

HYPOTHÈSE D'UNE ÉTIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DE LA MALADIE DE
PARKINSON : CONNAISSANCES ACTUELLES ET DONNÉES DISPONIBLES AU QUÉBEC

par

Dominique Blackburn

Essai présenté au Centre Universitaire de Formation en Environnement en vue de
l'obtention du grade de maître en environnement (M.Env.)

CENTRE UNIVERSITAIRE DE FORMATION EN ENVIRONNEMENT
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, septembre 2007

IDENTIFICATION SIGNALÉTIQUE

HYPOTHÈSE D'UNE ÉTIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON :
CONNAISSANCES ACTUELLES ET DONNÉES DISPONIBLES AU QUÉBEC

Dominique Blackburn

Essai effectué en vue de l'obtention du grade de maître en environnement (M.Env.)

Université de Sherbrooke

septembre 2007

Mots clés : maladie de Parkinson, étiologie environnementale, pesticides, eau de puits, agriculture

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui affecte près de 25 000 Québécois et 100 000 Canadiens. Bien que l'explication de son étiologie ne soit pas complète, plusieurs facteurs de risque environnementaux sont suspectés. Ce travail a été effectué afin de vérifier la possibilité de réaliser une étude épidémiologique sur ce sujet au Québec. Pour parvenir à cet objectif, un portrait des caractéristiques principales de la maladie et une revue de littérature des études épidémiologiques a révélé plusieurs hypothèses qui méritent d'être explorées davantage. La recherche des données sanitaires et environnementales disponibles au Québec a permis l'élaboration de recommandations. Effectivement, il s'avère que l'accessibilité à certaines données populationnelles constitue une opportunité de recherche considérable, particulièrement au niveau des taux de la maladie.

SOMMAIRE

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui bouleverse la vie de près de 25 000 Québécois et 100 000 Canadiens ainsi que celle de leurs proches. Jusqu'à présent, le traitement s'est limité à atténuer temporairement les symptômes. Malgré tout, l'espoir de découvrir un traitement qui guérira la maladie alimente la recherche en ce sens.

Plusieurs chercheurs travaillent aussi à comprendre ce qui cause cette maladie. Bien que l'explication de son étiologie ne soit pas complète, des facteurs de risque environnementaux sont suspectés. Parmi eux se trouvent l'exposition aux pesticides, la consommation d'eau de puits, résider en milieu rural et travailler en agriculture.

Ce travail a été effectué afin de vérifier la possibilité de réaliser une étude épidémiologique québécoise sur l'association entre la maladie et certains facteurs de risque environnementaux. Pour parvenir à cet objectif, un portrait des caractéristiques principales de la maladie a été dressé. Celui-ci concerne l'évolution de la maladie, son traitement, et les connaissances et hypothèses actuelles sur sa pathogenèse et sur le rôle de certaines substances se retrouvant dans l'environnement. Une revue de littérature des études épidémiologiques a révélé plusieurs hypothèses qui méritent d'être explorées davantage.

La recherche des données sanitaires et environnementales au Québec a permis l'identification de plusieurs sources disponibles. Les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec pourraient être utilisées pour déterminer les taux de la maladie. Aussi, des indicateurs des facteurs de risque environnementaux, tels que les ventes de pesticides ou le niveau de ruralité des municipalités québécoises peuvent s'avérer utiles.

Cette démarche a mené à l'élaboration de recommandations puisque l'accessibilité à certaines données populationnelles constitue une opportunité de recherche considérable. Une première étude descriptive pourrait alors être réalisée. Si des variations géographiques ou temporelles sont observées, les données descriptives pourraient ensuite être utilisées pour des études écologiques. Ultérieurement, une étude de type cas-témoins permettrait de confirmer les hypothèses soulevées au cours des études précédentes.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier mon directeur Fabien Gagnon pour ses conseils et commentaires constructifs à toutes les étapes du travail.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance envers ma famille et mon conjoint. Même à distance, votre appui et vos encouragements tout au long du travail m'ont vraiment aidée.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1 LA MALADIE DE PARKINSON	3
1.1 Évolution, traitement et hypothèses de la pathogenèse.....	4
1.2 Étiologie.....	9
1.2.1 Facteurs de risque et protecteurs non génétiques	9
1.2.2 Facteurs de risque génétiques.....	13
1.3 Pesticides soupçonnés d'un rôle dans le développement de la maladie.....	15
1.4 Syndromes parkinsoniens.....	22
2 LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'HYPOTHÈSE D'UNE ÉTIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON.....	23
2.1 Étude écologique	23
2.2 Études cas-témoins	25
2.3 Études de cohorte	40
2.4 Méta-analyse et articles de synthèse.....	46
2.5 Interprétation des résultats selon les critères de causalité.....	51

3	LES INFORMATIONS LIÉES À L’HYPOTHÈSE D’UNE ÉTIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON DISPONIBLES AU QUÉBEC	57
3.1	Fréquence de la maladie.....	57
3.2	Données environnementales	60
3.2.1	Utilisation des pesticides.....	60
3.2.2	Proportion des gens vivant en milieu rural.....	62
3.2.3	Consommation d’eau de puits	63
3.2.4	Présence de pesticides dans les eaux souterraines.....	64
3.2.5	Présence de métaux dans les eaux souterraines	65
3.2.6	Emplois en agriculture ou pouvant entraîner l’exposition aux pesticides ou aux métaux.....	67
3.2.7	Tabagisme	68
4	LES OPTIONS DE FINANCEMENT	69
5	LES RECOMMANDATIONS	72
	CONCLUSION	79
	RÉFÉRENCES	80

ANNEXE 1. STRUCTURES MOLÉCULAIRES DE LA ROTÉNONE, DU PARAQUAT, DU
MANÈBE ET DU MPP+89

ANNEXE 2. LISTE DES RÉFÉRENCES DES DOCUMENTS PRÉSENTANT LES RÉSULTATS DES
PROGRAMMES D'ÉCHANTILLONNAGE DE L'EAU À PROXIMITÉ DES CULTURES CIBLÉES AU
QUÉBEC91

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 2.1. Principales caractéristiques des études cas-témoins	26
Tableau 2.2. Principales caractéristiques des études de cohorte	41
Tableau 2.3. Études sélectionnées pour la méta-analyse de Priyadarshi <i>et al.</i> (2001)	48
Tableau 2.4. Résultats des analyses de relation dose-réponse	54
Figure 3.1. Stations d'échantillonnage des pesticides dans l'eau souterraine au Québec (tirée de Giroux, 2004, p. 4)	65
Figure 3.2. Répartition des sites d'analyse d'eau souterraine disponibles par le système SIGÉOM (SIGÉOM, 2007)	67

INTRODUCTION

Près de 25 000 Québécois et 100 000 Canadiens sont atteints par la maladie de Parkinson (Société Parkinson Canada, 2003 et Société Parkinson du Québec, 2007). Cette maladie neurodégénérative provoque notamment des dysfonctions motrices auxquelles s'ajoutent des symptômes tels qu'une diminution de la motilité gastro-intestinale, des déficits visuels ou cognitifs, des douleurs intermittentes et même la dépression. Il en résulte un bouleversement de la vie des personnes atteintes de même que de celle de leurs proches. Beaucoup de recherche se fait dans l'espoir de découvrir un traitement qui guérira la maladie. Toutefois, jusqu'à présent, le traitement s'est limité à atténuer les symptômes et cela, pour un temps limité (Société Parkinson du Québec, 2007).

D'autres chercheurs s'affairent quant à eux à élucider l'étiologie de la maladie. Bien que quelques personnes en aient hérité, aucune cause n'est spécifiquement identifiée dans la majorité des cas. Plusieurs études avancent l'hypothèse d'un rôle joué par des facteurs de risque environnementaux, mais les résultats n'ont pas fourni suffisamment d'arguments pour prouver leur existence. Par conséquent, les investigations se poursuivent dans plusieurs pays afin de découvrir la pièce manquante au casse-tête. Pourtant, le Québec compte très peu d'études épidémiologiques effectuées sur le sujet jusqu'à maintenant.

L'objectif du présent travail est de vérifier la possibilité d'étudier les hypothèses d'une étiologie environnementale de la maladie de Parkinson au Québec. Les sources consultées sont en grande partie des articles scientifiques et des documents produits par des organismes gouvernementaux. Pour atteindre cet objectif, il est important de s'intéresser tout d'abord aux principales caractéristiques de la maladie. L'évolution des symptômes et le traitement généralement offert aux personnes atteintes sont donc présentés. Aussi, les facteurs protecteurs et l'étiologie proposés jusqu'à maintenant sont mentionnés. D'autre part, afin de mieux comprendre comment certaines substances environnementales peuvent jouer un rôle dans le développement de la maladie, la pathogenèse de celle-ci est décrite en brossant sommairement le tableau des connaissances et hypothèses actuelles. De plus, le mécanisme d'action présumé est abordé pour les principales substances en cause.

Une revue des études épidémiologiques concernant les facteurs de risque environnementaux est présentée au chapitre deux. Afin de faciliter l'intégration des études et d'identifier celles qui méritent d'être abordées plus en détail, une attention particulière a été portée aux articles de synthèse (*reviews*). Deux de ces études, ainsi que celles dont la date de publication est postérieure aux articles synthèses ou encore toutes celles effectuées au Québec sont donc expliquées plus en détail. Finalement, dans le but de faire la synthèse des connaissances sur l'hypothèse d'une étiologie environnementale de la maladie de Parkinson, celles-ci sont interprétées selon des critères de causalité.

Le chapitre trois présente les résultats des vérifications effectuées au sujet de la disponibilité de données pouvant être utilisées pour étudier les hypothèses d'une étiologie environnementale de la maladie au Québec. Tout d'abord, il s'agit de pouvoir répertorier les taux de la maladie et d'en vérifier la répartition spatio-temporelle sur le territoire. Par la suite, cela concerne l'accessibilité de données pouvant servir d'indicateurs d'exposition aux facteurs de risque suspectés.

Évidemment, pour qu'une étude soit rendue possible, elle doit être financée. Les options de financement ont par conséquent, été examinées et sont mentionnées au chapitre quatre.

Finalement, suite à ces recherches, il est permis d'avancer quelques recommandations pour l'étude des hypothèses de facteurs de risque environnementaux de la maladie de Parkinson au Québec. Celles-ci sont alors présentées au chapitre cinq, en ordre chronologique de réalisation.

1 LA MALADIE DE PARKINSON

Après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson est la deuxième affection neurodégénérative la plus courante (de Lau et Breteler, 2006). Elle affecte environ 0,3 % de la population totale des pays industrialisés. Cette prévalence augmente avec l'âge et atteint 1 % pour les personnes de 60 ans et plus, et 5 % pour les gens âgés de 80 ans et plus (de Lau et Breteler, 2006 et Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). Par ailleurs, la fréquence semble varier selon les ethnies. La maladie de Parkinson serait moins présente chez les personnes noires et asiatiques que chez les personnes blanches. Toutefois, ces résultats ne sont pas nécessairement entraînés par une différence réelle de prévalence. Ils pourraient être causés par des variations entre les études au niveau de la sélection des cas ou de l'espérance de vie (de Lau et Breteler, 2006 et Brown *et al.*, 2006).

L'évolution de la maladie est passablement bien définie au niveau des structures cérébrales atteintes et du déficit en dopamine qui s'en suit. Ces découvertes ont permis l'identification d'un traitement des dysfonctions motrices. Toutefois, concernant les événements moléculaires conduisant aux symptômes, certains sont connus, mais leur enchaînement demeure inexpliqué.

D'autre part, les cas de la maladie peuvent être séparés en deux catégories, les sporadiques et les familiaux. Ces derniers sont beaucoup moins fréquents, tandis que les cas sporadiques, pour lesquels aucune cause n'est identifiée, représentent la plus grande partie des personnes atteintes (de Lau et Breteler, 2006). L'étiologie de la maladie de Parkinson n'est pas précisément décrite. Néanmoins, certains facteurs de risque ou protecteurs sont suspectés.

L'exposition aux pesticides se trouve parmi les facteurs de risque les plus étudiés. Quelques hypothèses des mécanismes d'action de certaines substances sur le développement de la maladie sont proposées par les scientifiques. Ces hypothèses sont appuyées par des expériences chez les animaux qui montrent le déclenchement des mêmes événements moléculaires que ceux qui mèneraient aux symptômes.

Par ailleurs, certaines affections produisent des symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson. Elles sont en général classées sous le terme de syndromes parkinsoniens. Afin de bien définir la maladie, la distinction entre celle-ci et les syndromes est primordiale.

Les prochaines sections présentent donc les connaissances actuelles concernant l'évolution et la pathogenèse de la maladie de Parkinson, ainsi que le traitement généralement offert aux patients. Ensuite, l'étiologie et les facteurs protecteurs sont décrits. Les explications suggérées pour le rôle des principales substances potentiellement en cause dans le déclenchement de la maladie sont présentées et la distinction entre la maladie et les syndromes parkinsoniens est abordée.

1.1 Évolution, traitement et hypothèses de la pathogenèse

La maladie de Parkinson est une dégénération principalement des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte. La substance noire compacte fait partie des noyaux gris centraux du cerveau, tout comme le striatum. Les noyaux gris centraux jouent un rôle de rétroaction afin de raffiner les influx du système moteur. La dopamine et le glutamate sont des neurotransmetteurs utilisés par les cellules de ces noyaux pour communiquer entre elles. Notamment, des influx de dopamine quittent la substance noire compacte pour se rendre jusqu'au striatum. Cette voie dopaminergique du faisceau strio-nigral peut être à la fois excitatrice et inhibitrice dépendamment sur quelles cellules elle agit. Les noyaux gris centraux ont aussi un rôle cognitif, sur le contrôle des émotions et sur les mouvements des yeux (Blumenfeld, 2002).

Six stades décrivent l'évolution des atteintes au cerveau. Durant les trois premiers, les lésions ne sont pas assez étendues pour provoquer les symptômes moteurs. Toutefois, des signes comme des changements dans les habitudes de sommeil, une diminution de la motilité gastro-intestinale, des déficits visuels, olfactifs ou cognitifs, et des douleurs intermittentes peuvent y survenir. Les dysfonctions motrices apparaissent aux stades quatre à six (Braak *et al.*, 2003).

Quatre symptômes moteurs caractérisent principalement la maladie de Parkinson, soit le tremblement de repos, l'akinésie ou la bradykinésie, la rigidité et l'instabilité posturale (Blumenfeld, 2002 et Société Parkinson du Québec, 2007). La plupart du temps, ceux-ci apparaissent unilatéralement à l'âge de 40 à 70 ans (Blumenfeld, 2002). Néanmoins, pour les cas familiaux, ils peuvent se manifester beaucoup plus tôt, même dès la vingtaine (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). D'autres symptômes se manifestent avec la progression de la maladie. Les atteintes du mouvement, au départ asymétriques, se propagent de l'autre côté, tout en demeurant plus intenses du côté de l'apparition. De plus, l'instabilité augmente menant à une démarche dite parkinsonienne. Les clignements des yeux deviennent de moins en moins fréquents, tout comme les expressions faciales. La voix devient hypophonique et l'élocution assourdie et précipitée. De plus, l'écriture rapetisse révélant une micrographie (Blumenfeld, 2002). La dépression affecte 40 % des personnes atteintes et peut survenir à différents stades (Panisset et Fortin, 2001). Dans 15 à 40 % des cas, tard dans la progression de la maladie, une démence apparaît. La maladie progresse habituellement sur une période de 5 à 15 ans et peut mener à une infirmité sévère ainsi qu'au décès. Toutefois, les personnes atteintes décèdent souvent d'une autre cause puisque l'avènement des premiers symptômes survient à un âge avancé et que l'évolution de la maladie est lente (Blumenfeld, 2002).

Le diagnostic de la maladie de Parkinson se pose lorsque deux des trois critères diagnostiques sont présents, soit le tremblement de repos, la rigidité et la bradykinésie. Il peut parfois être difficile de le poser, surtout en début d'évolution. Un délai de trois ans est alors suggéré avant que le diagnostic passe de « possible » à « probable » (Panisset et Fortin, 2001). D'ailleurs, le diagnostic définitif est confirmé uniquement lors d'une autopsie (Blanchet, 2004).

Malheureusement, le traitement ne guérit pas la maladie et ne freine pas sa progression (Panisset et Fortin, 2001 et Blanchet, 2004). Il atténue plutôt les symptômes pour permettre aux patients de maintenir ou retrouver leur autonomie (Panisset et Fortin, 2001). Certains spécialistes, comme les Drs Panisset et Fortin (2001), conseillent donc d'offrir une médication aux personnes atteintes, seulement si leurs symptômes interfèrent avec leur capacité de s'adonner à leurs activités. L'exercice physique est un aspect

important du traitement, et ce, à tous les stades. Pour ce qui est de la médication, plusieurs facteurs sont à considérer, notamment l'âge, le maintien d'une activité professionnelle, les attentes du patient et la gravité des manifestations (Blanchet, 2004). La lévodopa, un précurseur de la dopamine, est le traitement couramment prescrit (Panisset et Fortin, 2001). Toutefois, le moment de son initiation, tôt ou à un stade plus avancé de la maladie, ne fait pas l'unanimité (Blanchet, 2004). La décision se fait alors d'une façon individualisée. Au début de l'évolution, des agonistes dopaminergiques, soit le pramipexole, le ropinirol, le pergolide et la bromocriptine, peuvent être prescrits. Toutefois, la bromocriptine semble être le moins puissant des quatre (Panisset et Fortin, 2001). D'autre part, l'amantadine, qui a des effets antiglutaminergiques, dopaminergiques et anticholinergiques, peut être aussi envisagée (Panisset et Fortin, 2001). Lors d'une mauvaise réponse à ces médicaments, la lévodopa à petites doses peut être ajoutée. Après quelques années, lorsque les symptômes moteurs refont surface, à un stade plus avancé de la maladie ou après 70 ans, la lévodopa est alors introduite (Blanchet, 2004 et Panisset et Fortin, 2001). Pour les patients de plus de 70 ans, une dopathérapie est souvent offerte. Il s'agit d'une combinaison de lévodopa et de carbidopa, ou de lévodopa et de bensérazide (Blanchet, 2004). La carbidopa inhibe les carboxylases qui dégraderaient la lévodopa dans les tissus périphériques avant qu'elle ne passe la barrière hémato-encéphalique pour se rendre au cerveau (Association des pharmaciens du Canada, 2006). À un stade avancé de la maladie, un phénomène d'épuisement ou de détérioration de fin de dose peut se produire. Afin de diminuer les fluctuations de la réponse aux médicaments, la diminution des intervalles entre leur prise ou la lévodopa à libération prolongée peuvent alors être des solutions. L'ajout, le retrait et les combinaisons de ces médicaments durant l'évolution de la maladie dépendront de la réponse du patient et des effets secondaires ressentis (Panisset et Fortin, 2001 et Blanchet, 2004). Lorsque les symptômes ne répondent plus, ou que très peu à la médication, une chirurgie peut être envisagée. Cette opération est effectuée depuis plus de 11 ans et semble être efficace. Elle consiste à insérer des électrodes, alimentées par des piles situées sous la peau de la poitrine des patients, dans les deux noyaux sous-thalamiques. L'intensité de la stimulation est alors ajustée selon la réponse du patient (Panisset et Fortin, 2001).

Au niveau cellulaire, la maladie est caractérisée par une perte des neurones

dopaminergiques de la substance noire compacte (McNaught et Olanow, 2006). Lorsque les symptômes apparaissent, déjà 50 % de ces neurones ont progressivement dégénéré. Ceci a entraîné une diminution de 80 % de la dopamine provenant de cette partie du cerveau (Hodaie *et al.*, 2007). Les neurones restants présentent souvent des inclusions cytoplasmiques appelées corps de Lewy qui contiennent de l' α -synucléine, de l'ubiquitine et des protéines ubiquitinées (Hodaie *et al.*, 2007 et McNaught et Olanow, 2006). L' α -synucléine et les autres protéines retrouvées peuvent présenter différentes modifications posttranscriptionnelles comme une phosphorylation, une glycosylation, une nitration et/ou une ubiquitination (McNaught et Olanow, 2006). Les corps de Lewy sont aussi observés dans d'autres parties du cerveau. De plus, la perte de neurones dopaminergiques peut atteindre d'autres systèmes dans les régions centrales et périphériques du cerveau (Hodaie *et al.*, 2007).

La découverte de certains gènes impliqués et de substances toxiques qui causent les symptômes aide à la compréhension des événements moléculaires à la base de la maladie. Différentes causes seraient à l'origine de la maladie, mais un mécanisme moléculaire commun serait responsable des dommages cellulaires (Greenamyre et Hastings, 2004). Certains événements sont observés et sont probablement reliés entre eux, mais leur enchaînement n'est pas expliqué. Ceux-ci touchent particulièrement une dysfonction du système de dégradation des protéines par le protéasome, l'agglomération de protéines, le stress oxydatif et une dysfonction des mitochondries.

Dans les cellules saines, le système de dégradation des protéines par le protéasome élimine les protéines endommagées ou non fonctionnelles et évite ainsi des dommages aux différentes composantes cellulaires. Son équilibre est notamment important dans le système nerveux central afin d'éliminer les protéines endommagées par les formes d'oxygène réactives ou les radicaux libres. Les formes d'oxygène réactives et les radicaux libres sont produits en grande quantité dans les cellules du système nerveux en raison de l'utilisation élevée de l'oxygène, du métabolisme élevé de ces cellules et de l'oxydation enzymatique ou l'autooxydation de neurotransmetteurs comme la dopamine (McNaught et Olanow, 2006). De plus, l'élimination des protéines non fonctionnelles ou endommagées est cruciale pour les neurones, car ils ont une capacité de réparation et de régénération

limitée, et une longue durée de vie cellulaire (McNaught et Olanow, 2006). Une dysfonction dans ce système de dégradation peut donc entraîner l'agglomération des protéines et mener éventuellement à la mort cellulaire (McNaught et Olanow, 2006 et Hodaie *et al.*, 2007). Une telle défaillance peut d'ailleurs être accentuée par les processus de vieillissement (Hodaie *et al.*, 2007).

L'accumulation et l'agglomération d' α -synucléine et d'autres protéines est possiblement reliée à une dysfonction du système de dégradation par le protéasome (Hodaie *et al.*, 2007 et McNaught et Olanow, 2006). La formation des corps de Lewy pourrait alors être un processus de protection qui retarde la mort cellulaire en séquestrant les protéines désuètes, évitant ainsi des dommages cellulaires (McNaught et Olanow, 2006). Il est à noter que souvent, dans les cas qui débentent tôt dans la vie, les corps de Lewy sont absents (McNaught et Olanow, 2006). Les protéines agglomérées pourraient aussi avoir un effet toxique pour les cellules (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006).

D'autre part, certaines évidences de la présence d'un stress oxydatif dans la substance noire de personnes atteintes ont été observées. Il s'agit du niveau bas du glutathion réduit (GSH), qui est antioxydant, du niveau augmenté du fer, qui est prooxydant, et des indices de dommages oxydatifs aux protéines, aux lipides et à l'acide désoxyribonucléique (ADN) (McNaught et Olanow, 2006). Des molécules oxydantes, comme le peroxyde d'hydrogène et les radicaux superoxydes, peuvent abîmer les composantes cellulaires (Hodaie *et al.*, 2007). Les scientifiques ne savent toutefois pas si le stress oxydatif est un agent causal de la maladie ou s'il est plutôt un symptôme d'autres évènements cellulaires. Il est à noter que le stress oxydatif peut être augmenté avec l'âge (McNaught et Olanow, 2006).

La dysfonction des mitochondries serait liée à la mort des neurones dopaminergiques par l'activation de caspases et le relâchement de protéines proapoptotiques, résultant éventuellement en la fragmentation de l'ADN et en la mort cellulaire (Hodaie *et al.*, 2007). Une inhibition de l'activité des mitochondries entraîne une augmentation des formes réactives d'oxygène et une diminution de la quantité de la molécule énergétique d'adénosine tri-phosphate (ATP), nécessaire au bon fonctionnement cellulaire, notamment pour la dégradation par le protéasome (McNaught et Olanow, 2006). Cette dysfonction

pourrait être causée par une inhibition du complexe I de la chaîne de transfert d'électrons (Uversky, 2004). Cette chaîne est la dernière étape de la respiration cellulaire qui utilise des nutriments et de l'oxygène pour produire les molécules d'ATP. Cette chaîne de réactions permet l'entrée de protons H^+ , à l'aide entre autres du complexe I, créant ainsi un gradient électrochimique. L'énergie potentielle emmagasinée sera utilisée pour catalyser la formation d'ATP.

En outre, des signes d'inflammation sont aussi présents dans la substance noire compacte de personnes atteintes. Également, l'excitotoxicité pourrait jouer un rôle dans l'atteinte des neurones (McNaught et Olanow, 2006). L'excitotoxicité est la capacité de certains acides aminés, comme le glutamate, à avoir un effet toxique et même mortel sur les cellules par surstimulation de leurs récepteurs.

1.2 Étiologie

L'étiologie précise de la maladie de Parkinson est inconnue. Néanmoins, plusieurs hypothèses sont posées. Environ 90 % des cas sont sporadiques et d'origine non identifiée (de Lau et Breteler, 2006). Les autres ont une composante génétique héréditaire récessive ou dominante (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). La présence dans la famille de la maladie est considérée par plusieurs chercheurs comme un facteur de risque. Toutefois, il est important de souligner qu'une histoire familiale n'est pas nécessairement le seul fruit d'une composante génétique puisque les membres d'une même famille partagent aussi le même environnement (Lai *et al.*, 2002).

1.2.1 Facteurs de risque et protecteurs non génétiques

Tout d'abord, quelques facteurs protecteurs pour la maladie de Parkinson ont été identifiés. Il s'agit notamment du tabagisme, de la consommation de caféine et de l'utilisation d'une médication anti-inflammatoire.

Bien que certains aient suggéré que le fait de ne pas fumer la cigarette soit une

manifestation comportementale précoce de la maladie, l'association négative entre cette dernière et le tabagisme a été documentée depuis plus de 30 ans dans la majorité des populations étudiées (Chade *et al.*, 2006). Le risque serait effectivement diminué de moitié et l'effet protecteur serait proportionnel à l'intensité du tabagisme. La nicotine pourrait stimuler la production de dopamine, avoir un effet antioxydant ou affecter l'activité de l'oxydase B de monoamine (de Lau et Breteler, 2006).

Tout comme le tabagisme, la consommation de café s'est révélée protectrice. La substance active est sans doute la caféine puisque sa quantité, qu'elle provienne du café ou d'autres sources, est inversement proportionnelle au risque de développer la maladie. D'autre part, aucune association n'a été montrée avec les autres composantes du café (de Lau et Breteler, 2006). De plus, l'effet protecteur serait proportionnel à la dose chez les hommes, mais pas ou très peu chez les femmes (Chade *et al.*, 2006).

La consommation d'antioxydants a aussi été étudiée puisqu'ils pourraient avoir un effet protecteur contre le stress oxydatif. Une association négative a été trouvée pour la vitamine E grâce à des études de cas-témoins, mais les études prospectives ne confirment pas ces résultats. Aucun effet n'a été observé pour la vitamine C (de Lau et Breteler, 2006).

Quant à l'effet protecteur de la prise de médication anti-inflammatoire non stéroïdienne, deux études prospectives l'ont montré (de Lau et Breteler, 2006). Par ailleurs, il est présumé que les hormones sexuelles féminines seraient protectrices étant donné que la maladie est moins présente chez la femme que chez l'homme. Les études chez l'humain au sujet de l'effet de l'oestrogène sur la maladie sont peu concluantes jusqu'à maintenant. Cependant, des études chez les animaux ont montré un effet bénéfique possible (de Lau et Breteler, 2006).

D'un autre côté, des facteurs de risque non génétiques ont été identifiés. Les études à ce sujet ont été motivées par une publication de Langston *et al.* en 1983. Langston et son équipe avaient alors décrit l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson chez de jeunes héroïnomanes. Selon toutes vraisemblances, un chimiste clandestin, espérant

synthétiser de l'héroïne, a commis une erreur dans les conditions de la réaction chimique qui a provoqué la formation de méthyl-4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridine (MPTP) au lieu du 1-méthyl-4-phényl-4-propionoxy-pipéridine (MPPP) escompté. Le MPTP est la plus forte substance neurotoxique découverte jusqu'à présent (Langston, 2005). Son métabolite, le MPP⁺, est un inhibiteur du complexe I de la chaîne de transfert d'électrons des mitochondries (Langston, 2005) et serait la cause de l'apparition des symptômes. Le cas de quatre personnes s'étant injecté cette drogue synthétique, une femme et trois hommes entre 26 et 42 ans, a été suivi par les chercheurs. Ces patients ont développé les symptômes moins d'une semaine après la première injection de la drogue. Les symptômes ont répondu à une combinaison de lévodopa et carbidopa avec une amélioration de la réponse par un agoniste dopaminergique chez deux de ces personnes. Cinq mois après le début des symptômes, toutes ces personnes nécessitaient encore la médication et aucun n'avait montré de signes de rémission (Langston *et al.*, 1983). Parce que le MPP⁺ a une structure moléculaire similaire au paraquat et a le même effet biologique que la roténone, et parce que cet événement a montré qu'un seul produit peut entraîner les symptômes de la maladie, plusieurs groupes de scientifiques se sont penchés, et se penchent toujours, sur le rôle d'agents environnementaux dans le développement de la maladie (Langston, 2005). Depuis, certains facteurs de risque non génétiques de la maladie de Parkinson ont été découverts. Les facteurs environnementaux mentionnés brièvement dans cette section seront décrits plus en détail au prochain chapitre, ainsi que les études épidémiologiques s'y rapportant.

Il a été montré dans certaines études qu'une diète riche en gras ou contenant beaucoup de calories ou de fer, serait liée à un risque plus élevé de développer la maladie. Cependant, ces résultats sont révélés par des études cas-témoins, mais ne sont pas confirmés par des études prospectives (de Lau et Breteler, 2006). D'autre part, des études prospectives ont indiqué un risque augmenté suite à la consommation de produits laitiers ou de lait, possiblement causé par la teneur en gras animal ou par la présence de pesticides (Chade *et al.*, 2006). Toutefois, rien n'est confirmé à ce sujet (de Lau et Breteler, 2006).

Aussi, des traumatismes crâniens ont été associés avec un risque augmenté de développer la maladie (Litvan *et al.*, 2007a). Les blessures se produiraient plusieurs décennies avant

l'arrivée des symptômes de la maladie, ce qui élimine la possibilité que celles-ci découlent de l'instabilité posturale de la maladie (Chade *et al.*, 2006).

Une hypothèse de l'existence de personnalités plus susceptibles de développer la maladie de Parkinson est aussi suggérée. En effet, les personnes plus introverties, conservatrices, passives, anxieuses ou négatives seraient plus souvent atteintes. Cependant, ces caractéristiques pourraient représenter des symptômes très précoces de la maladie plutôt que des facteurs de risque (Litvan *et al.*, 2007a).

D'autre part, certaines études épidémiologiques se sont penchées sur l'occurrence de la maladie chez certains groupes de travailleurs. Une fréquence plus élevée a été notée chez les enseignants, les travailleurs du domaine de la santé, les charpentiers-menuisiers, les nettoyeurs, les personnes travaillant régulièrement avec les métaux lourds et les soudeurs (Chade *et al.*, 2006). La soudure et l'exposition aux métaux lourds comme le fer, le manganèse, le cuivre, le plomb, l'aluminium, le zinc ou un amalgame pourrait contribuer à l'accumulation de ceux-ci dans la substance noire et à l'augmentation du stress oxydatif (de Lau et Breteler, 2006). D'ailleurs, le manganèse favoriserait la formation de molécules réactives oxydantes qui peuvent endommager les composantes cellulaires (Uversky, 2004).

Certaines activités ont été reliées à un risque accru de développer la maladie de Parkinson, comme le fait de résider en milieu rural, consommer de l'eau de puits ou travailler en agriculture (Litvan *et al.*, 2007a). De façon plus large, les personnes pratiquant régulièrement le jardinage auraient aussi un risque plus élevé (Chade *et al.*, 2006). Tous ces facteurs ont possiblement un lien avec l'exposition aux pesticides. Effectivement, plusieurs études ont aussi montré que les personnes exposées aux pesticides sont plus susceptibles d'être atteintes de la maladie de Parkinson (de Lau et Breteler, 2006). L'absorption de pesticides peut se faire par diverses voies, soit par contact direct avec la peau, par l'ingestion d'eau ou de nourriture contaminées ou par l'aspiration de particules aérosol (Lai *et al.*, 2002).

1.2.2 Facteurs de risque génétiques

Les facteurs de risque génétiques connus jusqu'à présent ont été découverts grâce à deux approches de recherche. La première est d'étudier les cas familiaux en tentant d'identifier le ou les gènes qui permettent la transmission héréditaire de la maladie. La seconde étudie les cas sporadiques à la recherche de variations génétiques récurrentes entre les malades (Litvan *et al.*, 2007b). Ces investigations, surtout par la première approche, ont permis d'identifier 10 loci, des emplacements spécifiques sur l'ADN, présentant des mutations reliées à des cas de la maladie. Ceux-ci ont été nommés *PARK1* à *PARK11* (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). *PARK4*, qui au départ a été perçu comme une région distincte, s'est avéré être une duplication ou une triplication de *PARK1*. Ils sont donc considérés comme un seul locus (Riess *et al.*, 2006 et Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). Pour six de ces loci, les gènes correspondants ont été identifiés. Il s'agit de *PARK1*, et du même coup *PARK4*, *PARK2*, *PARK5*, *PARK6*, *PARK7* et *PARK8* (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006).

Le locus *PARK1* et *PARK4* est situé sur le gène de la protéine α -synucléine. Les mutations ponctuelles, réplication ou triplication de ce site interviennent de façon autosomale dominante (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). C'est-à-dire qu'elles ne se trouvent pas sur un gène lié au sexe, soit X ou Y, et que l'altération d'un seul allèle, ou copie du gène, entraîne l'apparition de la maladie. Celle-ci peut alors débuter assez tôt dans la vie, soit dès le milieu de la trentaine, ou plus tard, jusqu'à la soixantaine. Toutefois, ces modifications sont rarement la cause de cas familiaux de la maladie et elles sont exceptionnellement retrouvées chez des cas sporadiques. Lorsque mutée, la protéine acquerrait une nouvelle fonction dominante toxique ou néfaste pour la cellule. La protéine α -synucléine a vraisemblablement un rôle très important dans le développement de la maladie, que ce soit pour les cas familiaux ou sporadiques avec ou sans mutations, puisqu'elle est retrouvée dans les corps de Lewy. Sa fonction normale dans la cellule n'est pas bien définie, mais serait impliquée dans le transport des vésicules, dans le fonctionnement de la synapse entre deux neurones et dans le métabolisme des lipides (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006).

Les mutations dans le locus *PARK2*, quant à elles, sont la cause la plus fréquente de la forme autosomale récessive juvénile de la maladie de Parkinson. Étant donné qu'elles sont

récessives, elles doivent donc se trouver sur les deux allèles du gène pour provoquer la maladie. Elles sont présentes dans 50 % des cas familiaux récessifs débutant avant 45 ans (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). De telles mutations sont aussi détectées dans 0,4 à 0,7 % des cas sporadiques (Hodaie *et al.*, 2007) et leur présence augmente jusqu'à 77 % dans les cas sporadiques débutant avant 20 ans (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). L'âge de début des symptômes peut tout de même s'étendre de 7 à 72 ans selon Hodaie *et al.* (2007) ou jusqu'à 40 ans selon Wood-Kaczmar *et al.* (2006). *PARK2* est localisé sur le gène de la protéine parkin dont le rôle dans le développement de la maladie serait considérable. Lorsque des mutations sont présentes sur les deux allèles, une perte de fonction de la protéine entraînerait la maladie. Sa fonction normale dans une cellule est notamment de lier des molécules d'ubiquitine à des protéines, ce qui leur sert d'étiquette vers la dégradation par le protéasome (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006).

Quant à l'importance de mutations sur le locus *PARK5*, elle est encore incertaine. *PARK5* est situé sur le gène de l'hydrolase L1 de l'extrémité C-terminale de l'ubiquitine (UCH-L1) et a été impliqué chez une seule famille (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). Normalement, UCH-L1 jouerait un rôle dans le processus de dégradation par le protéasome, tout comme parkin (Hodaie *et al.*, 2007).

Les mutations du locus *PARK6* sont la deuxième cause la plus fréquente de la forme autosomale récessive après *PARK2*. C'est alors le gène de la kinase 1 induite par PTEN (PINK-1) qui est affecté. Lorsque des mutations sont présentes sur les deux allèles, une perte de fonction de la protéine entraînerait la maladie (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). En condition normale, PINK-1 exercerait un rôle de protection de la cellule contre le stress oxydatif (Hodaie *et al.*, 2007).

PARK7 est le troisième et dernier locus identifié relié à la forme autosomale récessive et est situé sur le gène de la protéine DJ-1. Son implication est rare et se présente chez des cas où la maladie débute tôt dans la vie. La fonction de la protéine serait perdue, ce qui entraînerait la maladie. Son rôle normal serait de protéger les neurones du stress oxydatif en agissant comme une protéine chaperone dépendante du caractère d'oxydoréduction du

milieu (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006).

Finalement, des mutations dans le locus *PARK8* sont impliquées beaucoup plus fréquemment que pour les autres loci dans l'apparition de la maladie (Litvan *et al.*, 2007b). Effectivement, elles représentent de 5,1 à 18,7 % des cas familiaux de forme autosomale dominante et 1,5 à 6,1 % des cas sporadiques (Litvan *et al.*, 2007b). Le gène impliqué est celui de la kinase 2 de régions riches en leucine (LRRK2). Le début de la maladie survient généralement entre 40 et 60 ans. LRRK2 fait partie de la famille ROCO, qui fait partie de la grande famille des RAS GTPases. Sa fonction normale n'est pas connue. Lorsque mutée, elle acquerrait possiblement une nouvelle fonction dominante toxique ou néfaste pour la cellule (Wood-Kaczmar *et al.*, 2006).

Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle des interactions entre des facteurs environnementaux et certaines prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences de résultats entre les études épidémiologiques émerge de plus en plus. Les gènes soupçonnés sont notamment en lien avec la protection contre le stress oxydatif et avec le métabolisme de la dopamine. D'autant plus qu'une spécificité pour l'ethnie caucasienne a été montrée pour des mutations sur certains gènes. Il s'agit des gènes de la monoamine oxydase B (MAO-B), du récepteur D2 de la dopamine (DRD2) et de la debrisoquine hydroxylase du cytochrome P450 D6 (CYP2D6). La MAO-B est une enzyme mitochondriale impliquée dans la dégradation de la dopamine et capable d'activer des molécules neurotoxiques exogènes. La CYP2D6 métabolise plusieurs xénobiotiques (BenMoyal-Segal et Soreq, 2006). D'ailleurs, une étude de Barbeau *et al.* en 1985 a montré une défaillance plus fréquente de cette enzyme chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson que chez un groupe de témoins.

1.3 Pesticides soupçonnés d'un rôle dans le développement de la maladie

L'exposition aux pesticides est un des facteurs de risque environnementaux de la maladie de Parkinson les plus étudiés. Les produits pour lesquels un mécanisme d'action est proposé et des études toxicologiques sont faites sont la roténone, le paraquat, le manèbe et la combinaison de ces deux derniers. Pour ce qui est des métaux, quelques hypothèses

ont été étudiées et seraient reliées à l'augmentation du stress oxydatif. Toutefois, elles ne seront pas abordées dans cette section.

La roténone est un insecticide naturel extrait à partir des racines de plantes tropicales, soit certaines espèces de derris ou de cube, par exemple *Derris elliptica* ou *Lonchocarpus nicou*. Elle est utilisée notamment comme insecticide non spécifique pour l'agriculture biologique et pour la restauration d'espèces sportives de poissons dans des lacs grâce à ses propriétés ichthyotoxiques. L'utilisation de la roténone comme insecticide en agriculture biologique est permise seulement lorsque d'autres produits n'ont pas été efficaces. Elle est aussi permise pour le contrôle externe des parasites des animaux pour la production animale biologique (Conseil des appellations agroalimentaires du Québec, 2007). Le traitement des lacs à la roténone semble une méthode efficace, mais contestée, pour les lacs où des espèces compétitrices à la truite mouchetées, comme le meunier noir, ont été malencontreusement introduites (Fondation de la faune du Québec, 2006). Le gouvernement du Québec peut autoriser cette pratique lorsque l'espèce introduite a un impact négatif sur une espèce de poisson indigène ou son habitat, ou lorsqu'elle risque d'envahir d'autres milieux (ministère des Ressources naturelles et de la Faune (MRNF), 2007a). Le traitement élimine toutes les espèces présentes dans le plan d'eau et les espèces désirées y sont ensuite réintégrées (Fondation de la faune du Québec, 2006).

La roténone peut se retrouver sous le nom notamment de derris, cube, derrin, nicouline ou tubatoxine (United State Environmental Protection Agency (U.S. EPA), 2007a). Selon le bilan des ventes de pesticides au Québec de 2002, elle fait partie du groupe chimique des chroménones. Les ventes de chroménones étaient alors très faibles et représentaient environ 0,002 % des ventes totales (Gorse, 2006). En 1982, la roténone était classée sous le groupe des produits végétaux, avec la nicotine, et elles représentaient ensemble 0,002 % de la quantité totale de matières actives vendues (Reiss *et al.*, 1984). Selon la section des informations sur les produits du site internet de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), 20 produits ayant comme matière active la roténone sont homologués au Canada et six demandes d'homologation sont en cours (ARLA, 2007).

La roténone, est un solide incolore et se décompose à l'air et à la lumière (Merck, 1996).

Sa structure moléculaire est présentée à l'annexe 1. Ayant un coefficient de partage octanol-eau de $10^{4,10}$, il s'agit donc d'une molécule lipophile et pratiquement insoluble dans l'eau (Center for Disease Control and Prevention, 2000). La roténone est absorbée par les voies digestives et respiratoires (Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST), 2007a). Une exposition aigüe peut entraîner des rougeurs lorsqu'elle est en contact avec les yeux ou la peau, et de la confusion, de la toux, des maux de tête et de gorge, des tremblements, des difficultés respiratoires, des nausées et une perte de conscience, si elle est inhalée. L'ingestion d'une grande quantité peut entraîner des crampes abdominales, des convulsions, des diarrhées et des vomissements (Center for Disease Control and Prevention, 2000). Selon la base de données de la U.S. EPA (2007a), la dose de référence pour l'exposition chronique par voie orale est de 4×10^{-3} mg/kg/jour, calculé à partir d'un niveau où aucun effet nocif n'a été observé (NOEL) et d'un niveau le plus bas où un effet sur la reproduction a été observé. Pour ce qui est de la dose de référence pour une exposition chronique par inhalation et de la cancérogénicité, aucune donnée n'est disponible (U.S. EPA, 2007a). Au Québec, la CSST a déterminé la valeur d'exposition moyenne pondérée admissible des contaminants de l'air à 5 mg/m^3 (CSST, 2007a).

L'effet insecticide de la roténone est produit par l'inhibition du complexe I de la chaîne de transfert d'électrons des mitochondries. Son rôle dans le développement de la maladie de Parkinson se situerait à ce niveau. D'ailleurs, la dysfonction des mitochondries se trouve parmi les événements cellulaires suggérés par les scientifiques dans le développement de la maladie de Parkinson (Hodaie *et al.*, 2007; McNaught et Olanow, 2006 et Uversky, 2004). Une déficience de la fonction du complexe I amenée par un inhibiteur, comme la roténone, provoque plusieurs effets dont l'intensité peut varier selon la gravité de la déficience. Parmi ces effets se trouvent la diminution de la synthèse d'ATP, la dépolarisation des mitochondries, le dérèglement du calcium et la génération excessive de formes réactives d'oxygène qui conduit à une augmentation du stress oxydatif (Uversky, 2004). Une des premières études ayant montré un effet neurotoxique de la roténone chez l'animal est celle de Betarbet *et al.* (2000) effectuée chez le rat. Bien qu'il y ait des mitochondries dans toutes les cellules du corps, la roténone semble induire spécifiquement la dégénération des cellules dopaminergiques du faisceau strio-nigral. La roténone aurait un effet inhibiteur sur

le complexe I des cellules du cerveau entier, mais les neurones du système dopaminergique strio-nigral seraient plus sensibles à cette inhibition. Les auteurs de cette étude soulignent que la concentration de roténone était assez grande pour inhiber partiellement le complexe I, mais pas pour affecter significativement la production d'ATP par la chaîne de transfert d'électrons. Il semble donc que c'est le stress oxydatif qui serait à l'origine de la dégénération cellulaire et non une diminution d'ATP. De plus, la dégénération neuronale des rats est associée à des troubles du mouvement, soit de l'hypokinésie et de la rigidité. Les auteurs ont aussi observé qu'une faible concentration de roténone sur une période de quelques semaines induirait des dommages oxydatifs aux protéines et à l'ADN. Ces dommages rendraient alors les cellules plus sensibles à un futur stress oxydatif. Ils soulignent aussi que la présence d'un stress oxydatif augmente l'agglomération d' α -synucléine. D'ailleurs, les neurones de la substance noire des rats traités avec la roténone présentaient une accumulation d'inclusions cytoplasmiques contenant de l'ubiquitine et de l' α -synucléine (Betarbet *et al.*, 2000).

Le paraquat est aussi soupçonné de jouer un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson. C'est un herbicide non sélectif de contact et il est synthétique. Son utilisation est répandue dans plus de 120 pays et sur plus de 100 cultures : des grandes cultures alimentaires, comme le maïs, le blé ou la pomme de terre, jusqu'au café, thé ou cacao, en passant par des cultures fruitières comme la pomme, l'orange ou la banane. Les cultures de coton ou de caoutchouc peuvent aussi être traitées avec le paraquat (Centre d'information sur le paraquat, 2007).

Il peut se retrouver sous différents synonymes, dont crisquat, dextrone, herbaxon, gramoxon ou totacol (U.S. EPA, 2007b). Selon le bilan des ventes de pesticides au Québec de 2002, le paraquat fait partie du groupe chimique des ammoniums quaternaires (Gorse, 2006). En 2002, les ventes d'ammoniums quaternaires représentaient 1 % des ventes totales (Gorse, 2006). En 1982, le paraquat était classé sous le groupe des ammoniums quaternaires et dérivés du phénol et ce groupe représentait 0,7 % de la quantité totale de matières actives vendues (Reiss *et al.*, 1984). Selon la section des informations sur les produits du site internet de l'ARLA, trois produits ayant comme matière active le paraquat

sont homologués au Canada et une demande d'homologation est en cours (ARLA, 2007).

Le paraquat se retrouve sous forme de sel de dichlorure de paraquat de couleur jaune à blanche (Centre d'information sur le paraquat, 2007). Sa structure moléculaire, semblable à celle du MPP⁺, est présentée à l'annexe 1. Son coefficient de partage octanol-eau est de 6×10^{-5} , il s'agit donc d'une molécule hydrophile (Center for Disease Control and Prevention, 2001). Le paraquat peut être absorbé par l'inhalation de particules aérosol, par voie cutanée et par ingestion (Center for Disease Control and Prevention, 2001). Un contact avec une grande quantité peut entraîner des rougeurs à la peau, et des rougeurs et de la douleur aux yeux. Lorsqu'il est inhalé en grande quantité, le paraquat peut provoquer de la toux, des maux de tête et de gorge, et des difficultés respiratoires. L'ingestion d'une grande quantité peut entraîner quant à elle des maux de gorge, des crampes abdominales, de la nausée, des diarrhées et des vomissements (Center for Disease Control and Prevention, 2001). La dose de référence pour l'exposition chronique par voie orale a été déterminée à partir d'un NOEL et est de $4,5 \times 10^{-3}$ mg/kg/jour, et aucune donnée n'était disponible pour l'exposition chronique par inhalation (U.S. EPA, 2007b). Pour ce qui est de la cancérogénicité, aucun document le concernant n'a été publié par le Centre international de recherche sur le cancer (Centre international de recherche sur le cancer, 2007). Quant à elle, la U.S. EPA (2007b) classe le paraquat dans les substances possiblement cancérigènes pour l'humain, car il induit la formation d'un carcinome malpighien dans la tête de rats de type Fisher 344, toutefois les données demeurent limitées. Le règlement sur la santé et de la sécurité du travail fixe la valeur d'exposition moyenne pondérée admissible des contaminants de l'air pour le dichlorure de paraquat à $0,1 \text{ mg/m}^3$ (CSST, 2007b). D'autre part, le règlement sur la qualité de l'eau potable fixe la concentration maximale de paraquat dans l'eau destinée à la consommation humaine à $10 \mu\text{g/l}$, qui doit être analysée une fois par année. Le contrôle des substances organiques n'est cependant pas obligatoire pour les réseaux de moins de 5 000 personnes (ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs (MDDEP), 2002).

Le paraquat entraîne le flétrissement des feuilles avec lesquelles il est en contact en interférant dans la photosynthèse. Il agit à l'intérieur des chloroplastes, les organites où se produit la photosynthèse dans les cellules végétales. En présence de lumière, l'ion paraquat

intercepte l'électron produit par le système photosynthétique I et l'utilise pour réduire l'oxygène moléculaire (O_2) en superoxyde (O_2^-). Ce superoxyde, un radical libre, réagit fortement avec les composantes des cellules, notamment sa membrane. Les cellules, se retrouvant avec une membrane très endommagée, meurent et les feuilles se dessèchent (Centre d'information sur le paraquat, 2007).

La neurotoxicité du paraquat a été montrée notamment dans une étude effectuée à l'aide de rats. L'injection de paraquat avait alors causé la mort des neurones de la substance noire compacte. Toutefois, aucune baisse du niveau de dopamine n'avait été observée. Les auteurs suggèrent donc qu'un mécanisme compensatoire pourrait contrebalancer la perte des neurones dopaminergiques (McCormack *et al.*, 2002).

Le rôle probable du paraquat dans le développement de la maladie de Parkinson se situerait à plusieurs niveaux. Il favoriserait la formation de radicaux libres et l'agglomération d' α -synucléine (Uversky, 2004; Brown *et al.*, 2006 et Li *et al.*, 2005). En effet, le cerveau de rats traités avec du paraquat intraveineux montre des signes d'activité de radicaux libres (Tawara *et al.*, 1996). De plus, l'injection de paraquat dans des souris augmente la production d' α -synucléine dans la substance noire et dans le cortex frontal, et entraîne son agglomération dans la substance noire compacte (Manning-Bog *et al.*, 2002). Il est aussi rapporté que le paraquat induit l'agglomération *in vitro* d' α -synucléine de façon dose-dépendante (Uversky, 2004). D'autre part, le paraquat, administré en injections sous-cutanées chez le rat, initie une excitotoxicité par le glutamate (Shimizu *et al.*, 2003).

D'autre part, afin d'avoir un effet sur les neurones dopaminergiques, les substances doivent passer la barrière hémato-encéphalique. Des résultats controversés ont été observés sur la capacité du paraquat à traverser cette barrière seul. En effet, étant donné que le paraquat est une molécule chargée et hydrophile, sa capacité à se rendre au cerveau est limitée (Li *et al.*, 2005). Néanmoins, des études proposent qu'un transporteur membranaire, possiblement celui des acides aminés neutres, lui permettrait de traverser la barrière (Brown *et al.*, 2006).

Le manèbe est un fongicide de contact synthétique. Il s'agit d'une molécule de manganèse-

éthylène-bis-dithiocarbamate. Le manèbe est aussi appelé notamment manex, manzate, rhodianebe, trimangol ou tubothane (U.S. EPA, 2007c). Dans le bilan des ventes de pesticides au Québec de 2002, le manèbe est classé dans le groupe chimique des biscarbamates qui représentait alors 10,6 % des ventes totales. Il s'agissait du deuxième groupe le plus vendu après les organophosphorés qui occupaient 16,5 % des ventes. En 1982, les carbamates, dont faisait partie le manèbe, représentaient 13,7 % de la quantité totale de matières actives vendues (Reiss *et al.*, 1984). Ce groupe était déjà le deuxième le plus vendu, après les triazines et triazoles avec 24,7 % des ventes.

Le manèbe se présente sous forme solide en poudre ou cristaux jaunes et est très peu hydrosoluble (Center for Disease Control and Prevention, 2003). Sa structure moléculaire est présentée à l'annexe 1. L'absorption du manèbe peut se faire par l'inhalation des particules aérosol et par ingestion (Center for Disease Control and Prevention, 2003) ainsi que par la peau (CSST, 2007c). Lorsqu'une grande quantité est en contact avec la peau, des rougeurs peuvent apparaître. Il peut aussi entraîner des rougeurs et de la douleur s'il en contact avec les yeux. Aussi, l'inhalation d'une grande quantité peut causer de la toux et des difficultés respiratoires (Center for Disease Control and Prevention, 2003). De plus, l'ingestion aiguë peut entraîner des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une atteinte du système nerveux central (maux de tête, fatigue, troubles de comportement, perte de conscience et convulsions) et une insuffisance rénale aiguë (CSST, 2007c). La U.S. EPA a fixé la dose de référence pour l'exposition chronique par voie orale à 5×10^{-3} mg/kg/jour déterminée à partir d'un NOEL. Toutefois, les données pour l'exposition chronique par inhalation ne sont pas disponibles et le manèbe n'a pas subi une évaluation complète pour la cancérogénicité pour l'humain (U.S. EPA, 2007c). Quant au classement selon le Centre international de recherche sur le cancer, le manèbe est dans le groupe 3, soit non classifiable pour la cancérogénicité humaine (Centre international de recherche sur le cancer, 2007). Selon la section des informations sur les produits du site internet de l'ARLA, sept produits dont la matière active est le manèbe sont homologués au Canada et aucune demande d'homologation n'est en cours (ARLA, 2007).

Les évidences pour la neurotoxicité du manèbe sont plus limitées et incertaines que pour la roténone et le paraquat. D'ailleurs, les scientifiques ne conseillent pas l'utilisation du

manèbe pour la production de modèles animaux pour l'étude de la maladie (Li *et al.*, 2005). Néanmoins, certaines études ont observé une dégénération des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte entraînée par le manèbe (Brown *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2005 et Uversky, 2004). La responsabilité de l'effet n'est pas encore attribuée à une ou l'autre des composantes de la molécule de manèbe, c'est-à-dire l'atome de manganèse ou l'éthylène-bis-dithiocarbamate (Uversky, 2004).

D'autre part, le manèbe semble potentialiser l'effet du paraquat. Certaines études rapportent un effet plus grand lorsque les deux substances sont administrées ensemble. Les effets observés chez la souris sont la dégénération des neurones de la substance noire compacte et du striatum, et une diminution de l'activité locomotrice (Brown *et al.*, 2006).

1.4 Syndromes parkinsoniens

La présence d'un syndrome parkinsonien doit être suspectée notamment si les symptômes sont symétriques, s'il y a absence de tremblement de repos et si le traitement à la lévodopa est inefficace. D'ailleurs, la majorité des patients répond à une dose de 400 à 600 mg par jour de lévodopa. Toutefois, selon les recommandations américaines, si une dose de 1 000 à 1 500 mg par jour est inefficace, il est fortement suggéré de réviser le diagnostic. Malgré tout, ceci n'est pas systématiquement vrai puisque 30 % des personnes atteintes de la maladie de Parkinson ne répondraient pas à la lévodopa et 20 à 30 % des personnes atteintes d'un syndrome parkinsonien répondrait initialement à ce traitement (Suchowersky *et al.*, 2006). La progression rapide des symptômes ou la présence de caractéristiques propres à certains syndromes sont aussi des indices (Blumenfeld, 2002). Les syndromes parkinsoniens peuvent être provoqués par la prise de neuroleptiques, de métoclopramide, de réserpine, d' α -méthyl-dopa ou d'inhibiteurs calciques (Panisset et Fortin, 2001). Le syndrome de Shy-Drager, celui de Steele-Richardson-Olszewski, la démence avec corps de Lewy, l'atrophie olivopontocerebelleuse et la maladie de Machado-Joseph sont quelques exemples de syndromes parkinsoniens (Blumenfeld, 2002). Il est alors très important de différencier ces syndromes de la maladie de Parkinson afin de réduire les biais de classement.

2 LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'HYPOTHÈSE D'UNE ÉTIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON

Plusieurs études épidémiologiques se sont penchées sur les facteurs de risque environnementaux de la maladie de Parkinson. Afin de vérifier les possibilités d'étudier ces facteurs au Québec, il est primordial de prendre connaissance de ce qui a été fait jusqu'à maintenant, que ce soit dans la province ou ailleurs dans le monde.

Dans le cadre du présent travail, les études effectuées au Québec ont été consultées. Également, une attention particulière a été portée aux articles de synthèse (*reviews*) afin d'identifier les études additionnelles qui méritent d'être abordées plus en détail. Deux études cas-témoins considérées particulièrement fiables par un article de synthèse ont été choisies. S'ajoutent aussi les études dont la date de publication est postérieure aux articles de synthèse consultés.

Toutes ces études sont présentées selon leur devis, soit écologique, cas-témoins ou de cohorte. Une méta-analyse et les articles de synthèse sont ensuite présentés. Finalement, l'interprétation des connaissances selon les critères de causalité résume les faits saillants du chapitre.

Un aspect important à préciser pour la compréhension de certaines études est l'estimation de l'exposition, souvent professionnelle, à l'aide de matrices. Cette méthode permet de réduire le biais de rappel, puisqu'elle est objective. Un niveau d'exposition aux pesticides ou à d'autres substances potentiellement neurotoxiques est attribué pour chaque emploi habituellement par un hygiéniste professionnel. Selon ce niveau et l'historique de travail des sujets, l'exposition cumulative est calculée. Toutefois, cette méthode n'est pas uniforme, chaque groupe de chercheurs produit sa propre matrice.

2.1 Étude écologique

Les études écologiques sont utilisées afin de générer des hypothèses sur des facteurs de risque. Les taux d'une maladie sont examinés afin de déceler des variations géographiques

ou temporelles. Ces variations peuvent alors être mises en relation avec l'exposition à certains facteurs de risque à l'échelle de la population. Une seule étude écologique sur le sujet a été répertoriée. Celle-ci a été réalisée au Québec dans les années 80.

L'hypothèse de Barbeau et son équipe était qu'une variation dans la prévalence de la maladie chez une population génétiquement homogène et dont l'accès aux soins de santé et la distribution de l'âge sont uniformes, peut mener à l'identification de déterminants environnementaux (Barbeau *et al.*, 1987). La population québécoise des années 80 possédait ces caractéristiques et a donc été ciblée pour tester cette hypothèse.

Les données sur la prévalence de la maladie ont été récoltées et contre-vérifiées de trois et deux façons respectivement. Premièrement, toutes les personnes vivantes en date du 1^{er} juin 1983 et ayant visité un médecin au moins deux fois entre 1981 et 1984 pour la maladie de Parkinson ont été répertoriées. La Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) a identifié 5 270 personnes par leur numéro d'identification et leur code postal. Deuxièmement, les ventes totales de lévodopa pour l'année 1984 par localité, ont été utilisées afin d'estimer le nombre de personnes traitées dans chacune d'elles. Ces informations ont été obtenues par Merck Sharp & Dohme Canada et Hoffman-La Roche Canada. Troisièmement, toutes personnes décédées dont la maladie de Parkinson était mentionnée sur le certificat de décès en tant que cause immédiate, secondaire, reliée ou sous-jacente, ont été inventoriées ainsi que leur dernier lieu de résidence. Toutes les données, provenant de ces trois méthodes, ont été localisées sur une carte de la province. Pour ce qui est des contre-vérifications, l'analyse de la distribution géographique d'un échantillon de 1 303 patients dont le diagnostic était confirmé par un neurologue a permis d'écarter la présence d'un biais régional dans le recrutement des cas. De plus, pour une des zones rurales où la prévalence de la maladie était élevée, les 77 médecins pratiquant dans cette zone ont été interrogés afin de valider les diagnostics.

Les données sur la prévalence ont été assemblées par régions hydrographiques. Il s'agissait, pour les auteurs, de l'approche qui reflétait le mieux les facteurs environnementaux potentiels. Pour l'étude, la province a été divisée en neuf grands bassins hydrographiques. Les données environnementales ont été obtenues sur l'agriculture et les

ventes de pesticides par le Ministère de l'Environnement du Québec, Statistique Canada et le Ministère de l'Agriculture du Québec, notamment dans le document *Les pesticides au Québec en 1982* de Reiss *et al.* paru en 1984.

Les résultats de l'étude montrent que la prévalence de la maladie de Parkinson au Québec n'est pas distribuée également entre les différentes régions hydrographiques. Il est à noter que les résultats obtenus à partir des trois méthodes d'évaluation concordent. Une prévalence en moyenne 80 % plus élevée est observée pour une région hydrographique du sud de la province. Cette région est reconnue pour son caractère presque exclusivement agricole. Elle compte 15 rivières principales dont Nicolet, Saint-François, Yamaska, Chateauguay et Aux Saumons (Reiss *et al.*, 1984). En effet, 70 à 80 % de la production commerciale de la plupart des légumes s'y trouvait (Barbeau *et al.*, 1987). En 1982, c'est aussi dans cette région où la vente de pesticides était la plus importante, soit 68 % des matières actives vendues au Québec (Reiss *et al.*, 1984). De plus, en considérant toutes les régions rurales, une corrélation significative est observée entre la prévalence de la maladie et les ventes de pesticides (Barbeau *et al.*, 1987). Toutefois, ils soulignent que ces observations ne doivent pas être interprétées comme une preuve de relation de causalité puisque plusieurs autres facteurs associés à l'agriculture sont à considérer. En conclusion, cette étude propose l'hypothèse voulant que les pesticides soient un facteur de risque environnemental pour la maladie de Parkinson.

2.2 Études cas-témoins

Les études cas-témoins sont utilisées afin de vérifier des hypothèses. Elles comparent la fréquence d'exposition à l'échelle individuelle d'un groupe de cas à celle d'un groupe de témoins. L'estimation de l'exposition se fait généralement de façon rétrospective.

Les études cas-témoins présentées dans ce travail, en ordre chronologique de publication, sont celles réalisées au Québec, celles considérées comme les plus fiables par l'article de synthèse de Brown *et al.* (2006) et celles publiées ultérieurement des articles de synthèse consultés. Le tableau 2.1 présente les principales caractéristiques de ces études.

Tableau 2.1. Principales caractéristiques des études cas-témoins

Référence (pays)	Milieu	Nombre et définition des cas	Nombre et définition des témoins	Mesures d'exposition	Facteurs d'ajustement	Principaux résultats
Zayed <i>et al.</i> , 1990a (Québec, Canada)	Valleyfield	42 cas recrutés dans les cliniques locales ou à l'aide d'annonces dans les hebdomadaires locaux, diagnostic confirmé par un neurologue	84 témoins sélectionnés au hasard, résidents des mêmes municipalités, appariés en âge (l'âge des premiers symptômes des cas a été utilisé) et en sexe	Résidence à la campagne ou près de mines ou d'industries, utilisation de pesticides, travail à la ferme ou dans l'industrie, manipulation de Mn, Fe ou Al et consommation d'eau de puits, estimés par l'historique de résidence, de travail et de contact avec les produits chimiques agricoles, collectés par interview du patient, avec l'aide d'un proche parent si nécessaire	Âge et sexe	Association significative négative avec résider à la campagne (RC = 0,31, IC 95 % 0,11-0,91) et près de mines et d'industries (RC = 0,15, IC 95 % 0,04-0,55) Association significative positive avec une exposition de plus de 30 ans aux trois métaux Mn-Fe-Al (RC = 13,64, IC 95 % 1,52-76,28)
Semchuk <i>et al.</i> , 1992 (Alberta, Canada)	Calgary	130 cas résidents de Calgary de 68 ans en moyenne, diagnostic confirmé par un neurologue, sans démence	260 témoins résidents de Calgary (2 témoins pour chaque cas, comparables en âge et en sexe)	Exposition au travail agricole ou aux pesticides estimée par l'historique de travail collecté par une interview	Âge, sexe, statut civil, niveau d'éducation, revenus familiaux et ethnie	Analyse non ajustée : RC significatif pour le travail en agriculture (1,94, IC 95 % 1,12-3,34) et pour l'utilisation des pesticides (2,25, IC 95 % 1,27-3,99) Analyse ajustée : risque significatif seulement pour les

						herbicides Corrélation significative avec le travail en agriculture
Seidler <i>et al.</i> , 1996 (Allemagne)	Allemagne Rural et urbain	380 cas recrutés dans des cliniques en Allemagne, de 56 ans en moyenne, diagnostic confirmé par un neurologue, sans démence	379 voisins et 376 résidents de la même région (1 voisin et 1 de la même région pour chaque cas, comparables en âge et en sexe)	Exposition aux pesticides et aux autres substances potentiellement neurotoxiques estimée avec une évaluation de la fréquence collectée par interview et à l'aide d'une matrice analysant l'historique de travail	Niveau d'éducation et tabagisme	Tendance d'association positive avec la fréquence de l'utilisation des pesticides, mais RCs significatifs seulement avec l'utilisation des témoins régionaux (RCs de 1,7 à 3,0 selon le type de pesticides)
Baldi <i>et al.</i> , 2003a (France)	Sud de la France Agricole avec une forte présence de vignobles	84 cas recrutés dans des hôpitaux, âgés de 70 ans ou plus, présentant les critères diagnostiques du « <i>United Kingdom Parkinson' Disease Society Brain Bank</i> », sans démence	525 témoins sélectionnés au hasard parmi les membres de la cohorte de PAQUID (3 témoins pour chaque cas, comparables en âge et en sexe)	Exposition occupationnelle aux pesticides estimée à l'aide d'une matrice analysant l'historique de travail collecté par interview Exposition environnementale déterminée par le lieu de résidence actuel, soit en milieu rural, soit dans une région où il y a des vignobles	Âge, sexe, niveau d'éducation et tabagisme	RC significatif pour l'exposition professionnelle aux pesticides (RC = 2,2, IC 95 % 1,1-4,3) Aucune association pour le lieu de résidence
Gorell <i>et al.</i> , 2004 (États-Unis)	Trois comtés de Detroit	144 cas ayant eu un traitement au « <i>Henry Ford Health System</i> »,	464 témoins sélectionnés parmi les personnes ayant reçues des soins au	Exposition professionnelle aux métaux (manganèse, cuivre, fer, zinc,	Âge, sexe, ethnique et tabagisme	RCs élevés et significatifs pour les expositions professionnelles :

		âgés de 50 ans ou plus, vivant, pouvant communiquer, diagnostic confirmé par un neurologue, sans démence	« Henry Ford Health System », vivant, sans démence, pouvant communiquer, comparables en âge et en sexe	mercure et plomb) estimée par l'historique de travail collecté par interview Exposition aux pesticides (insecticides, herbicides et fongicides) collectée par interview		Plus de 20 ans au manganèse : 10,63, IC 95 % 1,07-105,99) Plus de 20 ans aux plomb et cuivre : 5,25, IC 95 % 1,60-17,25 Herbicides : 4,10, IC 95 % 1,37-12,23 Plus de 20 ans aux fer et cuivre : 3,69, IC 95 % 1,40-9,71 Insecticides : 3,55, IC 95 % 1,75-7,18 Agriculture : 2,79, IC 95 % 1,03-7,54
Nuti <i>et al.</i> , 2004 (Italie)	Toscane	190 cas, de 64 ans en moyenne, présentant les critères diagnostiques du « <i>United Kingdom Parkinson' Disease Society Brain Bank</i> »	190 témoins sélectionnés au hasard dans la population de la même région, comparables en âge et en sexe	Exposition au milieu rural et aux pesticides, et consommation d'eau de puits collectée par interview	Aucun	Aucune association
Firestone <i>et al.</i> , 2005 (États-Unis)	État de Washington Population majoritairement urbaine	250 cas, de 70 ans en moyenne, diagnostic confirmé par l'analyse du dossier médical par un neurologue	388 témoins sélectionnés au hasard dans le « Group Health Cooperative », comparables en âge, en sexe, de la même clinique et année d'inscription	Expositions professionnelle (par l'historique de travail) et résidentielle aux pesticides, et consommation d'eau de puits collectées par interview	Âge, sexe et tabagisme	RC significatif pour la consommation d'eau de puits durant toute la vie (RC = 1,81, IC 95 % 1,02-3,21) Aucune association significative pour les

			dans le groupe			expositions professionnelle et résidentielle aux pesticides
Wright et Keller-Byrne, 2005 (États-Unis)	Missouri et Illinois, dans la région métropolitaine de St-Louis	102 cas recrutés dans un groupe de support ou d'exercices pour les gens atteints de la maladie de Parkinson, de 71 ans en moyenne, présence d'au moins deux symptômes typiques de la maladie	133 témoins sélectionnés dans la communauté (centres communautaires, bureaux de bénévoles, centres d'aide mutuelle), comparables pour l'ethnie et l'âge	Résidence en milieu rural ou sur une ferme, travail sur une ferme ou un verger, expositions professionnelle ou résidentielle aux pesticides, et consommation d'eau de puits (et durée) collectées par questionnaire	Âge, sexe, tabagisme, consommation d'alcool, état matrimonial, revenu et taille du ménage, éducation, traumatisme crânien, antécédent familial de la maladie ou de tremblement essentiel, résider en milieu rural ou travailler en agriculture et utilisation résidentielle ou professionnelle de pesticides	RC significatif pour la consommation d'eau de puits durant 30 ans et plus (RC = 8,7, IC 95 % 1,5-52,0)
Frigerio <i>et al.</i> , 2006 (États-Unis)	Comté d'Olmsted	149 cas recrutés dans les dossiers médicaux du « <i>Rochester Epidemiology Project</i> » qui couvre tous les cas du comté entre 1976 et 1995, sans documentation d'insensibilité à la	129 témoins résidents du comté, comparables en âge et en sexe	Exposition aux pesticides ou à d'autres produits chimiques estimée avec l'historique de travail et les informations collectées par interview	Âge et sexe	RC significatif pour l'exposition aux pesticides chez les hommes, liée ou non à l'agriculture (RC = 2,4, IC 95 % 1,1-5,4)

		lévodopa et sans démence				
Dick <i>et al.</i> , 2007 (Europe)	Écosse, Suède, Italie, Roumanie et Malte	767 cas recrutés dans des cliniques ou par leur dossier médical, de 64 ans en moyenne, correspondant aux critères diagnostiques du « <i>United Kingdom Parkinson' Disease Society Brain Bank</i> », sans démence	1989 témoins recrutés dans la communauté, dans des cliniques ou dans des hôpitaux, comparables en âge et en sexe	Expositions professionnelle (estimée selon l'historique de travail à l'aide d'une matrice) et résidentielle aux pesticides et à d'autres substances collectées par interview	Âge, sexe, pays, tabagisme, incident de perte de conscience et histoire familiale	RC significatif pour un haut niveau d'exposition aux pesticides (RC = 1,39, IC 95 % 1,02-1,89) et pour un faible niveau d'exposition (RC = 1,09, IC 95 % 0,77-1,55)
Kamel <i>et al.</i> , 2007 (États-Unis)	Iowa et Caroline du Nord Groupe agricole	À l'inscription, 83 cas (prévalents) Au suivi, 78 cas (incidents) Identifiés par la question, « Est-ce qu'un médecin vous a déjà dit que vous aviez la maladie de Parkinson ? » parmi des épandeurs licenciés de pesticides et leur conjoint	À l'inscription, 79 557 témoins Au suivi, 55 931 témoins Personnes non atteintes parmi le même groupe d'épandeurs licenciés de pesticides et leur conjoint	Exposition aux pesticides par questionnaire pour la fréquence, la durée et la nature de l'utilisation (préparation du mélange ou application) des pesticides, la nature des pesticides utilisés et des équipements de protection	Âge, type de participants (épandeurs ou conjoints) et état de résidence	RC calculé pour le quartile dont le total de jours d'utilisation était le plus élevé comparé à celui où il était le plus bas (2,3, IC 95 % 1,2-4,5) RC pour l'application de pesticides par soi-même plus de la moitié du temps (1,9, IC 95 % 0,7-4,7) Associations avec certains pesticides donnent un RC de plus de 1,4

En 1990, au Québec, Zayed *et al.* ont vérifié les hypothèses portant sur les facteurs de risque environnementaux de la maladie de Parkinson en menant une enquête sur le plan régional (Zayed *et al.*, 1990a). La région de Valleyfield a été choisie car elle compte une population stable, une économie régionale à caractère mixte basée sur la culture maraîchère et les industries métallurgiques, et un bassin potentiellement important de parkinsoniens observé dans l'étude de Barbeau *et al.* en 1987. En plus des paramètres d'estimation de l'exposition aux facteurs de risque, l'interview a aussi porté sur le tabagisme, la consommation de thé ou café, les chocs émotifs ou physiques, les maladies ou les interventions chirurgicales, le diagnostic différentiel de la maladie et les facteurs héréditaires ou familiaux. Pour les analyses, toutes les expositions ayant duré au moins un an et antérieures aux premiers symptômes ont été considérées. Les risques liés à la durée d'exposition ont aussi été analysés. Les résultats montrent une association significative négative avec le fait de résider à la campagne (ratio de cote (RC) = 0,31 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 0,11-0,91) et près de mines et d'industries (RC = 0,15, IC 95 % 0,04-0,55). Toutefois, dépendamment du panache de dispersion des rejets atmosphériques, l'exposition à ceux-ci n'est pas nécessairement inversement proportionnelle à la distance qui sépare la résidence de l'industrie. Malgré tout, la durée de résidence près de mines et d'industries quant à elle est significativement associée au risque. D'autre part, une association positive a été révélée pour la manipulation des trois métaux, soit le manganèse (Mn), le fer (Fe) et l'aluminium (Al) (RC = 2,28, IC 95 % 0,85-2,77). Celle-ci devient significative pour une exposition de plus de 30 ans (RC = 13,64, IC 95 % 1,52-76,28). Toutefois, le petit nombre de cas et de témoins, respectivement de 6 et 1, peut avoir provoqué une variation importante. Tout comme la durée de résidence près de mines et d'industries, la durée de manipulation des trois métaux est significativement associée au risque. Parmi les autres facteurs dont l'association est positive, mais non significative, il y a l'utilisation de pesticides (RC = 1,23), le travail en industrie (RC = 2,00) et la consommation d'eau de puits (RC = 1,40). En conclusion, malgré le manque de signification statistique de certains résultats, dû possiblement à la petite taille de l'échantillon, les auteurs mentionnent que les résultats appuient un lien entre des facteurs environnementaux et la maladie de Parkinson.

Publié la même année, le deuxième volet de la précédente étude a testé l'exposition

environnementale aux trois métaux (Mn, Fe et Al) chez les mêmes sujets (Zayed *et al.*, 1990b). Ces métaux ont été choisis pour leur présence potentielle dans l'environnement due à l'activité industrielle de la région. Le niveau de ces métaux présent dans l'environnement de plusieurs municipalités a été déterminé à l'aide de leur concentration dans les épinettes rouges. L'exposition a donc été déterminée en combinant ces résultats avec l'historique de résidence, de la naissance aux premiers symptômes. Contrairement à l'exposition professionnelle aux trois métaux, l'exposition environnementale ne constitue pas, selon ces résultats, un facteur de risque pour la maladie de Parkinson.

En 1992, l'équipe de Semchuk a tenté de déterminer si travailler en agriculture et l'exposition professionnelle aux pesticides augmentent le risque de développer la maladie de Parkinson (Semchuk *et al.*, 1992). Selon l'historique de travail, l'exposition à un travail agricole, soit aux champs, dans une serre commerciale ou dans l'industrie du bois, et l'exposition professionnelle aux pesticides, soit herbicide, insecticide ou fongicide, ont été déterminées. L'analyse non ajustée, ou univariable, donne un RC significatif pour le travail en agriculture (1,94, IC 95 % 1,12-3,34) et pour l'utilisation des pesticides (2,25, IC 95 % 1,27-3,99). D'ailleurs, l'utilisation professionnelle d'herbicides augmente de trois fois le risque, tandis que celle aux insecticides l'augmente de deux fois. Quant à elle, l'analyse multivariable ajustée avec les facteurs potentiellement confondants et les autres variables d'exposition révèle que seule l'exposition professionnelle aux herbicides demeure significative avec des RC allant de 2,48 à 3,72 dépendamment du facteur d'ajustement utilisé. Ceci montre que les risques augmentés pour le travail en agriculture, les insecticides et les fongicides, dans l'analyse univariable, étaient possiblement dus à l'effet de l'exposition aux herbicides. De plus, l'analyse par tranches d'âge montre la présence de certaines associations significatives, soit le travail en agriculture durant l'âge de 26 à 35 ans (RC = 2,19, IC 95 % 1,08-4,45), de 36 à 45 ans (RC = 2,93, IC 95 % 1,20-7,15) et de 46 à 55 ans (RC = 3,50, IC 95 % 1,03-11,96); l'exposition professionnelle aux pesticides de 26 à 35 ans (RC = 2,27, IC 95 % 1,08-4,76); l'exposition professionnelle aux herbicides de 26 à 35 ans (RC = 4,82, IC 95 % 1,51-15,35), 36 à 45 ans (RC = 3,84, IC 95 % 1,16-12,70) et, 46 à 55 ans (RC = 4,88, IC 95 % 1,28-18,60); et l'exposition professionnelle aux insecticides de 46 à 55 ans (RC = 3,50, IC 95 % 1,03-11,96). Également, la durée de l'exposition aux facteurs de risque potentiels a aussi été soumise à l'analyse. Tandis que

l'association avec le travail en agriculture de 16 à 25 ans n'est pas significative, celle de 16 à 35 ans, donc durant 20 années consécutives (RC = 2,45, IC 95 % 1,09-5,54), et celle de 16 à 45 ans, donc durant 30 années consécutives (RC = 3,48, IC 95 % 1,17-10,34), augmentent significativement le risque. Toutefois, cet effet cumulatif n'a pas pu être démontré pour l'exposition aux pesticides. Il est à noter que cette étude est mentionnée dans l'article de synthèse de Brown *et al.* (2006) comme étant l'une des deux études cas-témoins les plus fiables à cause du nombre de sujets et de l'évaluation détaillée de l'exposition. Cette étude supporte donc l'hypothèse que le travail en agriculture et l'exposition professionnelle aux pesticides, particulièrement aux herbicides, sont des facteurs de risque de la maladie de Parkinson (Semchuk *et al.*, 1992).

Dans un article publié en 1996, Seidler et son équipe ont voulu examiner l'existence de facteurs de risque ruraux, liés à l'exposition à des produits toxiques, à une anesthésie générale ou à un traumatisme crânien. Des interviews sur les différentes expositions environnementales, l'historique résidentiel complet (comprenant les informations au sujet de la source d'eau, de fermes à proximité, de la présence de jardins ou de matériaux de bois, et de l'utilisation de pesticides et sa fréquence), le contact avec des animaux, l'historique de travail, l'exposition à différentes substances potentiellement neurotoxiques (métaux lourds, produits de conservation du bois et solvants), une anesthésie générale et le tabagisme ont été effectués. Une tendance d'association positive avec la fréquence de l'utilisation des pesticides (insecticides et herbicides) a été observée. Toutefois, les RC étaient significatifs seulement avec l'utilisation des témoins régionaux (RC de 1,7 à 3,0 selon le type de pesticides et la durée d'exposition). De plus, le risque pour l'exposition aux herbicides durant 1 à 40 années est de 1,7 (IC 95 % 1,0-2,6), il augmente pour 41 à 80 années (RC = 3,0, IC 95 % 1,5-6,0), et il descend pour plus de 80 années d'exposition (RC = 2,4, IC 95 % 1,0-6,0). Cette corrélation significative se répète aussi pour les insecticides. De tous les types de pesticides rapportés par les sujets, les personnes atteintes ont plus souvent été exposées aux organochlorés et aux phosphates alkylés. Aussi, une association significative avec l'exposition aux produits pour la conservation du bois (RC de 1,8 à 2,3 selon le type de témoins et la circonstance d'utilisation, soit au travail ou dans les temps libres) a été montrée. De plus, une exposition professionnelle aux métaux, comme le plomb (RC de 1,9, IC 95 % 1,1 à 3,1), le mercure (RC de 2,0, IC 95 %

0,9 à 4,2) et le zinc (RC de 1,5, IC 95 % 0,9 à 2,4) a été associée à un risque avec l'utilisation des témoins régionaux. Celui-ci n'est toutefois significatif que pour le plomb. En outre, aucune association significative avec les autres facteurs ruraux et les autres métaux n'a été trouvée, mais aucun sujet n'avait mentionné avoir été exposé au manganèse. Les personnes atteintes de la maladie étaient plus souvent exposées, durant leur temps libre ou leur travail, à des gaz et des vapeurs, des solvants, des peintures, des colles et des vernis ou du monoxyde de carbone. Toutefois, ces derniers résultats n'ont pas pu être confirmés par l'évaluation de l'exposition professionnelle selon la matrice. De plus, la fréquence d'anesthésie générale ou de traumatisme crânien était plus élevée chez les malades. Parmi les forces de l'étude, les auteurs mentionnent le nombre élevé de sujets et la réduction du biais de rappel potentiel puisque, pour beaucoup de patients, la maladie avait commencé peu de temps avant l'interview. Afin de minimiser le biais de sélection, présent dans les études cas-témoins, plusieurs cliniques d'Allemagne, de différentes régions, ont été choisies pour le recrutement des patients. Le choix des témoins a aussi pu être sujet à un biais de sélection, car il y avait un taux d'emploi moins élevé pour les témoins que dans la population du même âge. Tout comme pour Semchuk *et al.* (1992), la présente étude est considérée par Brown *et al.* (2006) comme une des deux études les plus fiables à cause du nombre de sujets et de l'évaluation de l'exposition. En conclusion, cet article soutient l'hypothèse que des facteurs environnementaux peuvent augmenter le risque de développer la maladie de Parkinson.

Plus récemment, Baldi et son équipe (2003a) ont examiné l'effet de l'exposition aux pesticides sur le risque de la maladie. Les cas ont été recrutés dans des hôpitaux de la région de Gironde ou de Dordogne, dans le sud de la France, et les témoins l'ont été au hasard dans la cohorte de PAQUID, qui a été utilisée pour l'étude prospective publiée par le même auteur (Baldi *et al.*, 2003b). Les expositions professionnelle et environnementale aux pesticides ont été examinées. Un RC significatif pour l'exposition professionnelle aux pesticides (RC = 2,2, IC 95 % 1,1-4,3) a été trouvé, tandis qu'aucune association avec le lieu de résidence n'a été révélée. Toutefois, cette absence d'association est peut-être entraînée par un manque de précision puisque l'historique des lieux résidence n'a pas été pris en compte. D'autre part, la relation dose-réponse demeure incomplète étant donné qu'une association significative a été trouvée pour le 3^e quartile le plus exposé durant le

travail (RC = 6,6, IC 95 % 1,8-25,0), mais pas pour le 4^e (RC = 0,7, IC 95 % 0,1-3,7). L'absence d'association pour le 4^e quartile est possiblement due au petit nombre de sujets dans chaque quartile. Un biais est cependant soulevé par les auteurs. Puisque les cas ont été recrutés dans les hôpitaux, il se peut que les cas moins graves ou les personnes n'ayant pas accès facilement aux soins médicaux aient été exclus de l'étude. Toutefois, ce biais de sélection n'est pas applicable au groupe de témoins puisque ceux-ci sont issus d'une cohorte basée sur la population. Pour ce qui est des forces, le fait que les sujets soient âgés de 70 ans et plus et soient retraités, témoigne d'une exposition cumulée plus importante et du respect du temps. Aussi, la collecte d'information pour l'historique de travail a été faite de la même façon pour les cas et les témoins et a été faite pour tous les emplois, indépendamment du lien possible avec les pesticides. En conclusion, ces résultats appuient l'hypothèse d'un facteur de risque relié à l'exposition professionnelle aux pesticides pour la maladie de Parkinson.

L'objectif de Gorell et son équipe était d'analyser la contribution de différents facteurs de risque pour la maladie de Parkinson (Gorell *et al.*, 2004). L'historique de travail a été fait pour tous les emplois gardés plus de six mois, après l'âge de 18 ans. Les tâches, les outils, les matériaux, les machines et l'équipement de protection reliés aux emplois ont été pris en compte. Les questions pour l'évaluation de l'exposition aux pesticides touchaient chaque type de pesticides (insecticides, herbicides et fongicides) et la raison de l'exposition (au travail, sur la ferme ou en jardinant). Une exposition cumulative pour toute la vie a été estimée pour chaque type de pesticides. L'analyse a été faite pour toutes les variables, individuelles, et combinées. Dix variables, ou combinaison de celles-ci, ont été retenues. Les RC ont été calculés ainsi que le risque attribuable dans la population. Parmi les résultats les plus significatifs, les RC suggèrent que l'exposition professionnelle durant plus de 20 ans au manganèse (RC = 10,63, IC 95 % 1,07-105,99), aux plomb et cuivre combinés (RC = 5,25, IC 95 % 1,60-17,25), et aux fer et cuivre combinés (RC = 3,69, IC 95 % 1,40-9,71), et l'exposition professionnelle aux herbicides (RC = 4,10, IC 95 % 1,37-12,23) et insecticides (RC = 3,55, IC 95 % 1,75-7,18), et le travail en agriculture (RC = 2,79, IC 95 % 1,03-7,54) augmentent significativement le risque de développer la maladie de Parkinson. Les expositions durant plus de 20 ans au cuivre (RC = 2,49, IC 95 % 1,06-5,89) et aux plomb et fer combinés (RC = 2,84, IC 95 % 1,07-7,51) augmentent aussi

significativement le risque. Il est à noter que l'exposition professionnelle au cuivre et au manganèse, séparément, durant 20 ans et moins n'est pas associée à un risque significativement plus élevé. D'autre part, les expositions professionnelles aux plomb et cuivre combinés durant plus de 20 ans (3,9 %), et aux insecticides (8,1 %) contribuent à augmenter la proportion de la maladie dans la population. Ces résultats appuient donc l'hypothèse d'un rôle étiologique pour les herbicides, les insecticides, pour certains métaux et pour le travail en agriculture.

Le but de Nuti et son équipe était d'identifier des facteurs de risque liés à la maladie de Parkinson (Nuti *et al.*, 2004). La sélection des cas potentiels s'est faite par un congé d'hôpital, une procédure administrative de support pour une invalidité médicale, une médication antiparkinsonienne ou par un neurologue, et ceux-ci ont ensuite été évalués pour confirmer le diagnostic. L'interrogation pour l'exposition portait sur le nombre d'années où le sujet a consommé de l'eau de puits, celles passées en milieu rural et urbain, et l'exposition aux herbicides et aux pesticides. Pour toutes les expositions, de toutes les durées, aucune association positive significative n'a été trouvée. Les auteurs mentionnent que cette divergence avec plusieurs autres études cas-témoins peut être causée par divers facteurs comme des différences dans la population étudiée, par ses méthodes de production agricole ou ses caractéristiques génétiques. La conception de l'étude a pu aussi faire varier les résultats, notamment au niveau du choix des cas et des témoins.

Examiner l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de développer la maladie de Parkinson était le but de Firestone *et al.* (2005). Les cas ont été recrutés au « Group Health Cooperative » de l'état de Washington ou à l'Université de Washington. Une exposition professionnelle aux pesticides a été considérée lorsque le sujet a travaillé personnellement sur une machine qui en pulvérise, en a appliqués manuellement en poudre ou en aérosol, ou a travaillé dans une zone où des pesticides venaient d'être épandus. L'exposition résidentielle était considérée lorsque les sujets ont utilisé personnellement ces produits à l'intérieur ou autour de la maison. La fréquence et la durée de ces expositions ont été décrites. Le type de pesticides a été identifié à l'aide d'une liste de noms commerciaux ou d'agents chimiques. L'analyse de l'exposition professionnelle a été limitée aux hommes puisque seulement quelques femmes ont rapporté un travail à l'extérieur de la

maison. Aucune association significative pour les expositions professionnelle et résidentielle aux pesticides n'a été relevée, mais les RC montrent un gradient parallèle avec le niveau d'exposition professionnelle défini par le type d'emploi. Aussi, le risque tend à augmenter après avoir vécu sur une ferme pendant l'enfance durant 5 ans ou plus. Une association significative pour la consommation d'eau de puits durant toute la vie (RC = 1,81, IC 95 % 1,02-3,21) a été trouvée. Ces résultats n'appuient que faiblement l'hypothèse de l'association entre les pesticides et la maladie de Parkinson. Ceci peut être dû au fait que la population étudiée est majoritairement urbaine et peu agricole, ce qui peut avoir pour effet de diluer l'exposition et masquer une association. Les auteurs mentionnent aussi quelques sources d'incertitude. Un biais d'information a pu être causé par la perception des pesticides comme étant un danger volontaire. Étant donné le petit nombre de chaque groupe de durée d'exposition, une erreur de classification a pu faire varier considérablement les résultats. De plus, les traitements commerciaux n'ont pas été répertoriés, ce qui a pu minimiser le risque relié à l'exposition résidentielle.

Wright et Keller-Byrne ont voulu vérifier l'impact de travailler en agriculture, utiliser des pesticides, résider en milieu rural ou consommer de l'eau de puits sur le risque de développer la maladie de Parkinson (Wright et Keller-Byrne, 2005). La durée de la consommation d'eau de puits a été détaillée par intervalle de cinq ans durant les 20 premières années de vie et ensuite, par intervalles de dix ans, jusqu'à 40 ans. Les résultats montrent un risque plus élevé, mais non significatif pour l'exposition aux pesticides (RC = 1,2, IC 95 % 0,3-4,8). La consommation d'eau de puits durant 30 ans et plus augmente significativement le risque avec un RC de 8,7 (IC 95 % 1,5-52,0). Les auteurs ont aussi analysé la durée de la consommation d'eau de puits durant la jeunesse. Ils ont observé, entre autres, que 10 ans (RC = 8,6, IC 95 % 1,6-47,8) ou 20 ans (RC = 11,1, IC 95 % 2,1-51,8) d'exposition durant les 20 premières années de vie augmentent le risque de développer la maladie. Pour ce qui est du travail sur la ferme ou un verger, aucune association n'a pu être révélée. Certaines limites sont soulevées par les auteurs. Notamment, le manque d'information détaillée au sujet de l'exposition aux pesticides, par exemple la fréquence, la durée, la méthode d'application et l'équipement de protection utilisés qui n'ont pas été questionnés. Comme toutes les études rétrospectives, un biais de rappel de l'information a pu interférer dans les résultats, particulièrement au niveau de

l'utilisation des pesticides. De plus, l'évaluation de l'effet des facteurs confondants est possiblement limitée dû à un manque de connaissance notamment au niveau de la consommation de suppléments de vitamines, de café ou de l'apport nutritionnel en lipides. Le fait que le diagnostic de la maladie n'ait pas été confirmé par un neurologue, mais plutôt par la présence d'au moins deux symptômes typiques de la maladie, peut être une source de biais de classement. L'évaluation de la consommation d'eau de puits durant la jeunesse est très pertinente étant donné le long temps de latence de la maladie. En considérant leurs résultats et ceux d'autres études, les auteurs soulignent la nécessité de continuer d'étudier ces facteurs, particulièrement à l'aide d'évaluation plus détaillée de l'historique de l'exposition.

Une autre étude, réalisée en 2006, tente d'évaluer si l'exposition à certains produits chimiques, dont les pesticides, constitue un risque pour la maladie de Parkinson (Frigerio *et al.*, 2006). Mis à part les pesticides, les produits chimiques inclus dans l'analyse sont les peintures, les teintures, les vernis, les nettoyants, les produits dérivés du pétrole, les colles, les produits d'impression et l'amiante. Pour les personnes décédées ou celles incapables de répondre aux questions, la personne de la famille la plus susceptible d'être informée a été questionnée. Pour l'exposition professionnelle, les emplois gardés plus d'un an et antérieurs à l'apparition des premiers symptômes de la maladie ont été décrits selon les tâches, la durée et l'exposition à des produits chimiques. Pour tous les sujets ayant travaillé en agriculture durant cinq ans ou plus, des questions plus détaillées sur l'utilisation des pesticides ont été posées. Une association significative pour l'exposition aux pesticides a été trouvée chez les hommes (RC = 2,4, IC 95 % 1,1-5,4). Les auteurs soulignent que le fait qu'aucune association avec l'agriculture n'ait été trouvée est possiblement dû aux types de cultures prédominantes dans cette région, soit le maïs, l'avoine, le foin et le blé, qui requièrent moins de pesticides que des cultures comme les raisins ou d'autres fruits ou légumes. Quelques limites sont toutefois présentes. Le nombre restreint de sujets a limité l'observation d'associations potentielles mais faibles. De plus, le recours aux proches pour répondre aux questions était plus fréquent pour les cas que pour les témoins, ce qui a pu faire varier la qualité des données. De l'autre côté, le biais de sélection est réduit par le fait que les cas et les témoins ont été recrutés dans la même population et période de temps, soit les résidents du comté d'Olmsted de 1976 à 1995. En conclusion, cette étude

suggère que l'association entre les pesticides et la maladie est limitée aux hommes.

L'objectif de Dick et son équipe était l'évaluation de facteurs de risque environnementaux pour la maladie de Parkinson dans cinq pays européens (Dick *et al.*, 2007). Le diagnostic des cas recrutés dans les cliniques médicales a été confirmé par un neurologue, mais pas celui des cas recrutés par le dossier médical. Outre les pesticides, l'analyse de l'exposition touchait les solvants, le manganèse, le fer et le cuivre. L'association avec un de ces facteurs s'est révélée significative. Un haut niveau d'exposition aux pesticides augmente le risque de la maladie (RC = 1,39, IC 95 % 1,02-1,89) et un faible niveau d'exposition l'augmente aussi plus modérément (RC = 1,09, IC 95 % 0,77-1,55), ce qui suggère une relation avec l'intensité d'exposition. Parmi les forces de cette étude se trouve l'évaluation de l'exposition à l'aide d'une matrice. Une tentative de diminution du biais de rappel au sujet de l'exposition a été mise en oeuvre par un questionnaire ciblé pour les emplois rapportés. Cette étude appuie l'hypothèse que l'exposition aux pesticides constitue un facteur de risque de la maladie de Parkinson.

Les participants de l'étude de Kamel *et al.* font partie de la cohorte de l'« Agricultural health study » qui comprend des épandeurs de pesticides licenciés ainsi que leur conjoint (Kamel *et al.*, 2007). 52 393 épandeurs de pesticides et 32 345 conjoints ont complété les questionnaires au sujet de l'utilisation de pesticides, de facteurs démographiques et de leur histoire médicale. Les personnes ayant affirmé être atteintes de la maladie de Parkinson à l'inscription sont identifiées comme les cas prévalents et les témoins sont les personnes ayant répondu négativement. Après cinq ans, lors du suivi, 33 456 épandeurs et 23 795 conjoints ont pu être interrogés pour la maladie de Parkinson et le tabagisme. Les nouveaux cas révélés sont considérés comme les cas incidents et les témoins sont ceux qui ont dit ne pas être atteints de la maladie. Les résultats montrent un lien entre les cas incidents et le total de jours d'utilisation de pesticides et le fait d'appliquer soi-même les pesticides plus de la moitié du temps (RC = 1,9, IC 95 % 0,7-4,7). Le RC calculé pour le quartile dont le total de jours d'utilisation était le plus élevé comparé à celui où il était le plus bas est de 2,3 avec un IC 95 % de 1,2-4,5. L'association avec certains pesticides pour les cas prévalents donne un RC de plus de 1,4, comme pour la pendiméthaline, le paraquat (RC = 1,8, IC 95 % 1,0-3,4) et le cyanazine (RC = 2,6, IC 95 % 1,4-4,9).

Toutefois, les cas associés à l'utilisation d'un pesticide particulier demeurent peu nombreux. Il est à noter aussi que le fait d'avoir été hospitalisé suite à un incident impliquant des pesticides ou d'avoir été victime d'un incident impliquant une grande quantité de pesticides est associé à un risque plus élevé de développer la maladie. D'autre part, l'utilisation d'un équipement de protection semble réduire ce risque. Les limitations de cette étude incluent le manque de certitude pour le diagnostic de la maladie et pour l'évaluation de l'exposition aux pesticides. Toutefois, ces limitations ne semblent pas déterminantes puisque, notamment, des informations au sujet des symptômes neurologiques pour certaines personnes étaient disponibles. Aussi, un questionnaire était la seule façon d'évaluer l'historique de l'exposition aux pesticides et des études antérieures montrent que cette donnée est fiable chez les agriculteurs, particulièrement chez les membres de la cohorte de l'« Agricultural health study ». D'ailleurs, une des forces de l'étude est, malgré le manque de certitude, la présence de détails sur l'utilisation des pesticides fournis par les participants. De plus, la population étudiée est agricole, mais tout de même diversifiée, puisque les pratiques agricoles de l'Iowa et de la Caroline du Nord sont considérablement différentes. Cette étude suggère donc que l'exposition à certains pesticides peut augmenter le risque de développer la maladie de Parkinson.

2.3 Études de cohorte

Tout comme les études cas-témoins, les études de cohorte sont utilisées afin de vérifier des hypothèses. Elles étudient un groupe dont l'exposition à certains facteurs de risque est connue et surveillent l'apparition de la maladie durant les années subséquentes.

Très peu d'études de ce type ont été répertoriées et les articles de synthèse consultés n'en faisait pas mention. Elles sont donc toutes présentées. Le tableau 2.2 présente les principales caractéristiques de chaque étude.

Tableau 2.2. Principales caractéristiques des études de cohorte

Référence (pays)	Milieu	Cohorte de départ (nombre, sexe, âge)	Définition des cas	Durée du suivi et nouveaux cas (cas/ 1 000 pers-an)	Taux de participation	Mesures d'exposition	Facteurs d'ajustement	Principaux résultats
Tüchsen et Jensen, 2000 (Danemark)	Tout le pays	2 273 872 personnes de 20 à 59 ans vivant au Danemark	Première hospitalisation due à la maladie de Parkinson	13 ans 0,03 cas/ 1 000 personnes-an	100 %, puisque tous sont enregistrés	Profession à l'aide d'un registre national de statistiques	Âge et sexe	Risque élevé et significatif pour les travailleurs autonomes agriculteurs (RSH = 130, IC 95 % 103-163) Risque plus élevé, mais non significatif pour les autres groupes de travailleurs potentiellement exposés aux pesticides
Petrovitch <i>et al.</i> , 2002 (États-Unis)	Hawaii	7 986 hommes américains japonais de 45 à 68 ans vivant sur l'île de Oahu à Hawaii et participant au	Une hospitalisation, un certificat de décès ou un diagnostic d'un neurologue	30 ans 0,5 cas/ 1 000 personnes-an	100 % pour le travail en plantation 86 % pour l'exposition aux pesticides	Nombre d'années de travail sur une plantation évalué par questionnaire à l'inscription Expositions professionnelle et résidentielle aux pesticides évaluées par	Âge, intensité du tabagisme et consommation de café	Risque relatif (RR) significatif pour les hommes ayant travaillé plus de dix ans sur une plantation comparé à ceux n'y ayant jamais travaillé

		« <i>Honolulu Heart Program</i> »; 6 854 de ces mêmes hommes pour l'exposition aux pesticides				questionnaire six ans après le début du suivi		(entre 11 et 20 ans de travail : RR = 1,7, IC 95 % 0,8-3,7; 20 ans et plus : 1,9, IC 95 % 1,0-3,5) RR plus élevé, mais non significatif pour l'exposition aux pesticides.
Baldi <i>et al.</i> , 2003b (France)	Gironde, sud de la France Agricole avec une forte présence de vignobles	1 507 personnes, de 65 ans et plus en 1987 61,2 % de femmes (922)	En 1992, diagnostic par un neurologue En 1995 et 1998, une seule question « Avez-vous la maladie de Parkinson? »	6 ans 5 cas/ 1 000 personnes-an	68 %	Exposition professionnelle aux pesticides déterminée à l'aide d'une matrice analysant l'historique de travail compilé par interview 5 ans après le début du suivi Exposition environnementale déterminée par le lieu de résidence au début du suivi, soit en milieu rural, soit dans une région où il y a des vignobles	Âge, sexe, tabagisme et niveau d'éducation	RR significatif pour l'exposition professionnelle aux pesticides chez les hommes (5,6, IC 95 % 1,5-21,6) Résultats non significatifs pour les autres expositions et pour les femmes

Ascherio <i>et al.</i> , 2006 (États-Unis)	Plusieurs états des États-Unis	143 325 personnes, de 40 à 90 ans	Diagnostic confirmé par un neurologue, un spécialiste des désordres du mouvement, un interniste ou le médecin de famille	9 ans 0,3 cas/1 000 personnes-an	100 %	Exposition à certains produits chimiques, dont les pesticides, ou à des poussières estimée par l'historique d'exposition et de travail compilé par questionnaire	Âge, sexe, tabagisme (cigarettes/jour), profession, éducation, consommation de café, d'alcool, utilisation d'ibuprofène, de suppléments de vitamines et activité physique	RR significatif (1,7, IC 95 % 1,2-2,3) pour les personnes exposées aux pesticides par rapport aux personnes non exposées (ajusté pour l'âge, le sexe et le tabagisme)
--	--------------------------------	-----------------------------------	--	-------------------------------------	-------	--	---	---

Le but de Tüchsen et Jensen était d'estimer le risque de développer la maladie de Parkinson chez des personnes travaillant en agriculture, en horticulture ou dans un emploi relié, et par conséquent, potentiellement exposées aux pesticides (Tüchsen et Jensen, 2000). Toutes les données ont été recueillies grâce à des registres nationaux d'hospitalisations et de recensement. Les ratios standardisés d'hospitalisation (RSH) pour un groupe de travailleurs donné ont été calculés en divisant le nombre d'hospitalisations chez ce groupe par le nombre d'hospitalisations prévues et en multipliant par 100. Le nombre d'hospitalisations prévues est calculé à l'aide de l'incidence chez un groupe comparable pour le sexe et l'âge dans la population totale. Les résultats montrent un risque statistiquement plus élevé d'hospitalisation pour la maladie de Parkinson chez les hommes agriculteurs travailleurs autonomes (RSH = 130, IC 95 % 103-163). De plus, un risque accru, mais non significatif pour tous les autres groupes de travailleurs potentiellement exposés aux pesticides, comme les travailleurs autonomes en horticulture ou dans un verger, a été révélé. Toutefois, certains aspects de cette étude sont à considérer. Puisque la profession sert de donnée indirecte pour l'exposition aux pesticides, il n'y a pas d'information précisément à ce sujet. De plus, de cette façon, la présence de facteurs confondants comme l'exposition à d'autres substances neurotoxiques dans l'alimentation, les médicaments, la pollution de l'air et par d'autres expositions professionnelles, n'est pas évaluée. La classification utilisée pour les emplois provenant du bureau de la statistique est assez large ce qui a pu entraîner une dilution des résultats. De plus, les cas prévalents de la maladie n'étaient pas connus au début de l'étude. De l'autre côté, le grand nombre de participants et la longue durée du suivi étaient appropriés en raison de la rareté de la maladie, spécialement chez la population étudiée qui était plutôt jeune. Aussi, l'utilisation d'un registre pour la détermination des emplois élimine le biais de rappel. En considérant ces aspects ainsi que les résultats, cette étude appuie l'hypothèse que l'exposition aux pesticides peut être un facteur de risque pour la maladie de Parkinson.

À Hawaii, l'étude de 2002 de Petrovitch *et al.* tente d'évaluer si le travail sur une plantation de cannes à sucre ou d'ananas et l'exposition aux pesticides sont associés à un risque augmenté de développer la maladie de Parkinson dans le futur (Petrovitch *et al.*, 2002). L'étude révèle un RR plus élevé et significatif pour les hommes ayant travaillé plus de dix ans sur une plantation, comparés à ceux n'y ayant jamais travaillé. Tandis que le

risque n'est pas plus élevé pour une à dix années de travail, celui pour 11 à 20 années de travail est de 1,7 (IC 95 % 0,8-3,7) et pour plus de 20 ans, le RR est de 1,9 (IC 95 % 1,0-3,5). Toutefois, le travail sur la plantation à temps plein n'a pas été différencié de celui à temps partiel pour l'analyse statistique, ce qui a pu diluer les résultats. D'autre part, une corrélation avec la durée de l'exposition aux pesticides a pu être calculée, mais est non significative. Cependant, pour ce dernier, la force statistique a pu être réduite par la diminution du volume de sujets et par un biais de rappel pour l'estimation de l'exposition aux pesticides. Cette étude supporte donc l'hypothèse voulant que l'exposition aux pesticides augmente le risque de développer la maladie de Parkinson. Cependant, bien que ces facteurs n'aient pas été analysés, il est important de considérer que les travailleurs des plantations ne sont pas exposés uniquement aux pesticides et peuvent être en contact avec d'autres produits chimiques utilisés en agriculture. Aussi, il est à noter que le sol d'Hawaii est connu pour contenir une forte teneur en manganèse. De plus, l'eau de puits constitue la source d'eau de la plupart des habitants de l'île.

Baldi et son équipe avaient pour objectif d'étudier si l'exposition aux pesticides est reliée à des désordres du système nerveux central, soit les maladies d'Alzheimer et de Parkinson (Baldi *et al.*, 2003b). La cohorte utilisée est celle de l'étude de PAQUID qui s'est étendue de 1987 à 1998 en Gironde dans le sud de la France. Les données utilisées par Baldi *et al.* sont celles recueillies entre 1992 et 1998 au sujet de l'historique de travail, de résidence et de maladies. L'analyse statistique a été faite pour les hommes et les femmes, et pour les expositions professionnelle et environnementale, séparément. Un RR plus élevé et significatif pour les hommes dont le travail est susceptible de les exposer aux pesticides (5,6, IC 95 % 1,5-21,6) a été trouvé. Cependant, les résultats ne sont pas significatifs pour les femmes et pour les autres expositions. Ces observations concordent avec le fait que, dans les vignobles, la manipulation des pesticides est faite presque exclusivement par les hommes. La description de l'utilisation des pesticides pour cette région de la France n'est pas documentée, mais ce type de culture est connu pour nécessiter particulièrement des fongicides. Le fait que l'évaluation de la maladie de Parkinson en 1995 et 1998 soit seulement faite par une question a pu entraîner un biais de classement. Néanmoins, les résultats de cette étude correspondent à ceux observés dans la plupart des études épidémiologiques jusqu'à maintenant et à ceux de l'étude cas-témoins (Baldi *et al.*,

2003a), et appuient l'hypothèse d'une étiologie environnementale de la maladie.

L'équipe de Ascherio *et al.* a voulu examiner si les personnes exposées aux pesticides ont un risque plus grand de développer la maladie de Parkinson que les gens non exposés (Ascherio *et al.*, 2006). Les participants compris dans cette étude faisaient partie de la cohorte de la « *Cancer prevention study II nutrition* » qui a débuté en 1992. Ils ont été suivis par sondage en 1997, 1999 et 2001. Les 143 325 personnes ayant retourné le questionnaire de 2001 et qui n'avait pas de symptômes de la maladie en 1992 ont été incluses dans la présente étude. La profession a été définie comme étant soit en agriculture (agriculteurs, ranchers ou pêcheurs), soit dans un autre domaine. Les premières analyses n'ayant pas montré de différence entre les hommes et les femmes, les résultats sont donc combinés pour les deux sexes. Les résultats ajustés pour l'âge, le sexe et le tabagisme révèlent un RR plus élevé et significatif de 1,7 avec un IC 95 % de 1,2-2,3, pour les personnes exposées aux pesticides par rapport aux personnes non exposées. Ce RR, lorsqu'ajusté pour tous les facteurs, est légèrement plus élevé, soit de 1,8 avec un IC 95 % de 1,3-2,5. Les personnes disant être atteintes de la maladie, mais n'ayant pas donné l'autorisation de consulter leur dossier médical ont été exclues. Ceci a pu diluer l'association, puisque ces personnes étaient davantage exposées aux pesticides que les cas inclus. La plus grande limite de cette étude est le manque d'information détaillée sur l'exposition aux pesticides, comme la durée, la fréquence ou le type de pesticides. Ses forces sont le grand nombre de participants, la collecte prospective des données sur l'exposition aux pesticides et la disponibilité des informations sur les facteurs confondants potentiels. Les auteurs soulignent que les résultats montrent une association directe avec les pesticides plutôt qu'avec le fait de travailler en agriculture, puisque les agriculteurs non exposés aux pesticides n'ont pas présenté un risque plus élevé de développer la maladie.

2.4 Méta-analyse et articles de synthèse

Deux méta-analyses, publiées par les mêmes auteurs, ont été trouvées. La plus récente, datant de 2001, a été retenue. Les articles de synthèse (*reviews*) sélectionnés sont ceux qui apparaissaient les plus complets. Plusieurs articles de synthèse ont été publiés sur le sujet, mais seulement quelques-uns ont examiné les études plus en détail. D'ailleurs,

les études sélectionnées par ces articles sont de type cas-témoins.

Dans leur méta-analyse de 2001, Priyadarshi et son équipe ont évalué les études révisées par les pairs portant sur les facteurs de risque environnementaux comme l'agriculture, résider en milieu rural, consommer de l'eau de puits et l'exposition aux pesticides (Priyadarshi *et al.*, 2001). Les 22 études sélectionnées ont été soigneusement examinées. Il s'agissait exclusivement d'études cas-témoins. Le tableau 2.3 montre la compilation des études analysées pour chacun des facteurs ainsi que les RC combinés obtenus. Pour six études, des données étaient disponibles quant à la durée de résidence en milieu rural. Le plus haut risque a été observé pour 40 ans (RC = 4,9, IC 95 % 1,4-18,2). Parmi les cinq études pour lesquelles la durée de la consommation d'eau de puits est disponible, le risque le plus élevé observé (RC = 3,28, IC 95 % 0,93-11,51) l'a été pour une exposition d'au moins un an. L'exposition à l'agriculture regroupe le travail sur une ferme, vivre sur une ferme ou l'exposition à des animaux de la ferme. Une telle exposition durant plus de 20 ans a révélé un risque maximum de 5,2 (IC 95 % 1,6-17,7) selon les quatre études où l'information était disponible. Une exposition aux pesticides de plus de dix ans entraîne un risque de 5,81 (IC 95 % 1,99-16,97). Les limites de cette étude sont reliées à celles des études analysées. En effet, les études cas-témoins sont sujettes à des sources d'incertitude reliées au biais de rappel, à la définition et à l'évaluation des cas, et à la sélection de témoins appropriés. Malgré tout, cette méta-analyse suggère une augmentation du risque suite à l'exposition à des facteurs environnementaux, soit l'agriculture, la consommation d'eau de puits, résider en milieu rural et l'exposition aux pesticides. Ces facteurs sont étroitement reliés. Les auteurs soulignent donc qu'il sera important de considérer certains aspects lors de futures études, notamment la composition du sol, de l'eau, des pesticides et des engrais, et leurs modes d'application, ainsi que des différences potentielles au niveau des habitudes des participants.

Tableau 2.3. Études sélectionnées pour la méta-analyse de Priyadarshi *et al.* (2001)

Facteur de risque	Nombre d'études (Nombre d'études dont le résultat est significatif)			RC combinés calculés par la méta-analyse (IC 95 %)
	Association positive	Association négative	Aucune association	
Résider en milieu rural	11 (8)	3 (1)	2	1,56 (1,17-2,07)
Consommation d'eau de puits	11 (5)	5 (2)	1	1,26 (0,96-1,64)
Travail en agriculture	9 (5)	1 (0)	2	1,42 (1,05-1,91)
Exposition aux pesticides	11 (4)	1 (0)	2	1,85 (1,31-2,60)

L'article de synthèse qui suit a été fait par le groupe de Lai en 2002. Il s'agit d'une vue d'ensemble des principaux facteurs de risque professionnels et environnementaux étudiés jusqu'à présent. Il se penche sur les études cas-témoins qui concernent notamment le tabagisme, les facteurs diététiques, les blessures à la tête, résider en milieu rural, travailler en agriculture, consommer de l'eau de puits et l'exposition aux métaux et aux pesticides. Dans le cadre du présent travail, les conclusions portant sur les cinq derniers facteurs seront abordées. Pour ce qui est de l'exposition aux pesticides, toutes les études répertoriées, sauf deux, révèlent une association positive, avec des RC allant de 1,02 à 7,0. Pour la moitié de celles-ci, l'association est significative. De plus, parmi les études ayant évalué la durée de l'exposition, la plupart montrent une corrélation positive avec la maladie. Pour les facteurs reliés au mode de vie, soit résider en milieu rural, travailler en agriculture ou consommer de l'eau de puits, les auteurs soulignent que l'interprétation des résultats est plus difficile, car ils sont plus variés. D'après eux, ces facteurs pourraient être reliés à l'exposition aux pesticides, mais aussi à d'autres neurotoxines présentes dans l'environnement. D'autre part, des études ont montré une association avec l'exposition à long terme à certains métaux comme le manganèse, le cuivre, le mercure, le plomb, le fer, le zinc, l'aluminium et certains amalgames et mélanges. Certaines de ces expositions étaient reliées à la profession. Les méthodes d'évaluation, les critères diagnostiques, l'évaluation de l'exposition et la sélection des témoins rendent la comparaison des facteurs environnementaux et professionnels difficile entre les différents pays. Selon cet article de

synthèse, en toute vraisemblance, l'exposition aux pesticides, surtout à long terme ou à fortes doses, est un facteur pouvant mener au développement de la maladie. Les autres facteurs entraînent possiblement une augmentation du risque, mais les observations ne sont pas aussi convaincantes et les investigations doivent être poursuivies.

D'autre part, le groupe de Li a effectué une analyse des études animales et épidémiologiques analytiques sur l'association avec les pesticides afin d'évaluer la présence d'un lien de causalité (Li *et al.*, 2005). Selon des critères d'inclusion, 27 études cas-témoins ont été sélectionnées. Aucune étude de cohorte ne correspondait aux critères. Les auteurs ont comparé la liste des études sélectionnées avec celle d'autres articles de synthèse afin de confirmer la complétude de leur travail. Un aspect intéressant de cet article est son système de cotation de la qualité des études utilisé afin de vérifier si celles ayant obtenu un pointage plus élevé révélaient des résultats plus cohérents. Ce système a évalué les forces et les limites des études selon des paramètres portant sur le taux de participation, la définition des cas, la sélection des témoins, l'évaluation de l'exposition et les moyens employés pour réduire les biais de rappel et l'effet des facteurs confondants potentiels. À titre d'exemple, pour l'évaluation de l'exposition aux pesticides, l'identification du type de produits et de la durée était les aspects pris en compte. Ainsi, les études dont l'exposition est classée en deux catégories, soit déjà ou jamais exposés à n'importe lequel pesticide, ne recevaient aucun point pour ce paramètre. Les études qui distinguaient les différents types de pesticides ou qui évaluaient l'intensité (durée et/ou fréquence) de l'exposition recevaient un point. Celles qui évaluaient ces deux aspects à la fois en recevaient deux. Pour obtenir le maximum de points pour ce paramètre, soit trois, une étude devait évaluer l'exposition selon une méthode validée, comme un biomarqueur ou une matrice d'exposition professionnelle préalablement validée par une autre étude. Toutefois, aucune étude analysée n'a obtenu le maximum de points pour ce paramètre. Neuf études ont obtenu deux points et quinze études, soit plus de la moitié, en ont obtenu un. D'autre part, pour 24 études, le taux de participation n'était pas mentionné ou était inférieur à 80 %, ce qui peut entraîner un biais de sélection. De plus, rares sont les études qui ont tenté de réduire les biais d'information, comme par des interviewers qui ne savent pas s'ils questionnent des cas ou des témoins. Également, trois études sur quatre ont utilisé des témoins recrutés en clinique ou à l'hôpital, ce qui n'est pas nécessairement

représentatif de la population. Voici quelques observations soulevées par les auteurs suite à l'analyse des études sélectionnées. Pour ce qui est de l'association avec les pesticides en général, la plupart des études ont montré un risque plus élevé qu'un, toutefois pour beaucoup, le risque s'approchait de l'unité. Les résultats des études qui ont vérifié la relation dose-réponse ne montrent pas de corrélation claire. Toutefois, l'intervalle de durée est de un à 19 ans. Les résultats ont donc pu être dilués lors de l'utilisation d'un intervalle plus grand. Aussi, les études ayant obtenu un score plus élevé selon le système de notation, ne répétaient pas davantage de résultats révélateurs. Pour les études ayant analysé le risque pour les herbicides, les résultats sont mitigés. Quatre des neuf études ont obtenu un RC significatif. De plus, les résultats ne permettent pas de dire qu'il y a une relation dose-réponse. Tout comme pour les herbicides, les résultats sont variables pour les insecticides. Trois des huit études montrent un résultat significatif. Finalement, les auteurs concluent que les données disponibles jusqu'à maintenant ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre les pesticides et la maladie de Parkinson. Ils soulignent notamment qu'aucune évidence claire de relation dose-réponse ni de lien avec un groupe chimique ou un pesticide spécifique n'a été démontrée. De plus, les auteurs mentionnent l'importance, pour les futures études, de la fiabilité de l'estimation de l'exposition et de l'identification spécifique des pesticides. L'ajustement pour les facteurs confondants, la sélection des témoins, le taux de participation sont aussi des aspects non négligeables.

L'article de Brown *et al.*, publié en 2006, fait une revue des études épidémiologiques et toxicologiques afin de déterminer s'il existe une association entre les pesticides et la maladie de Parkinson. Trente-huit études cas-témoins ont été révisées. Des 31 qui ont calculé un RC pour l'exposition aux pesticides en général, deux ont obtenu un RC plus petit que un. Les RC calculés par les 31 études allaient jusqu'à 7,0. Pour 12 de ces études, le résultat était significatif et variait entre 1,6 à 7,0. Toutefois, pour plusieurs études, l'IC 95 % était grand. Les auteurs soulignent que ceci traduit possiblement le petit nombre de sujets souvent utilisé. Les résultats pour les différentes catégories de pesticides, comme les herbicides, les insecticides et les fongicides, ont aussi été examinés. Ils soulignent que la majorité des études ont trouvé une association positive entre les herbicides et la maladie. Les insecticides, quant à eux, seraient généralement associés à un risque de développer la maladie. D'autre part, les fongicides, les rodenticides et les acaricides n'ont

pas été identifiés comme un facteur de risque notable. Pour les pesticides spécifiques et les groupes chimiques, une association significative avec le paraquat, particulièrement pour une exposition de plus de 20 ans, a été trouvée dans deux études. Toutefois, dans trois autres études, cette association était positive, mais n'était pas significative. Dans quatre études, les organochlorés ont été positivement associés à la maladie de Parkinson. Certaines études montrent une association positive avec les organophosphorés et les carbamates, bien qu'elle soit significative seulement dans une étude. D'autre part, quatre études sur six ayant vérifié l'association avec la durée d'exposition aux pesticides l'ont révélé significative. D'ailleurs, pour trois de ces études, cette corrélation demeure significative après l'ajustement pour des facteurs confondants. En regardant de près ces résultats, les auteurs constatent la présence possible d'un seuil puisque l'association était souvent significative uniquement pour l'exposition la plus longue, soit de plus de 10 ou 20 ans. De plus, une association positive a aussi été trouvée avec les fortes expositions comparées avec les faibles, tout comme entre une utilisation régulière comparée à une occasionnelle. La consommation d'eau de puits, l'agriculture et résider en milieu rural semblent aussi associés à un risque augmenté. Les auteurs soulignent des aspects importants à considérer lors de l'analyse ou de la planification d'une étude, soit l'identification des cas, le choix des témoins, la taille de l'étude, le diagnostic, l'analyse statistique et l'estimation de l'exposition. Finalement, les auteurs concluent qu'il y a une association observée de façon relativement constante entre les pesticides et la maladie. Cette association est particulièrement observée pour certains pesticides, soit les herbicides, incluant le paraquat, et les insecticides. Toutefois, selon les auteurs, ces preuves ne seraient pas suffisantes pour affirmer l'existence d'un lien de causalité.

2.5 Interprétation des résultats selon les critères de causalité

Afin de faciliter l'interprétation des résultats des études épidémiologiques et des connaissances sur le sujet, l'analyse selon des critères de causalité s'avère pertinente. Tous les critères sont considérés dans l'analyse. Toutefois, mis à part la temporalité, aucun n'est essentiel pour déclarer un lien causal. Certains critères demeurent néanmoins déterminants dans la confirmation de ce lien. Il s'agit de la constance, la relation dose-

réponse et la plausibilité biologique. Les critères les plus reconnus et utilisés ici sont ceux de Hill (Gérin *et al.*, 2003). Il est à noter que les résultats des études épidémiologiques rapportés dans cette section proviennent seulement des études examinées plus en détail dans le présent travail. De plus, les résultats d'études épidémiologiques mentionnés dans cette section sont tous significatifs sauf si indiqué autrement.

Tout d'abord, la force de l'association est montrée par les résultats des mesures d'association, comme le RC ou le RR. Il est généralement considéré qu'une mesure en bas de 1,5 reflète une association faible tandis qu'une mesure en haut de 3 suggère une association forte. Toutefois, lorsque l'association est effectivement un lien de causalité, le risque ne doit pas être négligé même si sa mesure est petite. En effet, si l'exposition dans la population est grande ou si la maladie est fréquente dans la population non exposée, un risque faible peut tout de même amener un taux élevé de maladie (Gérin *et al.*, 2003). Bien que ce ne soit pas la majorité, certaines études ont pu mesurer un risque élevé pour certains facteurs. Semchuck et son équipe ont mesuré un RC, ajusté pour plusieurs facteurs confondants et pour les autres variables d'exposition, pour l'exposition professionnelle aux herbicides de 2,48 à 3,72 dépendamment du facteur d'ajustement utilisé (Semchuck *et al.*, 1992). En 2003, en France, le RC pour le quartile le plus exposé aux pesticides durant le travail comparé à celui le moins exposé était de 6,6 (Baldi *et al.*, 2003a). L'étude de Gorell *et al.* de 2004 révèle plusieurs RC plus grands que trois, notamment pour l'exposition professionnelle durant plus de 20 ans au manganèse (RC = 10,63), aux plomb et cuivre combinés (RC = 5,25), et aux fer et cuivre combinés (RC = 3,69), et l'exposition professionnelle aux herbicides (RC = 4,1) et aux insecticides (RC = 3,55). Selon Wright et Keller-Byrne (2005), la consommation d'eau de puits durant 30 ans et plus augmente le risque, avec un RC de 8,7. Finalement, Baldi et son équipe ont montré un RR élevé pour les hommes dont le travail est susceptible de les exposer aux pesticides, soit 5,6. Les facteurs liés à de fortes associations sont donc des expositions professionnelles à des pesticides, particulièrement des herbicides, et des expositions professionnelles prolongées à des métaux, et une consommation prolongée d'eau de puits.

Ensuite, la constance des résultats, un critère déterminant, s'intensifie lorsque de plus en plus d'études, effectuées dans différents pays et, si possible, avec des outils différents,

observent la même association. Toutefois, il est important de souligner que des différences entre les pays au niveau des prédispositions génétiques ou de l'intensité de l'exposition aux facteurs de risque peuvent faire varier les résultats sans pour autant remettre en doute la crédibilité de l'association (Gérin *et al.*, 2003). Dans le cas de l'étude des facteurs de risque environnementaux de la maladie de Parkinson, les études ne parviennent pas toutes à la même conclusion. Néanmoins, considérant les résultats de plusieurs études et l'opinion générale des auteurs, les associations positives trouvées peuvent difficilement être seulement dues au hasard. Malgré cela, il n'est pas encore possible d'affirmer que le critère de constance est respecté. Un modèle d'études plus homogène, notamment au niveau de la définition des cas et des mesures d'exposition, permettrait de mieux vérifier ce critère. Un autre aspect qui favoriserait l'analyse de ce critère est l'examen de tous les facteurs de risque potentiels en même temps, en incluant les prédispositions génétiques.

D'autre part, la spécificité de l'association est respectée lorsque l'exposition à un certain facteur de risque entraîne toujours le même effet. Toutefois, ce critère est intéressant lorsqu'il est présent, mais il n'est pas indispensable pour la confirmation du lien de causalité. À l'inverse, la spécificité peut être aussi montrée par le fait que la maladie étudiée soit exclusivement observée chez les personnes exposées aux facteurs de risque en question (Gérin *et al.*, 2003). Pour la maladie de Parkinson, ce n'est évidemment pas le cas puisque plusieurs facteurs de risque sont envisagés. De plus, un pesticide en particulier n'a pas encore été mis en cause et les pesticides en général peuvent avoir plusieurs effets, par exemple la cancérogénicité et la neurotoxicité.

Le critère de temporalité s'avère quant à lui un élément essentiel à la présence d'un lien de causalité étant donné que l'exposition précède toujours l'apparition de la maladie (Gérin *et al.*, 2003). Les études de cohorte s'assurent le respect de ce critère puisque, par définition, l'estimation de l'exposition est faite au début du suivi et l'apparition de la maladie est ensuite surveillée chez les sujets. Quelques études de ce type ont révélé des résultats positifs par exemple un risque plus élevé d'hospitalisation pour la maladie de Parkinson chez les hommes agriculteurs travailleurs autonomes (RSH = 130) (Tüchsen et Jensen, 2000), un risque plus élevé pour les hommes ayant travaillé plus de dix sur une

plantation d'ananas ou de cannes à sucre (RR = 1,7 pour de dix à 20 ans et RR = 1,9 pour plus de 20 ans) (Petrovitch *et al.*, 2002) et un risque plus élevé pour les hommes dont le travail est susceptible de les exposer aux pesticides (RR = 5,6) (Baldi *et al.*, 2003b). Toutefois, la majorité des études à ce jour sont de type cas-témoins. Dans ce type d'étude, la présence de la maladie et l'exposition aux facteurs de risque potentiels sont mesurées en même temps. Bien qu'elle soit souvent soupçonnée, la chronologie des évènements peut difficilement être établie avec certitude.

La relation dose-réponse, appelée aussi gradient biologique, fait partie des critères de causalité déterminants. Sa présence est confirmée lorsque les résultats montrent une corrélation entre l'exposition et l'effet (Gérin *et al.*, 2003). Cette corrélation peut être observée au niveau de la durée ou de l'intensité de l'exposition. Parmi les études épidémiologiques examinées plus en détail dans le présent travail, onze ont testé ce paramètre, soit une étude écologique (Barbeau *et al.*, 1987), neuf études cas-témoins (Zayed *et al.*, 1990; Semchuck *et al.*, 1992; Seidler *et al.*, 1996; Baldi *et al.*, 2003a; Gorell *et al.*, 2004; Nuti *et al.*, 2004; Wright et Keller-Byrne, 2005; Dick *et al.*, 2007 et Kamel *et al.*, 2007) et une étude de cohorte (Petrovitch *et al.*, 2002). Le tableau 2.4 rassemble les résultats de ces analyses. Plusieurs d'entre elles ont observé une relation dose-réponse, toutefois les résultats demeurent mitigés.

Tableau 2.4. Résultats des analyses de relation dose-réponse

Étude épidémiologique	Facteur	Relation dose-réponse
Barbeau <i>et al.</i> , 1987	Quantités de pesticides vendues dans les bassins hydrographiques du Québec	Oui
Zayed <i>et al.</i> , 1990	Durée de manipulation des trois métaux (Mn, Al, Fe)	Oui
	Durée de résidence près des industries et des mines	Oui
	Durée d'exposition aux pesticides	Non
	Durée de consommation d'eau de puits	Non
	Durée du travail en industrie	Non
Semchuck <i>et al.</i> , 1992	Durée du travail en agriculture	Oui (effet cumulatif)
	Durée de l'exposition professionnelle aux pesticides	Non
Seidler <i>et al.</i> , 1996	Durée de l'exposition aux pesticides (herbicides et insecticides)	Oui

Petrovitch <i>et al.</i> , 2002	Durée de travail sur une plantation d'ananas ou de canne à sucre	Oui
Baldi <i>et al.</i> , 2003a	Intensité de l'exposition professionnelle aux pesticides (Risque plus élevé pour le 3 ^e quartile le plus exposé, mais pas pour le 4 ^e)	Incomplète
Gorell <i>et al.</i> , 2004	Durée de l'exposition professionnelle au manganèse	Oui
	Durée de l'exposition professionnelle au cuivre	Oui
Nuti <i>et al.</i> , 2004	Durée de résidence en milieu rural, d'exposition aux pesticides et de consommation d'eau de puits	Non
Wright et Keller-Byrne, 2005	Durée de la consommation d'eau de puits	Oui
Dick <i>et al.</i> , 2007	Intensité de l'exposition aux pesticides	Oui
Kamel <i>et al.</i> , 2007	Fréquence de l'exposition aux pesticides	Oui
	Diminution du risque observé par le port d'un équipement de protection pendant l'application de pesticides, donc par la diminution de l'intensité de l'exposition	Oui

Parmi les autres critères de causalité déterminants se trouve la plausibilité biologique. Elle est rencontrée lorsque des explications biologiques plausibles peuvent expliquer le résultat observé. La présence d'effets entraînés par des substances identiques ou similaires chez l'humain et les animaux est un signe de plausibilité biologique (Gérin *et al.*, 2003). Comme mentionné précédemment, la roténone et le paraquat ont respectivement un mécanisme d'action et une structure semblable au métabolite du MPTP, le MPP⁺. Ces substances ont été identifiées comme étant la cause de l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson chez de jeunes drogués qui s'en étaient injectées (Langston *et al.*, 1983). Des effets semblables aux événements moléculaires qui surviennent dans le développement de la maladie ont été observés sur des cellules ou des animaux exposés à certains pesticides. Par exemple, la roténone entraîne la dégénération des cellules dopaminergiques du faisceau strio-nigral chez le rat (Betarbet *et al.*, 2000). L'association entre les pesticides et la maladie est donc plausible et peut être expliquée par un processus biologique. Quant aux autres facteurs de risque environnementaux, comme résider en milieu rural, travailler en agriculture ou consommer de l'eau de puits, ces facteurs peuvent être reliés aux pesticides, mais peuvent être aussi reliés à d'autres substances présentes dans l'environnement. Il est donc plus difficile d'en évaluer la plausibilité biologique de ces autres

facteurs.

La cohérence et l'analogie sont observées lorsque l'association est compatible avec ce qui est déjà connu sur le sujet, soit au niveau de la substance ou de la maladie et de ses facteurs de risque (Gérin *et al.*, 2003). Ces critères peuvent être observées par la concordance des résultats de la plupart des études écologiques, cas-témoins et de cohorte. En effet, les premières hypothèses soulevées par Barbeau *et al.* en 1987 ont été soutenues par plusieurs études jusqu'à ce jour.

Finalement, la preuve expérimentale peut être démontrée par l'expérimentation chez l'humain lorsque la disparition de l'effet suit celle de l'exposition. Elle est surtout utilisée pour les expositions brèves et les effets aigus comme les allergies (Gérin *et al.*, 2003). La vérification de ce critère est difficilement applicable à l'association entre les facteurs environnementaux potentiels et la maladie de Parkinson. En effet, les symptômes apparaissent probablement plusieurs années après le début de l'exposition et des dommages cérébraux. En conséquence, un long laps de temps serait nécessaire avant d'observer l'effet bénéfique du retrait d'un facteur de risque suspecté.

Sommairement, les résultats semblent effectivement montrer une association entre certains facteurs de risque et la maladie de Parkinson, mais pour l'instant, les preuves ne sont pas suffisantes pour confirmer un lien de causalité.

3 LES INFORMATIONS LIÉES À L'HYPOTHÈSE D'UNE ÉTIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON DISPONIBLES AU QUÉBEC

Puisque la première étape d'une investigation consiste habituellement en la réalisation d'une étude de la population, la recherche de données sanitaires et environnementales collectives est ciblée. Dans un premier temps, les données sur la fréquence de la maladie de Parkinson dans la population québécoise sont nécessaires. Également, des indicateurs de facteurs de risque sont indispensables afin de vérifier la présence d'une relation entre ces variables et les taux de la maladie. Ces indicateurs touchent l'exposition aux pesticides et aux métaux, la consommation d'eau de puits, le travail agricole et le fait de résider en milieu rural.

3.1 Fréquence de la maladie

La prévalence de la maladie de Parkinson est d'environ 0,3 % dans les pays industrialisés. Elle augmente avec l'âge et atteint 1 % pour les personnes de 60 ans et plus, et 5 % pour les gens âgés de 80 ans et plus (de Lau et Breteler, 2006 et Wood-Kaczmar *et al.*, 2006). Au Québec, l'étude de Barbeau *et al.* en 1987 révèle une prévalence qui varie considérablement selon les régions hydrographiques, mais qui est en moyenne de 0,08 %. Selon le pays à l'étude, l'incidence standardisée varie de 8 à 18 cas pour 100 000 personnes par année (de Lau et Breteler, 2006). À titre d'exemple, à Taiwan, l'incidence ajustée pour tous les groupes d'âge était de 10,4 cas pour 100 000 personnes par année selon une étude de Chen *et al.* (2001). En Europe, selon un bilan des incidences rapportées par différentes études, elle est de 16 à 19 cas pour 100 000 personnes par année (Twelves *et al.*, 2003). Toutefois, aucune étude n'a permis d'évaluer l'incidence au Québec.

Différentes méthodes peuvent être employées pour recueillir des informations sur la fréquence d'une maladie. Les cas peuvent être répertoriés par le décompte des hospitalisations rattachées à la maladie, comme effectué par Tüchsen et Jensen en 2000. L'utilisation de cette méthode est efficace pour une maladie qui nécessite

systématiquement une hospitalisation. Toutefois, pour une affection pour laquelle les personnes atteintes ne sont pas toujours hospitalisées, comme la maladie de Parkinson, cette procédure ne permet pas de recueillir tous les cas. Les registres des décès peuvent aussi être utilisés pour récolter les informations sur la prévalence d'une maladie. Cependant, tout comme la première, cette méthode n'est pas exhaustive pour la maladie de Parkinson. En effet, puisque son évolution est lente, plusieurs personnes atteintes décèdent d'une autre cause avant que les symptômes de la maladie de Parkinson deviennent fatals. Comme souligné par Dr J. William Langston (2005), les études concernant la maladie de Parkinson réellement basées sur la population sont peu nombreuses. La plupart recueillent plutôt leurs données dans des cliniques ou des hôpitaux, ce qui peut entraîner plusieurs incertitudes. Des sources d'information fiables et complètes sur la fréquence de la maladie sont donc indispensables (Langston, 2005). Au Québec, dans le contexte de la maladie de Parkinson, les données sur l'utilisation des médicaments antiparkinsoniens est la meilleure source d'information disponible. En effet, la prise de médication peut représenter un bon indicateur dans la mesure où tous les cas sont traités et que les médicaments qui leur sont prescrits sont spécifiques à cette maladie. Aujourd'hui, la RAMQ fournit une assurance médicaments à toutes les personnes prestataires de la sécurité du revenu, les personnes âgées de 65 ans et plus, les autochtones et les personnes de moins de 65 ans qui n'ont pas accès à un régime collectif privé d'assurance médicaments, tandis qu'avant 1997, ce dernier groupe n'y avait pas accès. Grâce à ce système, les renseignements sur l'utilisation des médicaments par ces groupes de personnes ont donc été cumulés et sont rendus disponibles par la RAMQ. D'ailleurs, cette source d'information a déjà été utilisée par des chercheurs québécois pour évaluer la répartition spatio-temporelle de l'hypothyroïdie au Québec (Gagnon *et al.*, 2006). Pour obtenir des données, il s'agit de faire une demande à la Direction adjointe des services à la clientèle. Le coût et le délai de réalisation sont alors évalués. Le contenu de la banque de données est accessible sur le site internet de la RAMQ (RAMQ, 2007).

Les médicaments les plus couramment utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson sont le pramipexole, le ropinirol, le pergolide, la bromocriptine, l'amantadine et la lévodopa. Afin de ne pas induire de biais de classement, il s'avère important de s'assurer de leur spécificité. Pour ce faire, le *Compendium des produits et spécialités*

pharmaceutiques (CPS) a été consulté (Association des pharmaciens du Canada, 2006). Les noms commerciaux sont entre parenthèses.

Selon le *CPS*, la lévodopa est disponible en combinaison avec une autre substance, soit la carbidopa ou chlorhydrate de bensérazide. La combinaison de lévodopa et de chlorhydrate de bensérazide (Prolopa) est un antiparkinsonien dont l'indication est le traitement du syndrome parkinsonien d'origine non médicamenteuse. Les combinaisons de lévodopa et de carbidopa (Sinemet, Sinemet CR, Apo-Levocarb, Apo-Levocarb CR, Novo-Levocarbidopa et Nu-Levocarb) sont indiquées seulement dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Pour ce qui est des agonistes dopaminergiques, le pramipexole (Mirapex), le ropinirol (ReQuip) et le pergolide (Permax) sont indiqués seulement pour le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson. Ils peuvent être utilisés à la fois en phase précoce de la maladie, sans lévodopa, et à titre d'appoint à la lévodopa. Quant à la bromocriptine (Apo-Bromocriptine, Parlodel et PMS-Bromocriptine), il s'agit à la fois d'un inhibiteur de la prolactine, d'un inhibiteur de l'hormone de croissance dans l'acromégalie et d'un médicament d'appoint dans la maladie de Parkinson.

L'amantadine (Endantadine, Gen-Amantadine (Antiparkinsonien), Gen-Amantadine (Antiviral), Symmetrel (Antiparkinsonien) et Symmetrel (Antiviral)) est utilisée comme antiviral et antiparkinsonien.

D'après ces informations, les médicaments contenant de la lévodopa sont utilisés seulement pour le traitement de la maladie de Parkinson et sont donc spécifiques. Les agonistes dopaminergiques, sauf la bromocriptine, sont aussi spécifiques. Toutefois, l'ampleur de l'utilisation de ce médicament pourrait être vérifiée auprès de neurologues puisqu'il semble être moins puissant que les trois autres (Panisset et Fortin, 2001). L'amantadine ne devrait pas être utilisé comme indicateur des cas de la maladie puisqu'elle est prescrite aussi contre les infections virales.

Finalement, une personne, atteinte de la maladie qui a consulté un médecin pour diminuer ses symptômes, recevra sans doute du pramipexole, du ropinirol ou du pergolide, et/ou de

la lévodopa. Alors, en répertoriant toutes les personnes qui reçoivent l'un ou l'autre de ces médicaments, théoriquement tous les cas de la maladie couverts par la RAMQ seront identifiés. D'ailleurs, des données préliminaires sur les utilisateurs de lévodopa en Estrie avaient été extraites pour les années 2000, 2002 et 2004. Les taux ajustés pour 100 000 personnes étaient respectivement de 858, 1 079 et 1 207.

3.2 Données environnementales

Suite aux recherches réalisées dans le cadre du présent travail, des indicateurs collectifs pour les facteurs de risque environnementaux peuvent être présentés.

3.2.1 Utilisation des pesticides

Selon le document *Indicateur de risque des pesticides du Québec* (Samuel *et al.*, 2007) et selon les recherches effectuées dans le cadre du présent travail, le Québec ne possède pas de données sur l'utilisation des pesticides proprement dites. Néanmoins, l'estimation de leur utilisation peut être faite notamment à partir des bilans des ventes. Il est alors considéré que la quantité vendue pour une année est complètement utilisée au courant de celle-ci (Samuel *et al.*, 2007).

En 1987, l'*Atlas de l'utilisation des pesticides en agriculture au Québec en 1978, 1981 et 1982* a été publié (Godon *et al.*, 1987). Ce document est disponible à la bibliothèque des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke. Les auteurs ont utilisé trois sources d'informations qu'ils ont rassemblées notamment sur des cartes, à l'échelle de 34 bassins hydrographiques, afin d'avoir une représentation visuelle des données sur l'utilisation des pesticides au Québec. Ces sources sont, par municipalité, les superficies pulvérisées par des pesticides en 1981, et, par bassin hydrographique et groupe chimique, les quantités de pesticides vendues en 1978 et 1982. Les superficies pulvérisées en 1981 provenaient des données du Recensement de l'agriculture de Statistique Canada. Les données de 1978 et de 1982 provenaient respectivement du ministère de l'Environnement du Québec, puis de ce même ministère et d'Environnement Canada. Cet atlas a notamment été utilisé par

ses auteurs afin de corréler les informations sur l'utilisation des pesticides et la fréquence de cancers au Québec. Parmi les inventaires de 1978, 1981 et 1982, les auteurs ont utilisé celui de 1982, car ils le jugeaient plus complet. Ils se sont assurés de la représentativité spatio-temporelle de ses données en les comparant avec celles de 1981, de 1978 ainsi qu'avec les superficies pulvérisées selon le recensement de 1971. Pour les analyses statistiques, différentes variables, disponibles à partir de l'atlas, ont été employées. Il s'agit de la densité d'utilisation, qui pondère la quantité de pesticides vendus par la superficie d'épandage du bassin, et le rapport d'exposition, qui pondère la quantité par la population rurale agricole du bassin. Aussi, les 34 bassins ont été séparés en trois catégories : très (5), moyennement (7) ou peu (22) exposés. La liste officielle des municipalités du Québec par bassin hydrographique de 1985 avait permis d'agrèger les données socio-économiques et de prévalence des cancers à l'échelle des bassins hydrographiques (Godon *et al.*, 1989).

Les données de l'utilisation des pesticides en 1982 sont détaillées dans le document *Les pesticides en agriculture au Québec en 1982* disponible via le système de prêts entre bibliothèques de l'Université de Sherbrooke (Reiss *et al.*, 1984). S'y retrouvent, les quantités totales des pesticides vendus pour chacun des 122 bassins hydrographiques où des ventes ont été rapportées, ces mêmes quantités réparties par groupe chimique et par bassins, ainsi que des données sur les contenants correspondant aux ventes. La liste des matières actives par groupe chimique est aussi précisée. En plus d'avoir été utilisé comme source d'information pour l'atlas de 1987, ce document avait aussi permis à l'équipe de Barbeau (1987) d'associer l'utilisation des pesticides avec la prévalence de la maladie de Parkinson.

Le plus récent bilan des ventes est paru en 2006 et compile les ventes de 2002. Toutefois, les ventes n'y sont pas classées par limites géographiques (Gorse, 2006). Ces données ne peuvent donc pas être corrélées avec la répartition géographique de la maladie de Parkinson. En outre, une autre façon d'estimer l'ampleur de l'utilisation plus récente des pesticides serait de considérer les superficies où ceux-ci sont épandus. Ces renseignements sont disponibles par les recensements de l'agriculture (1996, 2001 et 2006) de Statistique Canada et sont récoltés pour les fermes déclarantes. Elles sont classées par

divisions de recensement, l'équivalent des municipalités régionales de comté (MRC) et par type d'utilisation (herbicides, insecticides ou fongicides). Il s'agit toutefois de données moins détaillées que celles de 1982, étant donné qu'elles ne sont pas classées selon le groupe chimique. Les données des recensements de l'agriculture sont disponibles par E-STAT, un moteur de recherche accessible via le site internet du service des bibliothèques de l'Université de Sherbrooke (Université de Sherbrooke, 2007).

D'autre part, les types de culture présents et les superficies cultivées peuvent donner un aperçu de l'envergure de l'utilisation des pesticides dans une région particulière. Des renseignements sur les superficies de tous les végétaux cultivés par MRC sont disponibles par le Recensement de l'agriculture de Statistique Canada via E-STAT (Université de Sherbrooke, 2007). Également, certaines informations peuvent être trouvées à l'aide d'une base de données québécoise. La Financière agricole du Québec produit la « Base de données de cultures généralisées ». Celle-ci est employée par les spécialistes en géomatique et cartographie les types de cultures des parcelles assurées au Québec (Financière agricole du Québec, 2007). Les grandes cultures utilisées pour les regroupements sont le foin, le maïs, le blé, l'orge, l'avoine, le soya, le canola, les autres céréales, les produits maraîchers, les petits fruits ou sans information. Les données couvrent environ 90 % du territoire cultivé du Québec. Elles sont disponibles sous forme numérique depuis l'année 2003 au coût de 75 \$ pour un feuillet de 1/50 000 et de 12 000 \$ pour le Québec complet.

3.2.2 Proportion des gens vivant en milieu rural

Puisque, dans plusieurs études, résider en milieu rural a été associé à un risque plus élevé de la maladie de Parkinson, connaître la proportion de gens qui y vivent s'avère nécessaire pour l'étude de ce facteur au Québec. Cette donnée est entre autres disponible par les recensements du Canada. Pour les divisions de recensement, l'équivalent des MRC, les populations urbaine et rurale sont dénombrées. Ces renseignements sont accessibles directement à partir du site internet de Statistique Canada (Statistique Canada, 2007a).

D'autre part, un indicateur de la ruralité utilisé par le groupe PRIMUS de l'Université de

Sherbrooke pourrait être très approprié pour étudier l'association entre résider en milieu rural et la maladie de Parkinson. Ce groupe a notamment étudié le lien entre la ruralité et l'incidence de l'infarctus du myocarde, la prise en charge des soins et ses résultats (Loslier *et al.*, 2007). Les auteurs ont utilisé la classification et les données de Statistique Canada qui déterminent le niveau de ruralité de chaque subdivision de recensement du Québec, l'équivalent des municipalités. Six catégories sont utilisées, soit région métropolitaine de recensement, agglomération de recensement et subdivision de recensement avec une influence métropolitaine forte, modérée, faible ou absente. Les deux régions urbaines sont définies selon le nombre d'habitants. Les régions métropolitaines de recensement comptent au moins 100 000 habitants et les agglomérations de recensement en comptent entre 10 000 et 99 999. Le niveau d'influence métropolitaine des municipalités est déterminé selon le pourcentage de gens qui se déplacent chaque jour à leur travail situé dans une région urbaine, soit plus de 30 % pour une forte influence, de 5 à 30 % pour une modérée et de 0 à 5 % pour une faible. L'absence d'influence est établie lorsque la municipalité compte moins de 40 résidents. Toutes ces subdivisions ont été situées sur une carte de Statistique Canada et les variables ont été étudiées selon les six catégories. Les sujets participants à l'étude ont été classifiés dans une des catégories à l'aide de leur code postal. L'utilisation de ce classement offre plusieurs avantages, dont une plus grande nuance entre les municipalités que le permet une variable dichotomique rurale/urbaine. De plus, l'unité utilisée est petite, donc précise et s'applique au contexte québécois (Loslier *et al.*, 2007).

3.2.3 Consommation d'eau de puits

La consommation d'eau de puits est aussi un facteur de risque potentiel pour la maladie de Parkinson. Les types d'approvisionnement en eau potable des municipalités du Québec peuvent être identifiés par le site internet du MDDEP (2007). Il s'agit du répertoire de tous les réseaux municipaux de distribution, leur type d'approvisionnement et le nombre de personnes desservies. Ces données sont disponibles par municipalités ou par MRC, à l'aide d'un moteur de recherche. D'autre part, afin d'estimer la proportion de la population desservie par un puits privé, il suffit de soustraire la population desservie par un réseau

municipal dans chaque municipalité, ou MRC, de la population totale de celle-ci. L'Institut de la statistique du Québec permet de connaître la population totale de toutes les municipalités et MRC (Institut de la statistique du Québec, 2007).

3.2.4 Présence de pesticides dans les eaux souterraines

Puisque l'augmentation du risque de la maladie de Parkinson associée à la consommation d'eau de puits pourrait découler de la présence de pesticides dans les eaux souterraines, des données à ce sujet peuvent s'avérer utiles.

Des programmes d'échantillonnage des eaux de surface et souterraines ont eu lieu au Québec depuis 1992. Puisqu'il serait laborieux de couvrir tout le territoire québécois, la présence de résidus de pesticides a été analysée à proximité de cultures ciblées, soit celles de pommes de terre, de maïs et de soya, des bleuetières et des vergers de pommiers. Les cultures de maïs et de soya ont été choisies en raison de l'importance des superficies ensemencées et, les vergers et les bleuetières, car d'importantes quantités de pesticides à l'hectare y sont épandues. Les pommes de terre sont cultivées sur des champs où le sol est plus sablonneux, donc beaucoup plus perméable. Les nappes d'eau souterraines se trouvant à proximité sont alors plus vulnérables aux contaminations par des pesticides (Giroux, 2004). Les stations de mesure sont localisées selon deux critères, soit la proximité avec la culture ciblée et le bassin versant dans lequel elles se situent doit comporter une dominance ou une grande superficie de la culture ciblée. Des puits individuels situés près des cultures ciblées sont utilisés comme stations (Giroux, 2004).

Les résultats sont présentés dans une dizaine de documents et ceux-ci sont disponibles sur internet ou aux bibliothèques de l'université. La liste des références de ces documents est présentée à l'annexe 2. Le document *La présence de pesticides dans l'eau en milieu agricole au Québec* regroupe quant à lui les faits saillants des échantillonnages (Giroux, 2004). L'eau souterraine a particulièrement été analysée à proximité des champs de pommes de terre, et aussi, mais avec moins d'envergure, dans les zones de vergers et de culture de maïs. La figure 3.1 présente les stations d'échantillonnage de l'eau souterraine.

Les échantillonnages ne couvrent pas uniformément le territoire habité du Québec. Il serait donc inapproprié d'utiliser ces données de façon quantitative pour une analyse incluant tout le Québec. Néanmoins, ces renseignements pourraient être utilisés de façon qualitative, à titre d'information sur la présence potentielle de pesticides particuliers dans certaines régions touchées par la maladie de Parkinson. De plus, des analyses intrarégionales pourraient être envisagées.

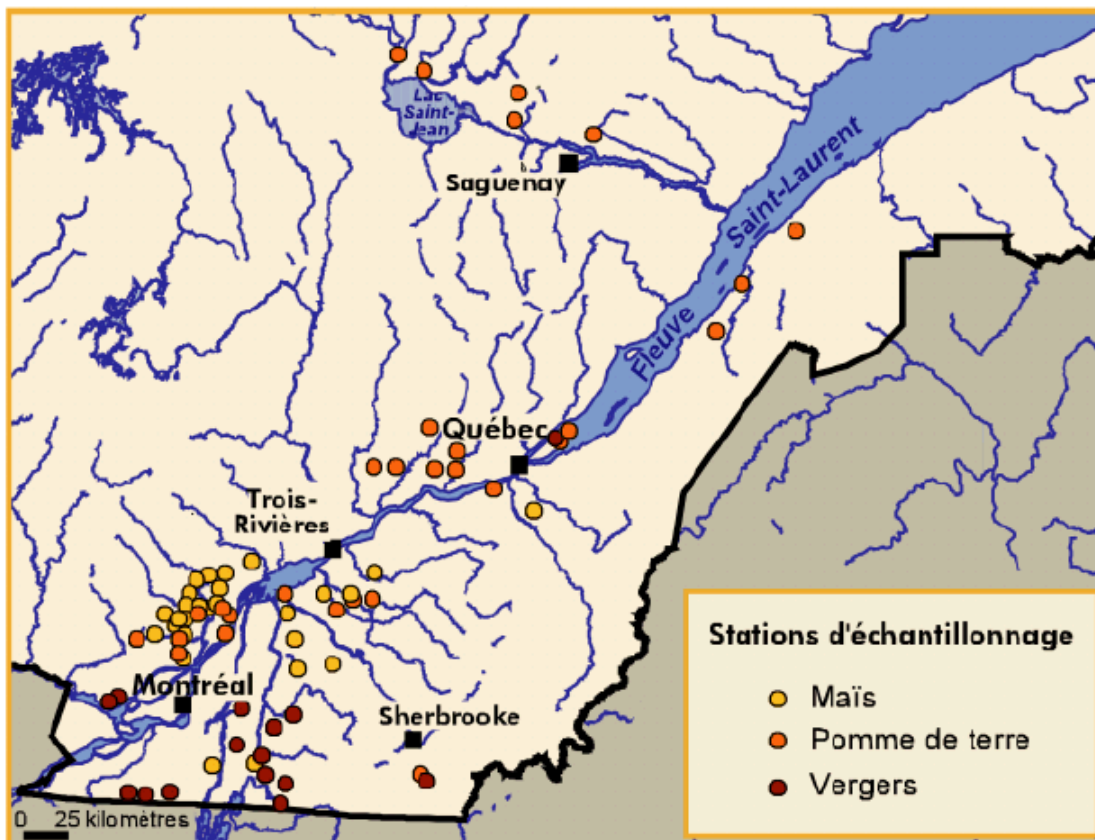


Figure 3.1. Stations d'échantillonnage des pesticides dans l'eau souterraine au Québec (tirée de Giroux, 2004, p. 4)

3.2.5 Présence de métaux dans les eaux souterraines

L'exposition à certains métaux, comme le manganèse, le fer, l'aluminium, le plomb et le cuivre, a été associée à un risque plus élevé de développer la maladie de Parkinson. Il est possible de penser que le risque plus élevé de développer la maladie de Parkinson, observé dans certaines études, suite à la consommation d'eau de puits pourrait être relié à la

présence de métaux dans l'eau souterraine. Des données à ce sujet seraient nécessaires pour de vérifier cette hypothèse.

Le ministère des Ressources naturelles et de la Faune (MNR) rassemble les données dans le système SIGÉOM, un produit en ligne du ministère. Celui-ci permet l'accès aux données géoscientifiques résultant de travaux de prospection et d'exploration minière, aux cartes géologiques, géochimiques ou géophysiques, et à la documentation s'y reliant (MNR, 2007b). « SIGÉOM à la carte » permet la production de cartes sur mesure selon différents critères, dont les données sur les eaux souterraines. Une recherche dans la section « Géochimie, Échantillons de sédiments » en utilisant la valeur « eau souterraine non différenciée » dans la case « type d'échantillon de sédiments », permet de générer une liste des résultats des analyses qui ont été faites ainsi que leur répartition sur une carte (figure 3.2) (SIGÉOM, 2007). Cette carte est disponible gratuitement pour les travaux académiques sur demande à M. Charles Roy, pilote du SIGÉOM, MNR (charles.roy@mrnf.gouv.qc.ca) en format MapInfo ou ArcView. Il est à noter aussi que la recherche peut être faite selon plusieurs critères à la fois, par exemple pour les eaux souterraines et un élément chimique en particulier comme le manganèse.

Les sites d'échantillonnage sont surtout concentrés dans la région de Montréal et de l'Abitibi, et légèrement dispersés dans le sud du Québec. Tout comme pour les données des pesticides dans les eaux souterraines, il est difficile d'utiliser des mesures qui ne sont pas uniformes sur le territoire pour une analyse quantitative incluant tout le Québec. Malgré tout, ces renseignements pourraient être utilisés de façon qualitative ou pour étudier des variations intrarégionales.

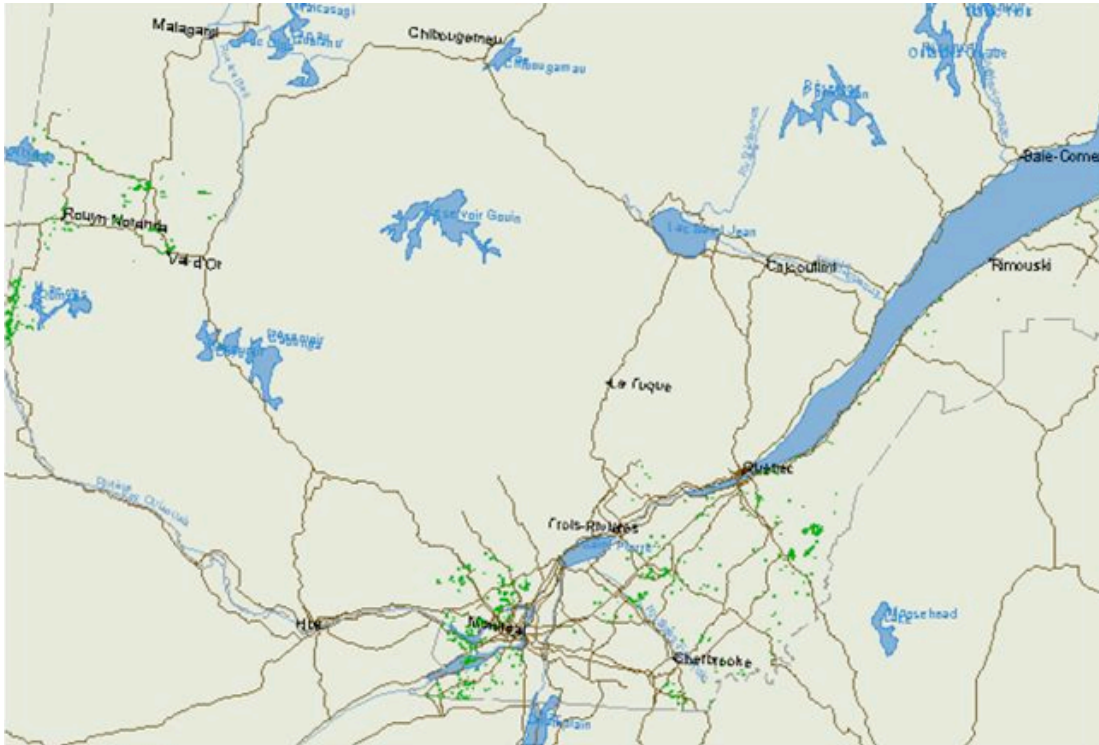


Figure 3.2. Répartition des sites d'analyse d'eau souterraine disponibles par le système SIGÉOM (SIGÉOM, 2007)

3.2.6 Emplois en agriculture ou pouvant entraîner l'exposition aux pesticides ou aux métaux

Un autre facteur de risque potentiel de la maladie de Parkinson est le travail en agriculture ou dans un emploi susceptible d'entraîner une exposition à des métaux. Les recensements de Statistique Canada donnent accès aux informations sur le nombre de personnes par professions et par secteurs géographiques. Les professions sont classées selon « La classification nationale des professions ». Il s'agit d'un classement par grande catégorie, grand groupe, sous-groupe et groupe de base. La liste des professions et leur définition ainsi classée sont disponibles dans la section « Définitions » du site internet de Statistique Canada (2007b). À partir du système E-STAT, il est possible d'obtenir les professions par divisions de recensement, l'équivalent des MRC, et par subdivisions de recensement, l'équivalent des municipalités (Université de Sherbrooke, 2007). Les professions peuvent alors être classées pour les deux sexes séparément ou ensemble. La classification des professions la plus détaillée ainsi disponible est par grand groupe. Par exemple, un des

grands groupes de la grande catégorie « Professions propres au secteur primaire » est « Personnel élémentaire de la production primaire » qui inclut les groupes de base : « Manœuvres agricoles », « Manœuvres en aménagement paysager et en entretien des terrains », « Manœuvres de l'aquiculture et de la mariculture », « Manœuvres des mines », « Manœuvres de forage et d'entretien des puits de pétrole et de gaz » et « Manœuvres de l'exploitation forestière ». Toutefois, puisque les données disponibles par E-STAT sont détaillées seulement jusqu'au 2^e niveau, c'est-à-dire les grands groupes comme « Personnel élémentaire de la production primaire », il est impossible de différencier plus précisément les professions, ce qui peut limiter les analyses d'associations avec la fréquence de la maladie. Toutefois, ces grands groupes pourraient tout de même être utilisés pour une analyse. Certains d'entre eux sont évidemment plus susceptibles d'être exposés à certains produits chimiques que d'autres, même si ces produits ne peuvent pas précisément être identifiés. Par exemple, les professions classées dans le grand groupe « Directeurs/directrices de la vente au détail, de la restauration et des services d'hébergement » sont certainement moins exposées aux produits chimiques que celles classées dans « Machinistes, personnel du formage, profilage et montage du métal » ou dans « Personnel élémentaire de la production primaire ». L'accès à des données classées selon des niveaux plus détaillés, comme les groupes de base « Manœuvres agricoles » ou « Manœuvres des mines », est possible. Ces microdonnées doivent être demandées auprès de l'« Initiative de démocratisation des données » de l'Université de Sherbrooke.

3.2.7 Tabagisme

Puisque le tabagisme est considéré comme un facteur protecteur de la maladie de Parkinson, les analyses statistiques doivent être ajustées en fonction de ce paramètre. Cet ajustement est d'autant plus important si des variations géographiques existent. Le tableau CANSIM # 105-0054 de Statistique Canada donne les taux de tabagisme par régions administratives du Québec et est disponible via E-STAT, pour l'année 2000 (Université de Sherbrooke, 2007). Les données peuvent être extraites par groupes d'âge, par sexe, par utilisation des variantes du tabagisme ou par caractéristiques, telles que le nombre et le pourcentage ainsi que leur IC 95 % et coefficient de variation.

4 LES OPTIONS DE FINANCEMENT

Évidemment, pour qu'une étude soit rendue possible, elle doit être financée. Dans un premier temps, la Société Parkinson Canada est l'option de financement indiquée. Par la suite, des subventions accordées par des organismes comme le Fond de recherche en santé du Québec (FRSQ) ou les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSQ) pourraient s'appliquer à un projet plus avancé.

La Société Parkinson Canada est une oeuvre de charité à but non lucratif ayant pour mission de favoriser la recherche concernant la maladie et de soutenir les personnes qui en sont atteintes. Ses efforts sont particulièrement au niveau des services de soutien, de la recherche, de la sensibilisation et de la promotion de la cause. Afin de soutenir la recherche, la Société Parkinson Canada a mis sur pied le Programme national de recherche grâce aux contributions financières de ses donateurs, membres et partenaires régionaux. Les recherches financées peuvent s'appliquer à la cure, la cause, la prévention, l'amélioration du traitement, la compréhension de la maladie ou ses répercussions sur la société. Le financement est offert selon deux volets et chacun comprend différentes catégories. Les bourses de formation sont les bourses de recherche fondamentale et de recherche clinique et les bourses cliniques Boehringer Ingelheim en troubles du mouvement. Les subventions de recherche quant à elles sont pour les programmes de projets pilotes et de subventions pour nouveaux chercheurs. En juillet 2007, le Programme national de recherche a attribué neuf subventions de recherche et sept bourses de recherche pour la période de juillet 2007 à juin 2009 pour un total de 1 123 282 \$. Un autre cycle de recherche est également en cours de 2006 à 2008. Un appel à la Société Parkinson Canada a permis d'apprendre qu'un appel de demandes pour les projets pilotes sera dévoilé en décembre 2007 pour la période de 2008 à 2010.

La catégorie pouvant s'appliquer pour le financement d'une première étude au Québec est le programme de projets pilotes. Ce type de subventions a pour but de « stimuler des idées et des projets novateurs, très prometteurs, susceptibles de mener à d'importantes subventions auprès d'institutions subventionnaires majeures » et permet un financement d'un an d'un maximum de 45 000 \$. Une lettre d'intention doit être présentée par les

candidats qui désirent faire une demande de subvention selon les modalités décrites dans l'appel de demandes. Les demandes doivent aussi se conformer à cet appel et sont acceptées dans les deux langues officielles. Les demandes sont évaluées par le comité consultatif qui leur attribue une note permettant de les classer par ordre de priorité. Les principaux critères considérés sont le potentiel et la pertinence de la recherche pour la maladie de Parkinson. Le soutien financier est évidemment assujéti à différentes conditions notamment l'utilisation des fonds. De plus, la Société Parkinson Canada exige du titulaire d'une subvention pour projet pilote la présentation d'un rapport final qui décrit les résultats du projet et d'un sommaire financier qui détaille l'usage des fonds octroyés au titre du programme (Société Parkinson Canada, 2006).

Par ailleurs, le FRSQ est un organisme subventionnaire à but non lucratif relevant du ministère de Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation, qui alloue chaque année près de 80 millions \$ en bourses et subventions à la recherche publique en santé humaine (FRSQ, 2007). Il finance différents types de recherches qu'elles soient fondamentales, cliniques, épidémiologiques, en santé publique, sur les services de santé ou sur les aspects sociaux de la santé. Parmi les domaines et objets de recherche se trouvent la maladie de Parkinson et la santé environnementale. Les programmes de financement sont regroupés sous cinq catégories, soit les bourses de formation, les bourses de carrière, les subventions de recherche, les programmes d'échanges internationaux et les subventions de groupes, centres et réseaux thématiques. Un projet de recherche ultérieur sur le sujet du présent travail pourrait donc faire l'objet d'une demande de financement dans la catégorie des subventions de recherche. En effet, un programme de cette catégorie s'applique aux recherches en santé des populations et comprend les recherches épidémiologiques. À titre indicatif, pour la programmation 2008-2009, les candidats admissibles à ce programme sont les jeunes chercheurs, c'est-à-dire, ceux ayant obtenu leur diplôme le plus élevé moins de neuf ans avant l'entrée en vigueur de la subvention.

Les IRSQ sont le principal organisme fédéral responsable du financement de la recherche au Canada (IRSQ, 2007). Ils rassemblent 13 instituts virtuels, c'est-à-dire des regroupements de chercheurs, et ont pour objectif de favoriser la création d'un nouveau savoir et de son application pour améliorer la santé, la conception de services et produits de santé plus

efficaces et la consolidation du système national de santé. Parmi les programmes actuellement disponibles, la subvention de fonctionnement s'applique à tous les types de projets en santé pourvu qu'ils concordent avec la mission de l'organisme. Des annonces de priorité pour des domaines de recherche particuliers sont aussi publiées, toutefois, pour l'instant aucun ne correspond au sujet du présent travail.

Pour ce qui est des autres sources consultées pour les possibilités de financement, les résultats de la recherche n'ont pas permis de trouver d'autres options. Les champs d'implications d'Environnement Canada ne touchent pas la santé environnementale (Environnement Canada, 2007). Pour ce qui est de Santé Canada, le programme de financement toujours en activité, mentionné dans la section financement de la science et de la recherche, porte sur la recherche concernant les produits de santé naturels. Ce programme ne s'applique donc pas au sujet du présent travail (Santé Canada, 2007). Finalement, le financement de la recherche ne fait pas partie du mandat de l'INSPQ ni du ministère de la Santé et des Services sociaux.

En résumé, au tout début, l'option de financement la plus adéquate serait le programme pour projets pilotes de la Société Parkinson Canada qui permet un financement maximum de 45 000 \$ durant un an et dont l'appel de demandes est attendu pour décembre 2007. Ultérieurement, dépendamment de l'évolution du projet et des besoins financiers, une demande au FRSQ ou aux IRSC peut être envisageable. Il est à noter toutefois que, pour les programmes du FRSQ et des IRSC, les conditions d'admissibilité et les dates importantes seraient à révéfier au moment de la demande puisque celles-ci peuvent changer selon les années.

5 LES RECOMMANDATIONS

Suite aux recherches effectuées dans le cadre du présent travail, il est permis d'avancer quelques recommandations pour l'étude de la relation entre certains facteurs de risque environnementaux et la maladie de Parkinson. Les connaissances actuelles sur le sujet et la disponibilité des données sanitaires et environnementales au Québec sont prises en compte. Les limites et avantages pour chacune des propositions sont aussi soulevés. Les recommandations sont présentées dans un ordre chronologique de réalisation.

Tout d'abord, afin de dresser le portrait de la prévalence et de l'incidence de la maladie de Parkinson au Québec, une étude descriptive pourrait être réalisée à l'aide des données de la RAMQ. Celles-ci permettraient de répertorier les utilisateurs de la médication antiparkinsonienne ciblée, soit la lévodopa, le pramipexole, le ropinirol et le pergolide.

Les données nécessaires à l'étude descriptive seraient le numéro d'assurance maladie crypté, l'âge, le sexe, les six positions du code postal, le territoire de Centre local de services communautaires (CLSC) et la région administrative de tous les utilisateurs ciblés. Le nombre de personnes, par âge, sexe, code postal à six positions, territoire de CLSC et région administrative, serait aussi nécessaire pour l'ensemble de la clientèle ayant une assurance médicaments par la RAMQ. Le numéro d'assurance maladie crypté serait nécessaire afin d'éviter de considérer comme étant deux cas distincts un cas pour qui la médication aurait été modifiée. Il est à noter que lorsque les données fournies par la RAMQ sont potentiellement nominatives, une demande à la Commission d'accès à l'information doit être faite. C'est le cas notamment lorsqu'il y a moins de cinq personnes rattachées à un même code postal. Dans cette situation, une autre option que la demande à la Commission d'accès à l'information pourrait être envisageable. Il s'agit du regroupement, par la RAMQ, de ces personnes avec d'autres d'un code postal à proximité.

La période d'extraction des données pourrait être entre 1992 et 2001. Ainsi, la période couverte serait assez longue pour permettre la collection d'une quantité suffisante d'utilisateurs malgré la rareté de la maladie. De plus, seules les personnes ayant eu recours à la médication durant six mois ou plus devraient être retenues, car le diagnostic se

consolide suite à une réponse positive à la médication. La définition d'une année de référence, soit la première année d'extraction des données, permettrait d'identifier les cas incidents de la maladie pour les années subséquentes.

Bien que cette méthode permettrait de recueillir tous les utilisateurs de 65 ans et plus, elle ne couvre pas toute la population québécoise. Cette limite serait toutefois négligeable puisque la maladie de Parkinson affecte davantage les personnes âgées. De plus, dans le cas contraire, il s'agit plus souvent de cas familiaux héréditaires. D'autre part, en 1987, Barbeau *et al.* avaient évalué la prévalence de la maladie à l'aide des visites chez le médecin, des ventes de lévodopa et des registres des décès. Une nouvelle étude descriptive permettrait de recueillir des données plus récentes et à partir d'une seule source plus complète, ainsi que d'estimer l'incidence de la maladie. D'ailleurs, l'accès à une telle source de données, permettant le calcul de taux, est peu fréquent, surtout dans le contexte de la maladie de Parkinson. Elle constitue donc une opportunité importante pour la recherche sur les facteurs de risque de la maladie.

Par la suite, si l'étude descriptive montre des variations géographiques ou temporelles considérables, la poursuite de la recherche serait fortement recommandée. Les données de l'étude descriptive pourraient être utilisées dans des études écologiques. Celles-ci pourraient être financées par le programme de projets pilotes de la Société Parkinson Canada. Les possibilités de telles études sont expliquées dans les paragraphes suivants, en ordre de priorité suggéré.

Tout d'abord, la fréquence de la maladie et les ventes de pesticides en 1982 par bassins hydrographiques pourraient être mises en relation. L'objectif de cette étude serait de vérifier s'il y a une corrélation entre ces deux variables. Les ventes de pesticides se présenteraient alors comme un indicateur de l'exposition aux pesticides à l'échelle des bassins. Pour ce faire, un système d'information géographique, comme ArcView ou MapInfo, devrait être employé. Les utilisateurs de médication antiparkinsonnienne seraient répartis sur une carte du territoire québécois à l'aide de leur code postal. Les cartes numériques des bassins versants sont disponibles auprès du MRNF moyennant les frais en vigueur. Toutefois, un code postal peut chevaucher deux bassins versants à la fois. Dans

ce cas, des critères de classification, par exemple selon la source d'eau de consommation, pourraient être établis. Une requête spatiale permettrait ensuite de déterminer la fréquence de la maladie dans chaque bassin. La corrélation avec les quantités de pesticides vendues pourrait alors être examinée. Dépendamment de l'abondance des cas révélés par l'étude descriptive, les analyses statistiques pourraient être faites selon les 34 bassins hydrographiques du document *Atlas de l'utilisation des pesticides en agriculture au Québec en 1978, 1981 et 1982* (Godon *et al.*, 1987) ou selon les 122 bassins hydrographiques du document *Les pesticides en agriculture au Québec en 1982* (Reiss *et al.*, 1984). D'autre part, si les cas ne sont pas assez abondants pour l'analyse selon les 34 bassins, une autre possibilité serait envisageable. Dans une étude sur l'utilisation des pesticides et la fréquence de cancers au Québec (Godon *et al.*, 1989), les 34 bassins hydrographiques avaient été regroupés en trois catégories selon les ventes, soit très, moyennement ou peu exposés. Les cas de la maladie de Parkinson pourraient être regroupés dans ces catégories. Un avantage considérable d'une telle méthodologie par rapport à celle de Barbeau *et al.* en 1987 serait principalement de respecter un temps de latence suffisant entre la fréquence de la maladie et les ventes de pesticides. Toutefois, une limite s'applique à cet indicateur de l'exposition aux pesticides. Bien que ce ne soit pas très fréquent, les quantités vendues et répertoriées dans un bassin hydrographique en particulier peuvent ne pas être systématiquement utilisées dans ce bassin (Reiss *et al.*, 1984).

Par ailleurs, l'indice de ruralité employé par le groupe PRIMUS s'avère un outil très intéressant afin de vérifier l'hypothèse à l'effet que résider en milieu rural soit associé à la maladie de Parkinson, peu importe l'agent en cause. Une collaboration avec le groupe PRIMUS pourrait être établie afin d'utiliser la carte des municipalités élaborée à partir du classement de Statistique Canada. Étant donné que cette carte existe déjà, une collaboration serait davantage efficace. Toutefois, si elle n'est pas établie, une autre possibilité serait de reproduire la carte des municipalités du Québec selon leur indice de ruralité directement à partir des données de Statistique Canada. D'une manière ou d'une autre, un système d'information géographique pourrait ensuite être employé afin de répartir les utilisateurs de médication antiparkinsonienne dans les différentes municipalités à l'aide de leur code postal. Une requête spatiale permettrait alors de déterminer la fréquence de la maladie pour les six catégories de ruralité. Si toutefois les utilisateurs de

médicaments antiparkinsoniens ne sont pas assez nombreux pour effectuer l'analyse selon les six catégories, celles-ci pourraient être regroupées en trois catégories. Par exemple, les regroupements suivants pourraient être choisis : région métropolitaine de recensement et agglomération de recensement dans une première catégorie, subdivision de recensement avec une influence métropolitaine forte et modérée dans une deuxième, et subdivision de recensement avec une influence métropolitaine faible et absente dans une troisième. L'association entre la fréquence de la maladie et le niveau de ruralité pourrait alors être analysée. Un bémol est toutefois présent dans l'utilisation de cet indicateur. Il s'agit de données qui n'ont pas d'antériorité avec les données sur les utilisateurs de médication antiparkinsonienne puisqu'elles datent du recensement de 2001.

Afin de vérifier l'association avec ce même facteur de risque, les données des populations urbaine et rurale de chaque municipalité disponible par Statistique Canada pourraient aussi être utilisées. Les municipalités pourraient être classées dans une échelle de proportions de la population rurale. Toutefois, ce classement serait moins nuancé que l'indice de ruralité employé par le groupe PRIMUS. En effet, il ne tiendrait pas compte du degré d'influence métropolitaine. L'utilisation de ce classement est donc moins conseillée.

Un autre facteur de risque qu'il serait possible d'examiner est la consommation d'eau de puits. En effet, les cas de la maladie de Parkinson pourraient être associés avec l'origine de l'eau de consommation. Pour ce facteur, deux variables pourraient être analysées, soit l'approvisionnement en eau potable directement d'un puits privé ou par un réseau municipal qui prend sa source dans l'eau souterraine. Les municipalités pourraient être regroupées en quelques catégories selon la proportion d'habitants qui s'approvisionne dans chacune de ces sources selon les données du MDDEP (MDDEP, 2007). Les cas seraient alors attribués à leur municipalité respective à l'aide de leur code postal. Aussi, ceux-ci pourraient être regroupés selon leur territoire de CLSC. Les données sur le type d'approvisionnement selon les municipalités seraient alors regroupées en territoire de CLSC. Toutefois, comme pour l'indice de ruralité, ces données ne seraient pas antérieures à la fréquence de la maladie.

Pour ce qui est de la contamination des eaux souterraines avec des pesticides ou des

métaux, les données n'étant pas uniformes pour tout le territoire québécois, il est impossible de les utiliser pour une analyse quantitative couvrant tout le Québec. Néanmoins, pour les zones où des données sont disponibles, des analyses intrarégionales sont possibles à l'échelle des municipalités ou des MRC. De plus, la consommation de l'eau de puits dans les municipalités de ces régions pourrait être combinée à la concentration des substances potentiellement toxiques afin de créer un indice d'exposition pour ces municipalités. Cet indice pourrait alors être mis en relation avec la fréquence des utilisateurs de médication antiparkinsonienne.

Comme il a été vu plus haut, l'exposition professionnelle à certaines substances toxiques comme les pesticides ou les métaux a été associée à un risque de développer la maladie de Parkinson. Les proportions de gens dans un type d'emploi particulier peuvent à cette fin être calculées, à partir des données de Statistique Canada, pour chaque municipalité ou MRC. Des grands groupes « Personnel élémentaire de la production primaire » ou « Personnel des métiers du formage, du profilage et du montage du métal » pourraient être réputés comme étant des emplois où les gens sont susceptibles d'être exposés à des substances toxiques. Pour une classification plus fine des emplois, une demande pourrait être adressée à l'« Initiative de démocratisation des données » de l'Université de Sherbrooke. Une fois les proportions de gens ayant ces types d'emplois déterminés pour les municipalités ou MRC, elles pourraient être associées à la fréquence de la maladie.

Pour toutes ces études écologiques, il serait important de toujours vérifier l'effet de l'ampleur du tabagisme sur les résultats. En effet, le tabagisme est un facteur protecteur de la maladie de Parkinson. Des fluctuations des résultats pourraient donc être provoquées par des différences entre l'ampleur du tabagisme selon les régions. D'autre part, pour les variables qui ont la même unité d'analyse, par exemple les municipalités, il serait intéressant d'effectuer des analyses multivariées.

Toutefois, il est important de souligner que les études de type écologique ne permettent pas de vérifier l'exposition individuelle ainsi que son intensité. Ce type de devis est donc utilisé pour générer des hypothèses et non pour les confirmer.

Par la suite, si les hypothèses sont appuyées par les études écologiques, la recherche pourrait se poursuivre avec une étude cas-témoins qui pourrait être financée par le FRSQ ou les IRSC. Une région du Québec où le taux de la maladie est élevé pourrait être ciblée. Il sera alors très important de réduire au maximum les sources d'incertitude, notamment le biais de sélection. Les cas devraient être définis adéquatement par les critères diagnostiques et la réponse à la médication, et confirmés par un médecin.

En plus du sexe, de l'âge et de l'ethnie, les données à recueillir seraient au niveau de l'exposition, professionnelle ou résidentielle, aux pesticides et aux métaux, la consommation d'eau de puits, les emplois et les lieux de résidence occupés durant toute la vie, les habitudes alimentaires, dont la consommation de caféine, le tabagisme, le niveau d'éducation et les antécédents de traumatismes crâniens. Lorsqu'applicable, il sera primordial de questionner à propos de la durée, la fréquence et l'intensité de ces facteurs. Le moment de la vie durant lequel cette exposition a eu lieu, par exemple de 0 à 10 ans, ou de 15 à 20 ans, devrait aussi être noté. Pour l'exposition aux pesticides ou aux métaux, et pour les emplois susceptibles d'entraîner une telle exposition, le port d'équipements de protection devrait être interrogé ainsi que les accidents impliquant ces substances. La description des tâches effectuées au travail constituerait un moyen supplémentaire d'améliorer l'évaluation de l'exposition, par exemple la préparation, le transport ou la méthode d'application de pesticides ou la manipulation de métaux en fusion. Les caractéristiques du milieu de travail pourraient aussi s'avérer utiles, notamment la ventilation et la température. L'utilisation d'une matrice pour évaluer l'exposition professionnelle devrait être envisagée. Celle-ci devrait idéalement être approuvée par les pairs et avoir été utilisée par d'autres études. Jusqu'à maintenant et selon les recherches effectuées dans le cadre du présent travail, une telle matrice n'existe pas. Aussi, étant donné que la science évolue rapidement, des biomarqueurs de l'exposition aux pesticides seront peut-être disponibles. Il s'agirait de la méthode d'évaluation de l'exposition aux substances toxiques qui offre le plus de fiabilité et qui réduirait le biais de rappel potentiel.

Il sera aussi important de vérifier la possibilité de recueillir des échantillons d'ADN des participants. Les interactions entre des susceptibilités génétiques et les facteurs environnementaux pourraient alors être étudiées. Des mutations au niveau des gènes de la

MAO-B, du DRD2 et de la CYP2D6 pourraient être recherchées. Si elles constituent réellement une prédisposition génétique, certaines mutations précises de ces gènes seraient plus fréquentes chez les malades exposés à des facteurs environnementaux que chez des personnes en santé exposées à ces mêmes facteurs.

CONCLUSION

Le présent travail visait à vérifier la possibilité d'étudier les associations pouvant exister entre l'environnement et la maladie de Parkinson au Québec. Un portrait de l'état des connaissances actuelles sur l'étiologie, la pathogenèse et l'évolution de la maladie de même que sur le mécanisme d'action de certaines substances pouvant se retrouver dans l'environnement a permis d'identifier plusieurs hypothèses qui méritent d'être explorées davantage. En effet, malgré le fait que plusieurs associations aient été observées au sujet d'une étiologie environnementale de la maladie, les preuves demeurent encore insuffisantes pour confirmer un lien de causalité. Il est donc primordial de persévérer dans la recherche et des études conduites au Québec pourraient sans doute apporter des éléments de réponse importants. En effet, les données du programme public d'assurance médicaments de la RAMQ constituent une source de données inédites permettant de mesurer avec fiabilité et exhaustivité les taux de la maladie dans les principaux groupes d'âge atteints, de même que leur variation sur le territoire.

Advenant le cas où cette étude descriptive permettrait d'identifier des excès géographiques, il serait ensuite possible de vérifier, sur une base écologique, l'existence d'associations avec l'environnement grâce à la disponibilité au Québec de bases de données pouvant servir d'indicateurs d'exposition aux principaux facteurs de risque suspectés. Les résultats obtenus pourraient ultérieurement constituer l'assise d'une future demande de financement pour une étude épidémiologique de type cas-témoins avec collecte d'information sur une base individuelle.

RÉFÉRENCES

- ARLA. (2007). Section des informations sur les produits, site internet de l'ARLA, http://pr-rp.pmra-arla.gc.ca/portal/page?_pageid=53,1&_dad=portal&_schema=PORTAL, site internet consulté le 19 août 2007.
- ASCHERIO, A., CHEN, H., WEISSKOPF, M.G., O'REILLY, E., MCCULLOUGH, M.L., CALLE, E.E. et SCHWARZSCHILD, M.A. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of neurology*, vol. 60 no 2, p. 197-203.
- ASSOCIATION DES PHARMACIENS DU CANADA. (2006). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, CPS. Association des pharmaciens du Canada, Ottawa, Ontario, Canada, 9^e édition, 2887 p.
- BALDI, I., CANTAGREL, A., LEBAILLY, P., TISON, F., DUBROCA, B., CHRYSOSTOM, V., DARTIGUES, J.-F. et BROCHARD, P. (2003a). Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology*, vol. 22 no 5, p. 305-310.
- BALDI, I., LEBAILLY, P., MOHAMMED-BRAHIM, B., LETENNEUR, L., DARTIGUES, J.-F. et BROCHARD, P. (2003b). Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *American journal of epidemiology*, vol. 157 no 5, p. 409-414.
- BARBEAU, A., ROY, M., PARIS, S., CLOUTIER, T., PLAISSE, L. et POIRIER, J. (1985). Ecogenetics of Parkinson's disease : 4-hydroxylation of debrisoquine. *The lancet*, vol. 2, p. 1213-1216.
- BARBEAU, A., ROY, M., BERNIER, G., CAMPANELLA, G. et PARIS, S. (1987). Ecogenetics of Parkinson's disease : Prevalence and environmental aspects in rural areas. *Canadian journal of neurological sciences*, vol. 14, p. 36-41.
- BENMOYAL-SEGAL, L. et SOREQ, H. (2006). Gene-environment interactions in sporadic Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, vol. 97 no 6, p. 1740-1755.
- BETARBET, R., SHERER, T.B., MACKENZIE, G., GARCIA-OSUNA, M., PANOV, A.V. et GREENAMYRE, T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience*, vol. 3 no 12, p. 1301-1306.
- BLANCHET, P. J. (2004). Les facettes de la maladie de Parkinson. *Le clinicien*, mai, p. 75-81.
- BLUMENFELD, H. (2002). *Neuroanatomy through clinical cases*. Sinauer Associates, inc.

Publishers, Sunderland, Massachusetts, 951 p.

- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R.A.I., STEUR, E.N.H.J. et BRAAK, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, vol. 24, p.197-211.
- BROWN, T.P., RUMSBY, P.C., CAPLETON, A.C., RUSHTON, L. et LEVY, L.S. (2006). Pesticides and Parkinson's disease - is there a link ? *Environmental Health Perspectives*, vol. 144 no 2, p. 156-164.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (2000). International Chemical Safety Cards, Rotenone, # 0944, révisé par les pairs le 13 avril 2000, <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0944.html>, site internet consulté le 2 août 2007.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (2001). International Chemical Safety Cards, Paraquat, # 0005, révisé par les pairs le 16 octobre 2001, <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0005.html>, site internet consulté le 19 août 2007.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (2003). International Chemical Safety Cards, Maneb, # 0173, révisé par les pairs le 27 novembre 2003, <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0173.html>, site internet consulté le 19 août 2007.
- CENTRE D'INFORMATION SUR LE PARAQUAT. (2007). Site internet du Centre d'information sur le paraquat mis en oeuvre par Syngenta, <http://www.paraquat.com/fr>, site internet consulté le 19 août 2007.
- CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER. (2007). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans, List of all agents, mixtures and exposures evaluated to date, dernière mise à jour faite le 13 août 2007, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php>, site internet consulté le 20 août 2007.
- CHADE, A.R., KASTEN, M. et TANNER, C.M. (2006). Nongenetic causes of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, vol. 70, p. 147-151.
- CHEN, R.C., CHANG, S.F., SU, C.L., CHEN, T.H., YEN, M.F., WU, H.M., CHEN, Z.Y. et LIOU, H.H. (2001). Prevalence, incidence, and mortality of PD : a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology*, vol. 57 no 9, p. 1679-1686.
- CONSEIL DES APPELLATIONS AGROALIMENTAIRES DU QUÉBEC. (2007). Normes biologiques de référence du Québec. Version 3.10, norme mise à jour le 5 mars 2007,

<http://www.caaq.org/appellation-biologique/normes-biologiques.asp>, site internet consulté le 2 août 2007.

- CSST. (2007a). Roténone, Fiche des produits du service du Répertoire toxicologique, Commission de la santé et de la sécurité du travail, gouvernement du Québec, http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=4572&nom=Rot%E9none, site internet consulté le 18 août 2007.
- CSST. (2007b). Dichlorure de paraquat, Fiche des produits du service du Répertoire toxicologique, Commission de la santé et de la sécurité du travail, gouvernement du Québec, http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=4663&nom=Dichlorure+de+p+araquat, site internet consulté le 19 août 2007.
- CSST. (2007c). Manèbe, Fiche des produits du service du Répertoire toxicologique, Commission de la santé et de la sécurité du travail, gouvernement du Québec, http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=655134&nom=Maneb, site internet consulté le 20 août 2007.
- DE LAU, L. et BRETELER, M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet neurology*, vol. 5, p. 525-535.
- DICK, F.D., DE PALMA, G., AHMADI, A., SCOTT, N.W., PRESCOTT, G.J., BENNETT, J., SEMPLE, S., DICK, S., COUNSELL, C., MOZZONI, P., HAITES, N., WETTINGER, S.B., MUTTI, A., OTELEA, M., SEATON, A., SÖDERKVIST, P. et FELICE, A. (2007). Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism : the Geoparkinson study. *Occupational and environmental medicine*, en impression.
- ENVIRONNEMENT CANADA. (2007). Site internet d'Environnement Canada, <http://www.ec.gc.ca/default.asp?lang=Fr&n=FD9B0E51-1>, site internet consulté le 6 août 2007.
- FINANCIÈRE AGRICOLE DU QUÉBEC. (2007). Base de données de cultures généralisées du site internet de la Financière agricole du Québec, <http://www.fadq.qc.ca/index.php?id=804#c1606>, site internet consulté le 14 août 2007.
- FIRESTONE, J.A., SMITH-WELLER, T., FRANKLIN, G., SWANSON, P., LONGSTRETH, W.T. et CHECKOWAY, H. (2005). Pesticides and risk for Parkinson disease - A population based case-control study. *Archives of neurology*, vol. 62, p.91-95.
- FONDATION DE LA FAUNE DU QUÉBEC. (2006). Nos projets fauniques – Le traitement de lacs à la roténone, une méthode efficace. *Bulletin Entre les branches*, automne, vol. 1 no 3, http://www.fondationdelafaune.qc.ca/entre_les_branches/17/nouvelles/65/,

site internet consulté le 2 août 2007.

FRIGERO, R., SANFT, K., GROSSARDT, B.R., PETERSON, B.J., ELBAZ, A., BOWER, J.H., AHLISKOG, J.E., DE ANDRADE, M., MARAGANORE, D.M. et ROCCA, W.A. (2006). Chemical Exposures and Parkinson's Disease: A Population-Based Case-Control Study. *Movement disorders*, vol. 21 no 10, p. 1688-1692.

FRSQ. (2007). Site internet du Fond de la recherche en santé du Québec, gouvernement du Québec, <http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/index.shtml>, site internet consulté le 6 août 2007.

GAGNON, F., LANGLOIS, M.-F., MICHAUD, I., GINGRAS, S., DUCHESNE, J.-F. et LEVESQUE, B. (2006). Répartition spatio-temporelle de l'hypothyroïdie au Québec. *Maladies chroniques au Canada*, vol. 27 no 1, p.1-9.

GÉRIN, M., GOSSELIN, P., CORDIER, S., VIAU, C., QUÉNEL, P. et DEWAILLY, E. (2003). *Environnement et santé publique : Fondements et pratiques*, Éditions Tec & Doc, Édisem inc., Québec, 1023 p.

GIROUX, I. (2004). La présence de pesticides dans l'eau en milieu agricole au Québec, Québec, ministère de l'Environnement, Direction du suivi de l'état de l'environnement, Envirodoq no ENV/2004/0309, collection no QE/151, 40 p.

GODON, D., NADEAU, D. et LAJOIE, P. (1987). Atlas de l'utilisation des pesticides en agriculture au Québec en 1978, 1981 et 1982. Département de santé communautaire du Centre hospitalier de l'Université Laval, Ste-Foy, 43 p.

GODON, D., LAJOIE, P., THOUÉZ, J.-P. et NADEAU, D. (1989). Pesticides et cancers en milieu rural agricole au Québec : Interprétation géographique. *Social science & medicine*, vol. 29 no 7, p. 819-833.

GORELL, J.M., PETERSON, E.L., RYBICKI, B.A. et JOHNSON, C.C. (2004). Multiple risk factors for Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, février, vol. 217 no 2, p. 169-174.

GORSE, I. (2006). Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2002. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, Québec, 70 p.

GREENAMYRE, J.T. et HASTINGS, T.G. (2004). Parkinson's - Divergent causes, convergent mechanisms. *Science*, vol. 304, p. 1120-1122.

HODAIE, M., NEIMAT, J.S. et LOZANO, A.M. (2007). The dopaminergic nigrostriatal system and Parkinson's disease: molecular events in development, disease, and cell death,

and new therapeutic strategies. *Neurosurgery*, vol. 60 no 1, p. 17-30.

INSTITUT DE LA STATISTIQUE DU QUÉBEC. (2007). Données démographiques régionales, Institut de la statistique du Québec, gouvernement du Québec, http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/dons_regnl/regional/ind ex.htm, site internet consulté le 14 août 2007.

IRSQ. (2007). Site internet des Instituts de recherche en santé du Canada. Gouvernement du Canada, <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/193.html>, site internet consulté le 6 août 2007.

KAMEL, F., TANNER, C., UMBACH, D., HOPPIN, J.A., ALAVANJA, M.C.R., BLAIR, A., COMYNS, K., GOLDMAN, S.M., KORELL, M., LANGSTON, J.W., ROSS, G.W. et SANDLER, D.P. (2007). Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *American journal of epidemiology*, vol. 165 no 4, p. 364-374.

LAI, B.C., MARION, S.A., TESCHKE, K. et TSUI, J.K.C. (2002). Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders*, vol. 8 no 5, p. 297-309.

LANGSTON, J.W., BALLARD, P., TETRUD, J.W. et IRWIN, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, vol. 219, p. 979-980.

LANGSTON, J.W. (2005). Accelerating research on genes and environment in Parkinson's disease. *Environment health perspectives, Essays on the future of environmental health research*, p. 128-136.

LI, A.A., MINK, P.J., MCINTOSH, L.J., TETA, M.J. et FINLEY, B. (2005). Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with parkinson's disease. *Journal of occupational and environmental medicine*, vol. 47 no 10, p. 1059-1087.

LITVAN, I., HALLIDAY, G., MARK HALLETT, GOETZ, C.G., ROCCA, W., DUYCKAERTS, C., BEN-SHLOMO, Y., DICKSON, D.W., LANG, A.E., CHESSELET, M.-F., LANGSTON, W.J., DI MONTE, D.A., GASSER, T., HAGG, T., HARDY, J., JENNER, P., MELAMED, E., MYERS, R.H., PARKER, D. et PRICE, D.L. (2007a). The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, avril, vol. 66 no 4, p. 251-257.

LITVAN, I., CHESSELET, M.-F., GASSER, T., DI MONTE, D.A., PARKER, D., HAGG, T., HARDY, J., JENNER, P., MYERS, R.H., PRICE, D., HALLETT, M., LANGSTON, W.J., LANG, A.E., HALLIDAY, G., ROCCA, W., DUYCKAERTS, C., DICKSON, D.W., BEN-SHLOMO, Y., GOETZ, C.G. et MELAMED, E. (2007b). The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II. *Journal of neuropathology and experimental*

neurology, mai, vol 66 no 5, p. 329-336.

LOSLIER, J., VANASSE, A., NIYONSENGA, T., COURTEAU, J., ORZANCO, G. et HEMIARI, A. (2007). Myocardial infarction in Québec rural and urban populations between 1995 and 1997. Canadian journal of rural medicine, vol. 12 no 2, p. 95-102.

MANNING-BOG, A.B., MCCORMACK, A.L., LI, J., UVERSKY, V.N., FINK, A.L. et DI MONTE, D.A. (2002). The herbicide paraquat causes upregulation and aggregation of alphasynuclein in mice : paraquat and alphasynuclein. The journal of biological chemistry, vol. 277, p. 1641-1644.

MCCORMACK, A.L., THIRUCHELVAM, M., MANNING-BOG, A.B., THIFFAULT, C., DI MONTE, D.A., CORY-SLECHTA, D.A., *et al.* (2002). Environmental risk factors and Parkinson's disease : selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. Neurobiology of disease, vol. 10, p. 119-127.

MCNAUGHT, K.S. et OLANOW, C.W. (2006). Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of aging, avril, vol. 27 no 4, p. 530-545.

MDDEP. (2002). Règlement sur la qualité de l'eau potable, le règlement en bref, gouvernement du Québec, <http://www.mddep.gouv.qc.ca/eau/potable/brochure/parties-1-2-3.htm#3>, site internet consulté le 20 août 2007.

MDDEP. (2007). Répertoire de tous les réseaux municipaux de distribution d'eau potable, gouvernement du Québec, <http://www.mddep.gouv.qc.ca/eau/potable/distribution/index.asp#types>, site internet consulté le 14 août 2007.

MERCK. (1996). The MERCK index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. douzième édition, publié par Merck research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, USA.

MRNF. (2007a). Élimination de certaines espèces de poissons par empoisonnement. MRNF, gouvernement du Québec, http://www.formulaire.gouv.qc.ca/cgi/affiche_doc.cgi?dossier=1423&table=0, site internet consulté le 2 août 2007.

MRNF. (2007b). Produits et services en ligne – Mines, site internet du MRNF, gouvernement du Québec, <http://www.mrnf.gouv.qc.ca/produits-services/mines.jsp>, site internet consulté le 15 août 2007.

NUTI, A., CERAVOLO, R., DELL'AGNELLO, G., GAMBACCINI, G., BELLINI, G., KIFERLE, L., ROSSI, C., LOGI, C. et BONUCCELLI, U. (2004). Environmental factors and

Parkinson's disease: a case-control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism and related disorders*, vol. 10, p. 481-485.

PANISSET, M. et FORTIN, M.-J. (2001). Que faire pour ce nouveau patient atteint de la maladie de Parkinson. *Le clinicien*, mai, p. 101-112.

PETROVITCH, H., ROSS, G.W., ABBOTT, R.D., SANDERSON, W.T., SHARP, D.S., TANNER, C.M., MASAKI, K.H., BLANCHETTE, P.L., POPPER, J.S., FOLEY, D., LAUNER, L. et WHITE, L.R. (2002). Plantation work and risk of Parkinson Disease in a population-based longitudinal study. *Archives of neurology*, vol. 59, p. 1787-1792.

PRIYADARSHI, A., KHUDER, S.A., SCHAUB, E.A. et PRIYADARSHI, S.S. (2001). Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environmental research*, vol. 86 no 2, p. 122-127.

RAMQ. (2007). Liste des renseignements disponibles par la banque de données de la RAMQ.
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/statistiques/banques/banquesdelaregie.shtml>, site internet consulté le 20 juillet 2007.

REISS, R., PERRON, F., PARE, J. et ST-JEAN, R. (1984). Les pesticides en agriculture au Québec en 1982. Canada. Service de la protection de l'environnement, Environnement Canada, Région du Québec et Service de l'assainissement agricole, ministère de l'Environnement du Québec, 134 p. (ISBN 0662925769)

RIESS, O., KRÜGER, R., HOCHSTRASSER, H., SOEHN, A.S., NUBER, S., FRANCK, T. et BERG, D. (2006). Genetic causes of Parkinson's disease: extending the pathway. *Journal of neural transmission. Supplementum*, vol. 70, p. 181-189.

SAMUEL, O., DION, S., SAINT-LAURENT, L. et APRIL, M.-H. (2007). Indicateurs de risque des pesticides au Québec – IRPeQ – Santé et environnement. Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs et Institut national de santé publique du Québec, Québec, 44 p.

SANTE CANADA. (2007). Section financmenet dans la section science et recherche du site internet de Santé Canada. http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/finance/index_f.html, site internet consulté le 6 août 2007.

SEIDLER, A., HELLENBRAND, W., ROBRA, B.-P., VIeregge, P., NISCHAN, P., JOERG, J., OERTEL, W.H., ULM, G. et SCHNEIDER, E. (1996). Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease : a case-control study in Germany. *Neurology*, vol. 46, p. 1275-1284.

SEMCHUK, K.M., LOVE, E.J. et LEE, R.G. (1992). Parkinson's disease and exposure

to agricultural work and pesticides chemicals. *Neurology*, vol. 42, 1328-1335.

SHIMIZU, K., MATSUBARA, K., OHTAKI, K. et SHIONO, H. (2003). Paraquat leads to dopaminergic neural vulnerability in organotypic midbrain culture. *Neuroscience research*, vol. 46, p. 523-532.

SIGÉOM. (2007). Page d'accueil du système SIGÉOM à la carte.
http://sigeom.mrnfp.gouv.qc.ca/signet/classes/I1102_indexAccueil?l=f, site internet consulté le 18 juillet 2007.

SOCIÉTÉ PARKINSON DU QUÉBEC. (2007). Site internet de la Société Parkinson du Québec,
<http://www.parkinsonquebec.ca>, site internet consulté le 12 juin 2007.

SOCIÉTÉ PARKINSON CANADA. (2003). Parkinson : Les faits. Un appui aujourd'hui, une réponse demain. Brochure de la Société Parkinson Canada, 8 p.

SOCIÉTÉ PARKINSON CANADA. (2006). Programme national de recherche, Directives concernant la présentation des demandes. Société Parkinson Canada, 12 p.

SOCIÉTÉ PARKINSON CANADA. (2007). Site internet de la Société Parkinson Canada.
<http://www.parkinson.ca/fr/fr-home.htm>, site internet consulté le 28 août 2007.

STATISTIQUE CANADA. (2007a). Statistique Canada, Recensements.
<http://www12.statcan.ca/francais/census/index.cfm>, site internet consulté le 8 août 2007.

STATISTIQUE CANADA. (2007b). Classifications types des professions,
http://www.statcan.ca/francais/concepts/occupation_f.htm, site internet consulté le 8 août 2007.

SUCHOWERSKY, O., REICH, S., PERLMUTTER, J., ZESIEWICZ, T., GRONSETH, G. et WEINER, W.J. (2006). Practice Parameter : diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, vol. 66 no 7, p. 968-975.

TAWARA, T., FUKUSHIMA, T., HOJO, N., ISOBE, A., SHIWAKU, K., SETOGAWA, T. et YAMANE, Y. (1996). Effects of paraquat on mitochondrial electron transport system and catecholamine contents in rat brain. *Archives of toxicology*, vol. 70, p. 585-589.

TÜCHSEN, F. et JENSEN, A.A. (2000). Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scandinavian journal of work, environment & health*, vol. 26, p. 359-362.

TWELVES, D., PERKINS, K.S.M. et COUNSELL, C. (2003). Systematic review of incidence

studies of Parkinson's disease. *Movement disorders*, vol. 18 no 1, p. 19-31.

- UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE. (2007). Site internet du service des bibliothèques de l'Université de Sherbrooke.
<http://www.usherbrooke.ca/biblio/numstat/idd/bdrecensement.htm>, site internet consulté le 14 août 2007.
- U.S. EPA. (2007a). Integrated Risk Information System, Rotenone, CASRN 83-79-4,
<http://www.epa.gov/iris/subst/0344.htm#refinhal>, site internet consulté le 2 août 2007.
- U.S. EPA. (2007b). Integrated Risk Information System, Paraquat, CASRN 1910-42-5,
<http://www.epa.gov/iris/subst/0183.htm>, site internet consulté le 2 août 2007.
- U.S. EPA. (2007c). Integrated Risk Information System, Maneb, CASRN 12427-38-2,
<http://www.epa.gov/iris/subst/0249.htm>, site internet consulté le 19 août 2007.
- UVERSKY, V.N. (2004). Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease : understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell and tissue research*, vol. 318, p. 225-241.
- WOOD-KACZMAR, A., GANDHI, S. et WODD, N.W. (2006). Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends in molecular medicine*, novembre, vol. 12 no 1, p. 521-528.
- WRIGHT, J.M. et KELLER-BYRNE, J. (2005). Environmental determinants of Parkinson's disease. *Archives of environmental and occupational health*, vol. 60 no 1, p. 32-38.
- ZAYED, J., DUCIC, S., CAMPANELLE, G., PANISSET, J.C., ANDRE, P., MASSON, H. et ROY, M. (1990a). Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease. *Canadian journal of neurological sciences*, vol. 17 no 3, p. 286.
- ZAYED, J., ANDRE, P., PANISSET, J.C., DUCIC, S., CAMPANELLA, G., ROY, M., KENNEDY, G. et DELISLE, C. (1990b). Contamination environnementale par les métaux et maladie de Parkinson. *Water, air, and soil pollution*, vol. 49, p. 197-203.

**ANNEXE 1. STRUCTURES MOLÉCULAIRES DE LA ROTÉNONE, DU PARAQUAT, DU
MANÈBE ET DU MPP⁺**

**ANNEXE 2. LISTE DES RÉFÉRENCES DES DOCUMENTS PRÉSENTANT LES RÉSULTATS
DES PROGRAMMES D'ÉCHANTILLONNAGE DE L'EAU À PROXIMITÉ DES CULTURES CIBLÉES
AU QUÉBEC**

- GIROUX, I. (1992). Contamination du milieu aquatique et des eaux souterraines par les pesticides au Québec : revue des différentes activités d'échantillonnage réalisées de 1980 à 1991. Ministère de l'Environnement du Québec, Ste-Foy, 74 p.
- GIROUX, I. (1993). Contamination de l'eau souterraine par l'aldicarbe dans les régions de culture intensive de pommes de terre, 1984 à 1991. Ministère de l'Environnement du Québec, Direction du milieu agricole et du contrôle des pesticides, Ste-Foy.
- GIROUX, I. (1994). La contamination des cours d'eau par les pesticides dans les régions de culture intensive de maïs au Québec : campagne d'échantillonnage de 1992 et 1993. Québec, 133 p.
- GIROUX, I. (1995). Contamination de l'eau souterraine par les pesticides et les nitrates dans les régions de culture de pomme de terre. Campagnes d'échantillonnage 1991-1992-1993. Ministère de l'Environnement et de la Faune, Direction des écosystèmes aquatiques, Québec, 60 p.
- GIROUX, I. (1997). Contamination de l'eau par les pesticides dans les régions de culture intensive du maïs au Québec : campagnes d'échantillonnage de 1994 et 1995. Ministère de l'Environnement et de la Faune, Direction des écosystèmes aquatiques, Québec, 61 p.
- GIROUX, I. (1998). Suivi environnemental des pesticides dans des régions de vergers de pommiers, Rapport d'échantillonnage de petits cours d'eau et de l'eau souterraine au Québec en 1994, 1995 et 1996. Ministère de l'Environnement et de la Faune, Direction des écosystèmes aquatiques, Québec, 23 p. + 3 annexes.
- GIROUX, I. (1999). Contamination de l'eau par les pesticides dans les régions de culture de maïs et de soya au Québec : campagnes d'échantillonnage, 1996, 1997 et 1998. Ministère de l'Environnement, Québec, 46 p.
- GIROUX, I. (2002). Contamination de l'eau par les pesticides dans les régions de culture de maïs et de soya au Québec, Campagnes d'échantillonnage de 1999, 2000 et 2001 et évolution temporelle de 1992 à 2001. Ministère de l'Environnement, Direction du suivi de l'état de l'environnement, Québec, 45 p. + 5 annexes.
- GIROUX, I., GIRARD, Y. et TREMBLAY, H. (2003). Concentrations d'hexazinone dans des prises d'eau potable près de bleuetières du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Ministère de l'Environnement du Québec, 9 p. + 2 annexes.
- GIROUX, I. (2003). Contamination de l'eau souterraine par les pesticides et les nitrates dans les régions en culture de pommes de terre : campagnes d'échantillonnage 1999-2000-2001. Ministère de l'Environnement, Direction du suivi de l'état de l'environnement, Québec, 23 p. + 3 annexes.