

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n° 118

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 2014

par

Mlle VAN STRAATEN Caroline

Née le 27 Février 1989

A Lyon 4^{ème} (69)

LES LIENS ENTRE LES PESTICIDES ET LA MALADIE DE PARKINSON:

OÙ EN SOMMES-NOUS EN 2014 ?

JURY

Pr. Luc ZIMMER, Professeur des Universités – Praticien hospitalier (Pharmacologie)

Dr. Bruno FOUILLET, Maître de Conférences des Universités (Toxicologie)

Dr. Pauline ROME, Pharmacien officinal

À Papou,

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Germain GILLET
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologique	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Claude COLLIGNON
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directrice : Mme Véronique MAUME- DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : M. Alain MOUGINOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS

Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)

Monsieur Alain BANNIER (MCU)

Monsieur Philippe BERNARD (MCU)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)

Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)

PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU)

Madame Plawen KIRILOV (MCU)

Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

BIOPHYSIQUE

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU – PH)

Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU)

ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

INFORMATION ET DOCUMENTATION

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

PH)

DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

MATHEMATIQUES – STATISTIQUES

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

PHARMACOLOGIE

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Jean-Marie VAUGEOIS (Pr)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)

Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX

BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)

Madame Emilie FROBERT (AHU)

Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU)

Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU, chaire d'excellence)

Monsieur Benoît DUMONT (AHU)

BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)

Madame Valérie VOIRON (PAST)

Assistant hospitalo-universitaire sur plusieurs départements pédagogiques

Madame Emilie BLOND

Madame Christelle MONCHOUX

Madame Florence RANCHON

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section

Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section

Madame Faiza LAREDJ 85^{ème} section

Monsieur Waël ZEINYEH 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

Mes remerciements les plus sincères s'adressent tout d'abord à Monsieur Luc ZIMMER, professeur des universités et praticien hospitalier en pharmacologie, mon directeur de thèse et président de Jury. Vous m'avez donné envie de travailler sur ce sujet et vous m'avez fait l'honneur de m'accompagner pendant ces 18 mois. Merci à vous qui avez su me laisser la liberté de diriger mon travail seule tout en y gardant un œil critique lorsqu'il le fallait et tout en étant très présent.

Merci à Monsieur Bruno FOUILLET, Maître de Conférence des Universités en Toxicologie, d'accepter d'être membre de mon Jury.

Merci à Mademoiselle Pauline ROME, Docteur en Pharmacie d'accepter de participer au jury de ma thèse mais également d'être une amie sur qui j'ai pu compter durant tout notre cursus officinal. Merci pour ta joie de vivre, pour nos discussions passionnées et nos moments de complicité.

Je remercie Frédéric MONCOZET, Docteur en pharmacie, mon maître de stage, qui a énormément contribué à mon apprentissage. Merci pour ta confiance, pour le temps que tu m'as consacré et pour les connaissances que tu m'as transmises.

Je tiens à remercier ma mère, pour son amour inconditionnel. Tu as toujours cru en moi et a su me diriger dans les bonnes directions. Tu m'as énormément aidé dans les rédactions de tous mes écrits durant mes années d'études, je t'en suis très reconnaissante. Sans toutes tes relectures et tes corrections mon travail ne serait pas le même.

Merci à mon père, pharmacien officinal, qui m'a soutenu et m'a encouragé à suivre le même chemin que lui. Tu m'as appris le sens du travail, de la réussite et tu m'as transmis des valeurs précieuses. Merci pour ton amour et ta fierté.

Je remercie ma sœur, Nastasia. Ma moitié. Merci de croire en moi et de me soutenir dans toutes les épreuves de ma vie. Merci pour le temps que tu m'as accordé pour améliorer mon travail. Merci pour ta fierté et ton soutien affectif sans mesure.

Merci à mes trois frères pour leur amour et leur affection.

Je remercie également le reste de ma famille pour tout son soutien et l'affection qu'ils me portent.

J'exprime ma gratitude à mes fidèles amies : Blandine, Anne, Caroline et Eve sans qui mon travail ne serait pas ce qu'il est. Vous êtes sans aucun doute mes piliers, mes confidentes. Merci d'avoir fait de ces années d'étude en Pharmacie, des moments riches d'éclats de rire et de larmes. Merci pour votre présence, votre bonne humeur et votre amitié inconditionnelle.

Merci à ma plus vieille et meilleure amie Alexandra. Pour mes dix plus belles années passées à tes côtés. Merci de m'avoir soutenue, d'avoir su trouvé les mots. Merci pour nos confidences et pour ta confiance. Tu m'as également été d'une grande aide dans mon travail de thèse en m'apportant tes connaissances scientifiques.

Je remercie mon amie Juliette pour son amitié, sa joie de vivre, son enthousiasme. Sans toi le lycée et les années de fac n'auraient pas été ce qu'ils ont été. Merci d'être là, d'apporter un œil nouveau quand j'en ai besoin. Nos rires et nos souffles complices résonnent dans ma tête.

Je remercie mes amies Carole et Delphine pour leur joie de vivre et leur amitié. Vous avez toujours été près de moi, dans les bons et les mauvais moments et m'avez soutenue durant tout mon cursus universitaire.

Je remercie mes confrères Benoit et Romain qui m'ont toujours conseillé et entouré lorsque j'en avais besoin. Tant dans ma thèse que dans mes études.

Enfin, je remercie Alexandra, Docteur en Pharmacie, qui m'accompagne et a été un modèle pour moi durant tout mon cursus. Tu m'as transmis ta passion pour l'exercice officinal.

Table des matières

Remerciements	11
Table des matières.....	13
Table des figures.....	16
Table des annexes	18
Introduction générale	19
 PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON	21
I. Epidémiologie	21
II. Physiopathologie.....	22
1) La Dopamine.....	22
2) La maladie de Parkinson.....	24
III. Symptomatologie.....	26
1) Bradykinésie- Akinésie.....	27
2) Rigidité.....	27
3) Tremblement Parkinsonien	28
4) Traitements	29
IV. Etiologie.....	29
1) Facteurs génétiques	30
1. Généralités	30
2. L'alpha synucléine	32
2) Facteurs environnementaux	33
3) Conclusion	34
 PARTIE 2 : LES PESTICIDES ET LA MALADIE DE PARKINSON	35
I. Historique	35
II. Les pesticides	35
1) Définitions	35
1. Les herbicides.....	36
2. Les fongicides	38
3. Les insecticides.....	40
2) Utilisation des pesticides les plus fréquents	42
1. Manèbe	42
2. Paraquat.....	42
3. Roténone.....	43
4. Dieldrine	43
5. Glyphosate	44
6. Perméthrine	44
3) Fiches techniques, caractères physico-chimiques	45

III. Mécanismes d'action des pesticides dans la maladie de Parkinson	51
1) Rappels de biologie cellulaire.....	51
1. La mitochondrie :	51
2. La Chaîne respiratoire mitochondriale.....	52
3. La phosphorylation oxydative	53
4. Le stress oxydatif.....	54
2) Mécanisme d'action des pesticides dans la chaîne respiratoire.....	56
1. Le Paraquat et Le MPTP	56
2. La Roténone	57
3. Complexe mitochondrial I, Stress oxydatif et pesticides	58
a) Toxicité des radicaux libres sur les protéines	58
b) Toxicité des radicaux libres sur les lipides et les acides nucléiques	59
4. Apoptose des cellules dopaminergiques et pesticides	59
5. Action des pesticides sur la microglie	60
6. Microtubules et pesticides	61
3) Antagonisme de l'action de l'acide γ aminobutyrique (GABA) : les organochlorés.....	65
4) Inhibition de l'acétylcholinestérase (ACHE) : les organophosphates.....	66
5) Inhibition de l'ALDH (aldéhyde deshydrogénase) : le benomyl	67
6) Effets synergiques	67
1. Généralités	67
2. Dithiocarbamates et pyréthrinoides de synthèse	69
 PARTIE 3 : LIEN PESTICIDES/PARKINSON 2014 : OÙ EN SOMMES NOUS ?.....	71
I. La recherche.....	71
1) Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme	71
2) Méthode de calcul d'exposition aux pesticides	72
1. Méthodes directes	72
a) Les questionnaires.....	72
b) Mesures environnementales	73
c) Marqueurs biologiques.....	73
2. Méthodes indirectes	74
3) Types d'études réalisées	75
1. Les études de cohortes	75
2. Les études de cas-témoins	75
3. Les méta-analyses	76
4) Chronologie des différentes études	76
1. Etude PAQUID	77
2. Etude PHYTONER.....	80
a) Première phase	80
b) Deuxième phase : FOLLOW-UP 4 ans plus tard : 2001-2003 [65]	83
3. Autres études	86
a) Etudes de cas-témoins	86
b) Etudes de cohortes.....	88
c) Relation entre la maladie de Parkinson et le type d'agriculture	96

II. Aspect social	98
1) Les Equipements de Protection Individuelle	100
2) Evaluation de l'efficacité des vêtements de protection.....	103
3) Défense et protection des usagers : émergence des associations	106
III. Aspect législatif: quelle politique de santé publique ?	111
1) La maladie de Parkinson reconnue comme maladie professionnelle.....	111
1. Définition.....	111
2. Maladie professionnelle et Parkinson	113
2) Maladie de Parkinson et politique de santé publique	115
1. Plan Ecophyto 2018.....	115
2. Phyt-attitude	117
PARTIE 4 : INTERVIEW	118
Parkinsonien victime des pesticides, administrateur de PHYTOVICTIMES	118
Conclusion.....	123
Bibliographie	126
Annexes	136

Table des figures

Figure 1 : Métabolisme de la dopamine

Figure 2 : Coupe du cerveau : localisation de la substance noire (locus niger)

Figure 3 : Dépigmentation de la substance noire chez le Parkinsonien (à gauche)

Figure 4 : Schéma représentatif de l'agrégation de l'alpha-synucléine

Figure 5 : Récapitulatif des 18 gènes impliqués dans la maladie de Parkinson

Figure 6 : Familles chimiques de pesticides et cibles d'action

Figure 7 : Membrane interne de la mitochondrie : la chaîne respiratoire

Figure 8 : L'ATP synthase : production d'ATP

Figure 9 : Voies de formation des radicaux libres de l'oxygène

Figure 10 : Métabolisation du MPTP

Figure 11 : Toxicité de la roténone

Figure 12 : Sensibilité sélective des neurones dopaminergiques à la dépolymérisation des microtubules.

Figure 13 : Différents types d'effet des mélanges

Figure 14 : Synthèse des mécanismes des pesticides dans la maladie de Parkinson

Figure 15 : Etapes de l'étude PAQUID

Figure 16 : Incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer entre la 5^{ème} et la 10^{ème} année de suivi. Etude PAQUID Gironde, France. 1992-1998

Figure 17 : Descriptions et résultats des différents paramètres utilisés dans l'étude PHYTONER

Figure 18 : Maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides dans les études de cas-témoins et les études de cohorte

Figure 19: Caractéristiques des études depuis 2009 traitant du lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson

Figure 20 : Méta-analyse des études de cohortes et résultats.

Figure 21 : Les différents types de protections

Figure 22 : Logo association phyto-victimes

Figure 23 : Site web de l'association victimes-pesticides

Figure 24 : Tableau 58 décrivant la maladie de parkinson en maladie professionnelle

Table des annexes

Annexe 1: Description des 12 études relatées dans la méta-analyse de Van Maele-Fabry et al (2012) [59]

Annexe 2 : Formulaire de déclaration de maladie professionnelle [105]

Annexe 3 : Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture [98]

Annexe 4 : Lettre reçue par Gérard Marquois de la Sécurité Sociale acceptant sa maladie en maladie professionnelle [99]

Annexe 5 : Communiqué de presse association Phyto-victimes: journée dédiée aux malades de Parkinson victimes de pesticides et à leurs familles

Introduction générale

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Environ 150 000 personnes sont aujourd'hui atteintes de la maladie de Parkinson en France et 6,2 millions dans le monde. Dans 85% des cas la maladie est idiopathique mais la thèse de la conjonction entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux semble à ce jour la plus probable. De multiples mécanismes d'action ont été identifiés dans le processus de la maladie de Parkinson et aujourd'hui, les nouveaux traitements de la maladie font l'objet de pléthore de travaux, en particulier sur l'électrostimulation. Parmi les facteurs environnementaux, les pesticides occupent une place privilégiée et si nous entendons de plus en plus parler de leur influence dans la maladie de Parkinson, nous ne savons pas précisément où en sont les publications de la recherche contemporaine.

L'objectif de ma thèse consiste à dresser un état des lieux de la recherche en 2014 dans le monde.

Dans un premier temps nous allons présenter la maladie de Parkinson. Que savons-nous aujourd'hui de l'épidémiologie, de sa physiopathologie, de sa symptomatologie et enfin de son étiologie génétique et environnementale ?

Dans un deuxième temps nous nous intéresserons plus particulièrement aux facteurs environnementaux que sont les pesticides : herbicides, insecticides et fongicides. Nous détaillerons les conditions de leur utilisation et les caractéristiques physico-chimiques des plus fréquemment citées dans la littérature scientifique actuelle. Nous exposerons ensuite les différents mécanismes d'action des pesticides mis en évidence dans la maladie de Parkinson avec notamment le stress oxydatif et l'inhibition du complexe I de la chaîne mitochondriale.

Enfin dans un troisième temps, nous passerons en revue un certain nombre d'études et de méta-analyses sélectionnées en fonction de la pertinence de leur lien entre l'utilisation professionnelle des pesticides et la maladie de Parkinson.

Dans une seconde partie nous aborderons les aspects sociologiques de la question. Qu'en est-il de la protection et de l'information des agriculteurs ? Nous montrerons que les agriculteurs ne restent plus silencieux face aux problématiques de santé liées à leur activité et qu'ils sont désormais défendus par des associations de défense des usagers.

Pour finir, nous verrons que les dix dernières années de recherche sur les liens entre pesticides et maladie de Parkinson ont eu une incidence sur la politique de santé publique aboutissant à la création de nouvelles loi, à la mise en place de plans nationaux tel que le plan Ecophyto 2018 et à sa reconnaissance comme maladie professionnelle.

PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON

I. Epidémiologie

La maladie de Parkinson (MP) est décrite en 1817 pour la première fois par le Docteur James Parkinson. Il décrit alors avec précision une affection encore méconnue dans un livre appelé « Essay shaking palsy », en français : Essai sur la paralysie trépidante. La paralysie trépidante est plus tard renommée en son honneur maladie de Parkinson par le neurologue français Jean-Martin Charcot.

La maladie de Parkinson décrit une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro striatale et est la deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Elle est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien caractérisé essentiellement par une bradykinésie, une rigidité importante et des tremblements. Cette maladie est la seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé après les accidents vasculaires cérébraux.

La Haute Autorité de Santé (HAS) évalue en faisant la moyenne des résultats de 4 études françaises, que la prévalence de la maladie de parkinson est estimée à 827,5 cas pour 100 000 habitants [1]. La prévalence correspond à une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné.

70% des malades ont entre 60 et 80 ans, 5% sont âgés de moins de 60 ans et la maladie est environ 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes [45]. L'âge moyen de début de la maladie est de 55-65 ans. 10 000 cas nouveaux apparaissent chaque année. Enfin, 3500 décès annuels sont répertoriés en France mais le taux de mortalité des parkinsoniens est presque similaire à celui de la population générale [26]

II. Physiopathologie

La maladie de Parkinson est caractérisée par une diminution des neurones dopaminergiques. Il semble donc indispensable de faire un rappel sur le neurotransmetteur concerné : la dopamine.

1) La Dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant aux catécholamines. Elle est issue d'un acide aminé : la tyrosine. Comme le montre la figure 1, La L-tyrosine est transformée par la tyrosine hydroxylase (TH sur la figure) en L-DOPA. Puis l'action de la DOPA décarboxylase (DDC sur la figure) permet d'obtenir la dopamine. Enfin, la dopamine est transformée en DOPAC (acide dihydroxyphenylacétique) par la monoamine-oxydase (MAO) qui subit une méthylation par la catéchol-O-méthyltransferase (COMT) qui conduit à l'acide homovanillique (HVA).

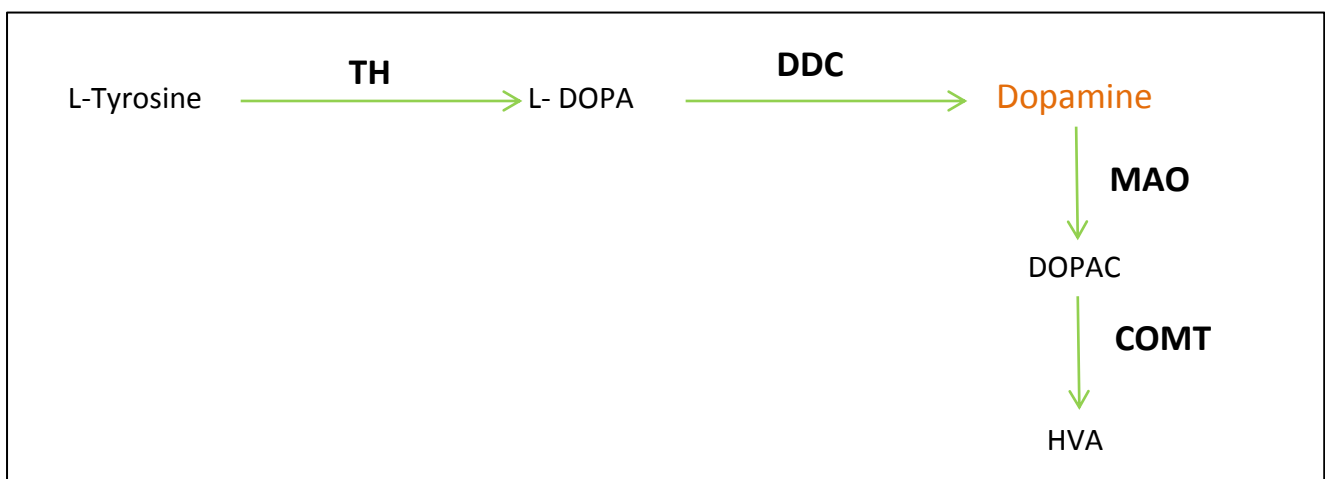


Figure 1 : Métabolisme de la dopamine

*TH= Tyrosine Hydroxylase, DDC= Dopamine Décarboxylase, MAO= Monoamine Oxydase,
DOPAC= acide dihydroxyphenylacétique, COMT= Catéchol-O-méthyltransferase,
HVA= acide homovanillique [2]*

Au niveau du tronc cérébral, et plus précisément dans le mésencéphale se trouvent des noyaux gris centraux appelés également noyaux de la base. Ils comprennent :

- Le striatum : noyau caudé (caudate nucleus) + putamen
- Le palladium (globulus pallidus)
- Le noyau sous thalamique (subthalamic nucleus)
- La substance noire (substantia nigra) ou locus niger

C'est dans la substance noire pars compacta ou locus niger que se situent les neurones dopaminergiques. La dopamine est active dans le système nerveux central sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques [6]. La figure 2 représente une coupe de cerveau permettant de localiser le locus niger dans le cerveau.

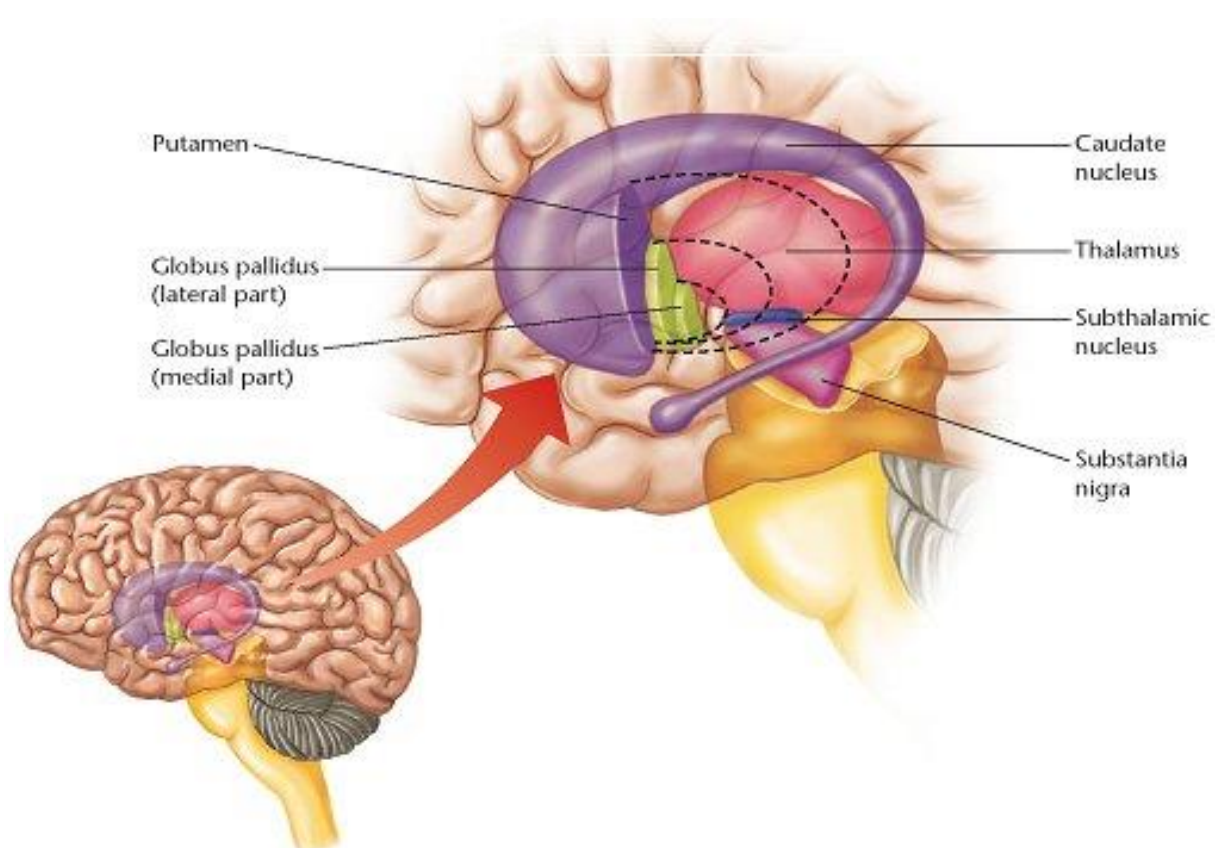


Figure 2 : Coupe du cerveau : localisation de la substance noire (locus niger) [3]

La dopamine produite dans le cytoplasme des terminaisons pré-synaptiques des neurones dopaminergiques est chargée dans des vésicules synaptiques par un transporteur, le VMAT 2 (vesicular monoamine transporter). Dès l'arrivée d'un potentiel d'action, les vésicules libèrent alors leurs contenus par exocytose dans la fente synaptique.

Les neurones qui produisent la dopamine sont très peu nombreux. En effet, ils ne représentent que 0,3% des cellules du cerveau. Ils jouent un rôle essentiel dans le comportement ou encore dans le contrôle des mouvements. Ainsi, un déficit en neurones dopaminergiques peut faire apparaître des tremblements qui sont caractéristiques de la maladie de Parkinson.

En revanche, un excès de dopamine dans certaines régions du cerveau peut être à l'origine de troubles du comportement, de psychoses et de symptômes associés à la schizophrénie. Nombreux traitements antipsychotiques ciblent la dopamine. La dopamine peut également être sécrétée lors d'un sentiment de désir ou de plaisir [96]. Elle entre donc en jeu dans les mécanismes de dépendance aux drogues. Sa libération informe l'organisme de la présence possible d'une récompense dans un environnement donné.

Par exemple, pour un fumeur de crack, la vision de la pipe à crack entraîne une sécrétion de dopamine avant même d'avoir fumé. Il s'agit d'une sécrétion de dopamine anticipée.

La dopamine a également un rôle de neurohormone. Elle inhibe la sécrétion de prolactine et interrompt donc la production de lait maternel. Pour finir, la dopamine est liée aux nausées et joue un rôle dans les fonctions rénales et cardiaques [97].

2) La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson correspond à une atteinte des noyaux gris centraux appelés également noyaux des ganglions de la base. Ce sont des noyaux sous-corticaux qui contrôlent les comportements moteurs, affectifs et cognitifs [55]. L'atteinte de ces noyaux entraîne directement une dégénérescence et donc une diminution du nombre de neurones dopaminergiques localisés dans le locus niger [6]. Une perte de 50 à 60 % des neurones est nécessaire avant la survenue de signes moteurs de la maladie.

Le degré de sévérité des symptômes est proportionnel à la perte des cellules nerveuses du locus niger mais également à la perte des cellules nerveuses dans le noyau dorsal du vague et le locus ceruleus.

La dépigmentation progressive du locus niger, du noyau dorsal du vague et du locus ceruleus met en évidence de façon macroscopique une atteinte de la maladie. Les neurones dopaminergiques de ces régions contiennent un pigment qui leur confère une coloration sombre, la neuromélanine [4]. La figure 3 représente la différence de pigmentation de la substance noire sur un cerveau de Parkinsonien à gauche et sur un cerveau normal à droite. Le parkinsonien ayant moins de neurones dopaminergiques il y a moins de neuromélanine et donc moins de pigmentation.

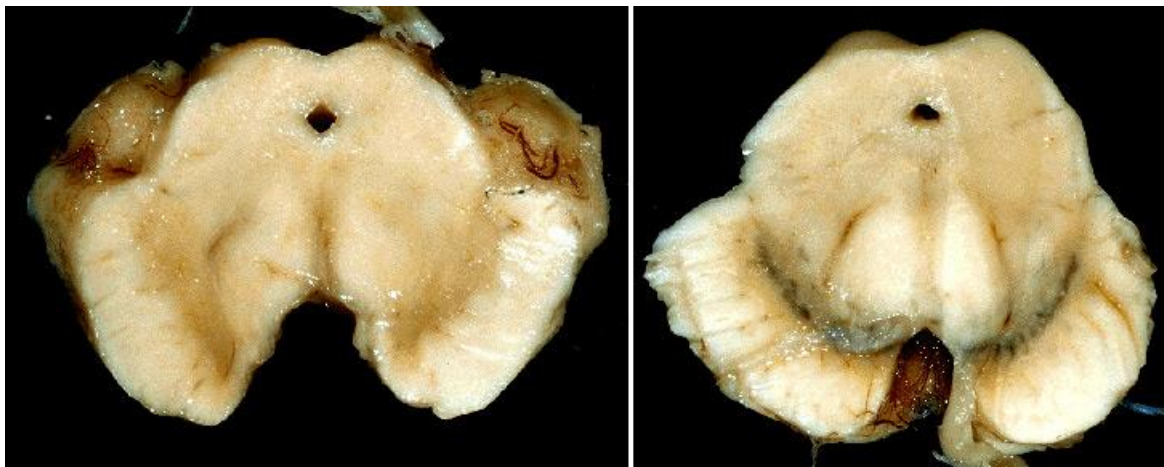


Figure 3 : Dépigmentation de la substance noire chez le Parkinsonien (à gauche) [7]

La perte de neurones dopaminergiques est normale au cours du vieillissement. Elle est accélérée en cas de maladie de Parkinson idiopathique. Les symptômes apparaissent lorsque la perte de neurones est d'au moins 50 à 70%.

La diminution de neurones dopaminergiques entraîne une diminution de la transmission dopaminergique qui engendre une augmentation de la transmission cholinergique.

La maladie de Parkinson est également caractérisée par la présence d'une formation de corps de Lewis. Les corps de Lewis sont des inclusions intra cytoplasmiques contenues dans les cellules neuronales de certaines zones du cerveau qui correspondent à une agglomération d'alpha-synucléine. En effet, l'alpha-synucléine possède dans son domaine central de la protéine un domaine amyloïdogène qui s'agrège facilement et forme des structures oligomériques intermédiaires et des protofibrilles (Figure 4)[55].

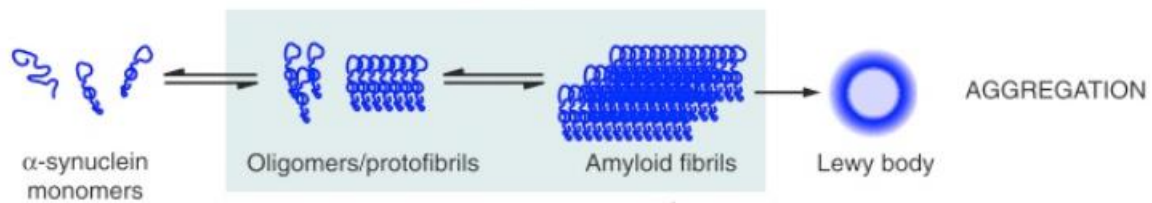


Figure 4 : Schéma représentatif de l'agrégation de l'alpha-synucléine [55]

III. Symptomatologie

Le déficit dopaminergique perturbe le fonctionnement des connexions neuronales dans les noyaux gris centraux entre le locus niger et le striatum.

Ceci provoque les symptômes cardinaux suivants :

- Une bradykinésie voire une akinésie
 - Une rigidité
 - Un tremblement au repos
 - Des troubles psychiques tel que l'anxiété, la dépression, les difficultés de concentration (hors triade)
 - Fatigue anormale, troubles du sommeil, douleurs (hors triade)
- } La triade de la maladie de Parkinson

1) Bradykinésie- Akinésie

La bradykinésie est caractérisée par des mouvements lents et rares. Il s'agit d'un retard à l'initiation des mouvements, indépendant de tout déficit moteur. Un temps de latence est observé entre le moment où le mouvement est souhaité et le moment où le mouvement est effectué.

Cela se traduit par :

- Une amimie avec un visage peu expressif
- Une parole monotone et monocorde (dysarthrie)
- Des problèmes de déglutition
- La perte du ballant des bras lors de la marche
- Des troubles de l'écriture, micrographie (fait d'écrire de plus en plus petit)

L'akinésie correspond à une difficulté à initier les mouvements. Cette difficulté est surtout visible dans les mouvements complexes, les séquences de mouvements différents et les mouvements réclamant la coordination de plusieurs membres. Il peut y avoir une forte variabilité. En effet, certains mouvements réalisés avec une grande difficulté à certains moments peuvent s'avérer très faciles à d'autres. L'akinésie est bien corrigée par les traitements et la rééducation par kinésithérapie joue également un rôle très important [88].

2) Rigidité

La rigidité articulaire et l'augmentation du tonus musculaire sont provoquées par l'hypertonie musculaire. Une tension excessive des muscles crée des douleurs musculaires ou tendinites ainsi qu'une sensation de rigidité ce qui rend plus difficile la réalisation des mouvements. Elle ne doit pas être confondue avec l'akinésie qui est une difficulté à initier et à coordonner les mouvements.

La rigidité s'observe au repos, dans la posture du parkinsonien. Il est alors crispé, vouté, la tête baissée.

La localisation des articulations touchées varie d'une personne à l'autre. Généralement, elle se concentre le long de la colonne vertébrale, expliquant la position voutée, et dans les articulations au niveau de la nuque et des membres. La rigidité atteint également les mains et les pieds et mène parfois le patient parkinsonien à pencher d'un côté, principalement en position assise.

Le test de la « roue dentée » est souvent pratiqué pour observer l'hypertonie parkinsonienne. Le médecin tient le bras replié du patient et le déplie en demandant au patient de se détendre. Normalement, le bras se déplie progressivement à mesure que la résistance passive du patient s'amenuise, par à-coups. Lors de la marche, les bras et les jambes semblent être lourds, n'autorisant alors que de petits mouvements. Ce test est facilement pratiqué par le généraliste ou le neurologue et permet d'évaluer le degré de rigidité parkinsonnienne [6,88].

3) Tremblement Parkinsonien

Très fréquent, il inaugure la maladie dans 80% des cas. Dans 20% des cas, il n'est pas systématiquement présent ; il est parfois discret ou absent. L'intensité des tremblements n'est pas un facteur de gravité.

Le tremblement Parkinsonien est un tremblement de repos. Il diminue lors des mouvements volontaires du membre (ex : prise d'un verre d'eau) et cesse généralement pendant le sommeil.

Les extrémités des membres supérieurs (mains : mouvement d'émiettement caractéristique ; doigts) sont principalement touchés mais les tremblements peuvent également toucher les bras, les jambes ou la tête (menton, langue, lèvres, paupières).

En début de maladie, les mouvements sont réguliers (4 à 5 cycles/seconde) et unilatéraux asymétriques. Le tremblement est parfois facilité ou augmenté par les émotions, le stress, la fatigue, ou un effort de concentration intellectuelle. La gêne provoquée par le tremblement est extrêmement variable. Il est bien corrigé par les traitements mais peut réapparaître en situation d'émotion [88].

4) Traitements

La chaîne de transformation permettant d'obtenir la dopamine représentée en figure 1 permet de comprendre les différents traitements possibles de la maladie de Parkinson. En effet, un déficit en dopamine pourra être compensé par :

- L'apport de L-DOPA correspondant à la Levodopa, et éventuellement accentué par des inhibiteurs de la Dopa décarboxylase comme par exemple le carbidopa.
- Des agonistes dopaminergiques ergotés et non ergotés sont également sur le marché. Les ergotés sont le pergolide, le lisuride, la bromocriptine et la cabergoline. Les non ergotés sont le Ropinirole, l'apomorphine, le piribédil et le pramipexole .
- Des inhibiteurs de MAO, les IMAO B (sélégiline) et les inhibiteurs de COMT (ICOMT) (entacapone) qui bloquent les enzymes dégradant la dopamine sont également utilisés. Il existe des spécialités regroupant plusieurs molécules et donc différents mécanisme d'actions.
- Une pompe d'apomorphine (Apokinin®) en sous cutané permet de traiter les fluctuations motrices et les dyskinésies. Il existe également des perfusions intra-intestinale de Levodopa (Duodopa®)
- Un traitement chirurgical existe : il s'agit d'une neurostimulation via l'implantation d'électrodes dans le cerveau qui envoient du courant continu par l'intermédiaire d'un dispositif implanté sous la clavicule. Cela améliore de façon spectaculaire les symptômes de la maladie de Parkinson.
- Enfin, la kinésithérapie, l'ergothérapie, l'orthophonie et l'activité physique sont indispensables au traitement du patient parkinsonien.

IV. Etiologie

Les causes de la maladie de Parkinson restent encore peu élucidées mais elles sont probablement multifactorielles. Aujourd'hui, dans 85% des cas, la maladie est idiopathique c'est-à-dire que l'on ne connaît pas son origine même si la cause environnementale est suspectée. Pour le reste, la maladie serait liée à des mutations génétiques.

1) Facteurs génétiques

1. Généralités

Selon le guide du parcours de soin de la maladie de Parkinson [1], l'hypothèse que certains gènes pourraient être responsables de la maladie de Parkinson est d'actualité. En effet, dans 15% des cas, les patients atteints de la maladie de Parkinson auraient des antécédents familiaux.

La présence de mutations récessives ou dominantes dans certains gènes ainsi que la présence de multiples copies de gènes confirment le caractère très variable des facteurs génétiques. Les gènes responsables de la maladie de Parkinson sont nommés PARK. Ils sont classés selon une nomenclature allant de 1 à 18 (figure 5).

Dans les familles atteintes de syndromes parkinsoniens, des études de liaisons génétiques ont permis d'identifier au moins 13 loci nommés PARK 1 à PARK 13 et neuf gènes qui sont associés à deux différents modes de transmission de la maladie :

- soit à des formes autosomiques dominantes (*SNCA/PARK1* et *PARK4* ; *UCHL1/PARK5* ; *LRRK2/PARK8* ; *GIGYF2/PARK11* ; *Omi/HTRA2/PARK13*)
- soit à des formes autosomiques récessives (*Parkine/PARK2* ; *PINK1/PARK6* ; *DJ-1/PARK7* ; *ATP13A2/PARK9*)

Un gène peut être associé à plusieurs locis. Par exemple, le gène *SNCA* peut être associé au locus PARK 1 et au locus PARK 4.

PARK Loci	Gene	Map Position	Inheritance	Disease Onset	Mutations
<i>PD-associated loci and genes with conclusive evidence</i>					
PARK1/PARK4	SNCA	4q21	Dominant; rarely sporadic	Early onset	A30P, E46K, A53T genomic duplications/triplications
PARK8	LRK2	12q12	Dominant; sporadic	Late onset	>80 Missense variants, >7 of them pathogenic, including the common G2019S
PARK2	parkin	6q25-q27	Recessive; sporadic	Juvenile; early onset	Approximately 170 mutations (point mutations, exonic rearrangements)
PARK6	PINK1	1p35-p36	Recessive	Early onset	Approximately 50 point mutations, rare large deletions
PARK7	DJ-1	1p36	Recessive	Early onset	Approximately 15 point mutations and large deletions
PARK9	ATP13A2	1p36	Recessive	Juvenile KRS, early-onset PD	>5 Point mutations
<i>PD-associated loci and genes with unknown relevance</i>					
PARK3	Unknown	2p13	Dominant	Late onset	Not identified
PARK5	UCHL1	4p14	Dominant	Late onset	One mutation in a single PD sibling pair
PARK10	Unknown	1p32	Unclear	Late onset	Not identified
PARK11	GIGYF2	2q36-q37	Dominant	Late onset	7 Missense variants
PARK12	Unknown	Xq21-q25	Unclear	Late onset	Not identified
PARK13	Orni/HTRA2	2p13	Unclear	Late onset	2 Missense variants
PARK16	Unknown	1q32	Unclear	Unclear	Not identified
<i>Loci and genes associated with atypical parkinsonism</i>					
PARK14	PLA2G6	22q12-q13	Recessive	Juvenile levodopa-responsive dystonia-parkinsonism	2 Missense mutations
PARK15	FBXO7	22q12-q13	Recessive	Early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome	3 Point mutations
<i>PD-associated genes proposed by candidate gene approach</i>					
Not assigned	SCA2	12q24.1	Dominant for SCA2	Unclear	Low-range interrupted CAG expansions in SCA2
Not assigned	GBA	1q21	Recessive for GD	Unclear	

Figure 5 : Récapitulatif des 18 gènes impliqués dans la maladie de Parkinson (Corti, Lesage and Brice 2011) [55]

Depuis 2011, des analyses génétiques peuvent être demandées en fonction de l'histoire familiale de la maladie de Parkinson à travers ses modes de transmission et de l'âge de début de la maladie. Ces analyses concernent ainsi :

- Les formes sporadiques si la maladie est diagnostiquée avant 40 ans.
- Les formes autosomiques récessives si au moins 2 sujets sont atteints dans la même fratrie issus de 2 parents apparemment non atteints, ou lorsqu'il y a notion de consanguinité. L'âge de début étant inférieur ou égal à 50 ans.
- Les formes autosomiques dominantes qui comptent au moins 2 générations atteintes et un âge de début de maladie inférieur ou égal à 50 ans. [1]

2. L'alpha synucléine

L'α-synucléine est une petite phosphoprotéine de 14kDa codée par le gène PARK 1.

En s'agrégeant, l'α-synucléine peut former des corps de Lewis. Une association entre les mutations ponctuelles de l'alpha synucléine et de rares formes héréditaires dominantes de la maladie de Parkinson a été mise en évidence. De plus, *Ibáñez et al* concluent qu'il existe un lien entre le nombre de copies du gène et la sévérité de la MP [55].

Ceci permet d'évoquer un rôle de cette protéine dans la physiopathologie de la maladie même si, dans la majorité des cas, les inclusions intra cytoplasmiques contiennent des formes mutées d'α-synucléine.

Les résultats de certaines études suggèrent que la libération dans le milieu extracellulaire des inclusions contenant l'alpha-synucléine pourrait avoir des effets délétères sur les neurones. En s'accumulant, la toxine peut en effet entraîner la mort cellulaire et pourrait jouer un rôle dans le mécanisme de neurodégénérescence.

Plus récemment, la surexpression *in vivo* de l'α-synucléine humaine a permis d'obtenir deux modèles génétiques de maladie de Parkinson, l'un chez la drosophile et l'autre chez la souris.

Chez la drosophile, la surexpression de l'α-synucléine humaine dans tous les neurones n'altère ni le développement, ni la viabilité des animaux mutants. Cependant, l'expression de

l'α-synucléine native ou mutante induit l'apparition d'inclusions intra cytoplasmiques d'aspect très semblable aux corps de Lewis. « *On observe également au cours du vieillissement, c'est-à-dire après 30 jours, la disparition sélective de certaines sous-populations de neurones dopaminergiques du cerveau. Ces dégénérescences vont de pair avec l'apparition de troubles locomoteurs* » [30].

2) Facteurs environnementaux

De nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques ont apporté des arguments en faveur d'un rôle de l'environnement. L'hypothèse d'un lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides est évoquée dès le début des années 80. Deux toxicomanes mettent accidentellement en avant, lors de la synthèse d'une drogue opiacée analogue à la morphine, que le MPTP (1 méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) est une neurotoxine et un opioïde de synthèse qui provoque des symptômes permanents de la maladie de Parkinson en détruisant certains neurones de la substantia nigra du cerveau. Cette neurotoxine est alors utilisée pour mimer la maladie en expérimentation animale.

L'intérêt des pesticides comme possibles agents de cause de la maladie de Parkinson a particulièrement été amélioré par l'observation du paraquat (N,N'-diméthyl-4,4'-bipyridinium dichloride), un herbicide (classe de pesticides), qui serait structurellement similaire au métabolite actif du MPTP : le 1-méthyl-4-phenylpyridinium (MPP+) (see e.g., Snyder and D'Amato, 1985).

D'autres pesticides ont été étudiés mais les études toxicologiques avec le paraquat restent celles en plus grand nombre [57].

3) Conclusion

De nombreux facteurs connus ou inconnus, peuvent donc provoquer la maladie de Parkinson. De nombreuses études sont en cours dans le monde entier pour permettre de connaître plus précisément les différentes causes de la maladie et ainsi, la prévenir et la traiter le mieux possible. Les dernières avancées sur le lien de la maladie avec les facteurs environnementaux (ici, nous traiterons uniquement des pesticides) seront évoquées dans les parties suivantes.

PARTIE 2 : LES PESTICIDES ET LA MALADIE DE PARKINSON

I. Historique

Comme mentionné précédemment, il y a plus de vingt ans, l'identification du syndrome parkinsonien suite à l'exposition au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) a été à l'origine de différentes études sur la relation entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson (MP).

La première soulevant le lien entre pesticides et MP est conduite aux Etats Unis, en Californie, dans les années 1980 à la suite d'une épidémie de syndromes parkinsoniens apparus chez de jeunes consommateurs d'héroïne. Les jeunes toxicomanes ont été contaminés par une héroïne frelatée contaminée par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), produit de structure chimique proche du paraquat, herbicide très fréquemment utilisé. C'est la première fois qu'une étude montre le lien entre les pesticides et la MP dans cette population spécifique [58,59]. Cette découverte inaugure de nombreuses recherches qui se poursuivent encore aujourd'hui.

II. Les pesticides

1) Définitions

Les pesticides sont des substances chimiques répandues à grande échelle, essentiellement dans les cultures agricoles, permettant de lutter contre les organismes nuisibles, les animaux ou les agents pathogènes. Ils sont également retrouvés pour un usage non agricole en tant que désinfectant ou dans le traitement du bois.

Les pesticides sont généralement regroupés en trois grandes classes : les herbicides, ou désherbants, les fongicides et les insecticides ou produits antiparasitaires. Au sein de chacune de ces familles définies par les organismes cibles, il existe plusieurs types de composés qui présentent une grande diversité chimique. Certains partagent des mécanismes

identiques sur les organismes cibles, notamment au niveau du système nerveux, mais cela ne veut pas dire que leurs effets toxiques sur les organismes non cibles soient identiques. Il est ainsi peu pertinent de parler de la toxicité des pesticides en général et il n'y a pas de raison que tous les pesticides aient des effets similaires sur la santé humaine [87].

La réglementation différencie les produits phytopharmaceutiques (directive 91/414/CE) ou phytosanitaires qui sont utilisés pour la protection des végétaux, et les biocides (directive 98/8/CE) qui sont utilisés pour un usage non agricole, comme désinfectant ou produit de traitement du bois. L'inconvénient majeur de ces substances réside dans le fait qu'elles n'agissent pas seulement sur leur cible mais qu'elles peuvent aussi avoir un effet toxique sur l'homme [5]. En Juin 2013, l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) publie une expertise collective sur l'effet des pesticides sur la santé. Le rapport décrit une association positive entre les pesticides et les pathologies suivantes : LNH, cancer de la prostate, myélome multiple, leucémies, Maladie d'Alzheimer, troubles cognitifs, impact sur la fertilité, fécondabilité, maladie de Hodgkin, cancer du testicule, tumeurs cérébrales (gliomes méningiomes), mélanome cutané, sclérose latérale amyotrophique (SLA), troubles anxio-dépressifs et enfin maladie de Parkinson [45].

1. Les herbicides

Les herbicides, appelés aussi « désherbants », sont des substances actives ayant la propriété de tuer les végétaux par compétition avec les besoins en eau, en éléments nutritifs, en lumière ou en espace. Ils luttent contre les mauvaises herbes qui limitent la croissance des végétaux [6, 21].

Le groupe de travail « Terminologie » de la Commission des essais biologiques (CEB) de l'Association française de protection des plantes, recommande d'employer les définitions suivantes pour les différents types d'herbicides. Ils sont classés de différentes façons :

- Selon le mode d'absorption de l'herbicide :
 - **Herbicide foliaire** : l'herbicide est pulvérisé sur les feuilles et absorbé par celles-ci.
 - **Herbicide racinaire** : l'herbicide est appliqué sur le sol et absorbé par les racines. La pénétration s'effectue par les organes souterrains, entre la germination de l'adventice¹ et sa levée.
- Selon le site et le mode d'action :
 - **Herbicide de contact** : il s'agit d'un herbicide de post-levée² très peu mobile dans la plante et qui n'entraîne de dommages des tissus qu'autour des points d'impact et de pénétration.
 - **Herbicide systémique** : herbicide de pré-levée³ ou de post-levée qui migre dans la plante par le bois ou le liber, depuis les points de pénétration (racine ou feuille) jusqu'au site d'action. Cette locution est souvent utilisée dans un sens plus restrictif pour désigner les herbicides de post-levée véhiculés dans la plante par la sève.
- Selon le champ d'activité :
 - **Herbicide sélectif** : herbicide que peut tolérer une espèce cultivée dans des conditions d'emploi définies. Si ces conditions d'emploi ne sont pas respectées, il peut devenir non sélectif. Un herbicide sélectif n'est généralement efficace que sur certaines adventices.
 - **Herbicide total** : herbicide efficace sur l'ensemble des adventices et sur l'ensemble des espèces cultivées [8].

¹ Adventice : Mauvaise herbe

² Herbicide de Post-levée : Herbicide agissant après la levée de l'adventice

³ Herbicide de Pré-levée : Herbicide agissant avant la levée de l'adventice

Les herbicides ont plusieurs cibles d'action, ils peuvent agir par :

- Inhibition enzymatique de la synthèse des acides aminés. Cela induit la formation de protéines tronquées, inactives, les rendant ainsi incapables d'assurer la machinerie cellulaire.
- Inhibition de la synthèse des lipides qui perturbe la formation et le fonctionnement des membranes cellulaires de la plante.
- Inhibition de la photosynthèse. Les plantes ne pouvant plus transformer le dioxyde de carbone en dioxygène à partir de la lumière et de la chlorophylle finissent par mourir.
- Perturbation de l'auxine. L'auxine est une hormone synthétisée au niveau de la plante, elle est essentielle à la croissance de celle-ci. La pousse de la plante est donc perturbée.
- Inhibition de l'enzyme polyphénol oxydase PPO : inhibition de la chlorophylle ce qui perturbe la photosynthèse.
- Inhibition de la division cellulaire en métaphase qui entraîne un blocage de la polymérisation de la tubuline entraînant une inhibition de la formation des microtubules du fuseau achromatique.
- Perturbation de la croissance. Les herbicides inhibent ainsi la synthèse de la cellulose qui est un élément essentiel des parois de la plante [6,21].

2. Les fongicides

Les fongicides sont des substances toxiques (produits phytopharmaceutiques) ayant les propriétés d'éliminer ou de limiter le développement des champignons parasites des végétaux.

Il existe deux types de fongicides à distinguer :

- Les produits préventifs qui agissent par contact en empêchant la germination par destruction des spores du champignon avant que celles-ci n'aient pu émettre des

filaments pénétrant les tissus de l'hôte ou qui agissent en détruisant le mycélium après la germination mais avant sa pénétration dans la plante.

- Les produits curatifs qui agissent de manière systémique en pénétrant directement à l'intérieur de la plante en arrêtant le développement du champignon déjà installé.

Les premiers fongicides systémiques apparaissent à la fin des années 60. Ils présentent l'avantage d'avoir une action à la fois préventive et curative.

Actuellement, les fongicides employés proviennent de l'association d'une trentaine de matières actives regroupées en plusieurs familles chimiques.

Les fongicides ont différents modes d'action. Ils peuvent agir par :

- Action sur les processus respiratoires et la production d'énergie cellulaire. Ils bloquent la production d'oxygène et d'énergie sous forme d'ATP du champignon.
- Action sur le métabolisme des glucides et des polyols qui inhibe la germination des spores et l'élongation des hyphes mycéliens.
- Action sur la biosynthèse des lipides : voie des polyacétates et de l'isoprène. Cela perturbe la formation et le fonctionnement des membranes cellulaires, altère la croissance mycélienne, la production des sporanges et la germination des oospores et des phycomycètes.
- Action sur la biosynthèse des acides aminés ou des protéines. Les fongicides altèrent la synthèse protéique ce qui induit chez le champignon une inhibition de l'élongation des tubes germinatifs et des hyphes mycéliens.
- Action sur la synthèse des acides nucléiques et leurs précurseurs. Ceci génère des bases mutées qui sont utilisées dans la production de l'acide ribonucléique (ARN) ou de l'acide desoxyribonucléique (ADN) du champignon. Ces ARN et ADN ayant subi des réarrangements anormaux, ils ont donc un mauvais fonctionnement.
- Action sur la division cellulaire et les microtubules qui bloque le processus de mitose et perturbe la formation du fuseau chromatique.
- Action sur la signalisation cellulaire qui induit une inhibition de la germination.
- Action sur la formation des parois cellulaires. Les fongicides entraînent en effet une modification de la perméabilité cellulaire, et une altération des mécanismes de défenses.

- Enfin, une action sur les réactions de défenses des plantes stimule les défenses naturelles de la plante qui pourra ensuite enclencher des mécanismes de défense contre le champignon, il s'agit d'une résistance induite [22].

3. Les insecticides

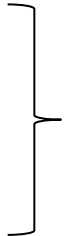
Les insecticides sont des substances toxiques ayant comme propriété de tuer les insectes, leurs œufs et/ou leurs larves mais ils sont aussi utiles pour lutter contre les arthropodes (acariens, tiques...) [6].

Il existe différents insecticides synthétiques. Ils sont classés en fonction de leur mode d'action. Les cinq principales familles sont les suivantes :

- Les organophosphorés : ils inhibent la cholinestérase.
- Les carbamates : ils inhibent également la cholinestérase
- Les pyréthriinoïdes de synthèse : ils agissent par contact et tuent les insectes par choc neurotoxique.
- Les organochlorés : ils agissent par contact et sont neurotoxiques. Les principaux organochlorés sont le lindane, le DDT, la dieldrine, l'endosulfane.
- Les benzoyl-urées : ils ciblent la chitine synthétase, perturbant donc la mue des insectes contaminés.

Il existe, de plus, des insecticides d'origine végétale. Les roténones en sont les principaux.

Les insecticides peuvent donc avoir différents modes d'action:

- | | | |
|---|---|------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Action sur les synapses et les neuromédiateurs - Action sur la transmission axonale par ouverture du canal sodique - Action inhibitrice de la prise de nourriture |  | <p>Cible :
Système Nerveux</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition du transport des électrons dans la mitochondrie - Inhibition de la synthèse de la chitine - Régulateurs de la croissance des insectes |  | <p>Cible :
Respiration</p> |

Pour conclure, quelques familles chimiques de pesticides et leurs principales cibles d'action sont représentées dans la figure 6 :

Familles chimiques	Exemples de substances actives	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Pyréthriinoïdes	Permethrine, Deltaméthrine	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallate, Terbutcarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridiliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

Figure 6 : Familles chimiques de pesticides et cibles d'action [45]

Les familles chimiques de pesticides étant désormais clairement définies, nous allons présenter dans les parties suivantes les différentes utilisations et caractéristiques physicochimiques des pesticides les plus fréquemment retrouvés dans les articles scientifiques.

2) Utilisation des pesticides les plus fréquents

1. Manèbe

Le manèbe est un fongicide de contact. Il empêche la germination des spores sur la surface foliaire. Il est utilisé dans les cultures de pommes de terre, de tabac, de groseilles, de cassis, de prunes, de pruneaux... Il est de plus utilisé dans le domaine de la viticulture et dans les cultures maraîchères (aubergine, tomate, céleri-pomme, céleri-branché, laitue pommée, oignon) [31].

2. Paraquat

Le paraquat était l'un des herbicides de contact les plus utilisés dans le monde. Il est non sélectif et est particulièrement actif contre les mauvaises herbes. Il détruit les parties vertes de la plante en desséchant le feuillage mais n'attaque pas le système racinaire. L'action abortive et destructrice est localisée à l'endroit de l'application du produit.

Le paraquat est actif sur une large gamme d'adventices et est utilisé sur plus d'une centaine de cultures différentes sous toutes les latitudes : céréales (maïs, blé, orge, seigle, riz), plantes oléagineuses, fruits (pommes, oranges, bananes), légumes. Il est aussi utilisé pour traiter les cultures de coton, d'huile de palme, de canne à sucre et de caoutchouc. Enfin il est retrouvé dans le traitement des plantes destinées à la fabrication de boisson : café, thé, cacao. [32,33].

Depuis 2007, l'utilisation du paraquat est interdite dans l'Union Européenne [38,39]. En effet, en France, cette substance active n'est pas autorisée dans la composition de préparations bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. L'avis paru au Journal Officiel du 4 Aout 2007 retire en effet les autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques contenant du paraquat (R BIX (AMM n° 8700169)) pour tous les usages agricoles et non agricoles, sans délai d'écoulement des stocks ou pour l'utilisation des stocks existants [64]. Il est cependant encore utilisé dans plus de 120 pays dont une grande part dans les pays d'Asie où les paysans développent toujours largement des symptômes de type Parkinson [55].

3. Roténone

La roténone est un insecticide d'origine naturelle. Elle peut être extraite de racines, de graines ou de feuilles de légumineuses tropicales. Les principales plantes tropicales dont est extraite la roténone sont *Derris elliptica*, *Lonchocarpus nicou* et *Téphrosia vogelii*.

La roténone a été découverte il y a des millénaires et était initialement utilisée pour tuer les animaux à sang froid. Elle était employée en Malaisie, en Afrique équatoriale et en Amazonie. Plus tard, les vertus insecticides sont découvertes mais depuis la Deuxième Guerre Mondiale, la roténone est moins utilisée pour laisser place au DDT et aux insecticides organophosphorés. Le principe actif est utilisé pour son action antimitotique, ce qui explique son utilisation comme anti-tumoral dans les années 70. Le blocage de l'ATP est induit par l'inactivation du cytochrome-b et la mitochondrie va donc être privée de l'énergie nécessaire pour la multiplication des cellules par son transporteur d'oxygène : l'ATP. La roténone est interdite à la suite de l'examen relatif à l'inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. La décision de la Commission européenne n°2008/317/CE du 10 avril 2008 demande à tous les Etats membres de retirer l'autorisation des produits contenant de la roténone. Il a cependant existé une dérogation autorisant la commercialisation jusqu'au 30 avril 2011 [24,34].

4. Dieldrine

Il s'agit d'un insecticide chloré interdit dans la plupart des pays. Il est utilisé contre les insectes du sol et les insectes vecteurs de maladies. Il a longtemps été utilisé comme alternative au DDT. L'arrêté du 8 octobre 1972 (JO du 25 octobre 1997) interdit l'emploi de dieldrine en agriculture. Le décret n° 92-1074 du 2 octobre 1992 (JO du 4 octobre 1992) est quant à lui relatif à la mise sur le marché, à l'utilisation et à l'élimination de certaines substances et préparations dangereuses. Il interdit la mise sur le marché et l'utilisation de la dieldrine et des préparations en renfermant.

5. Glyphosate

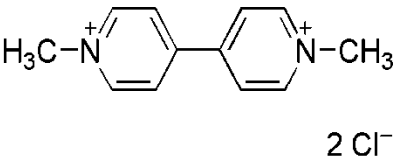
Le glyphosate est un herbicide systémique non sélectif commercialisé notamment sous le nom de ROUND UP ®. Il s'agit de l'un des désherbants les plus utilisés dans le monde. Il est utilisé pour détruire les vivaces à enracinement profond, et les herbes annuelles ou bisannuelles dans certaines zones cultivées. Il est également utilisé pour désherber les jardins publics, les allées de parcs ou encore les trottoirs [37].

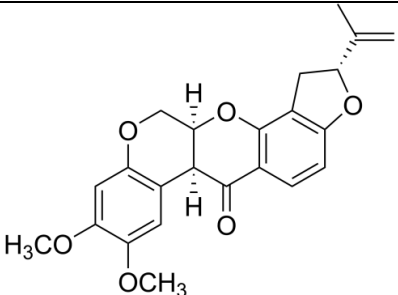
6. Perméthrine

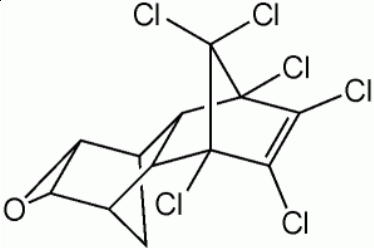
Les pesticides commercialisés sous forme de perméthrine sont les suivants : Ambush®, Eksmin®, Talcord®. L'Ambush® est un insecticide à pyréthrinoides de synthèse. C'est un insecticide d'ingestion et de contact à action rapide et de faible toxicité pour les mammifères. Il n'a pas d'effet systémique ou fumigeant [35]. La perméthrine est également très fréquemment utilisée dans les lotions anti-moustiques.

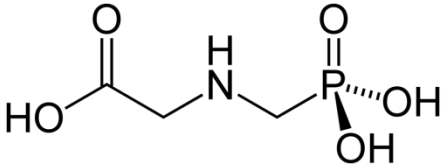
3) Fiches techniques, caractères physico-chimiques

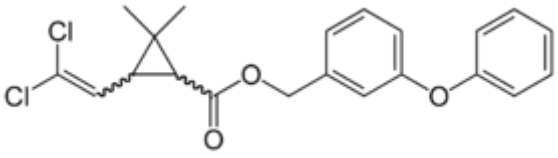
MANEBE [9,10,13,14,15,16]	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{S} \\ \quad \\ \text{CH}_2 - \text{N} - \text{C} - \text{S}^- \\ \quad \\ \text{CH}_2 - \text{N} - \text{C} - \text{S}^- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{S} \end{array} \quad \text{Mn}^{2+} $
Dénomination chimique	N,N'-éthylène bis (dithiocarbamate) manganoux
Propriétés	Masse moléculaire : 265,3 Point de fusion : 192°-204°C Densité:1.92g/cm ³ Solubilité dans l'eau : très faible
Apparence, aspect physique	Poudre jaune ou cristaux
Dangers Chimiques	La substance se décompose au contact d'acides et de l'humidité, produisant des gaz toxiques et inflammable comprenant du sulfure d'hydrogène et du disulfure de carbone
Risques	VOIES D'EXPOSITION: La substance peut être absorbée par l'organisme par inhalation de ses aérosols et par ingestion. RISQUE D'INHALATION: L'évaporation à 20°C est négligeable; une concentration dangereuse de particules en suspension dans l'air peut cependant être atteinte rapidement par dispersion. EFFETS DES EXPOSITIONS DE COURTE DUREE: La substance est irritante pour les yeux, la peau et les voies respiratoires. EFFETS DES EXPOSITIONS PROLONGEES OU REPETEES: Un contact répété ou prolongé peut causer une sensibilisation cutanée. La substance peut avoir des effets sur les reins et le système nerveux central, entraînant une insuffisance rénale et des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques (le manganisme).
STOCKAGE	Séparer des acides, des aliments et des produits alimentaires. Conserver au sec. Bien fermer. Conserver dans un local bien ventilé. Stocker seulement une fois stabilisé.

PARAQUAT [11,12,18]	 2 Cl^-
Dénomination chimique	Dichlorure de 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridinium
Propriétés	Masse moléculaire : 257,2 Point de fusion : 175 °-180°C Densité: 1,25 g/cm ³ Solubilité dans l'eau : bonne
Apparence, aspect physique	Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche à jaune. Hygroscopique. Les solutions aqueuses de dichlorures de paraquat sont rouge foncé.
Dangers Chimiques	La substance se décompose en chauffant fortement au-dessus de 300°C, produisant des fumées toxiques comprenant des oxydes d'azote, du chlorure d'hydrogène. Attaque le métal.
Risques	VOIES D'EXPOSITION: La substance peut être absorbée par l'organisme par inhalation de ses aérosols, à travers la peau et par ingestion. RISQUE D'INHALATION: L'évaporation à 20°C est négligeable; une concentration dangereuse de particules en suspension dans l'air peut cependant être atteinte rapidement par pulvérisation et par dispersion. EFFETS DES EXPOSITIONS DE COURTE DUREE: La substance est irritante pour les yeux, la peau et les voies respiratoires. L'inhalation de cette substance peut causer un oedème pulmonaire (voir Notes). La substance peut avoir des effets sur les reins, le foie, les voies digestives, le système cardio-vasculaire et les poumons, entraînant une insuffisance fonctionnelle et des lésions tissulaires, y compris des hémorragies et des fibroses pulmonaires. L'exposition à de fortes concentrations peut entraîner la mort. L'observation médicale est conseillée. EFFETS DES EXPOSITIONS PROLONGEES OU REPETEES: Un contact répété ou prolongé avec la peau peut causer une dermatite. La substance peut causer des effets au niveau des ongles, entraînant des lésions.
STOCKAGE	Conserver dans local bien ventilé. Bien fermer. Séparer des aliments et produits alimentaires. Prévoir un dispositif pour contenir l'écoulement des résidus lors de l'extinction.

ROTENONE [16]	
Dénomination chimique	(2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-Hexahydro-2-isopropényl-8,9-diméthoxychromomèno(3,4-b)furo(2,3-h)chromène-6-one
Propriétés	Masse moléculaire : 394,4 Point de fusion : 165-166°C Densité: 1,27 g/cm ³ Solubilité dans l'eau : NON Soluble dans acétone, trichloroéthylène, chloroforme
Apparence, aspect physique	Solide sous forme d'aiguilles ou de plaquettes, incolore, inodore
Dangers Chimiques	La substance se décompose en brûlant des fumées irritantes
Risques	VOIES D'EXPOSITION: La substance peut être absorbée par l'organisme par inhalation de ses aérosols et par ingestion. RISQUE D'INHALATION: L'évaporation à 20°C est négligeable; une concentration dangereuse de particules en suspension dans l'air peut cependant être atteinte rapidement. EFFETS DES EXPOSITIONS DE COURTE DUREE: La substance est irritante pour les yeux, la peau et les voies respiratoires. La substance peut avoir des effets sur le système nerveux central, entraînant des convulsions et une défaillance respiratoire. EFFETS DES EXPOSITIONS PROLONGEES OU REPETEES: Un contact répété ou prolongé avec la peau peut causer une dermatite. La substance peut avoir des effets sur les reins et sur le foie.
STOCKAGE	Conserver à l'abri des matières oxydantes et des bases. Conserver dans un récipient hermétique placé dans un endroit sombre et bien ventilé. Séparer des aliments et des produits alimentaires

DIELDRINE [17]	
Dénomination chimique	Hexachloro-1,2,3,4,10,10-époxy-6,7-octahydro-1,4,4a,5,6,7,8a-endo-1,4-exo-5,8-diméthanonaphthalène
Propriétés	Masse moléculaire : 381 Point de fusion : 175-176°C Densité: 1,7 g/cm ³ Solubilité dans l'eau : nulle
Apparence, aspect physique	Cristaux incolores
Dangers Chimiques	La substance se décompose en chauffant fortement, produisant des fumées toxiques, comprenant du chlorure d'hydrogène. Réagit avec les oxydants et les acides. Attaque le métal suite à la formation lente de chlorure d'hydrogène lors de stockage.
Risques	VOIES D'EXPOSITION: La substance peut être absorbée par l'organisme à travers la peau et par ingestion. RISQUE D'INHALATION: L'évaporation à 20°C est négligeable; une concentration dangereuse de particules en suspension dans l'air peut cependant être atteinte rapidement par pulvérisation. EFFETS DES EXPOSITIONS DE COURTE DUREE: La substance peut avoir des effets sur le système nerveux central, entraînant des convulsions. L'observation médicale est conseillée. EFFETS DES EXPOSITIONS PROLONGEES OU REPETEES: La substance s'accumule chez l'homme. Possibilité d'effets cumulatifs : voir risques/symptômes aigus.
STOCKAGE	Prévoir un dispositif pour contenir l'écoulement des résidus lors de l'extinction. Séparer des aliments et des produits alimentaires, des matières incompatibles (Voir Dangers Chimiques). Bien fermer. Conserver dans un local bien ventilé.

GLYPHOSATE [19,36]	
Dénomination chimique	Acide phosphonométhylimino-acétique, N-(phosphonométhyl)glycine
Propriétés	Masse moléculaire : 169,1 Point de fusion : 230°C Densité: 1,7 Solubilité dans l'eau : 1,2g/100mL
Apparence, aspect physique	Solide blanc, inodore
Dangers Chimiques	La substance se décompose en chauffant fortement, produisant des fumées toxiques comprenant des oxydes d'azote, des oxydes phosphoreux. Les solutions sont corrosives pour le fer et l'acier galvanisé.
Risques	VOIES D'EXPOSITION: La substance peut être absorbée par l'organisme par inhalation de ses aérosols et par ingestion. RISQUE D'INHALATION: L'évaporation à 20°C est négligeable; une concentration dangereuse de particules en suspension dans l'air peut cependant être atteinte rapidement par pulvérisation ou par dispersion, particulièrement si sous forme de poudre. EFFETS DES EXPOSITIONS DE COURTE DUREE: La substance est irritante pour les yeux et les voies respiratoires. EFFETS DES EXPOSITIONS PROLONGEES OU REPETEES Non signalés
STOCKAGE	Prévoir un dispositif pour contenir l'écoulement des résidus lors de l'extinction. Séparer des aliments et des produits alimentaires. Conserver au froid. Conserver au sec. Bien fermer. Ne PAS conserver dans des récipients en acier galvanisé ou en acier non renforcé.

PERMETHRINE [20]	
Dénomination chimique	3-(2,2-Dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de 3-phénoxybenzyle
Propriétés	Masse moléculaire : 391,3 Point de fusion : 34-39°C Densité: 1,2 g/cm ³ (eau= 1) Solubilité dans l'eau : Nulle
Apparence, aspect physique	Liquide visqueux ou cristaux. Jaune brun à brun.
Dangers Chimiques	La substance se décompose en brûlant, produisant des fumées toxiques comprenant du chlorure d'hydrogène .
Risques	VOIES D'EXPOSITION: La substance peut être absorbée par l'organisme par inhalation de ses aérosols et par ingestion. RISQUE D'INHALATION: Aucune indication ne peut être donnée sur la vitesse à laquelle une concentration dangereuse dans l'air est atteinte lors de l'évaporation de cette substance à 20°C. EFFETS DES EXPOSITIONS DE COURTE DUREE: La substance est irritante pour les yeux , la peau et les voies respiratoires. EFFETS DES EXPOSITIONS DE LONGUE DUREE : Non renseigné
STOCKAGE	Prévoir un dispositif pour contenir l'écoulement des résidus lors de l'extinction. Séparer des aliments et des produits alimentaires. Conserver dans un local bien ventilé.

III. Mécanismes d'action des pesticides dans la maladie de Parkinson

D'après le rapport de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) portant sur l'analyse des pesticides sur la santé, il y aurait un risque 2 fois plus élevé de maladie de Parkinson observé chez les personnes exposées à des pesticides induisant un stress oxydant tandis que le risque est de 1,7 fois plus élevé si les personnes sont exposées à des pesticides induisant une inhibition du complexe I mitochondrial [45].

Un bref rappel des mécanismes d'action de la mitochondrie ainsi que du stress oxydatif permet de mieux comprendre les différentes cibles des pesticides.

1) Rappels de biologie cellulaire

1. La mitochondrie :

La mitochondrie est un organe intracellulaire constitué d'une membrane interne, d'une membrane externe, d'un espace inter-membranaire et d'une matrice.

La chaîne respiratoire mitochondriale correspond à un ensemble de réactions d'oxydo-réduction qui ont lieu au niveau de la membrane interne de la mitochondrie et qui permettent la biosynthèse d'ATP (Adénosine triphosphate).

La chaîne respiratoire mitochondriale se constitue de cinq complexes protéiques situés dans la membrane interne de la mitochondrie [25] :

- Complexe I : NADH (Nicotinamide adénine dinucléotide) – coenzyme Q réductase
- Complexe II : succinate – coenzyme Q réductase
- Complexe III : coenzyme Q – cytochrome C réductase
- Complexe IV : Cytochrome C oxydase
- Complexe V : ATP synthase

2. La Chaîne respiratoire mitochondriale

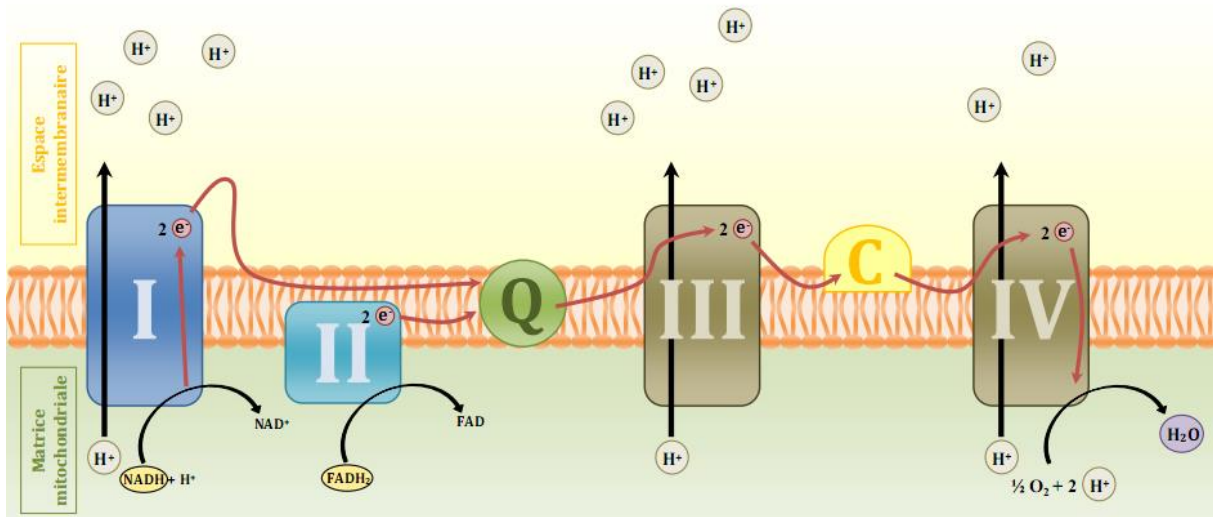


Figure 7 : Membrane interne de la mitochondrie : la chaîne respiratoire [25]

Les chaînes de transport d'électrons se trouvent dans la membrane interne de la mitochondrie. Elles sont composées de protéines, couplées à des groupements prosthétiques, et d'un lipide nommé ubiquinone. Les molécules de NADH et de FADH₂ (Flavine adénine dinucléotide) se trouvent dans la matrice de la mitochondrie. Leur rôle principal est de véhiculer des ions hydrogène et des électrons à la chaîne de transport d'électrons. Lorsque le NADH s'approche de la chaîne, il cède ses électrons au premier transporteur, appelé complexe I, qui les transfère ensuite à l'ubiquinone (représentée par Q sur la figure 7). Des protons sont alors attirés depuis la matrice vers l'espace intermembranaire. Puis l'ubiquinone transporte les électrons jusqu'au troisième complexe protéinique, le complexe III.

Ce dernier cède ensuite ses électrons au cytochrome C et fait également passer des protons de la matrice vers l'espace inter-membranaire. A son tour, le cytochrome C cède ses électrons au quatrième complexe protéinique, le complexe IV, qui, lui aussi, envoie des protons dans l'espace inter-membranaire.

Le FADH₂ quant à lui ne cède pas ses électrons au premier complexe protéinique. Il les cède au deuxième complexe, le complexe II. La chaîne reste ensuite la même : complexe III, cytochrome C puis complexe IV.

Enfin, l'oxygène que nous respirons entre alors en jeu. L'oxygène prend les électrons au quatrième complexe protéinique pour ensuite s'unir à des protons et former une molécule d'eau H₂O. L'oxygène est le dernier récepteur d'électrons. Sans oxygène, la chaîne est complètement paralysée et les NADH et FADH₂ ne peuvent plus se débarrasser de leurs électrons.

3. La phosphorylation oxydative

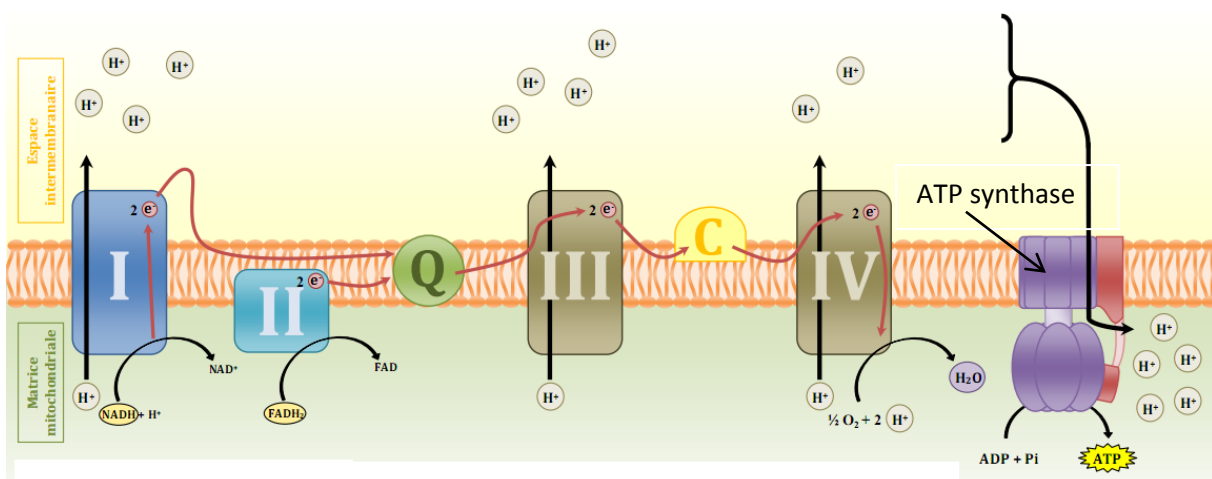


Figure 8 : L'ATP synthase : production d'ATP [43]

Dans la figure 8, les protons accumulés dans l'espace inter-membranaire retournent dans la matrice en passant par un canal, l'ATP synthase. Il s'agit d'une enzyme capable, grâce à sa fonction motrice, d'assembler un phosphate inorganique à une molécule d'ADP créant ainsi une molécule d'ATP. Chaque NADH qui cède ses électrons contribue ainsi à la formation d'environ 3 molécules d'ATP tandis que le FADH₂ pourra former environ 2 molécules d'ATP. L'ATP apportera l'énergie nécessaire à la cellule pour qu'elle assure ses fonctions vitales [23,24].

4. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est une agression biochimique des constituants de l'organisme liée à des molécules particulièrement agressives appelées les radicaux libres. Ces radicaux libres proviennent de l'oxygène que l'être humain utilise pour vivre. Le stress oxydatif peut également être la conséquence d'un dérèglement de la chaîne respiratoire mitochondriale.

L'oxygène est un gaz indispensable à la vie. Comme il a été vu précédemment, l'oxygène est normalement transformé en molécules d'eau au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. La réaction de réduction de l'oxygène implique quatre électrons. Elle est cruciale car elle permet d'apporter à la cellule l'énergie nécessaire sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) afin d'assurer ses fonctions vitales. Le processus mitochondrial n'est toutefois pas parfait. En effet, 2 à 5% de l'oxygène sera transformé en espèces réactives oxygénées : les ERO.

Les espèces réactives oxygénées (ERO) sont des radicaux libres. Elles contiennent un ou plusieurs électrons appariés et, en règle générale, sont produites en faible quantité comme les médiateurs tissulaires ou encore les résidus des réactions énergétiques ou de défense. Cette production d'ERO se fait sous le contrôle de systèmes de défense adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces conditions, la balance pro-oxydants/anti-oxydants est dite en équilibre. Cette dernière peut être rompue pour diverses raisons en faveur du système pro-oxydant et est alors à l'origine d'un stress oxydatif [28].

Le stress oxydatif est donc caractérisé par une production excessive de radicaux libres dépassant les capacités de processus de détoxification de la cellule. Au cours du stress oxydatif il se produit une inflammation et les espèces réactives de l'oxygène peuvent endommager les protéines, les lipides et les acides nucléiques. Les neurones dopaminergiques sont atteints car le cerveau reste très vulnérable au stress oxydatif. En effet, c'est un organe qui a une consommation élevée en oxygène, les enzymes anti-oxydantes y ont une faible activité, sa richesse en fer catalyse la formation de radicaux libres et sa richesse en acide gras polyinsaturés est fortement susceptible de subir une peroxydation lipidique [6].

Les principales espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont le radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$), l'ion superoxyde (O_2^-), l'ion hydroxyle (OH^-) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [41].

Pour contrer les effets délétères du stress oxydatif, les cellules ont mis en place un certain nombre de moyens. Elles possèdent en effet des agents antioxydants endogènes, moléculaires ou enzymatiques. Cependant, lorsque le stress est trop important, les systèmes mis en place par la cellule deviennent insuffisants et on peut aboutir à la mort cellulaire par apoptose, nécrose ou autophagie [55].

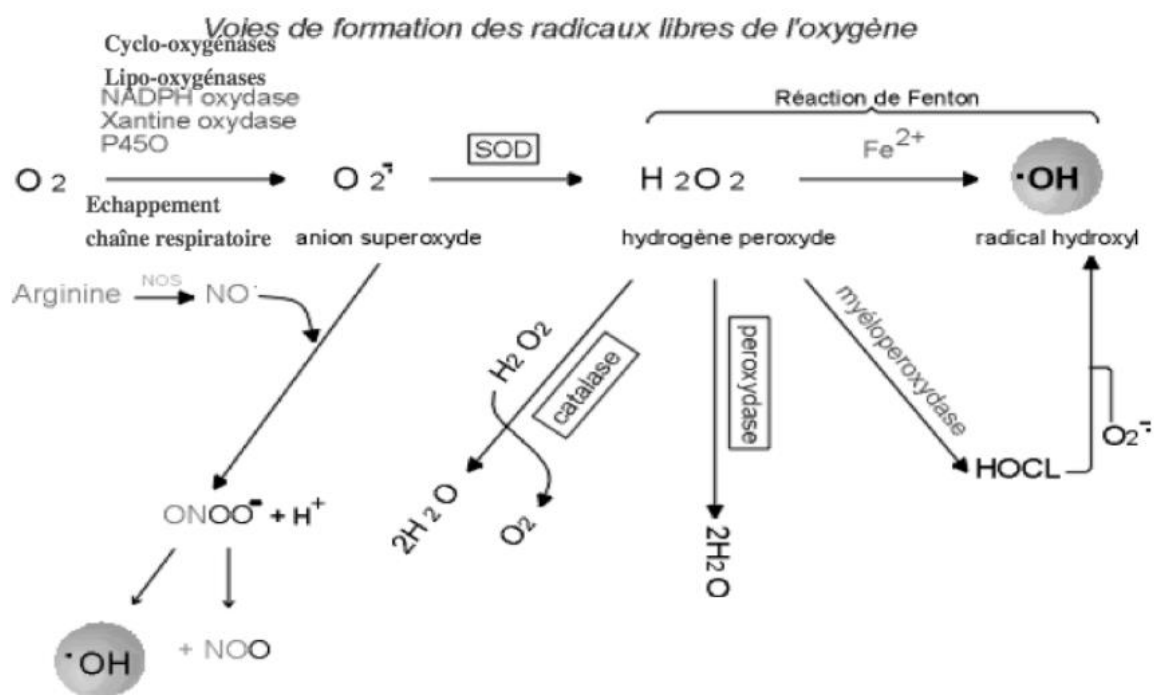


Figure 9 : Voies de formation des radicaux libres de l'oxygène. [41]

Les trois principaux systèmes de détoxification pouvant être dépassés sont les suivants (Figure 9):

- SOD= superoxyde dismutase ;
- GSH-peroxydase = glutathion peroxydase
- Catalase

2) Mécanisme d'action des pesticides dans la chaîne respiratoire

Le Pr. Freya Kamel, chercheuse au NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) explique que « *la roténone inhibe directement la fonction des mitochondries, la structure chargée de produire de l'énergie dans la cellule* ».

Il est de plus prouvé que le paraquat augmente la production de certains dérivés de l'oxygène qui peuvent nuire à certaines structures cellulaires. Les personnes qui ont utilisé ces pesticides ou d'autres ayant le même mécanisme d'action ont été plus susceptibles de développer la maladie de Parkinson.

Pour les chercheurs, les conclusions sont claires, la maladie de Parkinson est positivement associée à deux groupes de pesticides : ceux qui nuisent à la fonction mitochondriale et ceux qui augmentent le stress oxydatif, qui permet de favoriser le rôle de ces mécanismes dans la physiopathologie de la maladie [27].

1. Le Paraquat et Le MPTP

Le MPTP correspond au 1 – méthyle 4 – phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine. Il s'agit d'une protoxine qui, après métabolisation, provoque l'apparition d'un syndrome pseudo parkinsonien avec destruction des neurones dopaminergiques. Le MPTP est utilisé pour étudier la maladie chez le primate non humain.

Le mécanisme d'action du MPTP a donc été mis en évidence grâce au développement de modèles animaux (rat, souris, singe). Il traverse la barrière hémato-encéphalique et est ensuite métabolisé par la monoamine oxydase B en MPP⁺ (1-méthyl-4-phenylpyridinium). (Figure 10)

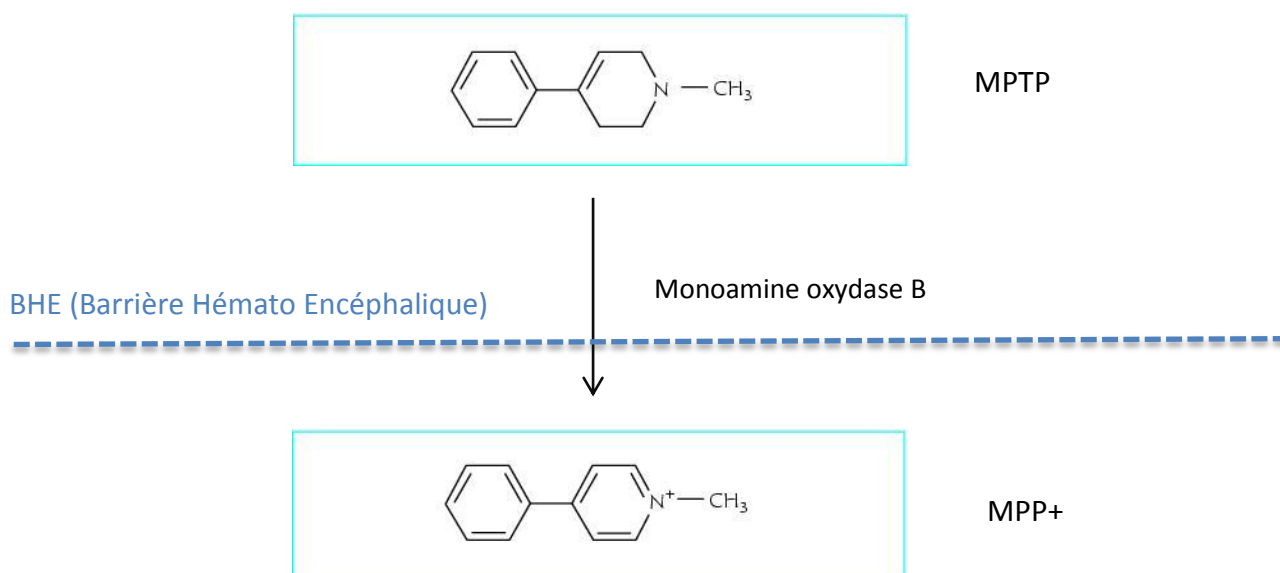


Figure 10 : Métabolisation du MPTP [24]

Le MPP⁺, la neurotoxine, est alors véhiculé au sein des neurones dopaminergiques par les transporteurs de la dopamine pour se concentrer dans la mitochondrie où elle inhibera le complexe I. C'est cette action sur le complexe I qui est probablement à l'origine de la neurotoxicité engendrée par le MPTP. Les structures proches du MPTP et ayant la capacité d'être métabolisées par un analogue peuvent alors être neurotoxiques.

Le MPP⁺ a une structure chimique proche du paraquat et de la roténone, ce qui explique la recherche active depuis quelques années sur l'influence de ces deux pesticides en général sur le développement de la maladie de Parkinson [24,29]. Récemment, *Rappold et al* ont montré que le paraquat pourrait pénétrer spécifiquement dans les neurones dopaminergiques par le transporteur de la dopamine [55].

2. La Roténone

La roténone est très lipophile ce qui lui permet de passer facilement les membranes biologiques et plus particulièrement la barrière hémato-encéphalique. Elle passe donc dans toutes les cellules et notamment les neurones dopaminergiques. Le pesticide se lie à la NADH déshydrogénase du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînant l'inhibition de cette dernière. Ceci a pour conséquence une libération du cytochrome C dans le cytoplasme et une augmentation des réactions d'oxydation qui seront responsables d'une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène [6].

3. Complexe mitochondrial I, Stress oxydatif et pesticides

Le stress oxydatif est important dans la dégénérescence nigrostriée. En effet, au cours du métabolisme physiologique de la dopamine, certains radicaux cytotoxiques et d'autres réactifs peuvent être libérés.

Une formation de radicaux en excès est observée dans les conditions suivantes : lors d'une augmentation du métabolisme de la dopamine (action de la MAO, auto-oxydation), il y aura alors formation de H_2O_2 ; lors d'un déficit en glutathion, il y aura diminution de la transformation en H_2O_2 et enfin, un excès en fer ferreux (Fe^{2+}) transformera le H_2O_2 en $OH\cdot$.

Chez les patients parkinsoniens, la concentration en glutathion est clairement diminuée ce qui altère donc le métabolisme de H_2O_2 et augmente la production de radicaux libres. Le contenu en fer quant à lui est augmenté. Enfin, de nombreux produits résultant de la peroxydation des lipides et des protéines sont retrouvés en excès chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

L'augmentation de H_2O_2 engendre un état de stress oxydatif où les mécanismes de détoxifications sont dépassés. Les radicaux libres deviennent alors toxiques et mutagènes pour les protéines, les lipides et les acides nucléiques [6, 40].

a) Toxicité des radicaux libres sur les protéines

Les radicaux libres peuvent dans un premier temps oxyder les protéines. Ces dernières deviennent ainsi non fonctionnelles. Lors de la protéolyse, les protéines sont étiquetées par l'ajout d'une molécule d'ubiquitine. L'ensemble protéine-ubiquitine peut ainsi être reconnu par le système ubiquitine protéasome qui clive les protéines en petits peptides longs de sept à neuf acides aminés qui seront ensuite recyclés pour former de nouvelles protéines. Lors d'un état de stress oxydatif, les neurones dopaminergiques sont en présence d'une grande quantité de radicaux libres. Les mécanismes de protéolyse sont alors dépassés, les protéines oxydées deviennent insolubles et elles s'accumulent dans le protéasome. Il s'ensuit un dysfonctionnement de ce dernier [40].

b) Toxicité des radicaux libres sur les lipides et les acides nucléiques

La peroxydation des lipides et notamment celle des acides gras polyinsaturés des membranes biologiques est induite par les radicaux libres. S'ensuit une modification de la morphologie cellulaire après une désorganisation des membranes. Ainsi, les cellules deviennent circulaires et petites, on observe une augmentation de la perméabilité membranaire et une destruction des extensions neuronales [6].

Les acides nucléiques sont oxydés par les radicaux libres. Ceci induit une fragmentation de l'ADN des cellules, phénomène irréversible et initiateur de la mort cellulaire [39].

Les pesticides entraînent donc un stress oxydatif visible tant sur les protéines que sur les lipides et les acides nucléiques. Dans tous les cas, les radicaux libres sont toxiques et peuvent aller jusqu'à initier la mort cellulaire.

4. Apoptose des cellules dopaminergiques et pesticides

L'apoptose est la mort cellulaire programmée. Elle survient après l'action des capsases, ou cysteinyl-aspartate-cleaving proteases. Elles sont ainsi nommées car :

- le résidu catalytique est une cystéine (cysteinyl)
- elles coupent leurs substrats après un résidu aspartate (aspartate cleaving)
- ce sont des protéases (protéases)

Les capsases jouent un rôle essentiel dans les phénomènes d'inflammation, dans l'apoptose ainsi que dans la nécrose. Elles sont inactives dans le cytoplasme et le cytochrome C joue un rôle très important dans l'activation des pro-caspases initiatrices (les caspases 2, 8, 9 et 10) qui permettent par la suite d'activer par protéolyse les caspases effectrices (caspases 3, 6 et 7).

Les caspases sont sélectives, elles ne causent donc pas une très large dégradation protéique. En effet, seuls 280 substrats ont été reconnus à ce jour. L'élimination de ces protéines induit les changements morphologiques caractéristiques qui accompagnent la mort cellulaire [42,44].

D'après la synthèse du rapport de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) sur l'exposition des pesticides, certains pesticides favoriseraient des voies de signalisations impliquées dans l'inhibition de l'apoptose. Sont cités le lindane et la dieldrine qui agiraient par inhibition de certaines caspases [45].

5. Action des pesticides sur la microglie

La microglie est un ensemble de cellules microgliales, un type de cellules gliales. La microglie compose entre 5 et 25% des cellules du système nerveux central. Les cellules microgliales sont en forme d'étoile, de petites tailles, elles peuvent être mobiles. Elles sont apparentées aux macrophages et assurent l'immunité du système nerveux central.

Taetzsch T et Block ML (2012) montrent que plusieurs pesticides, tels que la roténone, le paraquat, la dieldrine et le lindane, connus pour endommager les neurones dopaminergiques, ont également la capacité d'activer la microglie. Bien que les pesticides cités n'aient un mécanisme d'action propre à chacun pour activer la microglie, ils semblent tous converger vers une voie d'activation commune de la microglie : l'activation de la NADPH oxydase 2 [46, 47].

L'activation de la microglie par la roténone et le paraquat dans le striatum et la substantia nigra entraîne une production d'espèces réactives de l'oxygène. Après réduction de l'oxygène, le superoxyde est formé grâce à la catalyse de la NADPH oxydase 2 activée.

En activant plusieurs voies de signalisation microgliales, les radicaux libres formés sont directement toxiques pour les neurones dopaminergiques [48,49].

Trois voies de signalisations sont reconnues :

- La première est celle des espèces réactives de l'oxygène/phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/Akt dans laquelle les radicaux libres activent la PI3K, s'ensuit une succession de réaction pour obtenir un Akt phosphorylé ne pouvant plus inhiber l'apoptose et donc ne jouant plus son rôle de facteur de survie cellulaire.

- La deuxième consiste en une up régulation⁴ de la cyclo-oxygenase 2 (COX2) par les radicaux libres qui permet une production de prostaglandines au niveau de la microglie à partir de phospholipides membranaires. L'inflammation de la microglie est un médiateur de neurotoxicité [50].
- Enfin, la troisième active la microglie par un lipopolysaccharide. Ceci provoque une libération de glutamate, d'oxyde nitrique, de cytokines et de réactifs oxydants. En parallèle, une diminution de la production de facteurs neurotrophiques dérivés de la lignée cellulaire cérébrale (BDNF : Brain cell line-derived) et dérivés de la lignée cellulaire gliale (GDNF : Glial cell line-derived neurotrophic factors) est rapportée. La diminution de facteurs neurotrophiques déclenche l'apoptose [40].

6. Microtubules et pesticides

La protéine tau est une protéine associée aux microtubules. Elle se retrouve principalement dans les axones des neurones. C'est elle qui est responsable de l'assemblage des microtubules et de leur stabilité. Elle a une interaction avec les membranes, le trafic cellulaire, le transport axonal et les organelles, notamment des mitochondries. L'accumulation de la protéine tau hyperphosphorylée insoluble est responsable de la formation d'inclusions filamenteuses neuronales (dégénérescence neurofibrillaire) et gliales amenant à la dégénérescence neuronale [51].

La roténone dépolymérise les microtubules. Les neurones dopaminergiques sont les principaux à être touchés car ce sont les seuls neurones possédant de longs axones et de ce fait, un nombre important de microtubules. Les tubulines résultant de la dépolymérisation sont ubiquitinés par la ligase E3 de la parkin ce qui permet une dégradation plus rapide par le système ubiquitine-protéasome. La dégradation des tubulines est plus importante que leur formation. Ainsi, la cellule n'est pas capable de restaurer un stock fonctionnel suffisant en microtubules.

⁴ Terme anglo-saxon signifiant « régulation positive »

De plus, la néo-synthèse des microtubules est dépendante de l'hydrolyse de l'ATP et du GTP. Ceux-ci permettent un repliement correct des microtubules. Les pesticides induisent un déficit énergétique entraînant la formation de microtubules mal formés.

La diminution quantitative et la désorganisation des microtubules perturbent le transport vésiculaire entraînant une accumulation de vésicules contenant des neurotransmetteurs dans la cellule. Les vésicules étant perméables, elles laissent s'échapper les neurotransmetteurs et leur concentration cytosolique augmente. La fuite de dopamine dans le corps cellulaire des neurones dopaminergiques augmente alors le stress oxydatif. En effet, le stress oxydatif est entraîné par l'oxydation de la dopamine qui déclenche la mort cellulaire et donc la dégénérescence du neurone. Mais seuls les neurones dopaminergiques sont touchés car ce sont les seuls neurotransmetteurs oxydables et donc capables d'induire un stress oxydatif. Les neurones gabaergiques et glutamatergiques ne sont pas oxydables, ils sont donc épargnés, même si la dépolymérisation des microtubules est similaire.

Ainsi, la roténone agit de façon sélective sur les neurones dopaminergiques grâce à leur morphologie cellulaire et leur neurochimie.

La toxicité de la roténone sur les neurones dopaminergiques est résumée par le schéma page suivante : [52]

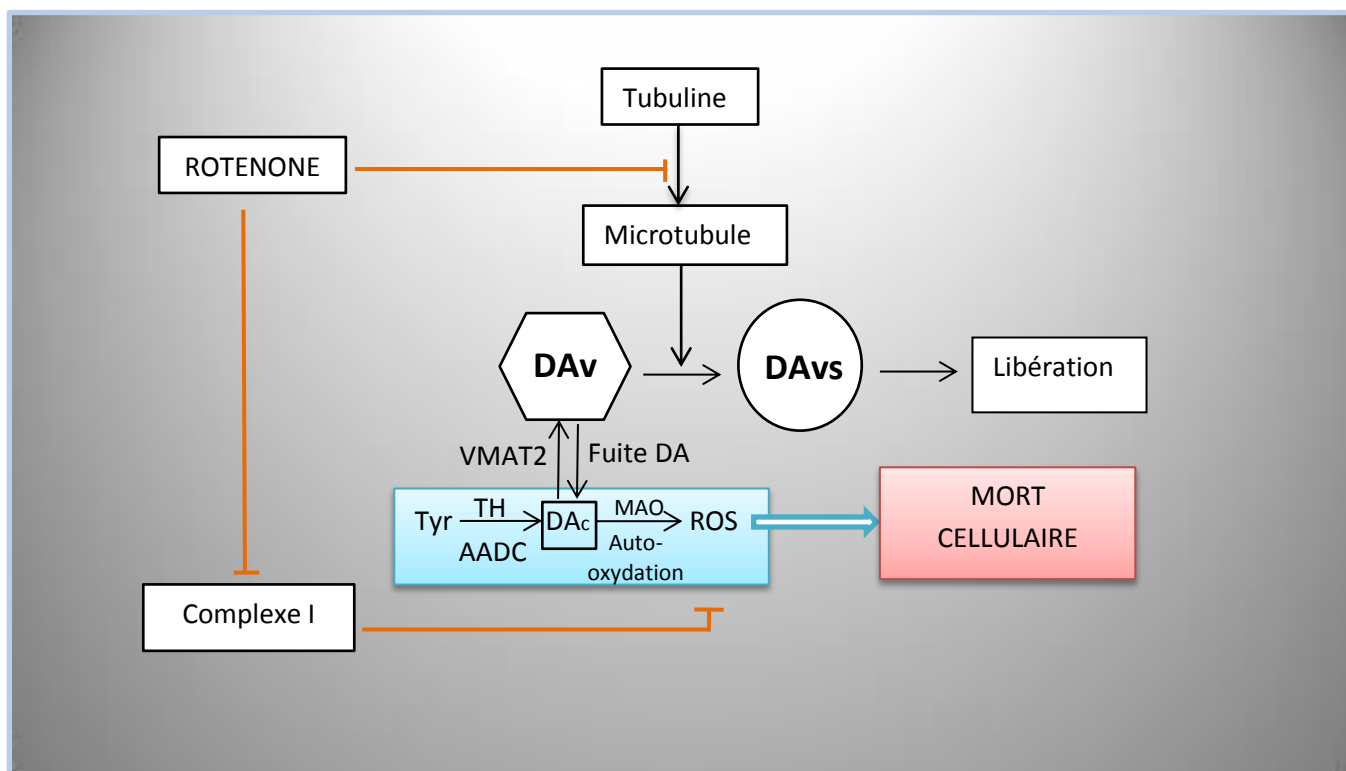


Figure 11 : Toxicité de la roténone. Tyr= tyrosine. TH= tyroxine hydroxylase, MAO= Monoamine oxydase. AADC= L-aromatique amino-acid decarboxylase. VMAT2= transporteur monoamine oxydase. DA v,vs ou c=Dopamine vésiculaire, vésiculaire synaptique ou cytosolique [52]

La figure 11 ci-dessus correspond à un modèle de travail étudiant portant sur la sélectivité de la roténone sur les neurones dopaminergiques du mésencéphale. L'activité de la roténone sur les microtubules dépolymérisés perturbe le transport vésiculaire. De plus, l'augmentation de l'oxydation de la dopamine combinée à l'inhibition du complexe I de la mitochondrie entraîne une production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Cette augmentation des ERO engendre une plus grande vulnérabilité des neurones dopaminergiques.

Le métabolisme de la dopamine (encadré sur fond bleu sur la figure 11) souligne la sélectivité de la toxicité de la roténone. Sur le schéma, les flèches correspondent à un effet positif et les traits fermés orange correspondent à un effet négatif.

La sensibilité sélective des neurones dopaminergiques à la dépolymérisation des microtubules est représentée figure 12 :

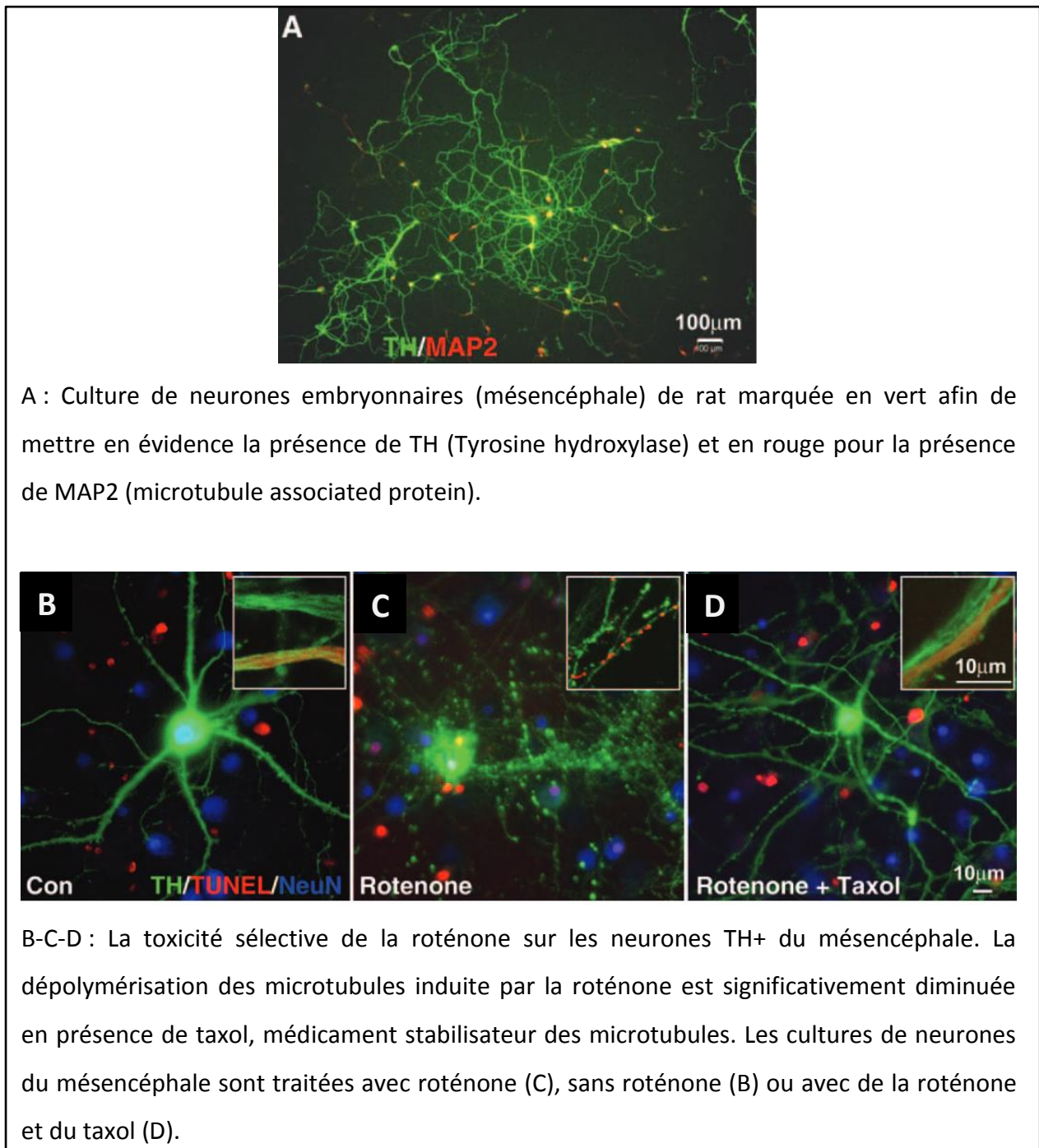


Figure 12 : Sensibilité sélective des neurones dopaminergiques à la dépolymérisation des microtubules [52].

Commentaire figure 12 :

La figure représente une vue d'ensemble des neurones dopaminergiques. Les B, C et D possèdent des points bleus (NeuN). Il s'agit d'un marquage immunohistochimique marqueur des neurones. Le TUNEL, en rouge, est lui utilisé afin de mesurer la fragmentation de l'ADN et donc les phénomènes de mort cellulaire. La figure C représente la même culture de cellules que la B mais cette fois-ci en présence de roténone. Enfin, la figure D représente les cellules en présence de roténone et de taxol. Le taxol est un activateur de la polymérisation des microtubules. La différence entre la figure C et les figures B et D montrent qu'en présence de roténone, les microtubules se sont dépolymérisés entraînant une désorganisation des neurones dopaminergiques.

La toxicité sélective de la roténone est imitée par d'autres substances dépolymérisant elles aussi les microtubules comme la colchicine ou le nocodazole et est de la même façon atténué par le taxol.

Dans la figure C, le TUNEL apparaît sous forme de points rouges bien définis marquant la fragmentation de l'ADN tandis que sans roténone ou avec roténone + taxol, il s'agit d'un nuage plus léger, d'un rouge moins appuyé. La quantité de points rouges en présence de roténone et la quantité moindre sans roténone ou avec roténone plus taxol sur les trois images confirment donc bien la toxicité sélective de la roténone.

3) Antagonisme de l'action de l'acide γ aminobutyrique (GABA) : les organochlorés

Les organochlorés ayant des propriétés inductrices de la maladie de Parkinson sont le lindane, le DDT, la dieldrine et l'endosulfan [6].

Ils agissent par antagonisme de l'action de l'acide γ aminobutyrique (GABA) sur la synapse GABAergique. Ainsi, les organochlorés interfèrent avec la liaison du GABA sur son récepteur et altèrent la synthèse, la dégradation et le recyclage du neurotransmetteur.

Le GABA est un inhibiteur du noyau sous-thalamique. La déplétion GABAergique induit une plus forte stimulation de ce noyau par l'acétylcholine, qui active le cortex cérébral et le système pyramidal responsable de la motricité volontaire. Cette sur-stimulation du système nerveux central, appelée également excitotoxicité, se traduit cliniquement par l'apparition de troubles moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson. De plus, la diminution du taux de GABA provoque une entrée d'ions chlorures dans les neurones pour compenser la perte d'ions négatifs, ce qui aura comme conséquence une repolarisation partielle du neurone et un état d'excitation non contrôlé. Le résultat est la mort cellulaire des neurones.

Plusieurs autres processus amplifient la toxicité des organochlorés sur les neurones : le dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale, le stress oxydatif avec production de radicaux libres, la diminution des niveaux de dopamine striatale, l'up-régulation de l' α -synucléine et enfin l'apoptose.

Les organochlorés n'ont pas de sélectivité d'action sur les neurones dopaminergiques mais ils possèdent une forte toxicité pour les cellules cérébrales en général.

Le lindane, le DDT, la dieldrine et l'endosulfan sont des substances qui ne sont plus commercialisées en France, mais elles sont toujours utilisées dans certains pays en développement [6].

4) Inhibition de l'acétylcholinestérase (ACHE) : les organophosphates

L'acétylcholinestérase est une enzyme indispensable à la destruction de l'acétylcholine. Son inhibition entraîne une sur-stimulation du noyau sous-thalamique et du cortex préfrontal du contrôle de la motricité volontaire. Cette excitation provoque des troubles moteurs caractéristiques de la Maladie de Parkinson [56].

A ce jour, un seul organophosphate montre une neurotoxicité et donc une possible action dans la maladie de Parkinson : le chlorpyrifos.

5) Inhibition de l'ALDH (aldéhyde deshydrogénase) : le benomyl

Le DOPAL (3,4 dihydroxyphenylacetaldehyde) est un métabolite toxique de la dopamine. Lorsque sa concentration augmente, il entraîne alors une diminution du nombre de neurones dopaminergiques et par conséquent une augmentation de risque de contracter la maladie de Parkinson. L'ALDH (Aldéhyde deshydrogénase) est une enzyme qui detoxifie le DOPAL. Début 2014, il est mis en évidence que le benomyl (thiocarbamate sulfoxyde) est métabolisé en S methyl N buthyl thiocarbamate sulfoxyde. Ce métabolite inhibe l'ALDH. L'ALDH détoxifiant le DOPAL, son inhibition engendre une augmentation de DOPAL et une dégénérescence des neurones dopaminergiques [94,95]. Le fongicide est donc directement mis en cause via l'inhibition de l'ALDH dans la diminution de neurones dopaminergiques.

Il est de plus mis en évidence que la variation génétique de l'ALDH en ALDH2 exacerbe le risque de développer la maladie de Parkinson. L'inhibition de l'ALDH apparaît donc être un mécanisme d'action important dans la maladie, particulièrement chez les individus génétiquement vulnérables.

Le benomyl n'est pas seul. En effet, certains dithiocarbamates, imidazolés, dicarboxymides, organochlorés et organophosphates sont également mis en cause.

6) Effets synergiques

1. Généralités

L'expertise sur les pesticides publiée par l'INSERM (Institut National de la santé et de la recherche médicale) rappelle que la plupart du temps les substances actives (les pesticides), sont étudiées individuellement lors des procédés d'évaluation de mise sur le marché de ces dernières. Les études portant sur les mécanismes d'action sont elles aussi réalisées sur les substances isolées.

Autrefois, il était admis qu'un mélange de plusieurs produits agissant via des mécanismes d'action différents et aux doses NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) ne pouvait pas avoir d'effet. Or aujourd'hui, différentes études expérimentales relatives aux perturbateurs endocriniens et à la fonction de reproduction montrent néanmoins que des substances actives mélangées peuvent alors exercer des effets à des doses inférieures aux doses NOAEL que leurs mécanismes d'action soient similaires ou différents, et qu'elles peuvent avoir des effets cumulatifs et/ou dépendants de la dose lorsqu'elles ont le même tissu pour cible.

Lorsque les substances composants un mélange ont une influence réciproque, cette dernière peut avoir lieu à différentes phases de toxico-cinétique, pendant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou encore l'excrétion. Dans un mélange de substances actives, les effets peuvent être additifs, intra-additifs ou supra-additifs (Figure 13). La présence d'une substance qui n'a aucun effet peut tout de même potentialiser l'effet d'une ou plusieurs substances dans le mélange [45].

La figure 13 définit les différents effets additifs :

Type d'effet	Définition
Effet additif	La toxicité du mélange est égale à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange
Effet supra-additif synergique	La toxicité du mélange, où tous les composants sont actifs, est plus élevée que celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange
Effet supra-additif potentialisateur	La toxicité du mélange est augmentée par la présence d'un composant qui lui-même n'est pas actif
Effet infra-additif ou antagoniste	La toxicité du mélange est inférieure à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composantes du mélange

Figure 13 : Différents types d'effet des mélanges [45]

2. Dithiocarbamates et pyréthrinoides de synthèse

Les dithiocarbamates les plus courants sont le manèbe et le zanèbe. Les pyréthrinoides de synthèse les plus courants sont la perméthrine et delta perméthrine.

A forte dose, les dithiocarbamates et les pyréthrinoides de synthèse peuvent induire des symptômes parkinsoniens lorsqu'ils sont utilisés de façon chronique et à faibles doses.

Les neuropathies périphériques induites par les dithiocarbamates (DTC) ont un effet toxique majeur rapporté chez l'humain et chez l'animal (*Frisoni & Di Monda, 1989*). De nombreux dithiocarbamates sont impliqués dans l'induction de syndrome parkinsonien. Une exposition à un mélange de pesticides possède une toxicité significativement plus élevée ($P \leq 0,05$) qu'une exposition à chacun des pesticides seuls (*Zhenquan J et Misra HP, 2007*). Les pesticides possèdent donc des effets synergiques et additifs lorsqu'ils sont associés. Ils peuvent ainsi induire une neurotoxicité responsable de la maladie de Parkinson [53,54].

La figure 14 page suivante résume les différents pesticides et les mécanismes d'action qui leurs sont attribués.

Familles Substances actives	Stress oxydant	Activation métabolisme dopamine	Formation d'agrégats cytoplasmiques	Mort cellulaire/ apoptose
Organochlorés				
Sans distinction	Oui	Oui	Oui	Oui
Organophosphorés				
Sans distinction	Oui	Oui		Oui
Dithiocarbamates				
Manèbe	Oui		Oui	Oui
Pyréthriinoïdes				
Sans distinction	Oui			Oui
Autres				
Paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui
Roténone	Oui	Oui	Oui	Oui
Manèbe + paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui

Figure 14 : Synthèse des mécanismes des pesticides dans la maladie de Parkinson [45]

Après avoir présenté les différents lieux et modes d'action des pesticides sur les neurones dopaminergiques, nous allons maintenant dresser un état des lieux de la recherche.

PARTIE 3 : LIEN PESTICIDES/PARKINSON 2014 : OÙ EN SOMMES NOUS ?

I. La recherche

1) Toxicité aigüe des pesticides chez l'homme

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les pesticides en famille selon leur potentiel de toxicité. Quatre catégories en ressortent selon une gradation variant de 1 à 100. La gradation caractérise les seuils à partir desquels sont observés des effets délétères chez l'animal en laboratoire:

- Les pesticides « extrêmement toxiques »
- Les pesticides « très toxiques »
- Les pesticides « modérément toxiques »
- Les pesticides « légèrement toxiques »

Il existe quatre différents modes d'exposition aux pesticides chez l'homme:

- la voie oculaire
- la voie digestive
- la voie respiratoire
- la voie cutanée

Les risques d'être exposé aux pesticides sont multiples et plusieurs facteurs peuvent être responsables. En effet, dès lors qu'une personne manipule des pesticides sans respecter les règles de base en matière de sécurité, que ce soit lors de la préparation des mélanges, lors de l'application et de la pulvérisation ou encore lors du retour du site traité, elle peut être exposée aux pesticides.

Néanmoins, les travailleurs responsables du mélange et de la pulvérisation des produits ne sont pas les seuls à être touchés de façon importante. Les travailleurs entrant en contact avec les surfaces préalablement traitées le sont aussi [71].

2) Méthode de calcul d'exposition aux pesticides

D'après Frédéric Moisan, « *l'exposition aux pesticides est complexe. En effet, les pesticides regroupent de nombreuses substances (environ 550 en 1989 et 478 en 2009) avec des propriétés physico-chimiques et des comportements dans l'environnement différents. Les solutions vendues sur le marché contiennent parfois différentes substances actives et les co-expositions sont fréquentes. Ainsi, connaître l'ensemble de substances actives auxquelles un agriculteur a été exposé au cours de sa vie professionnelle est difficile d'autant plus que les substances actives disponibles pour l'agriculture ont considérablement évolué avec les différentes réglementations européennes concernant les produits autorisés sur le marché des pesticides. Par exemple, parmi les 834 substances disponibles au niveau européen avant 1993, seulement 25% étaient encore disponibles en 2009* »[108].

Les études au long court se heurtent donc à la difficulté de caractériser l'exposition individuelle aux pesticides. Le manque de données s'explique par la difficulté d'apprécier l'exposition des sujets rétrospectivement. Ainsi, pour mieux apprécier le niveau d'exposition aux pesticides, des questionnaires et des mesures biologiques et environnementales sont mis en place pour permettre une mesure directe. Cependant les informations recueillies par ces méthodes directes s'avèrent insuffisantes. Pour y pallier, certains indicateurs indirects sont utilisés.

1. Méthodes directes

a) Les questionnaires

Les questionnaires sont le moyen le plus utilisé pour évaluer l'exposition. Cependant en milieu professionnel ils sont souvent incomplets ou inexacts.

Des difficultés vis-à-vis de la nature des produits sont rencontrées. En effet, ils recouvrent les herbicides, les fongicides et les insecticides et regroupent un nombre très important de substances actives. La multiplicité des substances et l'usage simultané de différents pesticides dans un même emploi, conduit à la quasi impossibilité de distinguer l'exposition à des substances spécifiques voir même à des familles spécifiques [67].

De plus il peut y avoir un biais au niveau de la mémorisation des produits utilisés par les agriculteurs pour deux raisons : premièrement un certain nombre d'agriculteurs en France sont illettrés. Deuxièmement la difficulté de mémorisation du nom des pesticides utilisés se fait ressentir à l'interrogation des utilisateurs.

Enfin, la qualité des réponses données dépend du type de questionnaire : s'il est court, détaillé ou s'il détaille la nature des produits utilisés. Plus les questionnaires sont détaillés sur la nature des substances utilisées, plus ils sont « performants ».

b) Mesures environnementales

Elles consistent principalement en des prélèvements d'air ou une pose de patch sur la peau sur le lieu de travail. Ces mesures permettent de quantifier l'absorption de pesticides par les agriculteurs lors de la pulvérisation. D'autres mesures sont faites dans le sol et sur les matériaux d'anciennes usines de fabrication de pesticides dans le but d'évaluer l'exposition d'anciens ouvriers.

Dans la population générale, des mesures de concentration de pesticides peuvent être faites dans l'eau de boisson ou dans la nourriture.

c) Marqueurs biologiques

Ils sont principalement sanguins ou urinaires mais ne sont pas très courants. Ils sont limités à un petit nombre de pesticides pour lesquels des techniques de dosages ont été développées. Ces techniques de dosages sont très coûteuses.

Les pesticides mesurés ne présentent généralement pas une demi-vie assez longue permettant de reconstituer des niveaux d'exposition passés. Il existe néanmoins des tests sanguins en kit (dosage d'acétylcholinestérase) peu coûteux et réalisables rapidement sur le terrain [67].

Une mesure des pesticides dans la salive est en cours de développement. Les données actuelles indiquent que le taux de pesticides dans la salive peut être considérablement plus faible que celui dans les urines ou dans le sang. Ceci étant fonction du degré de protéines de liaisons. Cependant, la mesure des pesticides dans la salive est une bonne méthode directe grâce à la commodité de l'échantillonnage et de l'analyse ainsi que la précision potentielle des concentrations salivaires comme indicateur de tissu disponible [72].

Une mesure des pesticides dans les cheveux de 200 viticulteurs et riverains est également en cours avec l'étude PHYTOTIF menée par le CHU de Poitiers

2. Méthodes indirectes

Nombreuses études considèrent que la profession induit automatiquement l'exposition aux pesticides. D'autres se basent uniquement sur la présence d'une licence d'utilisation de pesticides. Critère peu fiable car un grand nombre d'agriculteurs utilisaient déjà les pesticides avant même d'avoir une autorisation.

Le lieu de résidence est lui aussi considéré comme validant l'exposition aux pesticides dans certaines études.

L'utilisation de matrice d'exposition est une alternative peu coûteuse. Il s'agit d'une table de correspondance entre l'emploi et l'exposition professionnelle. Il existe deux types de matrices : *a priori* et *a posteriori*. Pour les matrices *a priori*, à chaque profession est attribuée une exposition à partir d'une information *a priori* sur les produits chimiques et les expositions, basée sur la connaissance d'un groupe d'experts. Pour les matrices *a posteriori*, l'information individuelle sur les tâches, le matériel et les procédés est utilisée par des experts pour déterminer l'exposition.

Malgré ces méthodes indirectes, aucune n'apporte de données quantitatives suffisantes. La durée d'exposition peut être évaluée grâce à un index cumulé d'exposition. Ceci permet de rendre les résultats applicables à des études épidémiologiques portant sur des populations importantes [74].

Les études de cohortes et les études de cas témoins sont les deux types d'études qui sont les plus utilisées pour analyser les risques de contracter la maladie de parkinson après une exposition aux pesticides. Il est donc important de les présenter brièvement.

3) Types d'études réalisées

1. Les études de cohortes

Dans une étude de cohorte, les sujets sont sélectionnés en fonction de l'exposition (exposés/non exposés). Il s'agit d'une étude d'observation le plus souvent prospective, dans laquelle un groupe de sujets exposés (à des facteurs de risques d'une maladie ou à un traitement particulier) est suivi pendant une période déterminée et est comparé à un groupe contrôle qui lui, ne sera pas exposé. La fréquence de la maladie est alors mesurée dans chaque groupe comparé l'un à l'autre sous la forme d'un résultat relatif appelé risque relatif RR :

$$RR = RT / RC$$

RC : Fréquence de survenu (risque) d'un événement dans de groupe contrôle

RT : Fréquence de survenu (risque) d'un événement dans le groupe traité RT

2. Les études de cas-témoins

Pour ce type d'études, la sélection des sujets est réalisée en fonction de l'issue. Il s'agit d'études observationnelles rétrospectives. Les caractéristiques des malades (les cas) sont comparées à celles des sujets indemnes de la maladie (les témoins). Ces études sont particulièrement adaptées pour les maladies rares où celles qui présentent une longue période entre l'exposition et l'issue, ici le développement de la maladie de Parkinson.

L'absence ou la présence du facteur d'exposition étudié est alors recherchée de manière rétrospective dans les antécédents [107].

La fréquence de ce facteur d'exposition dans chaque groupe sous forme de résultat relatif appelé odd ratio OR :

$$OR = \frac{R_T / (1 - R_T)}{R_C / (1 - R_C)}$$

RC : Fréquence de survenu (risque) d'un événement dans le groupe contrôle

RT : Fréquence de survenu (risque) d'un événement dans le groupe traité RT

Les études de cas-témoins s'adaptent bien à l'étude d'une maladie peu fréquente comme la maladie de Parkinson.

3. Les méta-analyses

Une méta-analyse consiste à rassembler les données issues d'études comparables et à les réanalyser avec les outils statistiques adéquats. Elle permet de regrouper des études pertinentes qui essaient de répondre à une question précise de manière critique et quantitative [107].

4) Chronologie des différentes études

Nombreuses expérimentations animales confortent le lien possible entre le syndrome Parkinsonien et certains pesticides. Ainsi, lors d'une intoxication chronique chez le rat, la roténone, insecticide naturel, provoque des lésions nigro-stiatales avec l'apparition d'inclusions cytoplasmiques très similaires aux corps de Lewis de la maladie de Parkinson. D'autres expérimentations in vivo et in vitro sur les organochlorés, organophosphorés, les carbamates ainsi qu'avec le paraquat sont en cours.

Dès 1991, *Zuber et Aperovitch* évoquent à partir d'une revue de littérature sur la maladie de Parkinson et les facteurs environnementaux, l'association entre l'habitat rural et la maladie dans les pays industrialisés, éventuellement liée à l'utilisation professionnelle d'herbicides.

Mais par la suite plusieurs études de cas-témoins montrent des résultats discordants qui ne permettent pas de conclure quant à un rôle effectif des pesticides dans la MP [62].

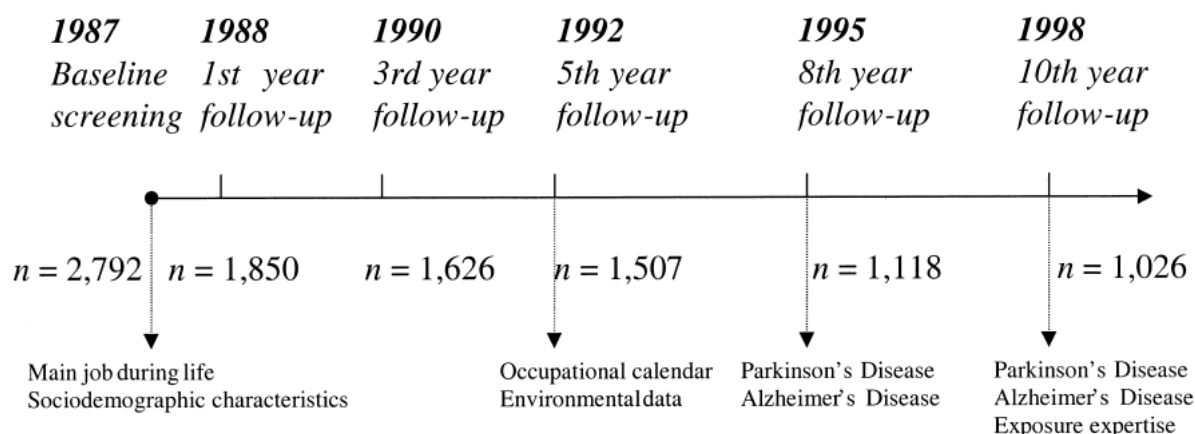
Depuis, plus de cinquante études ont été menées afin d'analyser le lien entre la MP et les expositions professionnelles agricoles. Une quarantaine de travaux se sont également intéressés plus largement aux risques associés à l'exposition environnementale qui peuvent être liés à l'habitat rural mais également à la consommation d'eau de puits possiblement contaminés par les pesticides agricoles. Au cours de la dernière décennie, les publications de ces études ont donné lieu à près d'une dizaine de synthèse de la littérature [69].

Voici une chronologie de différentes études réalisées.

1. Etude PAQUID

En 2003, l'étude de cohorte épidémiologique PAQUID a pour objectif de décrire l'évolution des fonctions cognitives afin d'identifier les signes prémonitoires et les facteurs de risques de la démence et d'étudier la dépendance du sujet âgé, ses facteurs de risques et ses conséquences. Il est alors question d'étudier les facteurs environnementaux. Le projet débute en 1988 auprès de sujets vivants à domicile et dans deux départements du Sud-Ouest de la France : La Dordogne et la Gironde. La matrice emploi-exposition est utilisée pour évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides entre 1992 et 1998.

La figure 15 présente les dates des étapes de l'étude et le nombre de sujets suivis lors des études de suivi sur la page suivante.



Design of the PAQUID Study, Gironde, France, 1987–1998.

Figure 15 : Etapes de l'étude PAQUID [73]

Le recrutement commence en 87 puis en 88, 90, 92, 95 et 98 des études de suivi, appelées follow up en anglais, sont effectuées.

Dans l'étude de suivi à 5 ans, en 1992, 1507 sujets, dont 61,2% de femmes, sont interrogés. Parmi les 1507 sujets, 24 contractent une maladie de Parkinson entre 5 et 10 ans après l'inclusion (10 hommes et 14 femmes) correspondant à une incidence de 5 pour 1000 personnes-année. Rappelons que l'incidence tient seulement compte des nouveaux cas par an.

8 sujets font partie de ceux exposés professionnellement (8,9 cas pour 1000 personnes-année) et 16 ne sont pas exposés aux pesticides (4,1 cas pour 1000 personnes-année).

Chez les hommes, l'analyse montre une association significative entre la contraction d'une maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle aux pesticides. Le risque relatif est de 6 ce qui signifie que le risque de contracter la maladie est six fois plus élevé. Après ajustement (tabagisme et niveau d'éducation), il reste significatif : $RR = 5,6$ (IC95 : 1,5 – 21,6). Chez les femmes, il n'y a pas de risque significatif ($RR=1$) (Figure 16)

	Parkinson's disease (<i>n</i> = 24 incident cases)			Alzheimer's disease (<i>n</i> = 96 incident cases)		
	Crude RR†	Adjusted‡ RR	95% CI†	Crude RR	Adjusted‡ RR	95% CI
Occupational exposure						
Men	6.05	5.63	1.47, 21.58	2.86	2.39	1.02, 5.63
Women	0.81	1.02	0.22, 4.82	1.23	0.89	0.49, 1.62
Main job in agriculture						
Men	2.35	1.62	0.31, 8.63	1.75	1.32	0.43, 4.10
Women	0.67	0.81	0.10, 6.40	1.15	0.85	0.40, 1.86
Rural residency						
Men	1.76	1.45	0.38, 5.49	0.96	0.74	0.30, 1.86
Women	1.20	1.31	0.40, 4.30	0.93	0.76	0.44, 1.31
Residency in a district planted with vineyards						
Men	0.59	0.46	0.09, 2.29	1.00	0.84	0.35, 2.01
Women	0.78	0.87	0.24, 3.19	1.03	0.88	0.52, 1.50

* Cox models with left-truncation.

† RR, relative risk; CI, confidence interval.

‡ Relative risks were adjusted for smoking and education.

Figure 16 : Incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer entre la 5^{ème} et la 10^{ème} année de suivi. Etude PAQUID Gironde, France. 1992-1998 [73]

Il y a donc une association entre l'exposition professionnelle et les faibles performances cognitives et l'augmentation du risque de développer une maladie de Parkinson.

Le fait que seulement l'exposition professionnelle soit liée à des résultats neurologiques et que la relation n'apparaisse que chez les hommes est conforme à nos connaissances sur l'usage des pesticides chez les vignerons puisque le traitement par pesticides est effectué exclusivement par des hommes.

Malheureusement, l'utilisation spécifique de pesticides n'est pas évoquée. En effet, pour caractériser l'utilisation des pesticides, 60 calendriers de traitements sont analysés entre 1992 et 1993. Le nombre de différents pesticides utilisés dans chaque ferme chaque année varie entre 3 et 23.

Les dithiocarbamates représentent 37% des substances appliquées (soit 7,2 kg/hectare/an) et le folfet 26% (5kg/hectare/an). Les organophosphorés et les carbamates, eux, correspondent à 1 à 2% et sont pulvérisés respectivement à 230g et 390g / hectare/an.

L'étude PAQUID, ne permet pas de tirer de conclusions définitives sur les pesticides spécifiquement responsables des effets observés mais ces découvertes permettent d'émettre des hypothèses sur l'exposition professionnelle aux pesticides engagée dans les vignobles.

De la même manière, l'étude PAQPEST dérive de la cohorte de PAQUID et s'intéresse à la baisse des performances cognitives et à la MP. Elle confirme les résultats de l'étude PHYTONER avec un risque relatif (RR)= 5,6 [1,5-21] en cas d'exposition chronique aux pesticides [73].

2. Etude PHYTONER

Parmi les plus importantes études de cohorte réalisées, l'étude PHYTONER a suivi les affiliés de la MSA (Mutualité Sociale Agricole) de Gironde et mis en évidence des altérations des fonctions cognitives chez les personnes exposées aux pesticides.

a) Première phase

917 sujets sont interrogés entre Janvier 1997 et Décembre 1998.

- 528 ont une exposition directe aux pesticides (durée d'exposition moyenne : 22 ans)
- 173 sont exposés indirectement par contact avec des plantes traitées
- 216 ne sont jamais exposés

Tous effectuent des tests neurocomportementaux à domicile effectués par des psychologues qualifiés.

Le risque d'avoir de faibles performances aux tests est constamment plus élevé chez les sujets exposés.

En prenant en compte le niveau d'éducation, l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'exposition environnementale, les symptômes dépressifs, et en restreignant l'analyse à des sous-groupes, les résultats restent significatifs pour la plupart des tests avec

des risques relatifs dépassant 2. Ceci signifie qu'il y a deux fois plus de risque de contracter la maladie. Ces résultats pointent sur les effets cognitifs au long terme après une faible exposition aux pesticides dans des conditions professionnelles :

9 tests neurocomportementaux sont effectués par les sujets interrogés :

- **The Mini Mental Status Examination (MMSE)**

Il correspond à la somme de sous scores mesurant les différentes composantes cognitives: orientation dans le temps et l'espace, enregistrement de 3 mots, attention et calcul, langage et construction visuelle. Les scores vont de 0 à 30 [73].

- **The Wechsler Paired Associates Test (WPAT)**

Il s'agit ici d'une lecture de 10 paires de mots. L'examineur lit ensuite le premier mot de chaque paire et le sujet interrogé doit donner le nom associé. Six paires des mots sont des associations simples (bébé-pleurs) et quatre paires sont plus difficiles (chou- stylo). Les paires simples donnent 5 points et les difficiles en donnent 10. Les scores vont de 0 à 85 [73].

- **Le Benton Visual Retention Test (BVRT)**

Le BVRT est un test qui mesure la perception visuelle et la mémoire visuelle. Il contient trois lots de 10 cartes contenant chacune une ou plusieurs formes géométriques. Dans une première condition (appelée condition mémoire) chacune des dix cartes est présentée au sujet pendant 10 secondes puis la carte est retournée donnant ainsi le signal au sujet de dessiner de mémoire sur un papier de même dimension les figures vues au préalable. Après avoir passé les 10 cartes, le sujet effectue une deuxième condition (appelée condition copie), dans laquelle les cartes sont passées une à une, avec pour tâche de les recopier sans limite de temps sur un papier de même dimension. Les scores vont de 0 à 15 [90].

- **The Five Word Test (FWT)**

Le test des 5 mots explore la mémoire verbale épisodique. Dans un premier temps, après un encodage sémantique, un premier rappel appelé « rappel libre » est effectué. Puis dans un deuxième temps, un deuxième rappel, le « rappel indicé », est effectué pour les mots oubliés. Lors de ce dernier, le patient testé est aidé grâce à des indices sémantiques.

Par exemple si le mot à trouver est « camion », l'indice sémantique est « quel était le nom du véhicule » [91].

- **The Trail Making Test Part A (TMT-A)**

Ce test consiste à relier une série croissante de chiffres répartis de manière aléatoire sur une feuille. Les chiffres vont de 1 à 25. Le sujet doit sélectionner le chiffre le plus pertinent parmi les 25 items. Avant ce test, un pré test est effectué pour s'assurer que les instructions ont été comprises [92].

- **The Isaacs Set Test (IST)**

Il mesure la fluence verbale. Pour cela, le patient doit citer successivement le plus grand nombre possible de noms dans 4 catégories (couleur, animal, fruit, ville). Pour chaque catégorie, les performances sont mesurées sur 15 secondes. Le score est établi en fonction du nombre de mots donnés en 60 secondes [93].

- **The Finger Trapping Test (FTT)**

Il mesure la rapidité motrice. Le sujet appuie sur un objet le plus de fois possible en 15 secondes. Le nombre de fois appuyées correspond au score [73]

- **The Stroop Test (ST) en version modifiée**

Il s'agit d'un jeu de cartes contenant 5 colonnes de 10 symboles. Ces cartes sont composées de nom de couleur : bleu, rouge, jaune, vert mais imprimées dans d'autres couleurs. Le but du test est alors de donner la couleur du mot en ignorant son sens. Par exemple, une carte sur laquelle est écrit le mot « jaune » en rouge. Le sens est « jaune ». Il faudra donner « rouge » comme réponse.

Le score correspond au temps nécessaire pour compléter la carte, il va de 0 à 50 [73].

- **Le Wechsler Similarities Test (WST)**

Le sujet doit expliquer en quoi deux choses se ressemblent. Par exemple : banane et orange. Seulement les cinq premières paires sont considérées. Les scores vont de 1 à 10 [73].

b) Deuxième phase : FOLLOW-UP 4 ans plus tard : 2001-2003 [65]

Les sujets sont ensuite informés par leur médecin du travail de l'existence d'un suivi de l'étude 4 ans plus tard et sont contactés par téléphone pour organiser les interviews à domicile avec des psychologues qualifiés de mai 2001 à décembre 2003.

625 personnes répondent sur les 929. Parmi les 304 non répondants : 57,6% refusent le suivi, 24% ne sont pas joignables, 8,9% consentent d'abord puis refusent ensuite. 7,6% sont décédés et 1,6% ont déménagé. 11 sujets sont exclus. Il reste donc seulement 614 sujets à interroger. Parmi eux, la plupart de ceux exposés directement le sont par pulvérisation des pesticides (97%) : 83% ont mixé des pesticides et 80% ont nettoyé le matériel utilisé pour la pulvérisation.

En comparaison à la première phase de l'étude, le suivi 4 ans plus tard de l'étude PHYTONER montre de plus faibles performances cognitives chez les sujets exposés aux pesticides. La Figure 17 page suivante présente le 25^e et le 10^e percentile de distribution des performances pendant l'étude de suivi et présente aussi la différence de score entre l'étude de base et l'étude de suivi.

				Etude de base		Etude de suivi	
Table 3 Description of the tests and definition of parameters used in the analysis and thresholds (percentiles) for test performances							
Tests	Description of the tests	Parameters used in the analysis	Theoretical performances	25th/75th percentile	10th/90th percentile	25th/75th percentile	10th/90th percentile
MMSE	Global scale measuring different cognitive components: orientation to time and place, registration of three words, attention and calculation, recall of three words, language, and visual construction.	Total score	0 to 30	24	22	−2	−3
WPTe	Verbal associative memory test, involving the reading of 10 word pairs. After reading the list, the examiner gives the first word of each pair and the subject is asked to provide the second word. Only one learning trial and a delayed recall are performed. Six of the word pairs are easy associations (eg, baby—cries) and four are difficult (eg, cabbage—pen). The easy pairs are given a score of 5 and the difficult ones a score of 10.	Scores to first recall of difficult (WPTd) and easy (WPTe) word pairs separately	0 to 40	0	0	−10	−10
WPTd			0 to 30	15	10	−5	−10
BVRT	Visual test consisting of 15 stimulus cards and 15 multiple choice cards. After presentation of a stimulus card for 10 s, the subjects were asked to choose the initial figure among four options.	Total score	0 to 15	9	8	−1	−2
FWT	A verbal episodic memory test based on five words. After semantic encoding, an immediate free recall is performed, followed by a semantic cued recall for forgotten words (eg: when 'truck' is forgotten, the semantic cue was 'what was the name of the vehicle?'). After a non-verbal interference test (TMT A and B), a delayed recall is performed, including free and cued recalls.	Sum of the immediate and delayed free recalls	0 to 10	8	7	NA	NA
TMT A	Test measuring processing speed. Consists of connecting as fast as possible and in numerical order numbers (from 1 to 25) randomly located on a card. Before the test, a pre-test was given to ensure instructions had been understood. Contrary to the usual procedure, the psychologist allowed subjects to continue the task without any further help or rectification. Time was recorded independently of correct connections and errors.	Ratio of correct connections to the time of the TMT A	0 to ∞	2.92	3.67	+0.29	+0.71
IST	Test measuring the ability to generate words in four specific semantic categories (colours, animals, fruits, cities) in a limited time.	Number of words generated in each category in 60 s	0 to ∞	46	40	−6	−12
FTTp	Test measuring motor speed. The subject had to press a tapping key as many times as possible in 15 s. Two trials were performed: one with the preferred hand (FTTp) and one with the non-preferred hand (FTTnp).	Scores at the second trial for each hand	0 to ∞	60	51	−5	−9
FTTnp			0 to ∞	53	47	−4	−7
STg	A card containing five columns of 10 sets of symbols (colour names: blue, red, yellow, green, printed in contrasting ink) was presented to the subject. He had to name the ink colour while ignoring the meaning of the word.	Numbers of good (STg) and bad answers (excluding corrected errors) (STb)	0 to 50	47	44	−1	−2
STb			0 to 50	1	3	0	+2
WST	The subject had to explain in what way two things were alike (eg 'orange—banana'). Only the first five pairs of the WST were considered. Two points were given for an abstract generalisation and one point if a response was a specific concrete likeness.		1 to 10	5	3	0	−1
BVRT, Benton Visual Retention Test; FTTnp, Finger Tapping Test non-preferred hand; FTTp, Finger Tapping Test preferred hand; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; STb, Stroop bad answers; STg, Stroop good answers; TMT, Trail Making Test; WPTd, Wechsler Paired Test difficult items; WPTe, Wechsler Paired Test easy items; WST, Wechsler Similarities Test. For the TMT and STb, thresholds correspond to the 25th or 10th percentiles of the distribution as an increase in the value corresponds to a lowering in performance.							

Figure 17 : Descriptions et résultats des différents paramètres utilisés dans l'étude PHYTONER

[65]

L'évolution à 4-5 ans montre que les sujets exposés ont généralement la plus forte baisse de performances. Pour le test MMSE les sujets ont un risque diminution de performances de 1,97 et donc de 2 points entre l'étude de base et l'étude de suivi par rapport aux sujets non exposés et de 1,64 le risque de diminution de leur score de 3 points. Ce résultat est particulièrement frappant en vue de la courte durée de suivi (4-5 ans) et l'âge relativement « jeune » des participants. Une étude longitudinale sur les performances neurocomportementales dans la population française de 65 ans et plus sans aucune démence montre en effet un léger déclin en 5 ans, seulement sur les tests ayant une composante de rapidité mais pas pour le MMSE ou le BVRT.

La diminution de performance observée chez les personnes exposées aux pesticides ne peut donc pas être considérée uniquement comme un seul effet du vieillissement puisque les sujets sont relativement jeunes.

Une revue en 2004 publiée par *Kamel et al* montre que plus de la moitié des 39 études épidémiologiques sur les pesticides comptaient moins de 100 sujets exposés et n'était donc pas assez puissant pour détecter les effets. Dans 21 études sur les effets cognitifs d'une exposition chronique aux pesticides, 76% trouvent une association positive avec des tests et 82% trouvent une relation avec les fonctions psychomotrices.

Dans l'étude PHYTONER, les sujets sont caractérisés en fonction de leur exposition. Dans certains tests (MMSE et ST) la diminution des performances apparaît significativement chez les sujets et est encore plus importante s'ils avaient de meilleures performances lors de l'étude de base en 97/98. On peut souligner que certains sujets, surtout ceux non exposés, ont eu de meilleurs résultats lors du suivi de départ, résultats qui peuvent être attribués à la pratique lorsqu'un test est répété.

Cette analyse ne se focalise pas sur des pesticides en particulier. En effet, une phase pilote révèle que les travailleurs ne connaissent pas les noms des pesticides qu'ils utilisent alors. Cette situation s'explique par le fait qu'ils ne sont pas chargés de les acheter. De plus, la production de vin requiert un grand nombre de traitements en particulier antifongiques.

En considérant que les plus âgés, anciens viticulteurs ont commencé leur exposition professionnelle en 1970 et que la latence est importante, les effets observés sont dus aux pesticides utilisés dans cette période.

Les traitements les plus probablement utilisés sont les antifongiques : dithiocarbamates, phthalimides, dicarboximides, triazolés et substances inorganiques (copper, sulfate, arsenic) ; puis ce sont les insecticides : organophosphate, organochlorés, carbamates. Et enfin certains herbicides triazines ou sulfamides.

A ce jour, la plupart des études sur l'impact neurologique des pesticides a été examiné pour les organophosphorés et les carbamates et a été largement élucidé. *Moser et al* soulignent récemment que les inhibiteurs de cholinestérase ne sont pas les seuls pesticides susceptibles de produire des effets neurobiologiques au long terme chez les animaux. Dans l'ensemble, sur 13 des 16 études animales, ce qui correspond donc à 81% des études, une déficience cognitive positivement associée à une exposition aux pesticides a été mise en évidence.

Nombreuses études ont montré une diminution des performances cognitives associées avec un risque de démence. Une 12eme année de suivi dans cette cohorte devrait mettre la lumière sur cette importante question. A ce jour, les résultats n'ont en revanche pas encore été publiés [39, 61 ,65].

3. Autres études

Outre les études PAQUID et PHYTONER, la littérature scientifique dispose de nombreuses études et analyses d'études et de méta-analyses.

a) Etudes de cas-témoins

En mars 2012, *Anne Blanc Lapierre* publie dans *Revue d'Epidémiologie et de Santé publique* un état des connaissances épidémiologiques sur les effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central. En voici un bref résumé :

❖ En 2001, une méta-analyse réalisée à partir de 22 études de cas-témoins estime que le risque de MP est doublé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie. L'odd ratio OR est de 1,85 (IC95 1,31-2,60). L'élévation du risque est moindre mais statistiquement significatif pour les habitants de zones rurales avec un OR de 1,56 (IC95 1,18-2,07) et une élévation non significative du risque pour les consommateurs d'eau de puits (OR= 1,26 IC95 0,97-1,64).

En 2006, la revue de *Brown* compte 31 études de cas-témoins dont 12 montrent une augmentation du risque supérieure ou égale à 15%.

❖ De nombreux résultats sont disponibles mais ils ne permettent pas encore aujourd'hui de mettre en cause des familles spécifiques de pesticides. *Tanner et al* mettent en évidence en 2011 que les pesticides ayant le même mécanisme d'action pourraient jouer un rôle mais les expositions concomitantes ou successives à des pesticides ayant des mécanismes d'action différents pourraient eux aussi être impliqués. Parmi les 61 études identifiées par *A. Blanc-Lapierre*, 53 études portent sur une exposition non spécifique aux pesticides, significatives pour la moitié d'entre elle. Certaines ont étudié le lien avec l'exposition à un type de pesticides en particulier : 22 portent sur les insecticides avec 77% d'associations positives, 17 portent sur les herbicides et ont 88% d'associations positives et enfin 7 études portent sur les fongicides avec 57% d'associations positives [69].

Puis, d'autres études s'intéressent plus aux rôles spécifiques des pesticides ou de groupes de pesticides. Les données toxicologiques sont largement développées mais via des expérimentations animales. Elles mettent alors en évidence la capacité d'induire un parkinsonisme chez l'animal avec les fongicides : le manèbe et le dithiocarbamate. Les insecticides sont eux aussi étudiés : les organophosphorés induiraient un rôle dans le système cholinergique et dopaminergique (*Hatcher et al*, 2008), la roténone, inhibiteur du complexe I démontre un effet toxique sur le système nigrostriatal du locus niger (*Betarbet et al*, 2000), les organochlorés, malgré de nombreuses études, il n'a pas été montré de toxicité clairement reliée à la maladie de Parkinson, sauf la dieldrine et l'heptachlore (*Hatcher et al*, 2008). En effet, les concentrations de dieldrine mesurées dans le cerveau de sujets décédés est plus importante chez les sujets atteints de maladie de Parkinson par rapport à ceux atteints d'autres maladies neurologiques (*Corrigan et al*, 2000 ; *Fleming et al*,

1994). Enfin, les pyréthriinoïdes auraient un rôle possible en entraînant notamment une augmentation de la libération et de la recapture de la dopamine (*Gillette et al*, 2003). [69]

❖ Seule une étude de cas-témoins réalisée en Californie en 2009 traite d'une exposition non professionnelle aux pesticides. Elle montre alors que vivre à moins de 500 m d'une surface agricole sur laquelle ont été appliqués des pesticides augmente le risque de Parkinson de 75% et que le risque de développer la maladie avant 60 ans est multiplié par 4. L'étude se déroule entre 1998 et 2007 et compte 368 patients Parkinsoniens et 341 cas-témoins. Si l'exposition est avec un seul composant, soit au manèbe soit au paraquat seuls, l'étude révèle un odd ratio (OR) de 2,27 (IC95 : 0,91-5,70). En revanche, s'il s'agit d'une exposition simultanée au manèbe et au paraquat, le ratio est de 4,17 (IC95 : 1,15- 15,16). L'étude parle ici d'exposition entre 1974 et 1989. Cette étude montre donc qu'une association de pesticides augmente encore davantage le risque de développer une MP en comparaison à une exposition à un seul composé.

Comme le dit l'étude, il est donc aujourd'hui prouvé qu'une association de manèbe et de paraquat augmente le risque de contracter une MP en comparaison à une exposition à l'un ou à l'autre seul [70].

❖ Enfin, en 2011 une étude effectuée à British Columbia, au Canada, rapporte un lien entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. Au total, 808 personnes sont interrogées sur leurs habitudes de vie, leur emploi, leur consommation de médicaments ainsi que leur exposition aux pesticides. 403 sont atteints de la maladie de Parkinson et 405 forment un groupe témoin. Après comparaison des deux groupes, l'étude montre que l'exposition aux pesticides augmente d'un facteur 1,76 le risque de développer la maladie de Parkinson. Chez les agriculteurs, le ratio est de 2,47. Quant à l'exposition aux insecticides seulement, elle augmente d'un facteur de 1,8 le risque de développer la maladie [66].

b) Etudes de cohortes

❖ Au Danemark en 1981, le suivi d'une population de 20 à 59 ans met en évidence à travers une étude de cohorte une augmentation du taux d'hospitalisation pour la maladie de Parkinson chez les employés agricoles et horticoles par rapport à la population générale.

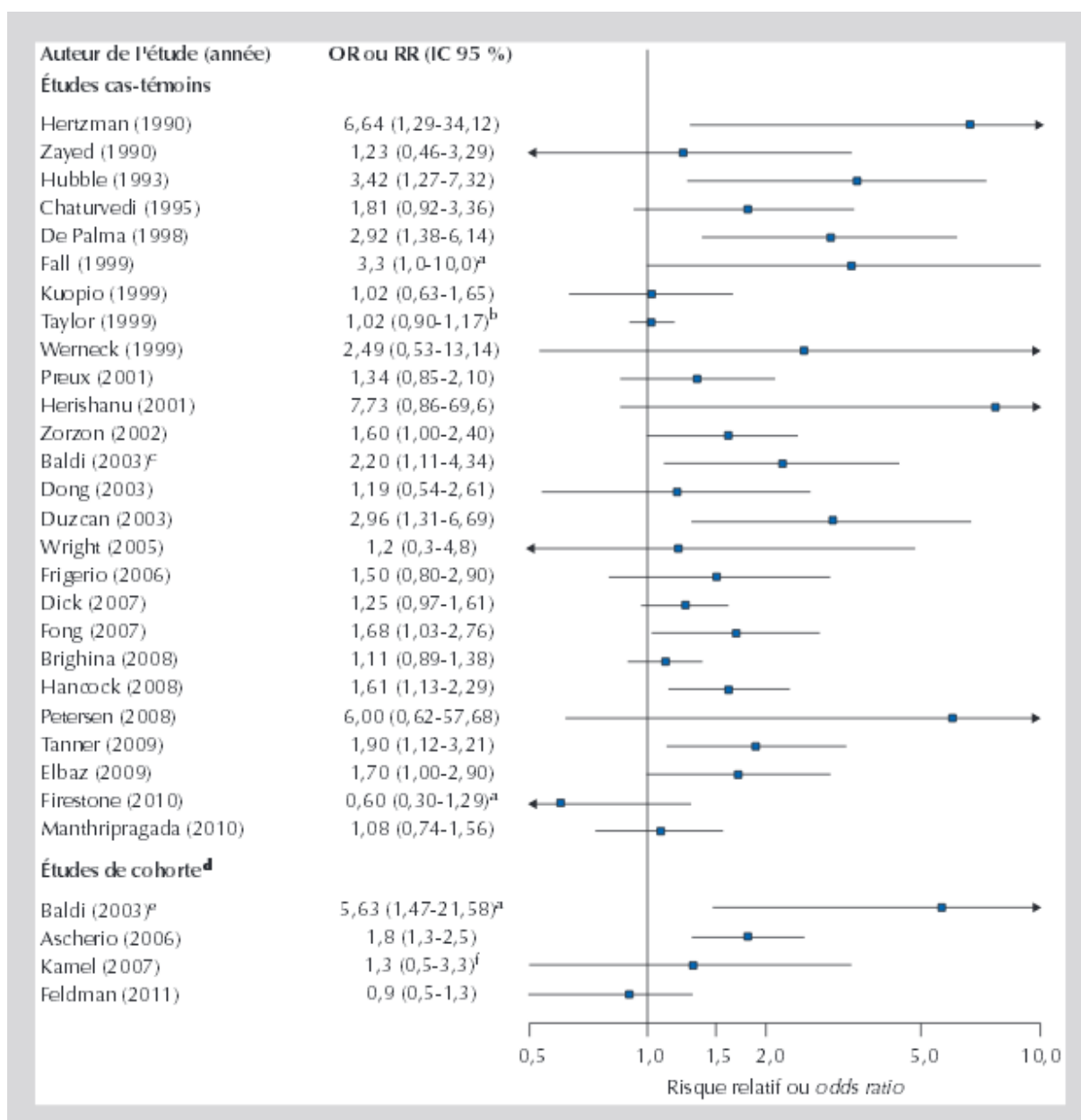
❖ A Hawaii en 1965, une cohorte de plus de 8000 hommes est suivie pendant 30 ans. Le risque de développer une MP est doublé pour les ouvriers ayant travaillé plus de 10 ans dans les plantations d'ananas ou de canne à sucre. Enfin dans l'Iowa et Caroline du Nord, une large étude de cohorte suit les applicateurs de pesticides et leurs conjoints. L'incidence de la maladie augmente avec la durée d'utilisation de pesticides déclarée par les sujets [69].

❖ En 2006, une étude de cohorte est effectuée sur 125 000 personnes qui seront suivies pendant dix ans. Elle permet d'identifier 400 cas de maladie de Parkinson et d'isoler l'exposition aux pesticides comme étant le seul ayant une relation statistique avec un risque relatif de 1,7 de développer la MP.

En d'autres termes, le risque de développer la MP est alors 70% plus élevé que chez les personnes exposées aux pesticides. S'en suivent de nombreuses études confortant ce lien pesticides et Parkinson, notamment avec le paraquat.

Parmi les principales familles de pesticides, les chercheurs mettent en évidence un risque 2,4 fois plus élevé chez les hommes atteints que chez les témoins pour les insecticides de types organochlorés (OR= 2,4 IC95% 1,2-5) [61].

❖ Puis plusieurs études de cohorte et de cas-témoins rassemblées par Alexis Elbaz retrouvent également une association positive. Cette association est significative pour certaines études, non significative pour d'autres, et une étude retrouve une association inverse. La figure 18 rassemble ces différentes études. Le risque relatif lorsqu'il est positif s'étend de 1,02 à 7,73 selon les études [39].



Seules les études incluant une estimation de l'odds ratio ou du risque relatif sont représentées.

^aEffet estimé chez les hommes uniquement.

^bEffet associé à l'augmentation d'une année de la durée d'exposition aux pesticides.

^cRéférence [31].

^dL'étude de Petrovitch *et al.* [64] n'est pas présentée car seules les incidences sont reportées dans l'article ; l'incidence était de 7,8 pour 10 000 personnes-années chez les personnes non exposées aux pesticides, et de 12,7 pour 10 000 personnes-années chez les personnes exposées plus de 3 ans aux pesticides.

^eRéférence [65].

^fEffet estimé à partir des cas parkinsoniens incidents

Only the studies with an estimated odds ratio or relative risk are presented.

^aEffect estimated only among men.

^bEffect associated with an additional year of pesticide exposure.

^cReference [31].

^dThe study by Petrovitch *et al.* [64] is not presented because it reports only incidence rates; the incidence rate was 7.8 per 10,000 person-years for those not exposed to pesticides and 12.7 per 10,000 person-years for those exposed to pesticides for more than 3 years.

^eReference [65].

^fEffect estimated from the rate of incident Parkinson cases.

Figure 18 : Maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides dans les études de cas-témoins et les études de cohorte [39]

❖ En 2012, une méta-analyse de différentes études de cohorte effectuées est publiée [59]. Elle comporte 12 études comprises entre 1985 et 2012. La figure 19 rapporte les caractéristiques des 4 études les plus récentes réalisées pour cette méta-analyse. L'ensemble des résultats des 12 études est disponible dans un tableau récapitulatif en Annexe 1.

Reference Geographic location Type of study	Cohort description (study period)	Exposure assessment A. Source of exposure data B. Exposure category	Disease definition (case linking and case diagnosis)
Tomenson and Campbell (2011) UK, Widnes Retrospective cohort mortality study	– Employees who had ever worked on any of the four plants at Widnes where paraquat was manufactured between 1961 and 1995. Final cohort including 926 male (+42 female workers, not included in SMR analysis). – Death workers: 307 (292 males, 15 females). One male death due to PD. – FU: 30 June 2009	A. 1,330 static monitoring results collected between 1979; 100 personal monitoring results collected between 1983 and 1993 but insufficient sampling to perform a quantitative exposure assessment.	– Vital status from Medical Research Information Service of National Health Service. Cause of death mentioned on death certificate coded by Office of Population Censuses and Surveys. PD identified by code 332.0 (ICD-9). Distinction made between PD as certified cause of death (conventionally termed "mention") and PD as underlying cause of death.
Kenborg et al. (2012) Denmark Prospective cohort study	– 3,124 male members of the Danish Union of Gardeners that were working on 1 May 1975 and alive and living in Denmark on 1 January 1977 (baseline) – FU: 1977–2008 – Age at onset: ≥35 yrs	A. Members of the Danish Union of Gardeners B. Evaluation of time trend for PD risk: gardeners born in 1900–1914, 1915–1934, 1935–1958.	– Cohort members linkage with files of Danish National Hospital Register. - PD diagnostic using ICD codes: 342 (ICD-8), G20 (ICD-10).

Feldman et al. (2011) Sweden Prospective cohort study	– Participants drawn from Swedish Twin Registry (STR) containing more than 170,000 twins. – Enrolment: 20,225 male twins born from 1886–1947 – Age at enrolment: mean (SD): 44 (13) yrs (at least 25 yrs in 1973) – FU: up to 43 yrs; mean (SD): 29 (11) yrs – PD incidence: 234 Parkinsonian disorders (204 PD cases with complete data); mean (SD; range) age at onset for all cases: 75.5 (8.6; 43.4–94.6) yrs	A. Self-administered questionnaires (questions about main job): first in 1961, FU in 1967, 1973. Job coded based on Nordic Standard Occupational Classification of 1965. JEM developed by industrial hygienists. B. Exposed vs not exposed. Exposure probability levels using the JEM: classes 0–3 representing increasing probability of specific exposure.	– Record linkage of STR with National Patient Register (NPR) and Cause of Death Register (CDR). Cases defined as PD if PD diagnosis and no Parkinsonism diagnosis in NPR or CDR [ICD codes: 350 (ICD-7); 342.00 (ICD-8); 332.0 (ICD-9); G20 (ICD-10)]. Cases defined as Parkinsonism if Parkinsonism diagnosis in NPR or CDR, regardless whether there was also a PD diagnosis [(ICD codes: 342.08 and 342.09 (ICD-8); 332.1 and 333.0 (ICD-9); G21, G23.1, G23.2, G23.9, G25.9 (ICD-10)].
Li et al. (2009) Sweden Retrospective cohort study	– Participants drawn from a FU study of the entire economically active Swedish population based on 3 censuses (1960, 1970, 1980) (comprehensive database containing individual-level information). – Enrolment: 8,870 males+3,724 females hospitalized for PD – Age at first time hospitalization for PD: ≥30 yrs – FU: from 1987 to 2004	A. Job at time of ≥1 census of all first hospital admissions for PD. Job coded according to Nordic Occupational Classification. B. Jobs taken into account in the present metaanalysis: farmers; gardeners & related workers; forestry workers; woodworkers. Men having same job title in: – 2 consecutive censuses – 3 consecutive censuses	– ICD-9 (code 332) & ICD-10 (code G20, G21)(c) used to identify all first hospital admissions for PD. – Expected numbers of cases based on actual numbers of cases in the corresponding cohort of all economically active individuals.

Figure 19: Caractéristiques des études depuis 2009 traitant du lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson [59]

Puis la figure 20 ci-dessous résume les résultats disponibles pour ces 12 études. Les abréviations suivantes sont utilisées dans le tableau :

PR= prévalence ratio, IC95= intervalle de confiance à 95%, SHR = hospitalisation standard pour MP (maladie de Parkinson), SIRH= ratio d'incidence pour une hospitalisation standard, SMR = ratio de mortalité standard, NR= Non renseigné

Etude	Groupes d'exposition considérés	Nombre de cas exposés	Estimation du risque relatif (IC95%)
Ascherio et al (2006)	Pesticides		RR ajusté pour sexe, age, tabagisme 1.7 (1,2-2,3) RR ajusté pour d'autres facteurs de confusion potentiel 1.8 (1,3-3,5)
	- Tous les cas exposés professionnellement aux pesticides	43	
	- Cas confirmés par neurologue	37	1.8 (1,3-3,5)
	- Exposition :		
	Non fermier	30	1,7 (1,2-2,5)
	Fermier	13	1.6 (0.9-2.7)
	- Sexe : -Homme	34	1.8 (1.2-2.6)
	- Femme	9	1.9 (1.0-3.8)
	- Age : - Inf à 65 ans	19	1.7 (1.1-2.8)
	- Sup à 65 ans	24	1.9 (1.2-2.9)
Baldi et al (2003)	- Durée d'expo: - >10 ans	NR	2.3 (1.1-4.9)
	- < 10 ans	NR	2.1 (0.7-6.5)
	Pesticides :		RR ajusté au tabagisme et éducation
	- Homme : expo prof	NR	5.63 (1.47-21.58)
	- Travail principal en agri	NR	1.62 (0.31-8.63)
	- Femme : expo prof	NR	1.02 (0.22-4.82)
	- Travail principal en agri	NR	0.81 (0.10-6.40)
	- Homme : expo cumulée		
	Quartile 1	NR	5.3 (0.6-49.3)
	Quartile 2	NR	5.7 (0.5-60.3)
	Quartile 3	NR	10.9 (1.7-70.3)
	Quartile 4	0	/

Engel et al (2001)	Pesticides (hommes)		PR ajusté pour âge et nombre de paquet-année 1.0 (0.5–1.8)
	-Emplois agricoles	57	
	- Par tertile d'année d'exposition :		
	Tertile 1	79	1.0
	Tertile 2	83	1.9 (0.9- 4.0)
	Tertile 3	76	2.0 (1.0- 4.2)
	- Par Insecticides	51	0.9 (0.6–1.5)
	- Par Herbicides	39	0.9 (0.6–1.3)
	- Par Fongicides	35	0.8 (0.6–1.3)
	- Paraquat	20	0.8 (0.5-1.3)
Feldman et al. (2011)	Pesticides (hommes)		
	- Tous les exposés	26	0.9 (0.5–1.3)
	- Niveau d'exposition 1	5	0.8 (0.3–2.2)
	- Niveau d'exposition 2	21	0.9 (0.5–1.4)
	- Niveau d'exposition 3	0	/
Hofmann et al. (2006)	DBCP (nematocide, plantation)		SMR ajusté pour l'âge
	-Homme	6	1.11 (0.41–2.41) (population nationale)
		6	2.39 (0.88–5.20) (population locale)
	-Femme	0	/
Kenborg et al. (2012)	Pesticides (homme)		SHR ajusté pour l'âge
	-Tous	28	1.14 (0.76–1.65)
	- Nés de 1900 à 1914	11	1.55 (0.77–2.77)
	- Nés de 1915 à 1934	16	1.15 (0.66–1.87)
	- Nés de 1935 à 1958	1	0.28 (0.00–1.58)
Li et al. (2009)	Exposition		SIRH ajusté pour âge, éducation et région
	-Hommes : Fermiers	1038	1.08 (1.02–1.15)
	- Jardiniers	148	0.99 (0.84–1.16)
	- Travail dans le bois	497	1.15 (1.05–1.25)
	- Travail forestier	172	0.87 (0.75–1.02)
	- Tous	1855	1.07 (1.00–1.13)
	- Femmes : Fermières	213	1.03 (0.89–1.17)
	- Jardinières	63	1.00 (0.77–1.28)
	- Travail dans le bois	9	0.66 (0.30–1.26)
	- Travail forestier	3	0.98 (0.19–2.91)
	- Toutes	288	1.00 (0.94–1.07)
	- Hommes + Femmes		
	- Fermiers	1251	1.07 (1.00–1.13)
	- Tous	2143	1.06 (0.99–1.13)

Petrovitch et al. (2002)	Exposition (hommes)		RR (taux d'incidence de MP) ajusté avec âge, nb de paquet-année et prise de café par jour
	Nb d'années travaillées dans les plantations :		
	- 1-10	24	1.0 (0.6–1.6)
	- 11-20	7	1.7 (0.8–3.7)
	- >20	12	1.9 (1.0–3.5)
	Travail > 10 ans :		
	- plantations sucre - plantations ananas	NR NR	2.1 (0.9–5.1) 1.4 (0.5–4.6)
Tomenson and Cambell (2011)	Pesticide paraquat (seulement hommes)		SMR ajusté pour l'âge et la période
	- MP comme cause sous-jacente de la mort	1	0.61(0.02-3.40) (pop locale) 0.55(0.01-3.09) (pop nationale)
	- MP comme cause de la mort certifiée	1	0.32(0.01-1.76) (pop locale) 0.31(0.01-1.71) (pop nationale)
Tüchsen and Jensen (2000)	Exposition :		
	- Hommes : fermiers	79	1.30 (1.03–1.63)
	- toute agriculture et horticulture	105	1.34 (1.09–1.62)
	-Femmes :		
	- toute agriculture et horticulture	27	1.18 (0.78–1.72)
	- Hommes + Femmes	134	1.32 (1.11–1.56)
	- toute agriculture et horticulture		
Wastensson et al. (2006)	Diphényl (fongicide)		
	- Chez travailleurs en vie et < à 80 ans	5	5.6 (1.8–13)
	- Chez travailleurs décédés	9	2.1 (0.96–4.0)
Yesalis et al. (1985)	Exposition : Hommes		
	- Retraités	5	0.14 (0.04–0.44)
	- Travailleurs	1	0.15 (0.01–2.28)
	- Tous	6	0.16 (0.05–0.46)
	Femmes :		
	- Retraitées	5	1.04 (0.20–5.31)
	- Travailleurs	1	0.41 (0.03–6.39)
	- Toutes	6	0.96 (0.24–3.83)
	Tous	12	0.45 (0.19–1.03)

Figure 20 : Méta-analyse des études de cohortes et résultats [59]

❖ En 2011, *Van der Mark et al* publient une méta-analyse qui conclue que l'exposition aux insecticides et aux herbicides ont une association positive mais que les fongicides non [75].

Alexis Elbaz et son équipe concluent quant à eux que l'exposition professionnelle aux insecticides est associée à un risque de développer la maladie avec un risque relatif (RR) de 2,2 et plus particulièrement les organochlorés avec un RR de 2,4 [63]

c) Relation entre la maladie de Parkinson et le type d'agriculture

Comme dit précédemment, l'une des principales difficultés des toutes les études précédentes réalisées est liée à l'évaluation rétrospective de l'exposition aux pesticides et la plupart d'entre elles ont utilisées des méthodes peu précises. En 2007, l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) étudie la relation entre la maladie de Parkinson et le type d'agriculture afin de mieux caractériser le type d'exposition aux pesticides associé avec la maladie. Les caractéristiques de l'utilisation des pesticides tels que la fréquence d'utilisation, le type de produits ou les modalités d'épandage dépendent étroitement du type de culture qui est plus facile à évaluer que l'exposition même aux pesticides : soit par le biais d'interrogatoires, soit par des données disponibles telles que le recensement agricole.

L'étude est donc réalisée auprès des affiliés de la MSA (Mutualité Sociale Agricole), âgés de 18 ans ou plus, dans cinq départements en France : Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne et Mayenne). L'identification des patients atteints de la MP parmi les affiliés est réalisée à partir des bases de remboursements des médicaments de l'Assurance Maladie. S'agissant de traitements antiparkinsoniens, ils ne peuvent pas être délivrés sans prescription médicale. Ils sont donc systématiquement enregistrés dans la base de donnée de remboursement des médicaments.

Dans les cinq départements, 70246 exploitations agricoles avaient été recensées en 1988. Les orientations les plus fréquentes étaient alors la viticulture (21,5%), puis l'élevage de bovins-lait (12,9%) et d'ovins, caprins et autres herbivores (11,9%).

Il y a 1114 participants à l'étude. Parmi eux, 794 sont des sujets sains traités par antiparkinsoniens pour une autre raison que la MP et 320 sont sujets atteints de la maladie de Parkinson. Après prise en compte du sexe, de l'âge, du département et du revenu médical

cantonal, la prévalence de la MP augmente avec la densité en exploitations spécialisées dans les fruits et autres cultures permanentes. La prévalence est environ 1,3 fois plus élevée dans les cantons ayant plus de 4 exploitations pour 100km² par rapport aux cantons n'ayant pas ce type d'exploitation. Bien que la densité de cette orientation varie entre les différents départements, la relation entre la prévalence de la MP et la densité en exploitations spécialisées dans les fruits et les cultures permanentes est similaire entre les départements. La prévalence de la MP est également plus élevée pour la viticulture et l'élevage bovin mais sans aucune tendance.

Les résultats sont donc cohérents avec les études reportant une association entre la MP et l'utilisation des insecticides et montrent que les travailleurs dans les fermes spécialisées dans les fruits et les cultures permanentes peuvent être un groupe professionnel à risque plus élevé de développer une MP [60].

Les études sont donc de plus en plus nombreuses à évoquer le lien entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. Certaines ne sont pas spécifiques d'un pesticide en particulier, d'autres ciblent une molécule en particulier ou une association de deux molécules connues.

Dans tous les cas, toutes les études confirment une augmentation du risque entre 2 et 4 fois supérieur de contracter la maladie de parkinson après une exposition aux pesticides. Reste à comprendre pourquoi l'exposition est-elle si néfaste. Les agriculteurs ne se protègent-ils donc pas lors de l'application des substances chimiques ? Restent-ils silencieux face aux problèmes des pesticides et de leur santé ? Après avoir dressé un état des lieux de la recherche scientifique nous allons nous intéresser à l'actualité des aspects sociologiques de la maladie de Parkinson. Nous allons faire un point sur la question de la prévention, de la protection des usagers et sur la politique de santé publique concernant la maladie de Parkinson.

II. Aspect social

La nouvelle république.fr publie sur internet le 20 février 2013 le témoignage filmé de Didier Joly, 55 ans, éleveur à Saint Pierre de Maillé, atteint d'un syndrome Parkinsonien avec torticolis spasmodique depuis 2008. Assis dans sa cuisine, la tête tournée vers la droite en permanence, il explique :

« Je suis malade depuis juillet 2008, je me suis fait opérer d'une hernie inguinale et je me suis réveillé comme ça, la tête de côté. J'ai posé des questions aux infirmières pour leur demander « qu'est ce qui m'arrive ? », elles m'ont dit « mais monsieur, vous étiez mal couché sur la table d'opération, ça va revenir, ça va s'arranger », puis ça s'est jamais arrangé. Je suis allé voir le neurologue à Poitiers qui m'a dit que j'étais atteint d'un syndrome Parkinsonien avec un torticolis spasmodique. A la suite de ça je suis allé voir un autre neurologue pour essayer de détecter d'où ça venait et il m'a dit que ça venait des pesticides que j'employais.

Pour le secteur là (Didier Joly est dans son tracteur) on utilisait un pulvé avec des rames de 10 mètres de largeur qui était situé juste derrière, on avait la manette, là, qu'on touchait à la main, qui était pleine de produit. On ne prenait pas de gants, ni masques, puis dès qu'il y avait un peu de vent, le brouillard de pulvérisation venait vers la cabine, ça se collait sur les vitres et étant donné que c'était ouvert, les poumons aussi en respiraient. Insecticides, herbicides, fongicides, ce qui était le plus mauvais c'était les insecticides surtout, type lindane, qui ne sont plus tolérés aujourd'hui et puis les hormones qui sont très nocives et on utilisait sans précaution » [77].

Ce témoignage pose la question de l'information et de la formation des agriculteurs quant aux risques engendrés par l'utilisation des pesticides sans protection.

En effet, les sources d'expositions professionnelles aux produits phytosanitaires sont multiples. Les principales sont : lors de l'application mécanisée du produit, lors de l'application manuelle, de la préparation, lors de l'intervention sur les cultures après le traitement, lors d'interventions à proximité d'un traitement en cours, pendant la manipulation de semences traitées, le nettoyage du matériel, le nettoyage de l'équipement de protection individuelle (EPI) et pendant le stockage et déstockage des produits [76].

De plus, l'exposition peut se faire principalement par voie respiratoire lors de la pulvérisation des aérosols ou lors du versement des poudres dans les cuves au moment de la préparation et par voie cutanée. Cette dernière est souvent sous-estimée car les agriculteurs ne la sentent pas alors que les aérosols se sentent à l'inhalation. Ils ont donc plus tendance à protéger leurs voies respiratoires que leur peau de la pénétration des phytosanitaires. L'application de pesticides peut se faire de deux façons : avec un applicateur dorsal pour une pulvérisation manuelle ou grâce à une rampe portée par un tracteur.

Les agriculteurs travaillant souvent dans les champs en plein soleil, la protection n'est pas optimale. En effet, les combinaisons tiennent chaud, les tâches peuvent durer plusieurs heures voir une à plusieurs journées complètes. La cabine du tracteur est rarement fermée car peu sont équipés de climatisation. Le port d'une combinaison peut être très pénible lors du port d'un pulvérisateur dorsal, la dépense physique s'ajoutant à la chaleur. Du coup, certains ont abandonné les combinaisons. L'équipement faisant fi de la toxicité des produits répandus, les agriculteurs équipés de cette façon se voient traités de pollueurs par les riverains [83].

Dans un second témoignage sur France 3 Poitou-Charentes Didier Joly ajoute d'ailleurs : « *on nous disait faut prendre un masque, mais on le faisait pas. Personne le faisait...* ». - Pourquoi ? demande la journaliste. La réponse est là, toute prête, « *parce que ce n'était pas à la mode* » répond l'agriculteur [89].

La question de la protection et de l'information des agriculteurs est donc éminente. Nous allons présenter dans un premier temps les différents équipements de protection existants que les agriculteurs pourraient utiliser à bon escient puis dans un deuxième temps nous montrerons que les agriculteurs ne restent pas silencieux face aux problèmes liés à leur activité. Une émergence d'association de victimes de pesticides est constatée.

1) Les Equipements de Protection Individuelle

Les équipements de protection individuelle regroupent les masques, les gants ainsi que les vêtements de protection. Selon l'article R4311-8 (Modifié par Décret n°2008-1156 du 7 novembre 2008 - art. 3) du code du Travail, « *les équipements de protection individuelle, auxquels s'appliquent les obligations de conception et de fabrication prévues à l'article L. 4311-1, sont des dispositifs ou moyens destinés à être portés ou tenus par une personne en vue de la protéger contre un ou plusieurs risques susceptibles de menacer sa santé ou sa sécurité.* »

De plus, l'article R4313-5 modifié par Décret n°2008-1156 du 7 novembre 2008 - art. 8 précise :

« *Le marquage CE est apposé par le fabricant, l'importateur ou tout autre responsable de la mise sur le marché qui atteste qu'une machine ou un équipement de protection individuelle est conforme aux règles techniques pertinentes de l'annexe figurant à la fin de ce titre qui le concerne et a satisfait aux procédures d'évaluation de la conformité applicables* » [81].

Il existe différent type de protections. Elles sont répertoriées dans la figure 21 ci-dessous :

Type 6		Protection limitée contre les produits chimiques liquides. Équipement assurant une protection complète ou partielle de l'utilisateur contre des produits chimiques liquides sous forme <u>d'une légère pulvérisation (brouillard)</u> .
Type 5		Protection contre les produits chimiques solides sous forme d'un aérosol de particules solides. Équipement assurant une protection complète de l'utilisateur contre des produits chimiques <u>solides en forme d'aérosols de faible concentration</u> .
Type 4		Protection contre les produits chimiques liquides. Équipement assurant une protection complète ou partielle de l'utilisateur contre des produits chimiques liquides <u>sous forme d'une pulvérisation</u> .
Type 3		Protection contre les produits chimiques liquides. Équipement assurant une protection complète ou partielle de l'utilisateur contre des produits chimiques liquides <u>sous forme de jet (projection violente de produit chimique liquide)</u> .
Type 2		Protection limitée aux gaz. Équipement assurant une protection complète ou partielle de l'utilisateur contre des gaz.
Type 1		Protection étanche aux gaz. Équipement assurant une protection complète de l'utilisateur contre des gaz.

Figure 21 : Les différents types de protection [69]

Les EPI sont recommandés pour l'application des pesticides mais ces recommandations ne sont pas toujours et même très peu respectées par les applicateurs de pesticides.

De plus, de récentes études réalisées par l'AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail) montrent que la fiabilité des EPI laisse parfois à désirer. Une campagne de contrôle conduite en 2009 le montre clairement. En effet, en 2007, deux chercheurs bordelais alertent la Direction générale du Travail au ministère afin de traiter d'un sujet important : l'inefficacité des protections portées par les salariés agricoles lors de l'application de produits phytosanitaires. Elle décide alors de lancer une campagne de surveillance du marché des vêtements de protection étanches aux liquides, à la pénétration par brouillard ainsi que ceux étanches aux pulvérisations.

La campagne de surveillance lancée par la Direction générale du travail est accablante : sur 10 modèles testés, 9 sont non-conformes. Ainsi, 90% des modèles ne protégeraient donc pas suffisamment les manipulateurs de produits phytosanitaires.

Le ministère informe que pour un modèle parmi ces 9, un manque d'explications sur la notice d'instruction serait la cause de la non-conformité. Pour les 8 autres en revanche, ils présentent une insuffisance des performances de perméation, autrement dit l'étanchéité n'est pas absolue. De plus pour 6 d'entre eux, la perméation est immédiate dès l'application du produit testé sur le dispositif de sécurité, « *ils n'apportent par conséquent aucune protection* » d'après le Ministère du Travail [78,79].

Par ailleurs, le Ministère écrit : « *le problème de ces combinaisons est qu'elles sont conçues pour protéger contre des substances précises, alors qu'en situation d'activité réelle, les produits chimiques utilisés sont très souvent des mélanges, c'est-à-dire des préparations contenant des substances diverses* » [80].

Les tests effectués pour les EPI sont réalisés avec des produits purs. Les agriculteurs utilisent en grande partie des mélanges de substances dont certaines sont utilisées pour obtenir un meilleur pouvoir de pénétration dans le traitement des végétaux. Ils permettent une pénétration plus facile à travers les combinaisons et de surcroît à travers la peau. Les tests

seraient alors davantage défavorables s'ils avaient été effectués avec des mélanges de produits.

Les EPI ne sont donc pas adaptés. Ainsi, un agriculteur portera une combinaison de type 3, plus confortable, au détriment d'une combinaison de type 4, adaptée aux risques encourus. Une adaptation de ces EPI à la réalité de situation du travail semble indispensable. Mais un malentendu s'installe : les équipements de protection sont initialement conçus pour l'industrie et seulement « recommandés » pour l'agriculture. Le marché agricole représentant seulement 4% du marché, il n'est pas rentable d'investir en matière de recherche et développement. Ces équipements ne sont donc pas testés dans les conditions de l'épandage agricole.

"Il y a un malentendu sur la norme et son contenu. La norme donne une liste indicative de produits tests, où n'apparaissent pas de pesticides. Or aucun matériau ne résiste contre tous les produits", explique Philippe Dubuc, contrôleur à l'inspection du travail du Var et spécialiste du risque chimique [80]. Il faudrait un équipement différent pour chaque produit mais aujourd'hui plusieurs centaines existent.

La nouvelle norme **ISO 27065:2011, Vêtements de protection - Exigences de performance pour les vêtements de protection portés par les opérateurs appliquant des pesticides liquides**, traite de la protection des agriculteurs et travailleurs agricoles, principalement au moment de l'application des pesticides – c'est-à-dire dans la phase où le risque de contamination est le plus grand.

Cette norme présente les exigences de performance pour les matériaux, les coutures et les articles d'habillement des vêtements de protection, répartis en trois niveaux, chacun correspondant à un degré de résistance à la pénétration des pesticides:

- Niveau 1: le risque potentiel de contamination est relativement bas. Les exigences de performance pour les articles d'habillement de niveau 1 ont été définies pour les expositions à de faibles embruns de pesticides, dans le cas, par exemple, où des pulvérisateurs à rampe sont utilisés.
- Niveau 2: le risque potentiel de contamination est plus élevé, mais pas au point d'exiger le recours à des matériaux étanches aux liquides.

- Niveau 3: le risque potentiel de contamination exige le port d'articles d'habillement confectionnés à partir de matériaux étanches aux liquides. Ce niveau correspond aux scénarios d'utilisation de forte exposition pour lesquels il a été établi que les articles d'habillement qui résistent à la pénétration/infiltration de liquides assurent une protection adéquate.

Cette norme aidera les laboratoires d'essais, les fabricants d'étoffes et d'articles d'habillement, les fabricants de pesticides, les agents de formation et les autorités de réglementation à prendre les bonnes décisions quant aux types de vêtements de protection à utiliser pour réduire le risque d'exposition aux pesticides » [86]

La norme ISO est disponible dans son ensemble en visitant la page web ci-après :

http://www.teknikengel.gov.tr/docs/SAU368_EN_1_1.pdf

2) Evaluation de l'efficacité des vêtements de protection

En 2012, pour la première fois, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) s'est autosaisie pour évaluer l'efficacité de ces vêtements de protection [82, 85].

Un article publié en 2007 dans Santé & Travail rapporte que les EPI peuvent être pré contaminés à cause d'un mauvais nettoyage, ou d'un mauvais stockage. Ils arrivent aussi qu'ils soient réutilisés alors qu'ils sont conçus pour un usage unique ou qu'ils soient utilisés au-delà de la durée prescrite. De plus, le port d'un EPI peut avoir un effet contraire car l'agriculteur se sent plus protégé dans une combinaison et prend donc moins de précaution à l'utilisation des produits toxiques.

Enfin, en 2013, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) publie un article sur les travailleurs agricoles et l'exposition aux pesticides : l'objectif est alors de caractériser les expositions à risque afin de proposer des actions de réduction de l'exposition. Elle a aussi pour objectif d'évaluer l'efficacité des EPI [84].

Pour ce faire, l'autosaisine se structure autour de quatre questions :

- « Caractériser les catégories de populations de travailleurs agricoles potentiellement exposées aux pesticides en lien avec les différents systèmes de production agricole influant sur les profils d'activités spécifiques et les expositions qui en résultent.
- Identifier et décrire les situations professionnelles à l'origine des expositions directes ou indirectes (résidus de traitement dans les zones traitées).
- Rassembler et analyser les connaissances disponibles en matière de niveaux d'exposition pour ces situations
- Mettre en perspective les données d'exposition avec des données sanitaires.

Les travaux d'expertise ont été lancés en 2011 afin de définir la population de travailleurs à étudier. Début 2012, un groupe de travail est constitué. Les travaux s'étendront sur une période de trois ans. »

Pour cette autosaisine et dans le cadre de l'instruction des dossiers de demandes d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour des produits phytopharmaceutiques, l'ANSES évalue le risque associé à l'utilisation de ces produits pour l'applicateur. L'exposition est estimée en première approche à l'aide de modèles, élaborés à partir de données expérimentales issues d'études « terrain » représentatives, prenant en compte les modalités d'application (type de matériel, de culture, concentration en substance active, dilution, etc...).

Dans certains cas, le risque pour l'opérateur n'est acceptable, au sens des textes réglementaires en vigueur, qu'avec port de gants et vêtement de protection-travail pendant certaines phases, par exemple la préparation de la bouillie et/ou de la pulvérisation.

Les données issues des études de « terrain » réalisées dans les conditions réelles d'utilisation montrent que des vêtements de protection-travail efficaces existent. Mais la question de l'efficacité de ces vêtements de protection disponibles pour les applicateurs de produits phytopharmaceutiques doit être soulevée. Les données expérimentales sont fondées sur les modèles d'exposition qui ne permettent pas d'associer avec certitude la protection à un type de vêtement disponible sur le marché. Les agriculteurs eux-mêmes portent peu les EPI au sens de la directive EPI (catégorie III, type 3 et 4) car ils peuvent

s'avérer peu adaptés à un travail physique en plein air. En effet, ils portent le plus souvent des vêtements de travail, tels que des cottes en coton ou polyester/coton, qui présentent une résistance mécanique élevée et sont mieux supportés en situation de stress hydrique. Ces vêtements ne sont actuellement pas couverts par une norme ou une certification et ne peuvent être considérés comme des vêtements de protection au sens de la directive 89/686/CEE dite directive EPI.

Actuellement, il n'est toujours pas possible de préciser l'équipement de protection le plus adapté à la protection des agriculteurs.

Dans ce contexte, le travail réalisé par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) vise à permettre de proposer des améliorations dans les recommandations de l'Agence relatives à la protection des agriculteurs, objectif qui est également un axe fort du plan ECOPHYTO 2018.

Ce travail se déroule en 2 étapes :

- une description des équipements disponibles sur le marché sera réalisée à l'aide d'une enquête auprès des distributeurs d'équipements et ceux disponibles sur internet,
- une description des pratiques des agriculteurs et des équipements de protection effectivement portés par ces derniers sur le terrain.

Dans ce but une convention a été passée avec l'IRSTEA (Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture), en 2012, pour la réalisation de cette étude. Sur cette base, les performances des équipements seront ensuite caractérisées. Les résultats de cette étude sont prévus pour 2013. » [84].

3) Défense et protection des usagers : émergence des associations

Aujourd'hui, l'Union des Industries pour la Protection des Plantes (UIPP) fournit les données sur les ventes de pesticides sur notre territoire. En 2012, La France utilise 63 700 tonnes de pesticides. C'est la première puissance agricole européenne et le premier consommateur européen. Sur le plan mondial, la France est à la 4ème place derrière les Etats Unis, le Brésil et le Japon.

Depuis la fin des années 90, l'évolution de la consommation en tonnages montre une diminution de substances actives vendues. Ainsi, en 1999, 120 500 tonnes étaient commercialisées, 77 300 en 2007 et 63 700 en 2012. Lorsque les conditions climatiques sont défavorables, le nombre de tonnage augmente ce qui est alors propice aux maladies et à l'apparition de nouveaux insectes ravageurs. Notons que les fongicides représentent près de la moitié des tonnages. 80% sont utilisés pour un traitement des céréales à pailles, maïs, colza et vignes. Les plus vendus sont ceux ayant comme principe actif le soufre ou le glyphosate [88].

Début janvier 2010, une réunion de malades s'organisait à Ruffec dans le sud-ouest de la France. De nombreux agriculteurs se réunissaient alors pour parler ensemble des dégâts qu'ont fait les pesticides sur leur santé ou sur celle d'un de leur proche. Marine-Monique Robin, dans son reportage « Notre poison quotidien » produit par Arte en 2010 filme cette réunion. *« A ce jour, dit-elle, une trentaine d'agriculteurs malades ont été reconnus en maladie professionnelle dont 10 pour la maladie de Parkinson. Pour ces malades réunis à Ruffec ce n'est pas assez car la MSA accorde le statut au compte-goutte. Il n'empêche, le changement d'attitude de la mutuelle constitue une première mondiale. »*

Pendant cette réunion Gilbert Vendé, agriculteur, témoigne : *« en 98, j'ai inhalé du Gaucho [imidaclopride, insecticide systémique connu pour le scandale des abeilles et potentiellement responsable de la surmortalité des abeilles selon les apiculteurs] toute une journée. Le soir j'ai été malade, le médecin est venu et m'a fait un papier attestant que j'avais inhalé du Gaucho. En 2002, je suis allé voir une neurologue en médecine nucléaire à Tours qui m'a dit « vous avez la maladie de Parkinson ». Elle m'a carrément dit que ça*

pouvait venir des pesticides que j'avais inhalés. Je suis en arrêt depuis 7 ans. Je suis parisien aujourd'hui depuis 18 mois. Pourquoi ? Tout simplement parce que à Paris, je vis incognito, je suis libre, carrément libre. Je serais dans ma campagne, on me ferait ça :[Monsieur montre du doigt autour de lui]. On me montrerait du doigt. Je ne pourrais pas vivre »

Quelqu'un demande alors s'il est fréquent que la victime soit pointée du doigt dans son propre milieu ? Paul François répond alors qu'en 6 ans il a vu des collègues agriculteurs lui dire « *excuse-moi ferme ta gueule tu déranges, si tu es plus sensible que les autres ce n'est pas notre faute puisque nous, on les a toujours utilisé et on n'est pas malade* ». Aujourd'hui, 6 ans après, ne passe pas une dizaine de jours sans qu'il y ait des appels de personnes soit parce qu'elles sont malades, soit parce qu'elles commencent à raisonner autrement et acceptent enfin d'avoir une part de responsabilité sur cette pollution et sur l'environnement et prennent conscience qu'elles seront alors les premières victimes. Les agriculteurs sont de plus en plus nombreux à remettre en question le « tout chimique ».

A la suite de cette réunion, la mise en collaboration des plusieurs professionnels de santé a donné naissance à une nouvelle association : PHYTO-VICTIMES.

<http://www.phyto-victimes.fr/> (figure 22).



Figure 22 : Logo association phyto-victimes [76]

L'association Phyto-victimes est créée en mars 2011 et a pour objectif de venir en aide aux professionnels victimes de phytosanitaires et à leur entourage. Elle apporte une aide concrète dans la réalisation des procédures, elle agit pour faire reconnaître les pathologies et rendre leur reconnaissance plus facile. De plus, elle a un rôle d'information des professionnels et des non-professionnels aux risques liés à l'usage des produits phytosanitaires, elle soutient la prévention et les alternatives agronomiques. [76]

Le nombre de victimes augmentant d'année en année, on constate depuis 2009 une émergence d'association de victimes de pesticides. Ainsi, pour la première fois en France, le **Mouvement pour les Droits et le Respect des Générations Futures (MDRGF)** et l'**Health and Environment Alliance (HEAL)** se sont unis pour lancer un réseau de défense des victimes de pesticides. Les agriculteurs et jardiniers professionnels, les riverains subissant des pulvérisations en milieu urbain, mais aussi les particuliers résidant à proximité de champs cultivés intensément se sentent tous et toutes victimes des pesticides et souhaitent témoigner de leur situation qu'ils jugent intolérable.

Le MDRGF et l'HEAL, lancent dans le cadre de leur partenariat sur la thématique Santé-Environnement une campagne « Victimes des pesticides - votre santé, notre priorité ! » pour permettre d'informer, de soutenir, de conseiller, recenser, faire témoigner et mobiliser afin que demain plus personne ne se sente victime des pesticides [43].

La campagne « Victimes des pesticides – votre santé, notre priorité » est organisée autour d'un site internet clair et simple d'utilisation :

<http://www.victimes-pesticides.fr/>

La page web propose trois accès distincts :

- Un accès pour les professionnels
- Un accès pour les particuliers
- Un espace collectivité.

Chaque espace dispose d'une rubrique « témoignages » qui permet aux victimes de s'exprimer ou de consulter d'autres témoignages d'utilisateurs qui ont connu ou connaissent des problèmes liés à l'utilisation des pesticides, et une rubrique « ressources » qui rassemble un grand nombre d'études scientifiques ainsi que des données sur la législation en vigueur sur les pesticides, les recours possibles avec les conseils d'un avocat.

>>> Pour plus d'info sur les pesticides visitez le site generations-futures.fr
>>> Découvrez tous les témoignages vidéos de victimes [ici](#) - [professionnels](#) et [particuliers](#)



Figure 23 : site web de l'association victimes-pesticides [43]

L'association Phyto-victimes a manifesté lors du salon de l'agriculture en février 2012 et a organisé en mars 2012 le premier congrès national au Sénat visant à informer et à défendre les victimes des pesticides. Le congrès est intitulé « pesticides et santé, quelles voies d'amélioration possibles »

www.congrespesticides.org/

Lors de ce congrès, l'association formule un certain nombre de demandes qui font l'objet d'une publication sous forme d'un cahier de doléances et de propositions.

Depuis le début de l'année 2014, l'association phyto-victimes continue son travail d'aide et de soutien aux victimes des pesticides et leurs familles. Le fil d'actualité disponible sur la page d'accueil du site est disponible ci-dessous :

« L'association participe à divers groupes de travail ayant pour objectif de comprendre et réduire l'exposition aux pesticides. Ainsi, l'association phyto-victimes a été auditionnée par l'ANSES dans le cadre des travaux d'expertise « Travailleurs agricoles et pesticides ». Elle a

également participé au Comité Régional d'Orientation et de Suivi (CROS) du plan Ecophyto, en région Centre.

- L'association continue d'être représentée auprès des instances, en participant par exemple à des cérémonies de présentation des vœux, comme celle de Monsieur le Ministre de l'Agriculture.

- En 2014, les membres de l'association Phyto-Victimes ont pris la décision d'intervenir gratuitement auprès des établissements scolaires afin de diffuser le reportage d'Eric Guéret, « La mort est dans le pré », et d'apporter leurs témoignages concernant les risques des pesticides pour la santé. Ainsi, une intervention a été réalisée au sein du lycée agricole Ste Claire à Derval dans le 44.

- Le 30 janvier 2014, une journée « Pesticides, santé, biodiversité » était organisée à l'Assemblée Nationale pour leur évoquer les données disponibles sur l'imprégnation de la population aux pesticides, leur effets sanitaires, mais aussi aborder les réponses possibles à la problématique des pesticides, et les actions à réaliser pour réduire l'utilisation de ces derniers.

A cette occasion, Paul François, président de l'association Phyto-Victimes a relaté le constat fait par l'association des effets sanitaires des pesticides » [76].

L'association génération future (www.generations-future.fr) existe également. Il s'agit de l'ex MDRGF (Mouvement pour les Droits et le Respect des Générations Futures). L'association est plus ancienne que Phyto-victimes. En effet, elle est fondée en 1996 par un ingénieur agronome et elle se bat pour une agriculture saine et non productiviste, une agriculture respectueuse de l'environnement et de la vie et a pour but de dénoncer les conséquences négatives de l'agriculture intensive utilisant les pesticides et les engrais de synthèse. Elle lutte activement contre les pesticides mais est moins axée sur les victimes directement des pesticides que l'association de Phyto-victimes citée précédemment [106].

La recherche a donné ces 10 dernières années des résultats féconds quant au lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson. La conséquence de ces

résultats aboutit à des lois, des plans nationaux, permettant de protéger au mieux les citoyens mais aussi les agriculteurs qui sont les premiers touchés.

Depuis 2012 et après de nombreuses années de lutte avec l'Etat, les agriculteurs ont enfin obtenu que la maladie de Parkinson apparaisse aux tableaux des maladies professionnelles. Dans la partie suivante nous allons donc faire un état des lois et plans mis en place par le gouvernement pour protéger la population.

III. Aspect législatif: quelle politique de santé publique ?

1) La maladie de Parkinson reconnue comme maladie professionnelle

1. Définition

D'après l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), « *Une maladie est « d'origine professionnelle » si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique, biologique ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle* »

Pour être reconnue et pour accorder réparation financière au travailleur, certaines conditions doivent être remplies.

La maladie doit :

- figurer dans un des tableaux de maladies professionnelles du Code de la Sécurité Sociale
- être reconnue comme maladie professionnelle lors d'une procédure de reconnaissance

La prise en charge financière des soins est intégrale lorsque l'affection entre dans le cadre d'une maladie professionnelle. Pour l'obtenir, le salarié (ou ses ayants droits) doit déclarer la

maladie à la Sécurité Sociale : Assurance Maladie ou Mutualité Sociale Agricole (MSA). C'est un médecin conseil de la MSA qui reconnaît alors le lien entre la maladie et l'activité professionnelle.

Plus précisément, le médecin doit initialement rédiger un certificat médical et le remettre à la victime en 4 exemplaires. L'un est remis à l'employeur et est dépourvu de mentions relatives à la maladie. La victime quant à elle doit adresser un formulaire de déclaration de maladie professionnelle (Annexe 2) ainsi qu'un certificat médical et des attestations de salaire de ses employeurs à sa caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) dans un délai de 15 jours après cessation du travail ou constatation de la maladie par le médecin. L'assurance maladie ouvre alors une enquête administrative et médicale. Elle informe l'employeur, le médecin du travail et l'inspecteur du travail. Elle fait connaître sa décision à la victime dans un délai maximum de 3 mois, renouvelable une fois. Cette décision est contestable par contentieux général [100].

Pour qu'une affection soit prise en charge par la sécurité sociale, la maladie doit donc figurer dans un des tableaux, la victime doit apporter la preuve de son exposition au risque et la maladie doit avoir été constatée médicalement dans le délai prévu par les tableaux [101].

Selon le code de la Sécurité Sociale, toutes les maladies présumées d'origine professionnelle sont donc désignées dans un tableau de maladie professionnelle. Sont concernés les cancers, les intoxications, les affections respiratoires ou cutanées, etc. Ces tableaux précisent également les conditions de travail dans lesquels la maladie doit apparaître : emploi de produits chimiques, répétition de mouvement etc.

La liste de l'ensemble de ces tableaux est disponible sur le site de légifrance : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006126943&cidTexte=LEGITEXT000006073189>

2. Maladie professionnelle et Parkinson

Depuis de nombreuses années, les agriculteurs sont touchés par de nombreuses pathologies. Ils ne font pourtant pas toujours le lien entre leur pathologie et leur profession.

Lors du témoignage vu précédemment de Didier Joly, agriculteur de 55 ans avec un torticolis spasmodique et atteint de la maladie de Parkinson depuis 2008, il ajoute de nouveau dans sa cuisine, des papiers à la main: *« avec la FNATH (association des accidentés de la vie) on a essayé de se battre pour être connu mais ça marchait pas. Et y'a que depuis le mois de mai l'année dernière(2012) que les textes sont changés et qu'il y a des nouveaux articles qui sont passés pour la reconnaissance de maladie professionnelle liée aux pesticides. On a remonté un dossier et cette fois c'est accepté. C'est accepté récemment là au mois de février. C'est un grand soulagement. Disons que du côté travail si je pouvais travailler un peu moins ça me soulagerait beaucoup...et puis...si je pouvais embaucher quelqu'un de plus pour faire tourner l'exploitation dans de bonnes conditions quand même quoi...ce serait bien et moi me soulager du côté travail c'est un grand point je pense. Parce que je me fatigue beaucoup. Je ne fais pas grand-chose mais je me fatigue. Sans mon fils je ne pourrais pas conduire la ferme. C'est lui qui fait le plus gros. Moi je fais de la surveillance dans les animaux. J'peux pas conduire le tracteur, la voiture très peu, et puis au niveau des mouvements je suis lent dans les mouvements, j'arrive pas à travailler. Dès qu'il fait un peu froid j'ai les mains à moitié paralysé, j'ai le bras gauche qui ne fonctionne pas, le soir je suis fatigué et j'ai les jambes qui traînent aussi...Ca marche pas bien quoi... »[77].*

La maladie de Parkinson a été ajoutée aux tableaux des maladies professionnelles le 4 mai 2012. Elle apparaît alors dans le tableau numéro 58 (Figure 24) créé par le décret n° 2012-665. Le décret complet est disponible en Annexe 3. [98]

« Tableau n° 58. — Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1) »

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE PRISE en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer cette maladie
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. »

Figure 24 : Tableau 58 décrivant la maladie de parkinson en maladie professionnelle [98]

Gérard Marquois, agriculteur lui aussi, se bat depuis des années pour obtenir cette reconnaissance en tant que maladie professionnelle. Il est atteint de la maladie de Parkinson depuis 2005 et fait partie des agriculteurs ayant pulvérisé de l'agent orange de 1986 à 1996. L'agent orange contient du 2-4D reconnu dans les syndromes parkinsoniens. C'est ce même agent orange qui était utilisé par les américains pendant la guerre du Vietnam. Gérard Marquois raconte avoir pulvérisé les pesticides « *dans un tracteur sans cabine, avec une traiteuse manuelle* ». Il dit avoir été « *obligé de descendre du tracteur pour plier et déplier les rampes* ». Il a donc respiré tous les produits mais avait tout de même une notion du danger puisqu'il précise « *je faisais bien attention d'y aller quand il n'y avait pas de vent* ». Il gagne lui aussi la reconnaissance de sa maladie en maladie professionnelle et est informé par courrier par la Sécurité Sociale. Le courrier est disponible en Annexe 4 [99].

Le lien de causalité entre maladie de Parkinson et pesticides étant enfin mis en évidence, ceci incitera t'il les agriculteurs à être plus vigilants et à miser davantage sur la prévention ?

2) Maladie de Parkinson et politique de santé publique

Nous allons pour finir aborder les questions de santé publique que pose le lien entre l'utilisation des pesticides et la maladie de Parkinson. En effet, la reconnaissance de la maladie en maladie professionnelle est une grande avancée et les pouvoirs publics sont conscients des risques auxquels sont exposés les agriculteurs. Ils doivent désormais travailler à la diminution de l'utilisation des substances phytopharmaceutiques. Pour y parvenir, ils ont élaboré des plans nationaux tels que le plan national Santé environnement (2004-2008) et le plan ECOPHYTO 2018 qui vise à diminuer de 50% l'usage des pesticides en France en 10 ans. Les ministères concernés ont également créé un service de déclaration des effets nocifs chez les utilisateurs, service nommé « Phyt-attitudes ».

1. Plan Ecophyto 2018

Le plan ECOPHYTO [103] est issu d'une initiative lancée en 2008 à la suite du Grenelle de l'Environnement. Il est piloté par le Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. C'est un plan qui vise à réduire de manière progressive le recours aux produits phytosanitaires (les pesticides) en France tout en continuant d'assurer une production tant qualitative que quantitative élevée maintenant ainsi une agriculture économiquement performante.

Pour y parvenir, l'Etat a mis en place plusieurs outils :

- Le CERTIPHYTO (certificat individuel produits phytopharmaceutiques), un certificat pour sécuriser l'usage de produits phytopharmaceutiques. Ainsi, tout acte professionnel engendrant l'utilisation, la distribution, le conseil ou la vente de produits phytopharmaceutiques, sera bientôt soumis à la détention de ce certificat [104].
- La création d'un vaste réseau de fermes pilotes permettant de mutualiser les bonnes pratiques d'utilisation des pesticides.
- La mise en ligne de bulletin de santé du végétal dans chaque région. Ces bulletins alertent les producteurs sur l'arrivée des parasites.

- L'existence d'un programme de contrôle de tous les pulvérisateurs qui sont utilisés pour l'application des produits phytosanitaires.
- L'Etat est fortement impliqué. Il coordonne les actions engagées à l'aide de 300 agents placés sur l'ensemble du territoire qui contrôlent l'utilisation des pesticides et assurent aux consommateurs un niveau optimal de qualité et de sécurité sanitaire des aliments.
- Enfin, les jardiniers amateurs et les responsables de collectivités, comme les mairies ou les services départementaux qui gèrent l'entretien des routes participent également à ces actions.

Depuis la mise en place du plan ECOPHYTO, afin de suivre l'évolution de la consommation de pesticides (qui doit baisser de 50%), la loi prévoit d'établir un relevé national annuel des ventes des produits commerciaux de pesticides. Le plan ECOPHYTO prévoit également la réalisation d'enquêtes spécifiques concernant l'usage des pesticides afin de compléter les enquêtes déjà réalisées tous les 5 ans sur les pratiques culturales.

D'après les experts de l'INSERM [45], pour mieux documenter les expositions professionnelles et environnementales il serait nécessaire de disposer d'un système de recueil des données d'usages des pesticides. Les experts proposent d'insérer de manière systématique des questions concernant l'utilisation des pesticides et le matériel utilisé lors des traitements (équipements de protection, type de matériel utilisés pour l'application des pesticides) dans le questionnaire du recensement agricole effectué tous les dix ans en France et de s'appuyer sur le cahier d'enregistrement des traitements aux pesticides. Si cette proposition des experts n'est pas adoptée, le groupe propose de développer le recueil annuel des données à partir d'un panel d'agriculteurs représentatif de la population agricole (niveau national, niveau régional, par type de culture). Ces données seraient accessibles à la communauté médicale et scientifique afin d'aider la recherche et la surveillance sanitaire [45].

2. Phyt-attitude

Phyt-attitude est un partenaire de l'agriculteur dans sa démarche de prévention santé. Il est créé en 1991 par la MSA (Mutualité Sociale Agricole). Composé de médecins du travail, de conseillers en prévention et d'experts toxicologues, Phyt-attitude permet de recenser, d'analyser et de valider les informations sur les accidents ou incidents survenus lors de l'utilisation de pesticides. Il est basé sur un signalement volontaire des symptômes par l'agriculteur. Leurs témoignages permettent de constituer la base de données de Phyt'attitude.

Il contribue ainsi à assurer des conditions de travail plus sûres et des moyens de prévention efficaces lors de la manipulation des produits phytosanitaires [105].

Enfin Phyt-attitude engage des actions de prévention auprès des agriculteurs sur le terrain :

- Elle les conseille sur les moyens de prévention adaptés à leurs situations de travail.
- Elle les accompagne dans l'organisation du chantier de traitement, depuis la conception du local phytosanitaire jusqu'au choix du matériel
- Elle leur propose une information professionnelle ou des formations personnalisées [105]

Toutefois, ce modèle ne recense actuellement pas de manière exhaustive ni représentative les cas d'intoxications aiguës. Dans le cadre de la loi HPST (hôpital, patients, santé et territoires n°2009-879 du 21 juillet 2009) et du plan ECOPHYTO, il est prévu la mise en place d'un réseau de toxicovigilance. Ceci permettra de mettre en commun les données du CAPTV (Centre antipoison et de toxicovigilance), celles de Phyt-attitude et celles du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). Il y aura ainsi une harmonisation du recueil de données et la mise en place d'outils de gestion pour les différents acteurs [45].

PARTIE 4 : INTERVIEW

Parkinsonien victime des pesticides, administrateur de PHYTO-VICTIMES

Interview téléphonique de Monsieur X qui est contacté par le biais de l'association Phyto-victimes et accepte de répondre à quelques questions. Le 12 septembre 2014.

Comment avez-vous été exposé aux pesticides ?

« J'ai inhalé du Gaucho en 1999 toute une journée avec toute la poussière qu'il faisait. Le soir j'ai été malade. C'était un vendredi soir. J'ai appelé SOS médecin et le docteur a dit que c'était à cause du Gaucho. Il m'a fait un certificat comme quoi ça venait de ça. Et puis la maladie de Parkinson a été déclarée en 2002 ou 2003. J'ai inhalé le Gaucho du côté gauche, et à l'épaule gauche j'avais mal. Très mal, comme si on me plantait une aiguille dans l'épaule. J'étais dans le tracteur et parfois je devais descendre du tracteur et me rouler par terre tellement ça faisait mal »

Qu'utilisiez-vous comme pesticides ?

« J'étais chef de culture dans le domaine des céréales. Je ne manipulais pas forcément tout le temps les produits. Mais quand j'en utilisais on avait tous les types de pesticides, pas de choix à proprement dit. Le patron avait 300 hectares et nous on choisissait pas les pesticides. On nous mettait des bidons à côté des cuves et on regardait pas toujours qu'est-ce que c'était. On mélangeait tout. Si ! Quelques fois, après, quelqu'un nous disait « ca c'est un produit qu'il ne faut pas mettre n'importe comment ». Il y en avait où on avait des mélanges de 3. On apprenait après qu'il fallait les mettre dans un ordre particulier dans la cuve, par exemple, le 3 puis le 1 puis le 2 alors que nous on mettait 1, 2 3 sans savoir »

Aviez-vous des équipements de protections ?

« Oui oui, niveau protection on a ce qu'il faut mais c'est pas du matériel au top vous savez. Tout ça pour moi c'est un peu léger. Les cabines de tracteurs sont un peu fermées mais ne sont pas étanches. On a des masques mais faut pas se leurrer hein, dans la cabine pas question de garder le masque. Et si pendant la pulvérisation il y a un problème et qu'un jet ne sort plus on sort du tracteur comme ça, sans rien, pour aller voir ce qu'il se passe. On n'a pas forcément tout à disposition, par exemple un seul masque pour deux. Il ne faut donc pas que les deux doivent manipuler le même jour ».

Etiez-vous conscient des risques ?

« On était conscient des risques oui mais vous savez quand les produits sont là, devant nous, on ne se pose pas trop de questions. Il y a une AMM sur les produits, on se dit qu'il y a quand même des sociétés gouvernementales ou pas qui sont là pour retirer les produits s'ils sont pas bons. Je pensais donc que j'étais protégé. »

Avez-vous suivi des formations ?

« Non, j'ai jamais été informé. Aujourd'hui je suis en procès avec mon patron c'est bientôt fini. En procès pour plein de choses mais aussi parcequ'on a jamais été informé au niveau de la protection. Il existait pourtant des stages phyto fait par la chambre de l'agriculture, des stages professionnels. C'est des choses qu'on aurait du nous dire, des stages qu'on aurait du nous faire faire. Les patrons disent « ils veulent pas aller au stage » en parlant de leurs employés mais ce n'est pas vrai. Moi on m'a jamais demandé, et si on m'avait demandé j'y serai allé. »

Que pensez-vous de Certiphyto ?

« Vous savez maintenant je m'occupe plus de la maladie, je ne suis plus sur le terrain. Pour le Certiphyto je pense que c'est certainement une bonne chose mais ce qui me désole aujourd'hui c'est qu'on sort des tas d'associations et autres pour certifier ceci et cela alors qu'il y avait des choses qui existaient avant et qu'on faisait pas marcher. Ça sera toujours les mêmes. Dans une société, vous savez, il y a un pourcentage de patron qui feront passer le

certif à leurs ouvriers car ils sont conscients du problème et puis il y en a d'autres qui s'en foutent. »

Quel rôle jouez-vous dans l'association Phyto-victimes ?

« Dans l'association je suis secrétaire. On essaye de récolter tous ceux qui sont victimes de maladies neurodégénératives et plus. Les gens sont touchés mais ne veulent pas que ça se sache. Parce que c'est pas glorieux d'être malade et de prendre conscience que si on s'était mieux protégé on aurait pu passer à coté. Et puis la maladie aussi on a honte on est toujours fatigué, on a pas la force de se battre et de faire partie d'associations. »

Quelles sont les prochaines journées prévues par l'association Phyto-victimes ?

« On prévoit de faire une journée sur le Parkinson le 27 septembre 2014 [communiqué de presse en Annexe 5] à Poitiers où on va essayer d'aller au-delà de notre vision par rapport à phyto-victimes. On va essayer d'élargir. De voir les jardinier du dimanche, les gens qui se baladent près des champs et touchent les céréales. Moi je suis persuadé que ces gens la ne sont peut être contaminé que à 10% par rapport à nous mais que c'est un risque quand même. Et qu'on n'a pas tous la même immunité face à la maladie. »

Comment êtes-vous informé ?

« Ce matin j'ai entendu que google avait fait une recherche sur le tremblement du parkinson. Il a été inventé une cuillère qui contre les tremblements, qui fait l'inverse pour qu'il y ait une stabilité. Mais c'est un moyen pour effacer, cacher la maladie. J'ai 12 ans de parkinson maintenant et ça fait 12 ans que je prends le même médicament. La recherche avance mais j'ai toujours les mêmes. Les laboratoires c'est les même qui nous soignent et qui font les produits. J'ai l'impression qu'ils ne font aucun effort. Toute façon on fait plus de la recherche sur Alzheimer que sur parkinson. Parce que Alzheimer ils sont 800000 et que Parkinson on est que 150 000 » - Et pour le lien pesticides parkinson ? – « c'est des produits qui viennent tuer les neurones. Mais je ne sais pas exactement comment ça marche Aujourd'hui on en parle pas trop, personne est capable de dire « y'a 70% de maladie de Parkinson à cause des pesticides ». On se cache le visage »

Et la maladie acceptée en maladie professionnelle ?

« Quand maladie a été acceptée par le Ministre de l'agriculture, Alexis Elbaz m'a demandé d'aller témoigner par rapport à tout ça. Toute suite on m'a dit « mais vous allez la fermer avec ça ? Vous voulez faire quoi ? Vous voulez mettre l'agriculture en difficulté par rapport à tout ça ? Vous êtes en train de détruire tout... » Alors que je ne veux pas tout détruire et je ne veux pas que les agriculteurs perdent leur travail, je veux juste parler de la maladie et dire qu'elle est due aux pesticides. Il faut se battre. »

« Pour faire reconnaître la maladie en maladie professionnelle, je suis allée à la MSA à Bourges, j'ai rencontré un médecin conseil qui m'a dit « écoutez si vous avez le courage et si vous voulez bien le faire, je vais vous aider à faire passer cette maladie en maladie professionnelle ». J'ai mis que deux ans à l'obtenir. On monte un dossier, on passe devant la MSA mais vous ne pouvez pas défendre votre dossier tout seul, c'est le médecin qui vous représente. Vous passez au TAS. Là, vous pouvez défendre votre dossier tout seul ou vous prenez un avocat pris au hasard. Ensuite je suis passé au CRRMP à Clermont: le dossier était tellement complet on s'est demandé ce qu'on allait faire pour gagner. Entre temps j'ai été opéré d'un double pontage coronarien. ça allait donc beaucoup mieux. Et ils m'ont demandé ce que je pouvais leur dire de plus que ce qu'il y avait dans le dossier. Je leur ai dit qu'aujourd'hui j'avais 60% de mes moyens car on m'a remis du sang propre pendant le pontage. Et qu'il y avait encore 40% de mon sang qui avait encore des pesticides. Ils m'ont répondu que dans le bénéfice du doute je serai reconnu comme maladie professionnelle. Qu'il fallait bien qu'on avance de ce côté-là. »

« Je suis le premier à avoir été reconnu en maladie professionnelle. Mais on ne peut pas trop parler de ça, comme si c'était un peu tabou. Je fais partie de l'association France Parkinson. Et un jour quelqu'un m'a dit : « mais qu'est-ce que tu t'embêtes à faire ça ? ». Je ne m'embête pas. Tout le temps que j'y ai passé...parce que ce que j'y ai passé deux ans, deux ans et demi...c'est très court, mais quelle bonheur ! »

« J'ai fait 7 ans en arrêt de travail, puis j'ai fait encore 4 ans de plus et j'aurai jamais dû. Au bout de 7 ans j'ai fait valoir que la maladie était toujours évolutive, que aucun médicament

qui ne guérissait la maladie. J'ai habité 3 ans à Paris. Et un jour on m'a appelé et on m'a dit : « Demain matin vous devez être à Bourges à 9h. On va vous donner une IPP (incapacité permanente partielle) ». Ils m'ont donné un pourcentage de façon à ce que je n'ai pas à me plaindre. Il voulait un exemple pour prendre modèle ensuite pour les prochains qui seront en maladie professionnelle. Aujourd'hui je suis reconnu en accident de travail pour tout ce qui touche le parkinson. »

Conclusion

L'objectif de cette thèse a été de dresser un état des lieux des connaissances de la recherche scientifique en 2014 sur le lien entre les pesticides et la maladie de Parkinson et d'examiner les évolutions qu'elles ont entraînées sur un plan social et législatif. Si de multiples mécanismes d'action ont été identifiés dans le processus de la maladie de Parkinson, les causes sont toujours inconnues même si de nombreuses hypothèses existent. La plus plausible est une combinaison très complexe de facteurs environnementaux et génétiques prédisposants.

La découverte dans les années 1980 du MPTP, neurotoxine entraînant un syndrome pseudo parkinsonien, a été la première à évoquer le lien entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson du fait de sa structure chimique proche du paraquat, un des herbicides les plus utilisés dans le monde et dont l'utilisation est interdite dans toute l'union européenne depuis 2007. Cette découverte a donné lieu à des recherches qui ont conclu à une action des pesticides au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et dans le stress oxydatif. Depuis, les recherches ont permis de comprendre quelques mécanismes d'action: Le lindane et la dieldrine agiraient par inhibition de certaines caspases engendrant l'apoptose des cellules. Certains pesticides, dont la roténone, dépolymérisent les microtubules constituant les axones des neurones dopaminergiques ce qui perturbe le transport vésiculaire de la dopamine. Les organochlorés agissent par antagonisme du GABA, les organophosphates inhibent l'acétylcholinestérase. Enfin, le benomyl (fongicide) inhibe l'ALDH qui entraîne *in fine* une dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Dans l'ensemble, toutes les études épidémiologiques sur l'exposition aux pesticides et la MP montrent une cohérence dans les résultats et convergent vers un doublement du risque chez les personnes professionnellement exposées. Il faut noter que la plupart des pesticides sont testés seuls lors des études alors que dans la réalité ils sont souvent associés et constituent des mélanges. Des effets de synergie ont également été mis en évidence. Les études en cours portent sur l'hypothèse d'interactions entre les gènes et les pesticides. Soulignons que peu d'études traitent de l'exposition non professionnelle alors que les riverains des zones agricoles traitées semblent être plus touchés que le reste de la population. La recherche

actuelle est confrontée à des problèmes de méthodologie dans les études destinées à identifier les facteurs environnementaux. D'une part, les données quantitatives sur la relation dose-effet des pesticides sont insuffisamment détaillées. D'autre part il a été constaté que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie de Parkinson débutaient plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs et il existe de nombreuses inconnues sur les fenêtres d'expositions pertinentes pour la maladie de Parkinson. L'évaluation de l'exposition est problématique et encore très imprécise. Certains axes de recherche sont préconisés aujourd'hui avec principalement la question des impacts épigénétiques et la toxicité des pesticides en mélanges. Il conviendrait également de favoriser des études intégrant plusieurs approches.

La recherche et les différents rapports d'expertise sur les liens entre pesticides et maladie de Parkinson ont abouti à la reconnaissance de cette maladie comme maladie professionnelle et à une prise de conscience des pouvoirs publics illustrée par la mise en place de différents plans nationaux : le Plan National Santé Environnement 2 (PNSE2) axé sur l'information, la prévention et la protection de la population et le plan ECOPHYTO qui vise une diminution de 50% de consommation de pesticides d'ici 2018. La Mutualité Sociale Agricole a créé le réseau PHYT-ATTITUDE afin de signaler toutes expositions nocives aux produits phytopharmaceutiques. Le réseau contient également une partie prévention et formation des utilisateurs. Le plan ECOPHYTO a créé le Certiphyto qui devra permettre aux agriculteurs d'être d'avantage informés et formés sur les risques liés à l'utilisation des pesticides. Enfin, depuis juillet 2014, un projet de loi sur l'avenir de l'agriculture a été adopté stipulant l'interdiction, sous certaines conditions, de l'épandage de pesticides à proximité des écoles et autres lieux sensibles. La réalité montre cependant que les agriculteurs travaillent encore aujourd'hui dans des tracteurs ouverts et mélangent des produits toxiques sans protection. Les victimes, de plus en plus, nombreuses sont désormais défendues par des associations de défense des usagers comme l'association Phyto-victimes ainsi que l'association Générations-futures.

En conclusion, si de réelles avancées sont incontestables en termes de sécurité sanitaire, il reste à explorer au niveau moléculaire, toxicologique, neuropathologique et épidémiologique les liens entre les pesticides et la survenue de pathologies neurodégénératives. Il est à espérer que ce sujet de santé publique mobilise suffisamment de moyens humains et financiers.

Le Président de la thèse,

Nom : *Zimmer*

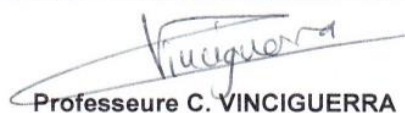
Signature : *22/9/14*



Professeur Luc ZIMMER
Faculté de Pharmacie-Université Lyon 1
Hospices Civils de Lyon

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **22 SEP. 2014**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

1. HAS (Haute Autorité de Santé). Guide du parcours de soin, maladie de Parkinson.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf consulté le 01 juillet 2013
2. Le Borgne M. Cours de Neurologie 4^{ème} année de Pharmacie. 2012
3. Image cerveau <http://accs.ens-lyon.fr/accs/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/causes/noyau%20gris.jpg> consulté le 04 septembre 2014
4. Flavien-Egen A, Gaudet-Blavignac C, Hammer. La maladie de Parkinson. Université de Genève.
http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2008_2009/travaux/09_r_parkinson.pdf consulté le 01 juillet 2013
5. Maladie neurodégénératives et pesticides. Cours magistral
http://www.istnf.fr/_admin/Repertoire/Fichier/2011/14-110411035527.pdf consulté le 26 juillet 2013.
6. Calmarte C. Patients atteints de la maladie de Parkinson : risque étiologique des expositions environnementales aux pesticides. Th D Pharm. Lyon 1 ; 2010
7. Image dépigmentation de la substance noire. Degenerative's disease. Parkinson's Disease. <http://neuropathology-web.org/chapter9/chapter9dPD.html> consulté le 07 septembre 2014
8. AFPP, Association Française de Protection des Plantes. Définition herbicides.
<http://www.afpp.net/apps/accesbase/bindocload.asp?d=6016&t=0&identobj=qpg796No&uid=57305290&sid=5> consulté le 29 juillet 2013
9. Image Manèbe
<http://static.farmchemicalsinternational.com/images/cpd/structures/largeview/maneb.gif> consulté le 11 juillet 2013
10. Fiche technique manèbe
http://www.ilo.org/safework_bookshelf/french?print&nd=857171462&nh=0 consulté le 11 juillet 2013
11. Image Paraquat <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3d/Paraquat.png> consulté le 11 juillet 2013

12. Fiche technique Paraquat <http://fr.wikipedia.org/wiki/Paraquat> consulté le 11 juillet 2013
13. Image Roténone
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c8/Rotenone.png> consulté le 12 juillet 2013
14. Nom chimique roténone http://www.chemistry-reference.com/q_compounds.asp?CAS=83-79-4&language=fr consulté le 12 juillet 2013
15. Caractéristiques physicochimiques Roténone <http://www.chemnet.com/cas/fr/83-79-4/rotenone.html> consulté le 24 juillet 2014
16. Fiches internationales de sécurité chimique : roténone
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0944.html> consulté le 24 juillet 2013
17. Fiches internationales de sécurité chimique : diéldrine
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0787.html> consulté le 24 juillet 2013
18. Fiches internationales de sécurité chimique : paraquat
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0005.html> consulté le 24 juillet 2013
19. Fiches internationales de sécurité chimique : glyphosate
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0160.html> consulté le 08 août 2013
20. Fiches internationales de sécurité chimique : perméthrine
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0312.html> consulté le 24 juillet 2013
21. Définition herbicides : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Herbicide> consulté le 25 juillet 13
22. Définition fongicides : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fongicide> consulté le 25 juillet 13
23. Proux C, La phosphorylation oxydative
<https://www.youtube.com/watch?v=JCFnyYw8ISI> consulté le 02 août 2013
24. Lagoutte D, Préaux N, Gleye C. Toxicité des médicaments inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Médecines thérapeutiques. 2004 ; 10 (1) : 27-32
25. Mécanisme de la chaîne respiratoire mitochondriale.<http://www.cours-pharmacie.com/images/chaine-respiratoire.png> consulté le 04 août 2013
26. Epidémiologie de la maladie de Parkinson
<http://lamaladiedeparkinson.info/parkinson-maladie-chiffres.php> consulté le 09 septembre 2014
27. Tanner C.M, Kamel F, Ross G.W, Hoppin J.A, Goldman S.M, Korell M *et al.* Rotenone, Paraquat and Parkinson's disease. Environ Health Perspect. 2011 ; 119(6): 866–872

28. Gueye P.M, Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge. Th D Biochimie ; 2007
<http://scd-theses.u-strasbg.fr/1259/01/gueye2007.pdf>
29. Mank E. Les pesticides favoriseraient la maladie de Parkinson. Université Pierre et Marie Cury.
http://www.upmc.fr/fr/recherche/pole_4/pesticides_un_facteur_de_risque_de_maladie_de_parkinson.html consulté le 05 aout 2013
30. Birman S. L'α-synucléine et la maladie de Parkinson : le grand méchant petit chaperon. Médecine/Sciences 2000 ; 16 : 956-57
31. Fiche technique du manèbe Omya. Omya (Schweis) AG AGRO [http://www.omya-agro.ch/C12574E2002CF54D/vwLookupDownloads/Man%C3%A8be_f.pdf/\\$FILE/Man%C3%A8be_f.pdf](http://www.omya-agro.ch/C12574E2002CF54D/vwLookupDownloads/Man%C3%A8be_f.pdf/$FILE/Man%C3%A8be_f.pdf) consulté le 07aout 2013
32. Fiche d'utilisation du paraquat. Centre d'information sur le paraquat.
<http://paraquat.com/francais/banque-de-connaissances/fiche-technique-paraquat> consulté le 07 aout 2013
33. Législation du paraquat : communiqué de presse n°45/07. Tribunal de première instance des communautés européennes. Le tribunal annule la directive autorisant le paraquat comme substance active phytopharmaceutique. Royaume de Suède/Commission des communautés européennes. 2007
<http://curia.europa.eu/fr/actu/communiqués/cp07/aff/cp070045fr.pdf> consulté le 07 aout 2013.
34. SAPHYR, le spécialiste européen de la roténone. <http://www.rotenone.com/> consulté le 07 aout 2013
35. Fiche technique de l'Ambush®500EC (perméthrine). Insecticide concentré émulsifiable agricole.
<http://www.ojcompagnie.com/sites/default/files/Ambush%20500EC%20%20Etiquette.pdf> consulté le 08 aout 2013
36. Image paraquat. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/89/Glyphosate-2D-skeletal.png> consulté le 08 aout 2013
37. Fiche toxicologique du glyphosate. INRS.
<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20273> consulté le 08 aout 2013

38. SAN list of prohibited pesticides november 2011
<http://sanstandards.org/userfiles/file/SAN%20Prohibited%20Pesticide%20List%20November%202011.pdf> consulté le 08 aout 2013
39. Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. Environ Risque Sante 2011 ; 10 : 372-84 consulté le 01 octobre 2013
40. Wider C, Burkhard P.R, Sajadi A, Vingerhoets F.J.G. Dégénérescence, régénérescence: un espoir thérapeutique pour la maladie de Parkinson. Revue Médicale Suisse. 2006 ; 64 : 7p
41. Cours numéro 7 : Introduction aux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène. Ronéo UE1 Biochimie. http://l2bichat2012-2013.weebly.com/uploads/1/3/9/0/13905422/roneo_11.pdf consulté le 07 septembre 2014
42. Ahmadi F.A, Linseman D.A *et al.* The pesticide rotenone induces caspase-3-mediated apoptosis in ventral mesencephalic dopaminergic neurons. Journal of Neurochemistry. 2003 ; 87: 914-21
43. Site Victimes- pesticides : <http://www.victimes-pesticides.fr/>
44. Dégradation des protéines par les capsases (apoptose). Cours biologie cellulaire. Université de Bordeaux. http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.106.b3/content/cours16.htm consulté le 07/10/13 consulté le 07 octobre 2013
45. Expertise collective. Synthèse et recommandations. Pesticides : effets sur la santé. INSERM. 2013
46. La microglie. Futura Santé par Futura-Sciences. <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-microglie-6197/> consulté le 07 octobre 2013
47. Taetzsch T, Block ML. Pesticides, Microglial NOX2, and Parkinson's Disease. J Biochem molecular toxicology. 2012 ; 27 (2)
48. Purisai MG, McCormack AL *et al.* Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. Neurobiol Dis. 2007; 25 (2): 392-400
49. Ayala A, Venero JL *et al.* Mitochondrial toxins and neurodegenerative diseases. Front Biosci. 2007; 12: 986-1007
50. Hu JH, Zhu XZ. Rotenone-induced neurotoxicity of THP-1 cells requires production of reactive oxygen species and activation of phosphatidylinositol-3-kinase. Brain Res. 2007; 1153: 12-19

51. Russmann H, Ghika J, Vingerhoets F. La génétique du syndrome parkinsonien. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2001; 152 :164–71
52. Feng J. Microtubule: a common target for parkin and Parkinson's disease toxins. Neuroscientist. 2006; 12 (6): 469-76
53. Rath N.C, Rasaputra K.S, Liyanage R, Huff G.R, Huff W.E. Dithiocarbamate Toxicity - An Appraisal, Pesticides in the Modern World - Effects of Pesticides Exposure. In Tech. 2011; 17: 323-40
54. Zhenquan J, Misra H.P. Exposure to mixtures of endosulfan and zineb induces apoptotic and necrotic cell death in SH-SY5Y neuroblastoma cells, in vitro. J Appl Toxicol. 2007; 27: 434-46.
55. Cassar M. Mécanismes moléculaires et de signalisation induits par le stress oxydatif dans des modèles in vivo de la maladie de Parkinson chez la drosophile : intoxication au paraquat et expression de l' α -synucléine. Th D Med. Pierre et Marie Curie. Paris ; 2012
56. Hatcher J.M, Pennell K.D, Miller G.W. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. Trends Pharmacol Sci. 2008; 29 (6): 322-9
57. Moretto A, Colosio C. Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: the example of Parkinson's disease. Neurotoxicology. 2011 (32): 383-391
58. Barbeau A, Cloutier T, Roy M, Plasse L, Paris S, Poirier J. Ecogenetics Parkinson's disease : 4-hydroxylation of debrisoquin. Lancet. 1985 ; 2 : 1213-6
59. 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. Environment international. 2012; (46): 30-43
60. Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson parmi les affiliés de la Mutualité sociale agricole dans cinq départements. Modèles prédictifs à partir des bases de remboursement de médicament. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012
61. De Jaeger C, Voronska E, Fraoucene N, Cherin P. Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. Médecine et longévité. 2012 (4) : 75-92
62. Zuber M, Alperovich A. Maladie de Parkinson et facteurs environnementaux. Rev Epidemiol Sante Publique 1991 ; 39 : 373-87
63. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B *et al.* Professional exposure to pesticides and Parkinson Disease. Ann Neurol. 2009 ; 64 : 494-504

64. Fiche technique Paraquat INRS : www.inrs.fr/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-182/ft182.pdf consulté le 25 octobre 2013
65. Baldi I, Gruber A, Rondeau V, Lebailly P, Brochard P, Fabrigoule C. Neurobehavioral effects of long-term exposure to pesticides : results from the 4-year follow up of the PHYTONER study .Occup Environ Med. 2011; 68 : 108-115
66. Rugbjerg K, Harris M.A, Shen H, Marion S.A, Tsui J.K, Teschke K. Pesticide exposure and risk of parkinson disease: a population based case control study evaluating the potential for recall bias. Scand J Work Environ Health. 2011
67. Baldi I, Brochard P, Mohammed-Brahim B, Rolland P, Salamon R. Méthodes d'estimation rétrospective de l'exposition professionnelle aux pesticides. Rev Epidemiol Sante Publique. 1999 ; 47 : 165-174
68. Elbaz A, Moisan F. Maladie de Parkinson: une maladie à forte composante environnementale? Revue Neurologique. 2010 ; 166 : 757-63
69. Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Garrigou A, Canal-Raffin M, Raherison C, Baldi I *et al.* Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques. Revue d'épidémiologie et de santé publique. 2012 ; 60 :389-400
70. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B., Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. Am J Epidemiol. 2009. 169(8); 919-26.
71. Rugbjerg K, Harris M.A, Shen H, Marion SA, Tsui J.K, Teschke K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease - a population-based case-control study evaluating the potential for recall bias. Scand J Work Environ Health. 2011
72. Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure-state of the art. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2011; 18 (2) : 294-303
73. Baldi I, Lebailly P, Mohammed Brahim B, Letenneur L, Datrigues J.L, Brochard P. Neurodégénérative diseases and exposure to pesticides in the elderly. Am J Epidemiology. 2003; 157 (5): 409-14
74. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease : epidemiological evidence of association. Neurotoxicology. 2012; 33: 947-71

75. 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. *Environmental Health perspectives*. 2012; 120 (3): 340-47
76. Risques sanitaires : association Phyto-victimes www.phyto-victimes.fr/risques-sanitaires/ consulté le 06 février 2014
77. Interview Didier JOLY, victime de pesticides.
<https://www.youtube.com/watch?v=S6Gq-TMD-1I> consulté le 06 février 2014
78. Casalonga S. Risque chimique : 90% des vêtements de protection non conformes. *Journal de l'environnement*. 2009 <http://www.journaldelenvironnement.net/article/risque-chimique-90-des-vetements-de-protection-non-conformes,12461> consulté le 06 février 2014
79. Desriaux F. Exposition aux cancérogènes : les vêtements de protections inefficaces. *Santé & Travail*.
http://www.sante-et-travail.fr/expositions-aux-cancerogenes---les-vetements-de-protection-inefficaces_fr_art_641_43436.html consulté le 07 février 2014
80. Mahiou I. Pesticides: menaces sur les agriculteurs. Juillet 2007. *Santé & Travail* n° 059
http://www.sante-et-travail.fr/pesticides---menace-sur-les-agriculteurs-_fr_art_649_34425.html consulté le 07 février 2014
81. Définition EPI code du travail : Article R4311-8 du code du Travail:
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000019760847&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20140208__ consulté le 08 février 2014
82. Garrigou A, Baldi I, Dubuc P. Apport de l'ergotoxicologie à l'évaluation de l'efficacité réelle des EPI devant protéger du risque phytosanitaire : de l'analyse de la contamination au processus collectif d'alerte. *Pistes*. 2008 ; Vol 10
83. Louvet J.P. Les agriculteurs sont mal protégés par les pesticides. *Futura-Sciences*. 2009. <http://www.futura-sciences.com/magazines/sciences/infos/actu/d/homme-agriculteurs-sont-mal-proteges-pesticides-19817/> consulté le 10 février 2014
84. Travailleurs agricoles et expositions aux pesticides. ANSES
<http://www.anses.fr/fr/content/travailleurs-agricoles-et-expositions-aux-pesticides> consulté le 10 février 2014
85. Barral A.L. Les agriculteurs mal protégés contre les pesticides. *France info*. 2011.
<http://www.franceinfo.fr/france-societe-2011-07-15-les-agriculteurs-mal-proteges-contre-les-pesticides-550703-9-12.html> consulté le 10 février 2014

86. Une nouvelle norme ISO améliore les vêtements de protection des agriculteurs et travailleurs agricoles utilisant les pesticides. ISO.org. 2011.
http://www.iso.org/iso/fr/home/news_index/news_archive/news.htm?refid=Ref1446
consulté le 10 février 2014
87. Barouki R. Environnement et santé : les leçons des pesticides. Médecine/sciences. 2013 ; 29 : 235-6
88. La maladie de Parkinson. France Parkinson. <http://www.franceparkinson.fr/docs/la-maladie.php> consulté le 30 août 2014
89. Interview Didier Joly France 3 le 20 février 2013
https://www.youtube.com/watch?v=dgylV_K94Og consulté le 30 août 2014
90. Ottet M.C. Etude des spécificités du comportement d'exploration visuelle présentées par les personnes atteintes du syndrome vélo-cardio-facial et régions cérébrales associées. Mémoire de maîtrise en psychologie. Université de Genève. 2009. http://archive-ouverte.unige.ch/files/downloads/2471/unige_2471_attachment01.pdf Consulté le 02 septembre 2014
91. Test FWT : Cowppli-Bony P , Fabrigoule C, Letenneur L, Ritchie K, Alperovitch A, Dartigues J.F *et al.* Le test des 5 mots : validité dans la détection de la maladie d'Alzheimer dans la population générale. Revue Neurologique. 2005 ; 161 (12) : 1205-12 <http://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/105194/impression/vue6> Article consulté le 02 septembre 2014
92. Amieva H, Le Goff M, Stoykova R, Lafont S, Ritchie K, Tzourio C *et al.* *Trail Making Test A et B* (version sans correction des erreurs) : normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des trois Cités. Revue de neuropsychologie. 2009 ; 3 (1) : 210-20
http://www.cairn.info/zen.php?ID_ARTICLE=RNE_013_0210 consulté le 02 septembre 2014
93. Gasnault J. Quelques tests utiles pour le dépistage des troubles cognitifs chez les personnes infectées par le VIH. <http://www.sfls.aei.fr/formations/pdf/2009/bdx-neuro/evaluation-breve-fonctions-cognitives.pdf> consulté le 02 septembre 2014
94. Fitzmaurice A.G, Rhodes S.L, Cockburn M, Ritz B, Bronstein JM. Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson's disease. Neurology. 2014; 82: 419–426

95. Gustav D, Anderson R. Oxidation and reactivity of 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde, a reactive intermediate of dopamine metabolism . PhD (Doctor of Philosophy) thesis, University of Iowa, 2011 <http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2303&context=etd> consulté le 3 septembre 2014
96. Le rôle de la dopamine. Le cerveau à tous les niveaux. http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_m/d_03_m_que/d_03_m_que.html consulté le 03 septembre 2014
97. Brookshire B. Dopamine is...2013 http://www.slate.com/articles/health_and_science/science/2013/07/what_is_dopamine_love_lust_sex_addiction_gambling_motivation_reward.html consulté le 03 septembre 2014
98. Tableau 58 du nouveau decret en tant que maladie professionnelle : Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime. Texte numéro 42.
99. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025804441&dateTexte=&categorieLien=id> consulté le 08 mars 2014
100. Un agriculteur malade gagne son combat. France 3 Poitou-Charantes. Témoignage Gérard Marquois. http://www.youtube.com/watch?v=8heJFGVH_rk consulté le 20 mars 2013
101. Maladie d'origine professionnelle. Obligation des employeurs et des salariés. INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). <http://www.inrs.fr/accueil/accidents-maladies/maladie-professionnelle.html> consulté le 8 mars 2014
102. Atelier : Analyse des AT/MP par le CHSCT (Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail). http://risques-pme.fr/ckfinder/userfiles/files/Productions%20partenariales/ForumCHSCT/2013-chsct38-synth%C3%A8seAT_MP.pdf consulté le 8 mars 2014
103. Plan ECOPHYTO : <http://agriculture.gouv.fr/ecophyto>
104. Définition du Certiphyto <http://agriculture.gouv.fr/Certiphyto-un-certificat-pour,16486> consulté le 08 septembre 2014
105. Définition de Phyt'attitude : <http://www.msa.fr/lfr/sst/phyt-attitude>
106. Association Générations futures : <http://www.generations-futures.fr/>

107. Définitions des principaux types d'étude. Bibliothèque de la faculté de médecine. Université de Liège. http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm consulté le 19 septembre 2014.
108. Moisan F. Prévalence et facteurs de risque professionnel de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole. Th Doctorat, Paris XI ; 2012

Annexes

Annexe 1: Description des 12 études relatées dans la méta-analyse de Van Maele-Fabry et al (2012) [59]

Reference Geographic location Type of study	Cohort description (study period)	Exposure assessment A. Source of exposure data B. Exposure category	Disease definition (case finding and case diagnosis)
Ascherio et al. (2006) North America, 21 states Prospective cohort study	– Participants drawn from the Cancer Prevention Study II (CPSII) Nutrition Cohort initiated in 1992 by ACS to investigate the roles of lifestyle factors in cancer incidence among 184, 190 subjects(a) (FU 1997, 1999, 2001). – Enrolment: 143,325 subjects who returned 2001 FU and did not have PD diagnosis/symptoms at enrolment (1982). – Age at enrolment: mean (median; range) men: 63.7 (63; 41–90) yrs; women: 62.0 (62; 40–85) yrs – FU: from 1992 to 2001 – PD incidence: 413 self reported PD, 366 confirmed PD; mean age at onset: 70.9 yrs in exposed; 70.3 yrs in non-exposed.	A. Self-administered questionnaire completed in 1982 (original CPSII mortality study(a)) including items on jobs (current job, job kept for longest period) and exposure to chemicals among which “pesticides/herbicides” (+ exposure duration in yrs). Reported jobs considered as farmers: farmers, ranchers, fishermen. Information on chemical exposures not updated in subsequent surveys. B. Exposed vs not exposed. Duration of exposure: ≥10 yrs, <10 yrs, missing data (72%).	Self-reported PD confirmed by treating neurologist or internist, or if the medical record included either a final diagnosis of PD made by a neurologist or evidence at a neurological examination of ≥2 of the 4 cardinal signs (with one being rest tremor or bradykinesia)+progressive course+response to L-dopa or absence of features suggesting an alternative diagnosis. – Medical records reviewed by movement disorder specialist blinded to exposure status.

Baldi et al. (2003) France, Gironde Prospective cohort study	– Participants drawn from PAQUID (Personnes Âgées Quid) Study initiated in 1987 to investigate mental & functional aging, among elderly people, living at home/in institution. (FU 1988, 1990, 1992, 1995, 1998). – Enrolment: 2,792 men+women in 1987 – Age at enrolment: ≥65 yrs; – FU : 5-yr (1992): N=1507 (39% men); 320 exposed (419% men), 1,187 (38% men) not exposed; mean (SD) age: 78.6 (6.3) yrs; FU : 8-yr (1995): N=1,118; FU : 10-yr (1998): N=1,026 – PD incidence between 5-yr & 10-yr FU: 24 confirmed PD (5/1,000 person-yrs) (41.6% men).	A. Detailed occupational histories from face-to-face interview at 5-yr FU. JEM construction based on likelihood of and level of exposure to pesticides (including insecticides, herbicides, fungicides) with reference to job codes assessed by 6 experts blinded to neurologic status (19 job titles involving nonnull level of exposure). B. Exposed vs not exposed Analyses by quartiles of the distribution of the cumulative index.	– Self-reported PD confirmed by a neurologist: – Baseline & 5-yr FU: PD diagnosis ascertained by a 2-phase design: – 2 questions: “Do your arms or legs shake at rest?”, “Do you experience slowness or stiffness in your movements?” – If+answers to both questions and/or taking anti-PD drugs, confirmation by a trained neurologist – 8- & 10-yr FU: one question: “Do you have PD?”
--	--	---	---

Engel et al. (2001) North America, Washington State Regarded as Retrospective cohort study(e)	– Participants drawn from the Washington State Epidemiologic Study carried out by Washington State Department of Health (1972–1976) to investigate effects of occupational pesticide exposure on life span (1,300 men, mostly orchardists) – Enrolment: 310 men (238 exposed, 72 non-exposed) in 1997; – Age at enrolment: mean (range): 69.6 (49–96) yrs – FU: no – Prevalence: 65 (21%) cases of Parkinsonism	A. Self-administered detailed questionnaire focusing on pesticides use throughout working careers (insecticide, herbicide, fungicide; + specific pesticides, + pesticides classes). B. Exposed vs non-exposed to pesticides, insecticides/herbicides/fungicides, specific pesticides classes or pesticides; farm employment. Analyses by tertiles of – Yrs of exposure to (subgroups of) pesticides – Acre-yrs exposure to (subgroups of) pesticides.	– Neurological examinations by trained nurse, using unified PD rating scale (UPDRS), blinded to exposure status. Presence and severity of motor signs recorded with Parkinsonism defined by the presence of ≥2 cardinal signs (rest tremor, rigidity, bradykinesia, impairment of postural reflexes) in subjects not on anti-PD drugs or ≥1 sign if subjects on anti-PD drugs. – ! PD not studied explicitly
Feldman et al. (2011) Sweden Prospective cohort study	– Participants drawn from Swedish Twin Registry (STR) containing more than 170,000 twins. – Enrolment: 20,225 male twins born from 1886–1947 – Age at enrolment: mean (SD): 44 (13) yrs (at least 25 yrs in 1973) – FU: up to 43 yrs; mean (SD): 29 (11) yrs – PD incidence: 234 Parkinsonian disorders (204 PD cases with complete data); mean (SD; range) age at onset for all cases: 75.5 (8.6; 43.4–94.6) yrs	A. Self-administered questionnaires (questions about main job): first in 1961, FU in 1967, 1973. Job coded based on Nordic Standard Occupational Classification of 1965. JEM developed by industrial hygienists. B. Exposed vs not exposed. Exposure probability levels using the JEM: classes 0–3 representing increasing probability of specific exposure.	– Record linkage of STR with National Patient Register (NPR) and Cause of Death Register (CDR). Cases defined as PD if PD diagnosis and no Parkinsonism diagnosis in NPR or CDR [ICD codes: 350 (ICD-7); 342.00 (ICD-8); 332.0 (ICD-9); G20 (ICD-10)]. Cases defined as Parkinsonism if Parkinsonism diagnosis in NPR or CDR, regardless whether there was also a PD diagnosis [(ICD codes: 342.08 and 342.09 (ICD-8); 332.1 and 333.0 (ICD-9); G21, G23.1, G23.2, G23.9, G25.9 (ICD-10)].

Hofmann et al. (2006) Costa Rica, Limon province. Retrospective cohort mortality study	– 40,959 subjects (85% males) who worked on banana plantations between 1972 and 1979. – Age during first yr of employment: median 24 yrs – FU: 1999; median (range): 23 (0–27) yrs – 3316 reported deaths during FU	A. Banana plantation workers identified by employment records maintained by the Social Security of Costa Rica. Workers mainly exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) (nematocide). Median duration of employment: 14months.	– Death certificates from Costa Rican Mortality Registry. - Causes of death coded by a nosologist according to ICD-8, ICD-9, ICD-10(b). - Cause-of-death categories based on working version of NIOSH list of 118 death categories. – Mortality rates compared with national mortality rates in Costa Rica & mortality rates in Limon province (region of most banana plantations).
Kenborg et al. (2012) Denmark Prospective cohort study	– 3,124 male members of the Danish Union of Gardeners that were working on 1 May 1975 and alive and living in Denmark on 1 January 1977 (baseline) – FU: 1977–2008 – Age at onset: ≥35 yrs	A. Members of the Danish Union of Gardeners B. Evaluation of time trend for PD risk: gardeners born in 1900–1914, 1915–1934, 1935–1958.	– Cohort members linkage with files of Danish National Hospital Register. - PD diagnostic using ICD codes: 342 (ICD-8), G20 (ICD-10).

Li et al. (2009) Sweden Retrospective cohort study	– Participants drawn from a FU study of the entire economically active Swedish population based on 3 censuses (1960, 1970, 1980) (comprehensive database containing individual-level information). – Enrolment: 8,870 males+3,724 females hospitalized for PD – Age at first time hospitalization for PD: ≥30 yrs – FU: from 1987 to 2004	A. Job at time of ≥1 census of all first hospital admissions for PD. Job coded according to Nordic Occupational Classification. B. Jobs taken into account in the present metaanalysis: farmers; gardeners & related workers; forestry workers; woodworkers. Men having same job title in: – 2 consecutive censuses – 3 consecutive censuses	– ICD-9 (code 332) & ICD-10 (code G20, G21)(c) used to identify all first hospital admissions for PD. – Expected numbers of cases based on actual numbers of cases in the corresponding cohort of all economically active individuals.
Petrovitch et al. (2002) Hawaii, island of Oahu Prospective cohort study	– Participants drawn from Honolulu Heart Program including 8,006 men of Japanese ancestry when it began in 1965 (FU 1968–1970, 1971–1974, 1991–1993, 1994–1996). From 1991, establishment of the Honolulu-Asia Aging Study – Enrolment: 7,986 men; – Age at enrolment: median (range): 53 (45–68) yrs; – FU: median (range): 27 (1–30) yrs; – 116 men developed PD; median (range) age at diagnosis: 73,7 (54–89) yrs	A. Face to face questionnaire completed in 1965, including items on job (regular job on pineapple/ sugarcane plantations, number of yrs) and on exposure to pesticides for ≥1 yr at home. Selfreported pesticide exposure collected at a separate examination 6 yrs after enrolment. B. Yrs worked on a plantation: 0; 1–10; 11–20; >20 Yrs of pesticides exposure.	– Prior to 1991, cases identified by review of hospitalization records, death certificates, medical records of PD-patients from local neurologists cross checked with cohort list. – After 1991, examination of entire cohort. 1991–1993 FU: subjects with history of PD or parkinsonian symptoms/signs referred to neurologist. PD diagnosis criteria: parkinsonism+ progressive course+any 2 of: response to L-dopa, asymmetry of signs, asymmetry at onset or initial onset tremor (consensus from ≥2 neurologists) 1994–1996 FU: new cases identified through structured interviews (history of PD or PD drugs); confirmed by medical record review & above criteria.

Tomenson and Campbell (2011) UK, Widnes Retrospective cohort mortality study	– Employees who had ever worked on any of the four plants atWidnes where paraquat was manufactured between 1961 and 1995. Final cohort including 926 male (+42 female workers, not included in SMR analysis). – Death workers: 307 (292 males, 15 females). One male death due to PD. – FU: 30 June 2009	A. 1,330 static monitoring results collected between 1979; 100 personal monitoring results collected between 1983 and 1993 but insufficient sampling to perform a quantitative exposure assessment.	– Vital status from Medical Research Information Service of National Health Service. Cause of death mentioned on death certificate coded by Office of Population Censuses and Surveys. - PD identified by code 332.0 (ICD-9). - Distinction made between PD as certified cause of death (conventionally termed “mention”) and PD as underlying cause of death.
Tüchsen and Jensen (2000) Denmark Prospective cohort study	– Participants drawn from Central Population Registry of Denmark including 2,273,872 economically active subjects. – Enrolment in 1981; inclusion of 90,430 men+38,505 women in farming, agriculture & horticulture expected to be occupationally exposed to pesticides. – Age at enrolment: range: 20–59 yrs; – FU: 1993 (13 yrs); – 611 men+338 women admitted to the hospital due to PD.	A. Job coded by Employment Classification Module at Denmark's Central Bureau of Statistics. – No data on length of exposure except that job with highest income for 1 yr was used. – SHR calculated using all gainfully employed persons as the standard	– First-time hospitalizations with PD (ICD-8, code-342)(d) as principal diagnosis recorded from Occupational Hospitalization Register

Wastensson et al. (2006) Sweden Regarded as Retrospective cohort study(e)	– 506 workers who worked in a paper mill company at production of diphenyl-impregnated paper anytime, from 1954 to 1970. – 284 still alive in 2002 (92,4% men); (b80 yrs: N=255) 5 PD among alive subjects; age at onset of symptoms: 44–55 yrs; 9 PD among deceased	A. Diphenyl (fungicide)-exposed workers identified from company files and trade union cards. Inclusion based on job titles (+ duration of employment) or other designations indicating work where the production of diphenyl-impregnated paper took place. Exposure assessment by an occupational hygienist. B. Expected prevalence of PD calculated using rates from recent studies.	– Suspected cases identified by an occupational physician; medical records collected from neurological departments of local hospitals; confirmation of cases and files by a neurologist PD diagnosis criteria: ≥2 classical signs (tremor, rigidity, hypokinesia) +positive response to L-dopa.
Yesalis et al. (1985) North America; Iowa Regarded as Retrospective cohort study(e)	– Participants drawn from IOWA 65+ Rural Health Study among 3,097 (1,155 males+1,942 females) rural residents, designed to explore physical, mental and social characteristics of the rural elderly. – Enrolment: 1,287 individuals (696 men, 591 women) with ≥25 yrs of exposure to farm work and of 525 (146 men, 379 women) who had never lived or worked on a farm – Age at enrolment >65 yrs – FU: no	A. Face-to-face interview using a closed-ended questionnaire with 2 variables to assess farm exposure: “ever worked on the farm of ≥10 acres” & “duration of farm work”. Exclusion of individuals with b25 yrs of exposure, if living but not working on farm, and if farm history not known. B. ≥25 yrs of exposure to farmwork vs never lived or worked on a farm.	– Self-reported measures of current health status (participants were asked whether a physician had ever told them they had 1 or more of listed diseases, among which PD)

Annexe 2 : Formulaire de déclaration de maladie professionnelle [105]



N° 60-3950
DIAD

DECLARATION DE MALADIE PROFESSIONNELLE ☐

DEMANDE DE RECONNAISSANCE DE MALADIE PROFESSIONNELLE ☐

(Articles L 461-1, L 461-5, R 441-11, R 461-3 et 5, D 461-29 du Code de la sécurité sociale)

LA VICTIME ENVOIE A SA CAISSE, LES 4 PREMIERS VOLETS, AU PLUS TARD DANS LES 15 JOURS
SUIVANT L'ARRET DE TRAVAIL, ET CONSERVE LE 5^{ème} VOLET

Première demande : OUI ☐ NON ☐ si NON, date de la 1^{re} demande _____

LA VICTIME

N° d'immatriculation _____

À défaut, sexe : _____ Date de naissance _____

Nom et prénom _____
(suivi, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))

Adresse _____

Code Postal _____

Date d'embauche _____ Profession _____

Qualification professionnelle _____ Ancienneté dans le poste _____

LA NATURE DE LA MALADIE

Le(la) soussigné(e), déclare être atteint(e) de (ou que la victime est atteinte de) : _____

Date de la 1^{re} constatation médicale ou éventuellement de l'arrêt de travail _____

LE DERNIER EMPLOYEUR

Nom et prénom ou raison sociale _____

Adresse _____

Code Postal _____ N° de Téléphone _____

ETABLISSEMENT D'ATTACHE PERMANENT DE LA VICTIME

Adresse _____

Code Postal _____ N° de Téléphone _____

N° SIRET de l'établissement _____

Numéro de risque Sécurité Sociale figurant sur la notification du taux applicable à l'activité dans laquelle est comptabilisé le salaire de la victime _____

LA DUREE DE L'EXPOSITION

Emplois antérieurs ayant exposé la victime au risque de la maladie (1)

Nom et adresse des employeurs	du	Période	au	Poste occupé

Réserve CPAM

CPAM _____

Tableau MP

Syndrome _____ Code MP _____

CTN _____

Groupement d'activité _____

(1) Joindre, autant que possible, la copie des certificats de travail correspondant à ces emplois.

LES PIÈCES À JOINDRE

- ☐ Certificat médical en double exemplaire
- ☐ Attestation de salaire établie par le dernier employeur

LE DECLARANT (à compléter si le déclarant n'est pas la victime)

Nom et prénom _____
(suivi, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))

Adresse _____

Qualité _____

Fait à _____ le _____ Signature _____

DMP-DIAD S6100b

Annexe 3 : Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture [98]

Le 25 février 2014

JORF n°0107 du 6 mai 2012
Texte n°42

DECRET

Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime

NOR: AGRS1210276D

Publics concernés : personnes salariées et non salariées des professions agricoles.

Objet : évolution des tableaux définissant les causes des maladies professionnelles en agriculture.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : ce décret révisé et complète les tableaux de maladies professionnelles annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime qui sont applicables aux salariés et non-salariés agricoles.

Le tableau n° 9 concernant les intoxications professionnelles par le tétrachlorure de carbone est abrogé, le tableau n° 21 ayant pris en compte les pathologies provoquées par le tétrachlorure de carbone.

Le tableau n° 28 relatif aux affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères est modifié afin de tenir compte des évolutions médicales.

Un tableau 28 bis relatif aux affections cancéreuses provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères est créé, tenant ainsi compte de l'évolution des connaissances scientifiques concernant le formaldéhyde.

Le tableau n° 58 concerne la maladie de Parkinson provoquée par les pesticides. Il est créé au vu de l'état des connaissances chez l'homme permettant d'établir un lien de causalité entre la maladie de Parkinson et les pesticides.

Références : les dispositions du code rural et de la pêche maritime modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction issue de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire,

Vu le code rural et de la pêche maritime, notamment ses articles L. 751-7, L. 752-2 et R. 751-25 ;
Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L. 461-2 ;

Vu les avis de la Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture en date du 26 février 2010 et du 17 novembre 2011 ;

Vu l'avis du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 18 avril 2012, décrète :

Article 1

L'annexe II relative aux tableaux des maladies professionnelles en agriculture du livre VII du code rural et de la pêche maritime est ainsi modifiée :

1° Au tableau n° 28 relatif aux affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères, dans la colonne « Désignation de la maladie », les mots : « Ulcérations cutanées. » sont remplacés par les mots : « Dermatitis irritatives ».

2° Après le tableau n° 28, il est inséré un tableau n° 28 bis ainsi rédigé :

« Tableau n° 28 bis. — Affections cancéreuses provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE en charge	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
Carcinome du nasopharynx.	40 ans	Travaux comportant la préparation, la manipulation ou l'emploi de l'aldéhyde formique, de ses solutions et de ses polymères, lors : — des opérations de désinfection ; — de la préparation des couches dans les champignonnières — du traitement des peaux, à l'exception des travaux effectués en système clos ; — de travaux dans les laboratoires.

3° Après le tableau n° 57 bis, il est ajouté un tableau n° 58 ainsi rédigé :

« Tableau n° 58. — Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1)

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE PRISE en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer cette maladie
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. »

4° Le tableau n° 9 relatif aux intoxications professionnelles par le tétrachlorure de carbone est supprimé.

Article 2

Le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 4 mai 2012.

Par le Premier ministre : François Fillon

Le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire, Bruno Le Maire

Annexe 4 : Lettre reçue par Gérard Marquois de la Sécurité Sociale acceptant sa maladie en maladie professionnelle [99]

Monsieur,

La pathologie dont vous êtes atteint(e) depuis le 05/05/2006 remplit les conditions nécessaires à une prise en charge par l'Assurance Accident des Exploitants Agricoles (loi n° 2001-1128 du 30/11/2001) à compter du 19/05/2012 au titre d'une maladie professionnelle inscrite au tableau n° 58 du Régime Agricole.

En conséquence, les soins en relation avec cette maladie seront pris en charge sur la base de 100% du tarif de responsabilité de l'Assurance Maladie et, nous vous invitons à nous transmettre toutes les feuilles de soins se rapportant à cette maladie professionnelle.

Nous restons à votre disposition pour vous apporter tout renseignement.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur, nos salutations distinguées

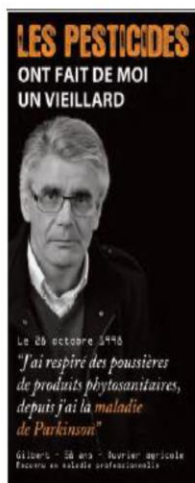
Annexe 5 : Communiqué de presse association Phyto-victimes: journée dédiée aux malades de Parkinson victimes de pesticides et à leurs familles

**PHYTO
VICTIMES**

Association d'aide
aux professionnels
victimes des pesticides.

Journée dédiée aux malades de Parkinson victimes des pesticides et à leurs familles.

Communiqué de Presse



*L'Association **Phyto-Victimes** organise à Poitiers
une journée dédiée aux malades de Parkinson en lien avec les produits
phytopharmaceutiques et à leurs familles.*

*Cette manifestation aura lieu le **samedi 27 septembre 2014** de **10h à 17h30**,*

*À la **Maison de la Région***

*« **Salle Jean Monnet** »*

15 rue de l'Ancienne comédie

86021 POITIERS.

Programme de la Journée :

De 10h à 12h30 :

- Docteur COLIN, Interne du Professeur HOUETO (Neurologue spécialisé dans la Maladie de Parkinson au CHU de Poitiers) : présentation de la maladie de Parkinson.

- Maître LAFFORGUE avocat du Cabinet Teissonnière-Topaloff-Lafforgue-Andreu, spécialisé dans l'indemnisation des victimes de catastrophes industrielles, sanitaires et environnementales : présentation de la procédure de reconnaissance en maladie professionnelle.

12h30-14h30 :

- Pour permettre les échanges un déjeuner autour d'un buffet sera organisé (participation 5€).

14h30-17h30 :

- Gilbert VENDE et Benoît TORNIER, Administrateurs de Phyto-Victimes et parkinsoniens, ainsi que leurs épouses, témoigneront de leurs parcours respectifs et ouvriront les échanges avec la salle.

Cette journée sera animée par Paul FRANCOIS, Président de l'Association PhytoVictimes.

*Échanges, Informations, Soutiens, Contacts, seront les maîtres
mots de cette journée.*

À Noter :

Le décret n° 2012-665

du 4 mai 2012, valide

la création du tableau

n° 58 du régime

agricole : Maladie de

Parkinson provoquée

par les pesticides,

permettant d'obtenir

une reconnaissance en

maladie

professionnelle.

Renseignements : contact@phyto-victimes.fr 06.74.78.88.27

Avec le soutien de :



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

VAN STRAATEN Caroline

Les liens entre les pesticides et la maladie de Parkinson : où en sommes-nous en 2014 ?

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 151 p.

RESUME

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Environ 150 000 personnes sont aujourd'hui atteintes de la maladie de Parkinson en France et 6,2 millions dans le monde. Dans 85% des cas la maladie est idiopathique mais la thèse de la conjonction entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux semble à ce jour la plus probable. Parmi les facteurs environnementaux, les pesticides occupent une place privilégiée et si nous entendons de plus en plus parler de leur influence dans la maladie de Parkinson, nous ne savons pas précisément où en sont les publications de la recherche contemporaine.

L'objectif de ma thèse consiste à dresser un état des lieux de la recherche en 2014 dans le monde.

La découverte dans les années 1980 du MPTP, neurotoxine entraînant un syndrome pseudo parkinsonien, a été la première à évoquer le lien entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson du fait de sa structure chimique proche d'un des herbicides les plus utilisés dans le monde : le paraquat. La recherche scientifique conclue à une action des pesticides au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et dans le stress oxydatif. Le lindane et la dieldrine agiraient par inhibition de certaines capsases engendrant l'apoptose des cellules. Certains pesticides, dont la roténone, dépolymérisent les microtubules constituant les axones des neurones dopaminergiques perturbant le transport vésiculaire de la dopamine. Les organochlorés agissent par antagonisme du GABA. Enfin, le bénomyl (fongicide) inhibe l'ALDH qui entraîne *in fine* une dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Dans l'ensemble, toutes les études épidémiologiques sur l'exposition aux pesticides et la MP convergent vers un doublement du risque chez les personnes professionnellement exposées. La recherche et les différents rapports d'expertise sur les liens entre pesticides et maladie de Parkinson ont abouti à la reconnaissance de cette maladie comme maladie professionnelle en mai 2012 et à une prise de conscience des pouvoirs publics illustrée par la mise en place de différents plans nationaux : le Plan National Santé Environnement 2 (PNSE2) et le plan ECOPHYTO

MOTS CLES

Maladie de Parkinson

Pesticides

Environnement

Stress oxydant

JURY

Pr. Luc ZIMMER, Professeur des Universités-Praticien hospitalier (Pharmacologie)

Dr. Bruno FOUILLET, Maître de conférences des Universités (Toxicologie)

Dr Pauline ROME, Pharmacien officinal

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 27 octobre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

6, rue Ruplinger 69004 LYON