

Notes de lecture sur :

Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, Alperovitch A, Tzourio C.

Professional exposure to pesticides and Parkinson disease.

Ann Neurol. 2009 66(4): 494-504.

Résumé :

Cet article présente une étude cas-témoin rétrospective, visant à démontrer le rôle des pesticides dans l'excédent de Maladie de Parkinson observé chez les agriculteurs, et identifier si possible la ou les familles chimiques responsables. Elle s'appuie sur un questionnaire très détaillé pour retracer l'historique d'exposition passée. Les auteurs concluent que les utilisateurs de pesticides ont un Odds Ratio (OR) moyen de 1,8, avec effet dose (2,1 pour les personnes ayant une exposition aux pesticides supérieure à la médiane). L'analyse par famille chimique fait ressortir une liaison très forte entre Parkinson et exposition aux insecticides organo-chlorés, avec des OR pouvant aller jusqu'à 6 pour les individus les plus exposés.

Analyse critique :

Cette publication présente un contraste surprenant, entre une méthodologie presque exemplaire, et une interprétation très confuse et unilatérale. Pour bien comprendre les problèmes qu'elle soulève, il faut d'abord rappeler l'état des connaissances sur la question de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs.

La maladie de Parkinson (MP) est une de celles dont la surreprésentation chez les agriculteurs est la mieux établie, au point que depuis peu elle est reconnue comme maladie professionnelle pour les agriculteurs en France. Cette publication a d'ailleurs sans doute beaucoup contribué à ce classement. La question qui se pose maintenant est donc de vérifier si cette situation est bien due aux pesticides, ou à une autre cause liée au métier d'agriculteur. A ce stade des connaissances scientifiques, il devient donc nécessaire de comparer la prévalence de la MP chez les agriculteurs utilisateurs et non utilisateurs de pesticides : si l'excès de Parkinson est bien dû aux pesticides, on doit s'attendre à trouver un risque de MP plus ou moins normal chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides. Par contre, s'il est dû à une cause environnementale liée à la profession d'agriculteur, mais autre que les pesticides, on doit s'attendre à trouver un niveau de risque identique chez les agriculteurs utilisateurs et non utilisateurs de pesticides.

A priori, cette étude semblait bien partie pour donner des réponses décisives sur ce sujet. En effet, l'exposition aux pesticides, souvent estimée par des méthodes indirectes et discutables dans les études précédentes, était ici calculée de façon rigoureuse, au moyen d'un questionnaire très détaillé. De plus, l'enquête portait sur les 4 cas à considérer pour dissocier l'effet « agriculteur » de l'effet « pesticides » : des agriculteurs et des non-agriculteurs, avec des utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides dans les deux populations. Le protocole de cette étude est donc l'un des meilleurs jamais réalisés sur ce sujet. Les lacunes de son interprétation sont d'autant plus regrettables, quand on constate l'ampleur des questions que les auteurs ont omis de traiter dans l'analyse des résultats.

1^{er} problème : l'excès de Parkinson touche aussi les agriculteurs non utilisateurs de pesticides

L'article commence par une analyse globale des résultats, sans distinction des familles chimiques de pesticides. Les auteurs y présentent comme résultat majeur que les utilisateurs de pesticides (332 personnes) ont vis-à-vis de la maladie de Parkinson un OR (Odds Ratio) statistiquement significatif de 1,8 (ce qui signifie en gros que le Parkinson y est 1,8 fois plus fréquent que dans la population générale). Qui plus est, cet OR monte à 2,1 pour les individus ayant une exposition aux pesticides supérieure à la médiane, ce que les auteurs interprètent comme un effet dose. Très curieusement, ils n'indiquent nulle part l'OR des agriculteurs non utilisateurs de pesticides, ni celui des non-agriculteurs utilisateurs de pesticides (personnel municipal, jardiniers amateurs,...), alors que ces résultats auraient dû être l'avancée majeure de leur étude. En fait, si on fouille dans le tableau 1 de l'article, on trouve vite des résultats très surprenants, non relevés par les auteurs :

Sous-population	OR	Effectif
Résultat mis en avant par les auteurs :		
Utilisateurs professionnels de pesticides en général	1,8	332
Avec exposition supérieure à la médiane	2,1	
Résultat non commenté par les auteurs :		
Travailleurs agricoles (« ever farming »)	1,9	580
Avec durée de travail supérieure à la médiane	2,7	

Extrait du tableau 1 d'Elbaz et al : les auteurs commentent longuement le fait qu'ils ont trouvé un Odds Ratio (OR) significatif de 1,8 pour les utilisateurs de pesticides. Mais ils restent beaucoup plus discrets sur le fait qu'ils trouvent le même OR pour les personnes ayant travaillé dans des fermes, qu'elles aient ou non utilisé des pesticides. De plus, l'effet dose que les auteurs attribuent à l'exposition aux pesticides (l'OR monte à 2,1 pour les utilisateurs de pesticides ayant une exposition supérieure à la médiane), est plus faible que l'« effet dose » lié à la durée de travail sur une ferme (2,7 pour les personnes ayant travaillé plus que la médiane dans une ferme). Ce résultat est d'autant plus troublant qu'il y avait dans l'enquête au moins 248 personnes (580-332) ayant travaillé dans des fermes sans utiliser de pesticides. Cet effectif étant tout-à-fait suffisant pour en tirer un résultat significatif, il est incompréhensible que les auteurs n'aient pas publié explicitement l'OR de ces travailleurs agricoles non utilisateurs de pesticides. En attendant des éclaircissements des auteurs, l'interprétation la plus vraisemblable de ces résultats est que le risque de Parkinson est lié à un facteur environnemental lié au travail agricole, mais autre que les pesticides.

A lui seul, ce résultat aurait dû obliger les auteurs à reconsidérer tous les présupposés de leur étude. Certes, on peut imaginer que l'excès de Parkinson chez les travailleurs agricoles non utilisateurs de pesticides s'expliquerait par une contamination « passive », due à la manipulation des cultures traitées. Cette exposition indirecte a effectivement été observée dans les productions fruitières et légumières ou en viticulture. Mais cette explication est très peu plausible dans les exploitations de grandes cultures, beaucoup plus nombreuses. De plus, elle est difficilement compatible avec l'effet

dose annoncé par les auteurs. De toute évidence, l'explication la plus vraisemblable est que l'excès de Parkinson chez les agriculteurs serait dû à un facteur environnemental lié à la profession, mais autre que les pesticides. Cela n'empêche pas les auteurs de dérouler tranquillement leur raisonnement initial comme si de rien n'était.

2^{ème} problème : l'excès de Parkinson chez les agriculteurs est très dépendant de l'âge (et les auteurs n'ont pas explicité la relation « âge * OR Parkinson »)

Les auteurs glissent également très rapidement sur un autre résultat important, sans en tirer toutes les conséquences nécessaires : ils signalent que la surreprésentation des utilisateurs de pesticides dans le groupe malade ne s'observe que pour les cas de Parkinson apparus après 65 ans, et pas pour les cas de Parkinson plus précoces. Ce résultat avait déjà été observé dans d'autres études, et paraît donc un fait assez solidement établi. Il a une conséquence évidente, dont les auteurs auraient dû tenir compte pour la suite : l'OR des utilisateurs de pesticides augmente forcément avec l'âge. Pour les utilisateurs de pesticides de moins de 65 ans, cet OR doit être de l'ordre de 1 (c'est-à-dire normal), puisque par définition ils ne sont pas concernés par les Parkinsons apparus tardivement. Comme l'OR de 1,8 était calculé sur l'ensemble des utilisateurs, tous âges confondus, il en résulte que l'OR des utilisateurs âgés de plus de 65 ans est nettement plus élevé que 1,8. Dans quelles proportions ? Comme les auteurs n'ont pas jugé utile de nous le dire, nous en sommes réduits aux conjectures (il est impossible de le calculer rigoureusement avec les données publiées). On peut toutefois estimer son ordre de grandeur : l'âge médian de la population étudiée étant de 68 ans, donc peu supérieur à 65 ans, il est raisonnable de supposer que l'OR moyen des utilisateurs de plus de 65 ans est légèrement inférieur au double de 1,8, donc proche de 3,5. Et comme il serait bien étonnant que cet OR passe brutalement à 3,5 à partir de 65 ans, et reste stable ensuite, il est probable que l'OR des utilisateurs très âgés (75 ans ou plus) est encore nettement supérieur.

Qu'en est-il chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides ? Nous en savons encore moins, puisque là encore les auteurs n'ont même pas jugé utile de nous dire si chez eux aussi seuls les Parkinsons tardifs sont surreprésentés. Toutefois, nous avons vu que l'effet de la durée de travail à la ferme sur le risque de Parkinson est encore plus élevé que l'effet dose de l'exposition aux pesticides. Il est donc évident que l'OR des agriculteurs, utilisateurs ou non de pesticides, varie aussi fortement en fonction de leur âge. En conséquence, dans la suite de l'étude détaillée, tout résultat concernant une sous-population des utilisateurs de pesticides aurait dû être accompagné de la mention de l'âge moyen de cette sous-population, et de la comparaison avec une sous-population d'agriculteurs non utilisateurs de pesticides, au même âge moyen. Nous allons voir que cela n'a pas été le cas.

3^{ème} problème : l'exposition aux insecticides organochlorés est forcément corrélée avec un âge élevé, donc avec un OR élevé

Après cette analyse globale, les auteurs passent à l'étude de l'effet des familles chimiques de pesticides auxquelles les utilisateurs ont été exposés. Dans cette partie, le résultat majeur est qu'ils trouvent des OR bien plus élevés que 1,8 chez les utilisateurs d'insecticides organochlorés : jusqu'à 5 ou 6 pour les utilisateurs d'organo-chlorés ayant eu une exposition supérieure à la médiane ! Mais

une fois encore, les auteurs glissent très rapidement sur une information essentielle qui aurait dû les obliger à présenter leurs résultats différemment : la famille chimique des organochlorés était très utilisée des années 50 aux années 70, mais ses usages ont été drastiquement réduits dès le milieu des années 80, et elle a été interdite définitivement en agriculture à la fin des années 90. Une forte exposition aux organochlorés est donc forcément corrélée avec un âge particulièrement élevé. Or nous avons vu que l'OR des agriculteurs de plus de 65 ans est probablement plus proche de 3,5 que des 1,8 annoncés par les auteurs, et qu'il augmente sans doute encore avec l'âge. Pour démontrer un risque particulier, l'OR des personnes ayant une forte exposition aux organo-chlorés devrait donc être comparé à celui des personnes ayant travaillé sur une ferme pendant une durée équivalente, sans utiliser de pesticide. Là encore, les auteurs se sont bien gardés de faire cette comparaison. Rien n'indique donc que les OR de 5 à 6, observés pour les agriculteurs cumulant les expositions les plus fortes aux organo-chlorés, ne s'expliquent pas simplement par leur âge particulièrement élevé.

Pour en finir avec les résultats par famille chimique, notons un dernier détail révélateur de la tendance des auteurs à omettre les résultats contredisant leur hypothèse de départ : il n'y a aucun commentaire sur le fait que la famille chimique des ammoniums quaternaires n'est associée à aucun excès de Parkinson. Ce résultat n'est pourtant pas anodin. En effet, la principale molécule pesticide de cette famille chimique est le paraquat, souvent mis en cause dans d'autres études. Il aurait donc été intéressant de mentionner que cette étude, malgré l'excellence de son étude de l'exposition, infirmait les soupçons pesant sur cette molécule.

Malgré le sérieux de son protocole expérimental et la qualité des données collectées, il est donc surprenant que cette étude ait été publiée telle quelle. Le comité de lecture aurait dû exiger a minima :

- Que les auteurs indiquent l'OR des individus ayant travaillé sur une ferme, sans être eux-mêmes utilisateurs de pesticides.
- Qu'ils explicitent la relation entre âge et OR, aussi bien chez les utilisateurs de pesticides que chez les personnes ayant travaillé sur une ferme sans utiliser de pesticides
- Que dans les résultats sur le lien avec l'exposition aux organo-chlorés, ils indiquent l'âge des populations les plus exposées à ces produits, et comparent leur OR à celui de l'ensemble des travailleurs non utilisateurs de pesticides dans la même classe d'âge.
- Enfin, il serait très souhaitable qu'ils indiquent l'OR des agriculteurs utilisateurs de pesticides, mais n'ayant jamais utilisé d'organochlorés : en effet, vu l'ancienneté de l'interdiction de ces produits, c'est la situation de la majorité des agriculteurs actuellement en activité. Cette information est peut-être secondaire sur le plan scientifique, mais elle est donc essentielle sur le plan sanitaire.

Ces clarifications seraient d'autant plus importantes, que l'interprétation des auteurs a des conséquences graves en matière de prise de décision sanitaire : en attribuant l'excès de Parkinson à une famille chimique interdite depuis longtemps, ils accréditent l'idée qu'il s'agit d'un problème sanitaire certes regrettable, mais déjà résolu, et donc qu'il n'y a plus aucune précaution à prendre. Par contre, une lecture plus objective des résultats laisse plutôt penser que l'excès de Parkinson est dû à un facteur professionnel autre que les pesticides, dont nous n'avons aucune raison de penser qu'il n'existe plus actuellement. Il serait donc essentiel pour les agriculteurs de tirer cette question au clair, à la fois pour des questions de prévention (pour éviter de perpétuer l'excès de Parkinson

dans le futur), mais aussi pour des questions d'équité : en effet, dans l'état actuel de la législation, seuls les agriculteurs exposés aux pesticides peuvent faire reconnaître leur maladie comme professionnelle.

Philippe Stoop, décembre 2015