinson disease phenotype. *Environ Health Perspect*. 2005 Sep;113(9):1263–70.
39. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol*. 2008;8:6.
40. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, et al. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Mar 30;74(13):1055–61.
41. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006 Apr;60(2):197–203.
42. Parrón T, Requena M, Hernández AF, Alarcón R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2011 Nov 1;256(3):379–85.
43. Feldman AL, Johansson ALV, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2011 Nov;17(9):677–82.
44. Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984–1994. *International Journal of Epidemiology*. 2000 Apr;29(2):323–329.
45. Benachour N, Séralini G-E. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chem Res Toxicol*. 2009 Jan;22(1):97–105.
46. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin JA, Alavanja MCR, Blair A, et al. Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2007 Fév;165(4):364–374.

47. Tsuboi Y. Environmental-Genetic Interactions in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol.* 2012 Sep;21(3):123–8.

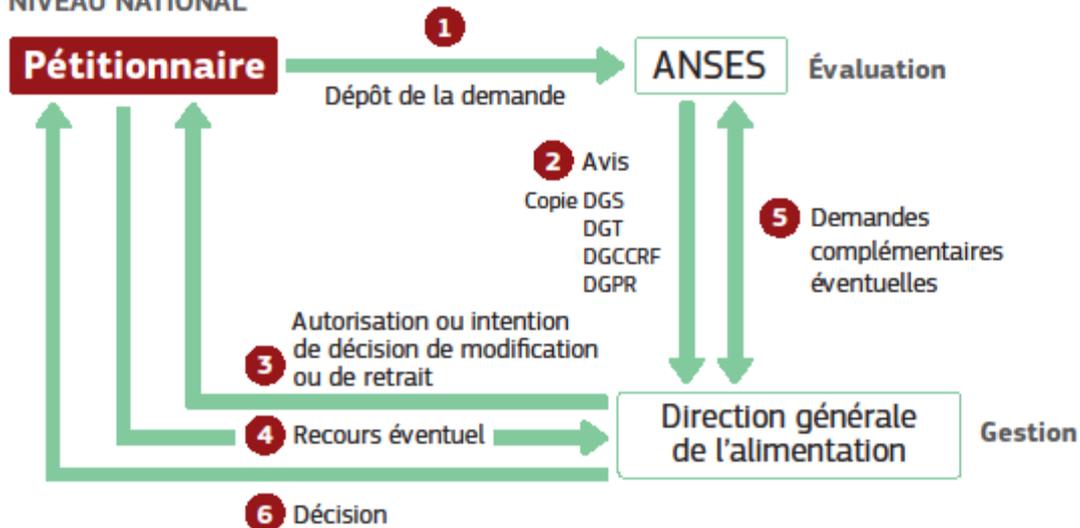
Annexe 1

Comment un produit est autorisé ? Procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

ÉVALUATION ET APPROBATION DES SUBSTANCES ACTIVES NIVEAU EUROPÉEN



ÉVALUATION ET AUTORISATION DES PRODUITS NIVEAU NATIONAL



AESA Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA : European and Food Safety Authority)

ANSES Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

DGS Direction générale de la santé

DGCCRF Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGT Direction générale du travail

DGPR Direction générale de la prévention des risques

Annexe 2

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

D = droit ; G = gauche

FORMES CLINIQUES : AH = AKINETO-HYPERTONIQUE ; M = MIXTE ; T = TREMBLANTE

NOM :		Date :		UPDRS =	
Année de naissance :		stable : Oui Non		prédominance : D - G - AH - M - T	
Début de maladie :		début de traitement :		cocher : <input type="checkbox"/> seul <input type="checkbox"/> conjoint <input type="checkbox"/> enfant <input type="checkbox"/> autre	
I) Etat mental, comportemental, thymique					
1. affaiblissement intellectuel	0	1	2	3	4
2. troubles de la pensée	0	1	2	3	4
3. dépression	0	1	2	3	4
4. motivation-initiative	0	1	2	3	4
II) activités dans la vie quotidienne					
5. parole	0	1	2	3	4
6. salivation	0	1	2	3	4
7. déglutition	0	1	2	3	4
8. écriture	0	1	2	3	4
9. s'alimenter	0	1	2	3	4
10. habillage	0	1	2	3	4
11. hygiène	0	1	2	3	4
12. se retourner dans le lit	0	1	2	3	4
13. chutes non liées au piétinement	0	1	2	3	4
14. piétinement	0	1	2	3	4
15. marche	0	1	2	3	4
16. tremblement	0	1	2	3	4
17. douleurs	0	1	2	3	4
III) examen moteur					
18. parole	0	1	2	3	4
19. expression faciale	0	1	2	3	4
20. tremblement de repos	0	1	2	3	4
21. tremblement d'action	0	1	2	3	4
22. rigidité	0	1	2	3	4
23. tapotement des doigts	0	1	2	3	4
24. mouvements des mains	0	1	2	3	4
25. mouvements alternatifs	0	1	2	3	4
26. agilité de la jambe	0	1	2	3	4
27. se lever d'une chaise	0	1	2	3	4
28. posture	0	1	2	3	4
29. stabilité posturale	0	1	2	3	4
30. démarche	0	1	2	3	4
31. bradykinésie	0	1	2	3	4
IV) Complications du traitement					
A - DYSKINESIES					
32. durée	0	1	2	3	4
33. incapacité	0	1	2	3	4
34. dyskinesies douloureuses	0	1	2	3	4
35. dyskinesies matinales précoces	oui = 1		non = 2		
B - FLUCTUATIONS CLINIQUES					
36. périodes off prédictives	oui = 1		non = 2		
37. périodes off non prédictives	oui = 1		non = 2		
38. périodes off brutales	oui = 1		non = 2		
39. proportion de off	0	1	2	3	4
C - AUTRES COMPLICATIONS					
40. anorexie, nausées, vomissements	oui = 1		non = 2		
41. insomnies, somnolence	oui = 1		non = 2		
42. hypotension orthostatique	oui = 1		non = 2		
Stades de HOEHN et YAHR					
Stades : 0 - 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 4 - 5					
AVQ - SCHWAB et ENGLAND					
100% - totalement indépendant					
90% - indépendant mais plus lent					
80% - indépendant conscient de sa lenteur					
70% - pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)					
60% - partiellement dépendant					
50% - aidé dans 50% des activités					
40% - très dépendant					
30% - peu d'activités effectuées seul					
20% - ne fait rien seul - aidé légèrement					
10% - alité - totalement dépendant					
0% : alité - troubles végétatifs					

Annexe 3

Le CRRMP – sa place

- Art. L. 461-1 du Code de la Sécurité Sociale (CSS)**

Alinéa 1	Les dispositions du présent livre sont applicables aux maladies d'origine professionnelle sous réserve des dispositions du présent titre. En ce qui concerne les maladies professionnelles, la date à laquelle la victime est informée par un certificat médical du lien possible entre sa maladie et une activité professionnelle est assimilée à la date de l'accident.	
Alinéa 2	Maladie = Tableau ET toutes les conditions réunies	Présumée d'origine professionnelle
Alinéa 3	Maladie = Tableau MAIS conditions non réunies : - Délai de prise en charge - Durée d'exposition - Liste limitative des travaux	Avis du CRRMP → Lien direct ?
Alinéa 4	Maladie ≠ Tableau ET Décès ou IP ≥ 25 %	Avis du CRRMP → Lien direct et essentiel ?
Alinéa 5	Dans les cas mentionnés aux deux alinéas précédents, la caisse primaire reconnaît l'origine professionnelle de la maladie après avis motivé d'un comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles. La composition, le fonctionnement et le ressort territorial de ce comité ainsi que les éléments du dossier au vu duquel il rend son avis sont fixés par décret. L'avis du comité s'impose à la caisse dans les mêmes conditions que celles fixées à l'article L. 315-1.	

Annexe 4

N° 348

MALADIE DE PARKINSON ET PRODUITS PHYTOSANITAIRES : APPORT DE LA CONSULTATION DE PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES DE POITIERS DANS LA CARACTÉRISATION DES MATIÈRES ACTIVES D'INTÉRÊT

K. Lecouteux-Glomot⁴, C. Chubilleau², S. Leonard⁵, P. Le Grusse¹, E. Mandart¹, G. Defossez³, P. Ingrand³, E. Ben-Brik⁴

1) Institut Agronomique Méditerranéen de Montpellier (CIHEAM - IAMM), Montpellier 2) Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier de Niort, Niort 3) Unité de méthodologie de la recherche clinique - CIC P-802, CHU de Poitiers 4) Université de Poitiers, UFR Médecine et Pharmacie, Unité de Consultations de Pathologies Professionnelles et Environnementales (UCPPE) de Poitiers, CHU Poitiers, Poitiers 5) FREDON (Fédération Régionale de Défense contre les Organismes Nuisibles)/GRAP Poitou-Charentes (Groupe Régional d'Action contre les pollutions par des produits phytosanitaires), Poitou Charentes, France

Une enquête écologique de l'Observatoire Régional de Santé de Poitou-Charentes a révélé en 2011 une surmortalité de 29% pour la Maladie de Parkinson (MP) des populations des territoires viticoles par rapport à la population générale. L'unité de consultations de pathologies professionnelles et environnementales du CHU de Poitiers (UCPPE) apporte une aide à la reconstitution de l'historique des expositions aux produits phytosanitaires dans le cadre du diagnostic étiologique de la MP.

Méthode : Une étude descriptive rétrospective des données d'achats de produits phytosanitaires de 6 patients vus à l'UCPPE entre 2009 et 2013 a été réalisée, suivie de la détermination du poids sec de chaque matière active avec les bases de données e-Phy, Agritox, Télétox et de l'évaluation des quantités cumulées de matières actives (annuelles et totales).

Résultats : Les 6 patients étaient des hommes exploitants agricoles exclusifs, sans antécédent familial de MP et atteints d'une MP confirmée par un neurologue. L'âge moyen de début de la symptomatologie était de 56,17 ans \pm 15,24 ans et le délai moyen entre début d'activité comme agriculteur et apparition des 1ers symptômes était de 29,17 ans \pm 9,06 ans. 2 patients ont été reconnus en maladie professionnelle hors tableau, 1 refusé et 3 sont en cours de déclaration. Les MP surviendraient plus précocement chez les agriculteurs exposés aux produits phytosanitaires que dans la population générale. Par rapport aux fongicides et insecticides, les herbicides (famille des urées substituées principalement) apparaissent être les produits phytosanitaires les plus utilisés. Parmi les familles d'intérêts pour la MP, l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4 D) est la matière active la plus retrouvée.

Conclusion : En dépit des imperfections sur le recensement des phytosanitaires utilisés et du faible nombre de cas étudiés, le 2.4 D pourrait être considéré comme une matière active d'intérêt en lien avec la MP, résultat néanmoins à confirmer.

RESUME

Introduction : L'emploi de pesticides dans l'agriculture est devenu quasi incontournable au cours de ces dernières décennies. Aujourd'hui, la question des effets des pesticides sur la santé se pose et particulièrement chez les agriculteurs qui y sont exposés professionnellement, parfois massivement, tout au long de leur carrière. Il existe un lien entre maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides, mais il est très difficile de retrouver une association spécifique avec des produits en particulier.

Objectif : Le but de ce travail était de caractériser l'exposition professionnelle aux pesticides des exploitants agricoles présentant une maladie de Parkinson et savoir notamment à quels produits et en quelles quantités ils ont été exposés.

Méthode : Nous avons analysé les pesticides utilisés par les agriculteurs qui présentaient une maladie de Parkinson et qui avaient été vus en Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementale du CHU de Poitiers entre décembre 2009 et décembre 2013. Les pesticides utilisés étaient renseignés par les patients eux-mêmes, uniquement à partir des achats réalisés.

Résultats : L'âge moyen des six patients de l'étude étaient de $56,17 \pm 15,24$ ans. Aucun n'avait d'antécédents familiaux de maladie neurologique ni de maladie de Parkinson. Le délai moyen entre le début de l'exposition professionnelle et l'apparition des premiers symptômes était de $29,17 \pm 9,06$ ans. Concernant la répartition des achats de pesticides par activité biologique, nous avons retrouvés 38,89 % de fongicides; 56,51 % d'herbicides et 4,59 % d'insecticides. C'est la famille des aryloxyacides qui a été la plus achetée avec en moyenne 13,51 kg de matières actives par an et par patient dont 3,38 kg de 2,4 D. En deuxième position en tonnage moyen par patient et par an, il y avait des dithiocarbamates avec 12,36 kg puis les organochlorés avec 5,69 kg dont le Lindane avec 2,88 kg.

Discussion : Il semble que la maladie de Parkinson surviendrait plus précocement chez les agriculteurs exposés aux pesticides que dans la population générale, bien que le faible nombre de patients ne permettent pas de généraliser. En dépit du biais inhérent au recensement des pesticides utilisés, le 2,4 D et le Lindane pourraient être considérés comme matières actives d'intérêt en lien avec la maladie de Parkinson, tout comme l'effet synergique des pesticides entre eux. Ces résultats restent néanmoins à confirmer.

Mots clés

Pesticides ; Maladie de Parkinson ; Exposition professionnelle ; Agriculteurs ; Maladie professionnelle



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction : L'emploi de pesticides dans l'agriculture est devenu quasi incontournable au cours de ces dernières décennies. Aujourd'hui, la question des effets des pesticides sur la santé se pose et particulièrement chez les agriculteurs qui y sont exposés professionnellement, parfois massivement, tout au long de leur carrière. Il existe un lien entre maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides, mais il est très difficile de retrouver une association spécifique avec des produits en particulier.

Objectif : Le but de ce travail était de caractériser l'exposition professionnelle aux pesticides des exploitants agricoles présentant une maladie de Parkinson et savoir notamment à quels produits et en quelles quantités ils ont été exposés.

Méthode : Nous avons analysé les pesticides utilisés par les agriculteurs qui présentaient une maladie de Parkinson et qui avaient été vus en Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementale du CHU de Poitiers entre décembre 2009 et décembre 2013. Les pesticides utilisés étaient renseignés par les patients eux-mêmes, uniquement à partir des achats réalisés.

Résultats : L'âge moyen des six patients de l'étude était de $56,17 \pm 15,24$ ans. Aucun n'avait d'antécédents familiaux de maladie neurologique ni de maladie de Parkinson. Le délai moyen entre le début de l'exposition professionnelle et l'apparition des premiers symptômes était de $29,17 \pm 9,06$ ans. Concernant la répartition des achats de pesticides par activité biologique, nous avons retrouvés 38,89 % de fongicides; 56,51 % d'herbicides et 4,59 % d'insecticides. C'est la famille des aryloxyacides qui a été la plus achetée avec en moyenne 13,51 kg de matières actives par an et par patient dont 3,38 kg de 2,4 D. En deuxième position en tonnage moyen par patient et par an, il y avait des dithiocarbamates avec 12,36 kg puis les organochlorés avec 5,69 kg dont le Lindane avec 2,88 kg.

Discussion : Il semble que la maladie de Parkinson surviendrait plus précocement chez les agriculteurs exposés aux pesticides que dans la population générale, bien que le faible nombre de patients ne permettent pas de généraliser. En dépit du biais inhérent au recensement des pesticides utilisés, le 2,4 D et le Lindane pourraient être considérés comme matières actives d'intérêt en lien avec la maladie de Parkinson, tout comme l'effet synergique des pesticides entre eux. Ces résultats restent néanmoins à confirmer.

Mots clés

Pesticides ; Maladie de Parkinson ; Exposition professionnelle ; Agriculteurs ; Maladie professionnelle