

Pesticides et Parkinson Une causalité établie. Des mesures pour protéger tous les citoyens.

Mémoire présenté par Parkinson Québec

À la Commission de l'agriculture, des pêcheries, de l'énergie et des ressources naturelles

qui a pour mandat d'examiner les impacts des pesticides sur la santé publique et l'environnement, ainsi que les pratiques de remplacement innovantes disponibles et à venir dans les secteurs de l'agriculture et de l'alimentation, et ce en reconnaissance de la compétitivité du secteur agroalimentaire québécois.

Auteur :

Romain Rigal, M.Sc., Coordonnateur développement des services, Parkinson Québec

Réviseur :

Nicole Charpentier, B. Sc. Erg., Directrice générale, Parkinson Québec

Le 25 juillet 2019

Table des matières

1	Parkinson Québec	3
2	La maladie de Parkinson.....	3
2.1	Combien de personnes vivent avec la maladie de Parkinson au Québec?	3
2.2	Quelles sont les manifestations cliniques de la maladie?	3
2.3	Quelles sont les causes de la maladie?.....	4
2.4	Quels sont les processus à l'origine des symptômes?.....	4
3	Quel est l'impact de maladie de Parkinson?.....	6
3.1	Qu'est-ce que de vivre avec la MP?.....	6
3.2	Impact sur les activités quotidiennes et la qualité de vie.....	6
3.3	Impact sociétal.....	7
4	Les pesticides favorisent-ils le développement de la maladie de Parkinson?	7
4.1	Historique de l'étude de cette association	8
4.2	Quel est le risque de développer la MP après avoir été exposé aux pesticides?	8
4.3	Ce risque est-il associé à l'exposition professionnelle?	11
4.4	Ce risque est-il associé à l'exposition résidentielle et à l'exposition ambiante?	12
4.5	Ce risque est-il dépendant de la dose et de la durée d'exposition?.....	13
4.6	Ce risque est-il associé à l'exposition pendant l'enfance?	13
4.7	Ce risque est-il associé à l'exposition pendant la grossesse?	14
4.8	Ce risque est-il accru par des expositions simultanées à différents pesticides?.....	14
4.9	Limites des études épidémiologiques existantes.....	15
4.10	L'exposition aux pesticides est-elle associée ou elle-t-elle une des causes de la MP?	16
5	Comment les pesticides agissent-ils au niveau biologique pour déclencher la MP?.....	17
5.1	Le modèle MPTP, un cas d'école de neurotoxique externe.....	17
5.2	Roténone.....	18
5.3	Paraquat et manèbe	19
5.4	Autres pesticides.....	19
6	Comment les pesticides agissent-ils au niveau génétique pour déclencher la MP?.....	20
7	Conclusion	21
8	Bibliographie	22

1 Parkinson Québec

Depuis près de deux décennies, Parkinson Québec et ses 12 bureaux et organismes régionaux, œuvrent pour la diffusion des connaissances auprès des personnes atteintes et de leurs proches.

La mission de Parkinson Québec vise à:

- les informer et les habiliter afin qu'ils mènent une existence active et féconde;
- les soutenir dans le développement de leur pouvoir d'agir, peu importe le stade de progression de la maladie;
- investir dans l'enseignement et la recherche pour développer des traitements pharmacologiques et autres, des interventions novatrices et des technologies plus efficaces pour contrer les répercussions de la maladie sur leur fonctionnement quotidien;
- assurer la défense des intérêts et des droits des personnes touchées par la maladie de Parkinson.

Nous appuyons la pertinence des démarches entreprises par la Commission de l'agriculture, des pêcheries, de l'énergie et des ressources naturelles qui a pour mandat d'examiner les impacts des pesticides sur la santé publique et l'environnement, ainsi que les pratiques de remplacement innovantes disponibles et à venir dans les secteurs de l'agriculture et de l'alimentation, et ce en reconnaissance de la compétitivité du secteur agroalimentaire québécois.

Cette initiative d'envergure est essentielle à l'évolution de la société québécoise pour faire face aux défis du vieillissement de la population et de l'impact croissant des facteurs environnementaux dans le développement de maladies chroniques.

2 La maladie de Parkinson

2.1 Combien de personnes vivent avec la maladie de Parkinson au Québec?

Au Québec, plus de 25 000 personnes vivent avec la maladie de Parkinson (MP).¹ Cette maladie neurodégénérative, la seconde en importance après la maladie d'Alzheimer, se déclare majoritairement autour de 60 ans et principalement chez les hommes (ratio de trois hommes pour deux femmes).² Chaque année, on estime que près de 2 400 Québécois en reçoivent le diagnostic.³

De 1990 à 2015, le nombre de personnes vivant dans le monde avec la MP a doublé pour dépasser 6 millions. Les estimations les plus récentes indiquent que ce nombre devrait encore doubler d'ici 2040. L'allongement de l'espérance de vie, mais également l'exposition croissante à des composés chimiques tels que les métaux lourds et les pesticides, sont désormais des facteurs importants du développement de cette pandémie.⁴ La maladie de Parkinson, une maladie neurologique rare pour une grande partie de l'histoire humaine, est en voie de devenir un fléau social à large échelle.

2.2 Quelles sont les manifestations cliniques de la maladie?

Depuis sa première caractérisation à la fin du XIX^e siècle jusqu'à la fin du XX^e siècle, la maladie de Parkinson a largement été perçue, étudiée et traitée comme une maladie des troubles du mouvement. Le portrait clinique caractéristique de la maladie inclut le tremblement de repos, la rigidité, la difficulté à initier des mouvements et l'instabilité posturale.⁵

Depuis peu, notre compréhension de cette maladie s'est approfondie pour inclure des symptômes non moteurs tels que des troubles cognitifs, la dépression, l'anxiété, les douleurs, les troubles gastro-intestinaux et la fatigue ainsi que des troubles du sommeil.

La MP est une maladie neurodégénérative, c'est-à-dire que ses symptômes vont en se dégradant. La sévérité et la diversité des symptômes, qui varient pour chaque personne, rendent la maladie très invalidante. La personne perd graduellement son autonomie pour devenir complètement dépendante de ses proches et des structures de prise en charge actuelle. Il n'existe pas d'option thérapeutique pour guérir ou ralentir la progression de la MP.

2.3 Quelles sont les causes de la maladie?

Le débat concernant les rôles respectifs de l'environnement et des facteurs génétiques dans l'étiologie de la maladie de Parkinson dure depuis presque aussi longtemps que sa reconnaissance. La MP ayant été reconnue pour la première fois à la fin du XIX^e siècle. Depuis, des preuves s'accumulent dans les deux directions.

Récemment, l'hypothèse génétique a attiré beaucoup d'attention en raison de l'identification de familles dans lesquelles les caractéristiques cliniques et pathologiques de la maladie de Parkinson sont liées à des mutations sur un ou plusieurs gènes spécifiques.^{6,7} Cependant, ces formes familiales de parkinsonisme sont très rares (5 à 10 %).⁸ D'autre part, certaines personnes présentent des mutations génétiques sporadiques mineures qui semblent les prédisposer à la maladie.^{5,6}

La majorité des cas de Parkinson sont dits idiopathiques, c'est-à-dire qu'on ne connaît pas leur cause. Les premières hypothèses de causalité environnementale ont été proposées il y a plus de 100 ans et ont trouvé un important soutien dans les cas induits par des agents externes (ex : parkinsonisme post-encéphalique viral ou parkinsonisme secondaire à l'exposition à des neurotoxiques).

La maladie est aujourd'hui considérée comme multifactorielle. Elle résulte de l'interaction entre des toxines environnementales et la susceptibilité génétique individuelle.⁵ De récents travaux sur des modèles animaux suggèrent que le début de la maladie est lié à des scénarios non-exclusifs comme l'exposition chronique à des niveaux faibles d'agents neurotoxiques, l'exposition limitée dans le temps avec des manifestations tardives liées au déclin du niveau de protection des cellules nerveuses avec l'âge, et une augmentation de la sensibilité aux toxines avec l'âge.⁹ Ces travaux sont particulièrement pertinents pour l'interprétation des données épidémiologiques et toxicologiques revues dans ce mémoire.

2.4 Quels sont les processus à l'origine des symptômes?

Si les causes de la MP sont toujours mal connues, les processus qui conduisent à son développement et à l'apparition des symptômes sont maintenant bien documentés. Le modèle de Braak (Figure 1.) est particulièrement éclairant pour comprendre le déclenchement de la MP causé par un agent externe et la progression des symptômes en fonction du niveau d'atteinte neuronale.¹⁰

Dans ce modèle, l'élément déclencheur de la maladie est une toxine environnementale qui pénètre dans l'organisme par le nez ou par le tube digestif, puis qui se dirige vers les neurones du bulbe olfactif ou du nerf vague. Cette toxine intervient dans les neurones à trois niveaux :

- a) Déclenche la malformation puis l'agrégation d'une protéine essentielle à la libération des molécules conductrices de l'information. Dans la MP, cette protéine est l'alpha-synucléine. Son accumulation dans des inclusions cellulaires, les corps de Lewy, est une des signatures de la MP.¹¹ Outre leur toxicité pour les neurones infectés, ces agrégats peuvent contaminer les neurones environnants;
- b) Perturbe le fonctionnement de la mitochondrie, le moteur énergétique des neurones. Les neurones sont donc dépourvus de leur source d'énergie. De plus, ce blocage énergétique va de pair avec une production de dérivés oxydatifs capable d'activer la mort cellulaire;
- c) Génère de l'inflammation liée à l'ensemble des résidus libérés lors de la mort des neurones.

Ces trois processus conjugués mènent à une mort progressive des neurones du système nerveux central.

En migrant progressivement via le nerf olfactif et le nerf vague, qui relient respectivement le nez et le tube digestif au cerveau, les amas de protéines vont créer des dommages neuronaux qui s'accompagnent parallèlement de symptômes.¹² Ainsi, les stades précoces sont caractérisés par des symptômes non moteurs, tels que la perte de l'odorat ou la constipation.

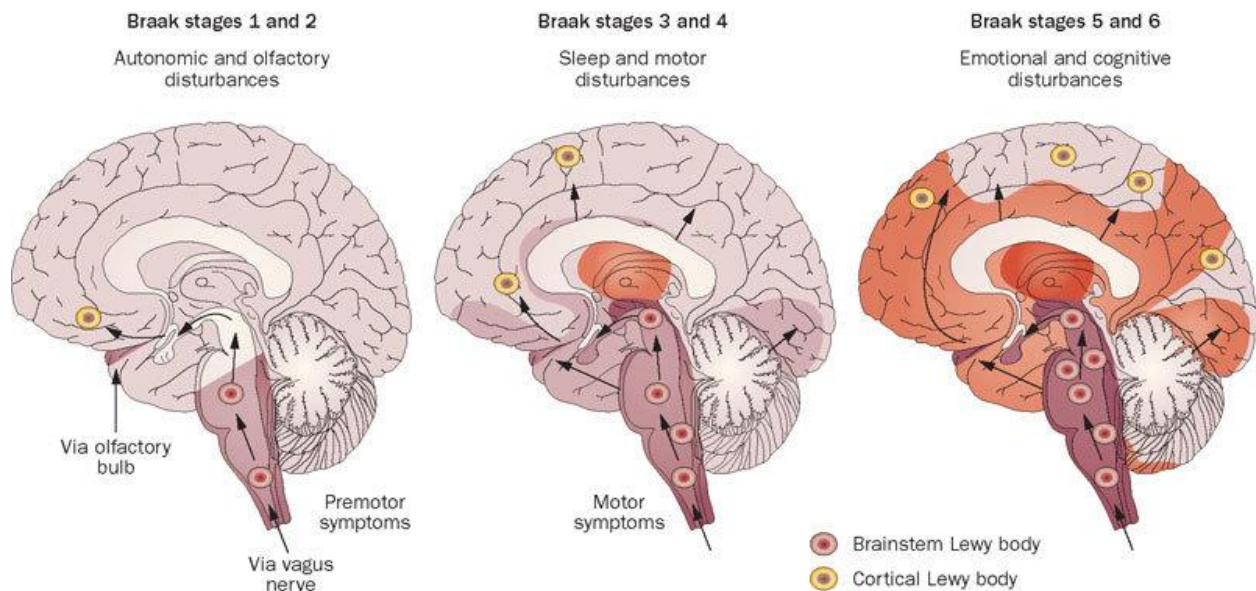


Figure 1. Progression de la MP selon le modèle de Braak.

Le cheminement progressif de ces agrégats aboutit dans la substance noire, la partie responsable de la gestion des mouvements du cerveau. Dans cette partie du cerveau, l'information transite entre les neurones grâce à une molécule, la dopamine. La dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques entraîne une perte de dopamine et donc, l'apparition des troubles moteurs. C'est une autre des signatures de la MP.¹³

Les atteintes cognitives et émotionnelles se manifestent lorsque la contamination a dépassé la substance noire pour se répandre dans les zones corticales du cerveau. D'autre part, les symptômes non moteurs sont causés par des dommages au niveau d'autres systèmes neuronaux, tels que les systèmes GABAergique, cholinergique, et sérotoninergique.¹¹

3 Quel est l'impact de maladie de Parkinson?

3.1 Qu'est-ce que de vivre avec la MP?

Jean, 66 ans, vit avec sa femme Germaine à Mégantic. Il a été diagnostiqué avec la MP à l'âge de 57 ans. Toute sa vie, il a travaillé sur la ferme que ses parents lui ont transmise. Aujourd'hui, il n'est plus capable d'exercer sa profession à cause des nombreux handicaps liés à la maladie.

Jean porte un visage long et figé. Lui si jovial auparavant n'a plus guère d'expressions faciales. La maladie qui vient immobiliser l'ensemble de ses muscles affecte aussi son visage. Sa bouche et ses cordes vocales ne sont d'ailleurs pas épargnées. Sa voix est monotone et à peine audible.

Sa conjointe confie qu'il était auparavant « *un solide bonhomme* » quand elle le voit aujourd'hui s'avancer à tout petits pas, « *tout croche* », en manquant d'équilibre à chaque instant. Jean et Germaine ont commencé à avoir des soupçons sur la maladie quand il commencé à ne plus pouvoir lever les bras assez haut pour atteindre les assiettes en haut des étagères. Puis, sa main gauche s'est mise à trembler toute seule, tout doucement, juste au niveau du pouce. Deux ans plus tard, le diagnostic est tombé : La maladie de Parkinson. Leur neurologue leur a expliqué que certains symptômes apparaissaient une dizaine d'années avant le diagnostic. En effet, Jean faisait depuis plusieurs années des rêves agités dans lesquels il bougeait « *comme un diable* » dans le lit conjugal qu'il a maintenant quitté, car sa conjointe « prenait des coups ». D'ailleurs, son humeur était assez instable et son angoisse dépassait souvent le niveau qu'aurait pu lui amener les ennuis quotidiens de la ferme.

Aujourd'hui, Jean prend 17 pilules par jour pour traiter son Parkinson et encore, ça ne règle pas tous les problèmes. Pendant plus d'un quart de son temps éveillé, il sent une chappe de plomb qui lui tombe dessus et qui l'empêche de bouger. Ce sont les périodes pendant lesquelles les médicaments ne sont plus actifs. Il ne peut pas en prendre plus, sinon ses bras et ses jambes s'en vont dans tous les sens de manière incontrôlée. Tout dans sa vie est devenu au ralenti, confie-t-il. Non seulement commencer une action aussi naturelle que marcher prend du temps, mais « *c'est également lent dans sa tête. Parfois, il tourne en rond ses idées quelques minutes avant de prendre des décisions simples* ». Cette lenteur n'est malheureusement pas synonyme de repos. La maladie affecte aussi son cycle de sommeil et le prive d'un sommeil récupérateur.

En plus des médicaments pour le Parkinson, Jean prend des antidépresseurs et des anxiolytiques. « *Ce n'est pas qu'il a peur de l'avenir* », dit de manière non rassurée sa conjointe, « *C'est que la maladie vient aussi jouer dans son cerveau à ce niveau-là. En plus, ces pilules bleues l'aident à réduire sa peur de faire des blocages de manière inattendue. Il peut rester figé pendant plusieurs minutes en plein milieu de la rue ou de l'épicerie* ».

Heureusement, Jean vit au côté de Germaine, à qui il est marié depuis près de 50 ans, car tous les jours, il devient de moins en moins autonome et il en est conscient.

Les prénoms des personnes ont été modifiés dans cette entrevue.

3.2 Impact sur les activités quotidiennes et la qualité de vie

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative impactant négativement les capacités motrices et cognitives. Non seulement les patients vivent une perte croissante de leurs habiletés et de leurs capacités, mais également une détresse psychologique considérable. Au cours de la maladie, les personnes deviennent de plus en plus dépendantes de leurs proches aidants pour les

tâches quotidiennes (ex. : la marche, les repas, la toilette) ce qui ajoute à leur sentiment d'être un fardeau personnel et social. Leurs réseaux sociaux s'amointrissent au fur et à mesure du développement de leurs handicaps. Au stress lié à l'incertitude du développement de leur condition physique s'ajoutent des craintes associées à leur situation financière, leur employabilité, leur isolation sociale progressive, etc.¹⁴ La MP étant une maladie chronique incurable, le patient nécessite du soutien familial et social tout au long de sa vie. Ceci est d'autant plus dommageable chez les 10 % de patients qui reçoivent leur diagnostic avant l'âge de 50 ans.

Les seuls traitements disponibles pour la MP visent uniquement à atténuer les symptômes de la maladie et doivent être pris à vie. Ils provoquent de nombreux effets secondaires qui se conjuguent aux symptômes existants et compromettent la qualité de vie des patients.

La qualité de vie des personnes qui vivent avec la MP, comparée à celle de la population générale, se dégrade significativement avec l'âge et la progression de la maladie. On observe une diminution majeure du fonctionnement physique et social, tel que mesuré par des questionnaires validés comme le PDQ-39 et le EQ-5D. Ces différences sont existantes à travers tous les groupes d'âge et les sexes, mais sont plus marquées chez les patients les plus jeunes.¹⁵

3.3 Impact sociétal

En 1998, le coût direct de la maladie au Québec était de 110 millions de dollars.¹⁶ Ces coûts directs incluent l'ensemble des ressources associées à la prévention, la détection et le traitement de la MP (ex : coûts hospitaliers, médicaments, honoraires des médecins et autres professionnels). Cependant, ces coûts directs ne comprennent pas les dépenses directement défrayées par les patients et d'autres payeurs. Ces dépenses ne sont pas négligeables puisque plus d'un patient sur trois doit faire des compromis financiers pour payer ses médicaments, autres déboursés associés au maintien de son autonomie ou des activités physiques qui lui permettent de se maintenir en santé.¹⁷

Les coûts indirects de la MP résultent de la perte de productivité liée à l'invalidité et à des décès prématurés. Les autres coûts indirects tels que la valeur du temps de travail perdu, les activités de loisirs et le temps passé en famille ou entre amis ne sont pas inclus.

En 2013, le fardeau économique de la MP aux États-Unis dépassait les 14 milliards de dollars US (approximativement 22 800 \$ US par patient et par année). Les dépenses médicales des personnes vivant avec la MP étaient de 12 800 \$ US /an supérieures à celle de la population générale du même âge. Les coûts indirects ont de manière conservatrice été estimés à 6.3 milliards de dollars US (près de 10 000 \$ US par patient et par an).¹⁸ Une récente étude montre que ce fardeau est maintenant passé à 52 milliards de dollars US.¹⁹

4 Les pesticides favorisent-ils le développement de la maladie de Parkinson?

En 2019, les résultats des études épidémiologiques, étayés par les découvertes issues d'expériences toxicologiques établissent le lien causal entre l'exposition aux pesticides, l'induction de α -synucléine pathogène, les dommages causés au niveau des neurones dopaminergiques de la substance noire, et éventuellement, le développement des signes cliniques de la MP.¹⁶ Le risque de MP associé à l'exposition aux pesticides était déjà répertorié dans la stratégie québécoise sur les pesticides 2015-2018.²⁰

Ces preuves sont revues et discutées dans les sections suivantes.

4.1 Historique de l'étude de cette association

Les premières suspicions d'association entre la MP et l'exposition à des agents chimiques datent du tournant des années 1980. À cette époque, sept jeunes toxicomanes ayant utilisé un dérivé d'un opioïde de synthèse, le 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), ont développé spontanément des syndromes parkinsoniens.²¹ Pendant les 30 années suivantes, cette molécule a été utilisée pour créer artificiellement les symptômes de la MP chez des animaux afin d'étudier son origine et éventuellement, trouver des options thérapeutiques. Si cette molécule ne présente a priori pas de danger pour la santé publique, sa structure chimique et son mécanisme d'action sont très proches de ceux de nombreux pesticides couramment utilisés au Québec, notamment la roténone, le paraquat et le manèbe.²²

Au début des années 1980, le Dr Barbeau, un pionnier québécois de la recherche sur le Parkinson, a proposé l'hypothèse que le développement de la MP pouvait résulter de l'exposition fréquente à des composés environnementaux possédant une structure similaire au MPTP.²³ Quelques années plus tard, il observait que la proportion de personnes atteintes de la MP était plus importante dans les régions agricoles du Québec, particulièrement dans les environs de Trois-Rivières, où l'utilisation des pesticides était intensive.²⁴ Ces résultats, répétés dans l'ensemble des pays ayant une agriculture industrialisée, devaient éveiller les soupçons quant au rôle des pesticides comme agents neurotoxiques impliqués dans le développement de la MP.

4.2 Quel est le risque de développer la MP après avoir été exposé aux pesticides?

De 2000 à 2019, pas moins de 8 méta-analyses ont conclu que l'exposition aux pesticides double quasiment le risque de développer la maladie de Parkinson.²⁵⁻³²

Dans la section suivante, nous présenterons chacune de ces méta-analyses et leurs contributions respectives, notamment les techniques utilisées par les chercheurs pour réduire les biais pouvant influencer les résultats.

À la suite de ces observations initiales, de nombreuses études épidémiologiques ont étudié la relation entre la MP et l'exposition aux pesticides. Entre 1983 et 2019, plus d'une centaine d'études utilisant des plans d'expérimentation différents ont permis de documenter cette association à travers le monde. Ces études ont évalué l'impact des pesticides, dans leur ensemble ou par classe, dans différents environnements d'exposition (professionnels de l'industrie, agriculteurs, riverains) et à différentes intensités d'exposition.

Les résultats de ces études successives ont été combinés à plusieurs reprises par des méta-analyses. Ce type d'étude permet d'évaluer la solidité d'une conclusion et de chiffrer l'augmentation du risque de développer la MP chez les personnes exposées par rapport au risque dans une population similaire, mais non exposée.¹

¹ Dans les méta-analyses, cette augmentation du risque est exprimée par un Odds Ratio (OR), ou rapport de cotes. Dans ce rapport, les OR sont interprétés comme des risques relatifs ((RR) qui est une mesure comparative entre le risque de développer la MP chez les personnes exposées aux pesticides comparé au risque d'un groupe « équivalent » de population non exposée. Un risque relatif de 1,0 indique qu'il n'existe pas d'augmentation du risque. Dans la première méta-analyse, l'OR de 1,94 indique que le risque de développer la maladie de Parkinson est 1,94 fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides que dans la population non exposée, mais possédant les mêmes caractéristiques. De plus, pour être pris en considération, l'OR doit être statistiquement significatif. Pour être significatif, cet

En 2000, Priyadarshi *et al.* publient la première méta-analyse évaluant l'association entre la MP et l'exposition aux pesticides. Cette analyse, qui inclut 19 études cas-témoins publiées entre 1989 et 1999, révèle que l'exposition aux pesticides double pratiquement le risque de MP (OR= 1,94; IC95% : 1,49-2,53). Donc d'après ces résultats, les personnes exposées aux pesticides ont près de deux fois plus de risque d'avoir la maladie que celles qui ne l'ont pas été. À travers tous les pays du monde où avaient été conduites ces études, l'augmentation du risque était similaire. Dans cette analyse, les auteurs ont montré que le risque de développer la MP augmentait avec la durée de l'exposition, mais n'ont pas pu démontrer une relation dose-réponse significative, ni incriminer un pesticide en particulier.²⁵

En 2012, Van Maele *et al.* publient une méta-analyse sur les risques associés à l'exposition professionnelle (notamment chez les agriculteurs, les ouvriers travaillant sur des plantations de canne à sucre et de bananes). Afin d'éviter l'effet du biais de mémorisation (les participants ne se souviennent plus ou mal de l'exposition) inhérent aux études de cas-témoins utilisées par Priyadarshi *et al.*, les auteurs n'ont inclus dans leur analyse que 12 études prospectives, publiées entre 1985 et 2011, dont les participants étaient suivis dans le temps. La combinaison des études de meilleure conception méthodologique, dont les diagnostics de MP étaient confirmés par un neurologue, révèle que l'exposition professionnelle aux pesticides multiplie le risque d'avoir la MP par deux et demi (OR = 2,56; IC95%: 1,46–4,48; n = 4). L'exposition dans les plantations, où les pesticides sont utilisés de manière intensive et les conditions de travail insuffisamment contrôlées, accroît notablement le risque de MP.²⁶

La même année (2012), van der Mark *et al.* combinent les résultats de 46 études (39 études cas-témoins, 4 études de cohorte, 3 études transversales) publiées entre 1989 à novembre 2010 afin d'évaluer la toxicité des différentes classes de pesticides et l'impact de différents plans expérimentaux sur les résultats des études. D'après cette analyse, le risque de MP est un peu plus d'une fois et demie plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides (OR = 1,62; IC95 % : 1,40–1,88). Cette association est particulièrement significative pour les personnes exposées aux herbicides (OR=1,40; IC95% : 1,08–1,81) et aux insecticides (OR=1,50; IC95 % : 1,07–2,11). Cependant, les auteurs n'ont pu mettre en évidence un lien entre l'exposition aux fongicides et la MP (OR = 0,99; IC95%: 0,71–1,40).³³ C'est sur la base de cette méta-analyse que le gouvernement français a reconnu la MP comme maladie professionnelle chez les agriculteurs exposés pendant plus de 10 ans aux pesticides.³⁴ Pourtant, dans cette analyse, le risque d'exposition en milieu professionnel ne se limitait pas aux agriculteurs. Si cette reconnaissance constitue un premier pas, une nouvelle mesure législative devrait être plus inclusive et rejoindre l'ensemble des personnes œuvrant au sein de la chaîne de métiers en contact avec les pesticides.

En 2013, Pezzoli and Cereda ont approfondi la connaissance de l'impact spécifique des pesticides impliqués dans le développement de la MP. De même que van der Mark, ils ont montré, grâce à une analyse de 51 études cas-témoins, que l'exposition aux pesticides, quel que soit sa classe, augmente le risque de MP de près de deux fois (OR=1,76; IC95% : 1,56–2,04). Les résultats sur les classes spécifiques de pesticides sont également reproduits, c'est-à-dire que l'exposition aux herbicides multiplie ce risque par 1,3 (OR = 1,33; IC 95 % : 1,08–1,65), celle aux insecticides par 1,5 (OR = 1,53; IC 95 % : 1,12–2,08) et encore une fois, l'association entre l'exposition aux fongicides et la MP n'est pas significative.²⁸ Ces résultats sur les catégories fonctionnelles de

intervalle de confiance de 95 % ne doit pas inclure la valeur 1 qui indique qu'il n'y pas d'association entre la MP et l'exposition. La taille de cet intervalle est liée à la taille des études considérées et à la variabilité des leurs résultats.

pesticides, bien que cohérents avec la méta-analyse précédente, recensent cependant des agents avec des profils toxicologiques disparates, ce qui peut éclipser les effets importants conférés par un petit nombre d'agents de même mode d'action au sein d'une classe.³⁵ De l'ensemble des pesticides évalués spécifiquement par les auteurs, seul le paraquat s'est montré significativement associé à la MP.

En 2013, Allen *et al.* ont permis de confirmer, plus de 10 ans après la méta-analyse de Priyadarshi *et al.*, l'association positive entre l'exposition aux pesticides et le développement de la MP. Leur analyse de 28 études de cas-témoins et d'une cohorte publiées entre 1989 et 2012 montre une augmentation du risque de développer la MP de près d'une fois et demie après l'exposition aux pesticides (OR = 1,42, IC95% : 1,32–1,52). En conduisant une analyse de sous-groupe, les auteurs ont pu, sur un échantillon de 17 études cas-témoins, montrer que l'exposition professionnelle multiplie le risque de MP par un et demi (OR = 1,49; IC95% : 1,34–1,66). Ce risque plus élevé chez les professionnels semble indiquer une tendance à l'augmentation du risque avec l'intensité, la durée et/ou la fréquence d'exposition. D'autre part, ils ont également montré grâce une sous-analyse de 6 études de cas-témoins que le risque était accru de 34 % (OR=1,34; IC 95 % : 1,34–1,66) pour les utilisateurs de pesticides à la maison. Finalement, les auteurs ont pu évaluer la contribution spécifique des herbicides (OR = 1,27, IC95% : 1,11, 1,45), insecticides (OR = 1,30; 1,14, 1,47), fongicides (OR = 0,77; IC95% : 0,51–1,16) et rodenticides (OR = 0,90; IC95% : 0,52–1,59) dans le développement de la maladie, en tenant compte du type d'exposition (professionnelle ou non). Cette étude vient confirmer les résultats de van der Mark et de Van Maele sur la toxicité des pesticides dans un environnement professionnel et vient ajouter un éclairage sur la nocivité spécifique des herbicides et des insecticides ainsi que sur le risque associé à leur usage domestique. Les auteurs concluent également que les études futures de cas-témoins, si elles ne permettent pas de mieux caractériser l'exposition, n'apporteront certainement pas de preuves supplémentaires sur l'association entre l'exposition aux pesticides et la MP.²⁹

Pour répondre aux remarques d'Allen *et al.*, en 2017, Gunnarsson *et al.* adoptent une méthodologie plus stricte de sélection des études publiées pour n'inclure que celles répondant aux critères scientifiques les plus élevés en termes de conception méthodologique, d'évaluation du diagnostic et de l'exposition, de gestion des données manquantes, et d'analyses statistiques. L'analyse de cette sélection restreinte de 8 études de cohortes et de 15 études cas-témoins, montre que l'exposition aux pesticides multiplie le risque de maladie de Parkinson par 1,67 (OR=1,67; IC95% 1,42–1,97). Outre sa stricte sélection des études, cette méta-analyse s'est limitée aux niveaux d'exposition moyens à élevés en donnant priorité au nombre d'années d'exposition plutôt qu'à la durée d'exposition maximale. Ainsi, le risque doit être interprété pour des expositions professionnelles récurrentes et d'intensité modérée. D'autre part, les auteurs concluent que l'influence relative des études les plus anciennes, dont les OR sont plus élevés, sur les résultats des nouvelles méta-analyses tend à s'estomper au cours du temps pour se stabiliser autour d'une augmentation de risque de 1,7, soit près du double du risque.³¹ Cette étude a été partiellement financée par deux groupes d'assurances suédois (AFA insurance, Forte). Ces groupes ont, pour donner suite à la publication de ces résultats, reconnu sur une base occasionnelle la maladie de Parkinson comme maladie professionnelle.

Les méta-analyses de Ahmed (2017) et Yan (2018) seront revues dans les sections suivantes.

4.3 Ce risque est-il associé à l'exposition professionnelle?

L'exposition professionnelle double à triple le risque de MP. Au Québec, les applicateurs de pesticides et les producteurs céréaliers sont particulièrement à risque. Les équipements de protection individuels, s'ils sont efficaces contre les réactions aiguës, ne limitent pas le risque de MP.

La MP est de longue date associée à l'exposition professionnelle.^{36,37,37-44,45} Parmi les nombreuses études reportant une association positive, au moins trois se distinguent par leur actualité, leur rigueur méthodologique d'évaluation de l'exposition et leurs analyses sur des pesticides spécifiques.

L'étude de cas-témoins d'Elbaz *et al.*, menée en France en 2009, montre que l'utilisation professionnelle de pesticides double quasiment le risque de MP (OR = 1,8 ; IC95% : 1,1–3,1) et que ce dernier est dose-dépendant. Ce risque est particulièrement important pour les utilisateurs d'insecticides organochlorés ou amide, de fongicides dithiocarbamate, puisque qu'il est respectivement 2,4, 3,1 et 2,1 fois plus élevé que pour les personnes non exposées.⁴⁶

Pour surmonter les difficultés rencontrées dans l'évaluation de pesticides particuliers, l'étude de cas-témoins nichée dans l'Agricultural Health Study (AHS) a étudié la toxicité des pesticides en les regroupant non pas selon leur traditionnelle classification fonctionnelle (herbicide, insecticide, fongicide), mais par leur mode d'action (voir section 5). L'exposition aux pesticides capables d'inhiber le complexe mitochondrial I multiplie le risque de MP par 1,7, et la roténone en particulier, multiplie le risque par 2,5 (OR = 2,5; IC95% : 1,3–4,7). De la même manière, l'utilisation de pesticides qui causent un stress oxydatif double ce risque de MP, et le paraquat en particulier multiplie ce risque par 2,5 (OR = 2,5; CI95%, 1,4–4,7).⁴⁷

Finalement, les études de Wang évaluant l'exposition aux pesticides grâce à un système de GPS couplé à la base de données d'application des pesticides en Californie montrent que l'exposition professionnelle à chacun des 36 organophosphorés étudiés accroît le risque de MP. Selon les produits, l'augmentation de ce risque variait entre 2 et 5. Sans surprise, la grande majorité des participants de cette étude étaient tous exposés simultanément à plusieurs produits et avaient donc des risques multipliés.⁴⁸ En utilisant une méthodologie identique, les auteurs ont montré que l'exposition professionnelle aux paraquat, roténone et ziram triple le risque de MP (OR: 3,09; IC95%: 1,69–5,64).⁴⁸

Il faut noter que l'exposition professionnelle liée à l'agriculture diffère énormément dépendamment de la zone géographique étudiée, de la période de temps, et plus particulièrement du type d'agriculture considérée (ex. : agriculture céréalière, vergers, animaux). Il existe en effet un gradient de risque pour les professionnels de l'agriculture : Professionnels de l'application des pesticides > producteurs céréaliers > producteurs d'animaux > producteurs laitiers.⁴⁹

D'autre part, certaines études n'ont pas trouvé d'association significative entre la MP et des titres d'emploi agricoles.^{38,40,43,50-52} Cependant, ces études souffrent pour la part d'un manque de rigueur dans l'évaluation de l'exposition. Elles ont cependant démontré une association positive lorsqu'elles évaluaient le lien avec l'exposition aux pesticides directement.⁵³

Étant donné les risques associés à l'exposition chronique aux pesticides des professionnels de l'agriculture, des formations sur la dangerosité des produits et sur l'utilisation des protections individuelles sont de rigueur. Cependant, ces mesures semblent porter des effets modérés. Des

études répétées à travers le monde montrent que la très grande majorité des agriculteurs connaissent la dangerosité des pesticides, mais que la moitié d'entre eux utilisent rarement voire jamais des équipements de protection individuelle (EPI). D'ailleurs, leur utilisation est moins fréquente chez les agriculteurs exploitant leurs fermes de manière autonome que chez les employés. Les EPI, quand ils sont utilisés, sont plus souvent employés pendant les périodes de préparation des pesticides que celles d'application.^{54,55,56}

L'utilisation des EPI diminue la fréquence des rapports d'incidents.⁵⁶ Cependant, elle ne diminue pas le risque de développer la MP lié à l'exposition aux pesticides.⁵⁷

4.4 Ce risque est-il associé à l'exposition résidentielle et à l'exposition ambiante?

L'exposition à l'intérieur du domicile est parfois supérieure à l'exposition professionnelle, mais elle n'est contrôlée par aucune réglementation. Trente jours d'exposition à vie à des herbicides à l'intérieur de la maison multiplie le risque de MP par 1,7. L'exposition résidentielle, dans les 500 mètres d'un lieu d'application d'une association de roténone, manèbe, et de zirame, double presque ce risque.

De manière générale, la magnitude de l'exposition aux pesticides en milieu professionnel est plus grande que celle en milieu résidentiel ou dans des environnements plus larges d'exposition.⁵⁸ Cependant, les résidus des pesticides dans un environnement intérieur semblent présenter une source d'exposition potentielle à long terme plus importante que les applications à l'extérieur. En effet, une fois à l'intérieur, ces molécules n'ont que peu de chances de se dissiper et vont persister jusqu'à leur dégradation naturelle.⁵⁹ Dans une étude pilote menée en France, Bouvier *et al.* concluaient que la population générale était exposée à une plus grande variété de pesticides et parfois, à des concentrations plus élevées que dans les environnements professionnels.⁶⁰

En 2000, Stephenson soulevait des préoccupations importantes quant à l'utilisation des pesticides utilisés par les citoyens dans leurs résidences. D'après ses travaux, leur utilisation multiplie le risque de MP par 1,7. Les personnes utilisant des insecticides dans leurs jardins ont un risque augmenté d'une fois et demi (OR=1,5). Chez les utilisateurs d'herbicides de jardin, le risque de développer la maladie est dose-dépendant. Il est multiplié par 1,4 pour les utilisateurs de moins de 30 jours, et par 1,7 pour les utilisateurs qui rapportent une exposition à vie d'au moins 160 jours.⁶¹

En 2009, Costello *et al.* utilisaient un système de GPS couplé à la base de données d'épandage de pesticides de Californie pour évaluer l'impact de l'exposition ambiante au paraquat et au manèbe dans un rayon de 500 mètres autour des résidences. Dans ce périmètre, le risque de développer la MP est près de deux fois plus élevé qu'au-delà de cette zone (OR = 1,75; IC95% : 1,13–2,73).⁶²

En 2011, Wang *et al.* réutilisaient la méthodologie de Costello, en incluant l'exposition au zirame, un fongicide, et en comparant les risques des zones résidentielles et professionnelles. Les personnes résidant dans un rayon de 500 mètres d'un champ d'application de ces trois pesticides (paraquat, manèbe et zirame) ont un risque proche du double (OR: 1,86; IC95%: 1,09–3,18) de celui des personnes habitant en dehors de ce périmètre.⁶³

4.5 Ce risque est-il dépendant de la dose et de la durée d'exposition?

La fréquence, l'intensité et le nombre de jours cumulés d'exposition à vie sont significativement associés à une augmentation de risque de MP. L'exposition pendant 10 jours par année multiplie le risque de MP par deux et demi.

En 2000, Ritz et Yu ont évalué la mortalité associée au parkinsonisme en Californie entre les années 1984 et 1994. Celle-ci était de 17 à 49 % plus élevée dans les comtés utilisant des pesticides à usage uniquement professionnel que dans les comtés n'ayant pas recours à ces produits. Après ajustement des caractéristiques démographiques des personnes, le risque de décès lié à la MP était de 50 % plus élevé dans ces comtés, indépendamment de l'intensité d'exposition et de la durée de résidence dans le comté. De plus, ils ont conclu qu'une relation de dose-réponse existait entre la quantité d'insecticides utilisée par unité de surface et le développement de la MP.⁶⁴

En 2006, Dick *et al.* montraient dans une importante étude de cas-témoins conduite dans 5 pays européens qu'il existe une relation dose-réponse entre l'intensité moyenne d'exposition annuelle aux pesticides et le développement de la MP. Par rapport aux personnes non exposées, les personnes exposées en moyenne 10 heures par an, à la valeur d'exposition admissible, ont un risque multiplié par 1,19 (OR = 1,19, 95 % CI 0,90–1,57). Les personnes exposées, en moyenne près de 36 heures par an à la valeur d'exposition admissible, ont un risque une fois et demie plus élevé (OR = 1,56, IC95% : 1,19–2,04).⁴³

En 2008, Hancock *et al.* montraient dans une étude de cas-témoins réalisée dans des familles que le risque de MP était dépendant de la fréquence annuelle d'utilisation, mais également du nombre de jours cumulés à vie d'exposition. Par exemple, l'exposition pendant plus de 10 jours par année multiplie le risque de MP par deux et demi (OR = 2,55; IC95% : 1,38–4,73) et l'exposition à vie de plus de 180 jours le triple (OR = 3,25; IC95% : 1,84–5,73) chez les personnes sans historique familial de MP.⁵⁷

En 2018, Yan *et al.* ont réalisé une méta-analyse spécifiquement pour quantifier la relation dose réponse entre l'exposition à long terme / faible intensité de l'exposition aux pesticides et le risque de développer la MP. Cette analyse, basée sur 10 études qui indiquaient spécifiquement les niveaux, conclut à une augmentation du risque de 5 % après 5 ans d'exposition (OR = 1,05; IC95%: 1,02–1,09) et de 11 % (OR = 1,11; CI95%: 1,05–1,18) après 10 années d'exposition. En cherchant à déterminer un point en dessous duquel le risque de développer la MP n'était pas significatif, les auteurs ont montré qu'une exposition d'une seule année contribuait à augmenter le risque de 1 % (OR=1,01, 95 % CI: 1,00–1,02).³²

4.6 Ce risque est-il associé à l'exposition pendant l'enfance?

Les expositions aux pesticides pendant le neurodéveloppement contribuent au développement de la maladie de Parkinson en endommageant le système dopaminergique et en augmentant sa vulnérabilité aux expositions ultérieures. L'exposition pendant l'enfance multiplie jusqu'à 5 fois le risque de développer la MP.

Les risques associés à l'exposition aux pesticides, et plus particulièrement au paraquat et au manèbe, ne sont pas limités à l'exposition durant l'âge adulte. Deux récentes études toxicologiques ont montré que les effets combinés de ces deux produits administrés tôt après la naissance, suivis par des doses durant la vie adulte augmentent le risque de dégénérescence de la substance noire

conduisant à la MP. À contrario, l'exposition uniquement post-natale ne conduit qu'à des changements mineurs à l'âge adulte. La réexposition à l'âge adulte révèle ainsi la toxicité cachée des pesticides.⁶⁵

De la même manière, une étude investiguant l'impact de l'administration chronique de faibles doses de dieldrine à des jeunes souris adultes a montré des changements dans l'équilibre d'oxydoréduction dans la substance noire, une augmentation de la concentration d'alpha-synucléine et une diminution de l'expression du transporteur de la dopamine, tous des marqueurs spécifiques de la MP.⁶⁶

Des sous-analyses des études de Costello et de Wang revues dans le paragraphe précédent amènent un éclairage épidémiologique intéressant sur les résultats de ces modèles animaux. Dans leurs études, ces chercheurs ont observé que les populations exposées au paraquat et au manèbe pendant leur enfance et/ou adolescence, avaient un risque 5 fois plus important que celles non exposées. Comparativement, les personnes exposées uniquement pendant leur âge adulte ont un risque augmenté d'un tiers.^{62,63}

Ces données toxicologiques complétées par des études épidémiologiques sont inquiétantes quand on sait qu'au Québec, 99 % des échantillons d'urine provenant d'enfants âgés de 3 à 7 ans présentent des métabolites de pesticides organophosphorés.⁶⁷

4.7 Ce risque est-il associé à l'exposition pendant la grossesse?

Dans les modèles animaux, l'exposition pendant la grossesse conduit à une sensibilisation aux pesticides qui rend les adultes plus vulnérables aux expositions ultérieures.

Dans plusieurs études sur des modèles de souris, l'exposition au manèbe pendant la grossesse suivie par une exposition à du paraquat à l'âge adulte conduit à une diminution marquée de l'activité locomotrice, des changements dans la dopamine et une perte sélective des neurones dans la substance noire. L'exposition uniquement pendant la grossesse, non suivie par une réexposition pendant l'âge adulte, ne mène pas à une diminution de l'activité dopaminergique.^{68,69}

De la même manière, l'exposition aux pesticides organochlorés pendant les phases de développement entraîne également des conséquences à long terme. Le traitement de souris avec de la dieldrine, de l'heptachlore, ou de l'endosulfan pendant la gestation ou la lactation affecte non seulement les fonctions des neurones de la substance noire chez la progéniture exposée aux pesticides, mais augmente considérablement leur sensibilité aux effets neurotoxiques du MPTP administré ultérieurement.^{70,71}

4.8 Ce risque est-il accru par des expositions simultanées à différents pesticides?

L'exposition simultanée à plusieurs pesticides, comme c'est le cas dans l'environnement quotidien, entraîne une potentialisation des effets toxiques de chacun des produits.

L'exposition humaine aux pesticides implique rarement un agent unique. Les modèles animaux de Parkinson qui résultent ou sont augmentés par l'effet combiné de plusieurs agents neurotoxiques sont particulièrement intéressants pour comprendre ces synergies.

La preuve d'interactions de substances toxiques, même après un long intervalle latent entre les expositions, provient d'expériences menées chez des souris traitées au fer et au paraquat. Des données expérimentales supplémentaires viennent étayer ces effets additifs ou synergiques d'une

exposition combinée à des pesticides sont fournies par des études in vivo utilisant le paraquat en combinaison.^{42,43}

Un des résultats les plus convaincants des études animales provient de l'administration combinée de paraquat et de manèbe. Ces études ont pu démontrer les effets synergiques de ces deux produits, tant dans la dégradation des neurones de la substance noire,⁷²⁻⁷⁵ que dans la potentialisation de la toxicité de l'alpha-synucléine pathologique ainsi que sa capacité à induire des symptômes parkinsoniens.^{53,54} Ces résultats semblent être expliqués par la facilitation du passage du paraquat à travers la barrière hémato-encéphalique par le manèbe.

Encore une fois, les analyses de sous-groupes des études de Costello et de Wang permettent de mettre à jour l'effet synergique du paraquat, du manèbe et du zirame. L'exposition à ces trois pesticides triple le risque de MP chez les personnes exposées dans leur environnement professionnel.^{62,63}

Les résultats des études toxicologiques conduites sur des modèles animaux avec du manèbe ou du paraquat appuient l'hypothèse d'une pathogénèse liée à une exposition répétée sur plusieurs cibles et répètent les résultats des études épidémiologiques. Ensemble, ces études montrent : 1) une propension reliée à l'âge de subir une dégénération de la substance noire en réponse à une exposition aux pesticides, 2) une exacerbation de la pathologie par une double exposition où le premier contact (pré ou post-natal) avec ces toxines prédispose les animaux aux effets de réexposition sensibilité accrue.

4.9 Limites des études épidémiologiques existantes

Les études épidémiologiques étudiant l'association entre la MP et l'exposition pesticides souffrent souvent de limitations liées à la mesure de l'exposition. Il n'en reste pas moins que la très grande majorité de ces études démontrent une association positive, qui est confirmée par l'ensemble des méta-analyses.

La revue de données épidémiologiques requiert plusieurs mises en garde, notamment dans l'étude de l'association entre la MP et l'exposition aux pesticides. Les difficultés méthodologiques, comme souvent en épidémiologie, relèvent de la catégorisation des cas (qui est malade et qui ne l'est pas?) et de la mesure l'exposition (qui a été exposé et à quelle intensité?).

Tout d'abord, l'identification certaine des cas de Parkinson est difficile, car il n'existe pas de test diagnostic. Ainsi, les différences d'expérience entre les cliniciens, l'accès des patients aux soins, ainsi que les changements de critères de diagnostic sont autant de facteurs possibles de biais. Par ailleurs, la MP est une maladie dont l'évolution prodromique (pré diagnostique) est longue. De nombreux cas de Parkinson non diagnostiqués existent et ne sont pas comptabilisés dans ces études.

D'autre part, l'évaluation de la nature, de la dose et du timing de l'exposition posent des enjeux supplémentaires. La plupart des méthodes d'évaluation (auto-déclarée vs. système de localisation d'épandage; définition binaire de type oui ou non, matrice d'exposition liée aux titres d'emplois, questionnaires détaillés sur les doses, historiques d'exposition), notamment dans les plans d'expérimentation rétrospectifs, sous-estiment souvent l'exposition.⁵³ De la même manière, l'exposition pendant l'enfance ou même pendant la grossesse sont difficiles à caractériser de manière rétrospective.

Les résultats des études épidémiologiques des 30 dernières années sont disparates, et parfois même discordants. Initialement, ces différences étaient expliquées par les difficultés d'identification des cas de malades et des cas témoins (population non atteinte), la diversité des régions géographiques étudiées et les plans d'expérimentation (type d'études) utilisés. On sait maintenant qu'elles sont principalement dues à la diversité des méthodologies d'évaluation de l'exposition et de leur robustesse respectives.³³ Les études utilisant les méthodes les plus solides démontrent toujours des associations positives entre l'exposition aux pesticides et la MP. Cette association est amplement confirmée par l'ensemble des méta-analyses publiées à ce jour.

4.10 L'exposition aux pesticides est-elle associée ou elle-t-elle une des causes de la MP?

L'association entre les pesticides et la MP n'est pas fortuite. Le poids de la preuve des études épidémiologiques et toxicologiques démontre un lien causal entre l'exposition aux pesticides et le développement de la maladie.

L'ensemble des données épidémiologiques revues jusqu'à présent confirme de manière indiscutable l'association entre l'exposition aux pesticides et la MP. En revanche, cette association, à elle seule ne permet pas de conclure au lien de causalité des pesticides dans le développement de la maladie.

Pour déduire la causalité entre des événements, les critères établis par Bradford Hill sont souvent évalués.⁷⁶

1. **La force de l'association :** La très grande majorité des études épidémiologiques revues concluent à un doublement du risque de MP lié à l'exposition aux pesticides.
2. **La cohérence entre les résultats :** Ces résultats épidémiologiques sont constants dans le temps depuis 30 ans, quels que soient les plans d'expérimentation utilisés et les régions du monde où sont conduites les études.
3. **La séquence temporelle :** L'exposition aux pesticides précède toujours le développement de la MP. Dans la section suivante consacrée aux mécanismes d'action des pesticides, la séquence d'événements de l'exposition aux pesticides au développement des signes cliniques de la maladie en passant par la dégradation des neurones dopaminergiques de la substance noire et la production d'alpha-synucléine pathologique seront abordés.
4. **Le gradient biologique :** Les résultats des études épidémiologiques démontrent une relation dose-réponse. Le risque de MP croît avec l'intensité, la fréquence et la durée cumulée d'exposition.
5. **Plausibilité biologique :** Le mécanisme d'induction de la MP par les pesticides sera illustré dans la section suivante relative au MPTP, un agent neurotoxique de structure et de mécanisme d'action similaire à certains pesticides.
6. **Cohérence biologique :** Le développement et l'évolution de la MP, qu'ils soient naturels ou induits par des neurotoxiques chez des animaux ou des êtres humains, suivent le même schéma décrit par le modèle de Braak.

7. **Analogie :** Depuis plus de 30 ans, le paraquat (herbicide), la roténone (insecticide), le MPP+ (herbicide), le MPTP (neurotoxique précurseur du MPP+) et le manganèse sont utilisés de manière routinière et interchangeable pour induire la mort des neurones dopaminergiques et comme mimétiques chimiques de la MP dans des modèles animaux.⁷⁷

Des recherches supplémentaires sont effectivement nécessaires pour mieux comprendre la toxicité spécifique des pesticides, leurs interactions, les relations de dose-réponse ainsi que les fenêtres particulières de vulnérabilité dans la vie des humains. Cependant, le poids de la preuve scientifique est désormais suffisant pour conclure à la causalité des pesticides dans le développement de la MP et permettre au gouvernement de poser des actions concrètes pour protéger les citoyens.

5 Comment les pesticides agissent-ils au niveau biologique pour déclencher la MP?

Comme nous l'avons vu précédemment, la MP possède des signatures neurochimique, pathologique, et clinique extrêmement spécifiques (Sections 3.2-3.4). Si les pesticides jouent un rôle dans le développement de la MP, ils doivent être capables de reproduire, in vitro et in vivo, ces caractéristiques.

Afin de comprendre les effets des pesticides sur les processus cellulaires qui conduisent à la mort des neurones dopaminergiques, nous étudierons le mécanisme d'action du MPTP, premier agent chimique découvert et imputable du déclenchement de la MP. Nous verrons par la suite à quel point les pesticides tels que la roténone, le paraquat, le manèbe et les organophosphorés possèdent des actions similaires et tout aussi létales.

5.1 Le modèle MPTP, un cas d'école de neurotoxique externe

L'administration de MPTP engendre des dommages sélectifs dans la substance noire. Elle entraîne une diminution sévère du niveau de dopamine, une perte massive de neurones dopaminergiques et une inflammation du tissu neuronal qui se traduisent par les symptômes traditionnels de la MP, indiscernables de ceux observés naturellement.

Le lien entre l'exposition aux pesticides et la MP a fait l'objet d'une attention particulière en raison de la similitude structurelle entre le MPTP et certains pesticides.⁷⁸ Au début des années 1980, la découverte qu'un agent chimique, le MPTP, pouvant induire un syndrome parkinsonien chez de jeunes adultes a été un moment décisif dans la recherche sur le Parkinson et le rôle des neurotoxiques dans le développement de la maladie.²¹

Au niveau cellulaire, le MPTP doit traverser la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau des toxines internes et externes, puis être converti en MPP+ qui est le médiateur réel de la lésion neuronale. Le MPP+ est ensuite recapturé par les neurones dopaminergiques via un transporteur (DAT) hautement spécifique, ce qui fait de ce type de neurone une cible de choix. Lorsque la concentration en MPP+ devient trop importante dans le neurone, il gagne la mitochondrie, le moteur d'énergie de la cellule. L'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire de la mitochondrie provoque un épuisement de la capacité de la cellule à générer de l'énergie et donc sa mort. La toxicité du MPTP est également liée à la production de radicaux libres oxydatifs générés lors de sa conversion en MPP+ puis par l'inhibition de la chaîne respiratoire.⁷⁹

L'examen des cerveaux des personnes exposées au MPTP présente une perte substantielle des neurones dopaminergiques de la substance noire analogue aux cas de parkinsonisme idiopathique.

De manière similaire, ces cerveaux présentent une accumulation massive de neuromélanine extraneuronale, une prolifération des cellules gliales qui servent à soutenir le tissu neuronal, et une activation des cellules microgliales responsables de l'immunité du système nerveux central. Ces observations prises ensemble sont caractéristiques d'une mort cellulaire et d'une inflammation continues pendant plusieurs années après l'exposition initiale.⁸⁰

Les symptômes cliniques qui s'en suivent récapitulent les symptômes moteurs de la MP (tremblements de repos, rigidité, bradykinésie) et sont indiscernables de ceux du Parkinson idiopathique.⁸¹

5.2 Roténone

La roténone est utilisée depuis près de 20 ans pour développer des modèles animaux de MP. Chez les animaux, comme chez les humains, elle induit même à faible dose les lésions neuronales et les effets pathologiques classiques de la MP.

La roténone, enregistrée pour la première fois aux États-Unis en 1947, a été largement utilisée comme insecticide non sélectif en agriculture, pour le jardinage et dans les produits domestiques antipuces. En 2006, son enregistrement auprès de l'Environmental Protection Agency des États-Unis a été retiré pour l'utilisation sur le bétail et les animaux domestiques. Le produit est toujours utilisé au Canada.

Capitalisant sur les travaux réalisés sur le MPTP, Betarbet *et al.* ont développé un autre modèle animal en exposant des rongeurs à de la roténone, un insecticide capable de traverser la barrière hémato-encéphalique ayant une capacité spécifique à bloquer le complexe I de la chaîne respiratoire de la mitochondrie. Comme dans le cas du MPTP, cette inhibition déclenche une production de composés oxydants libres et l'activation du processus de mort cellulaire programmée dépendant de la mitochondrie.⁷⁸

Ce modèle permet, même à faible dose, de provoquer une dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques, des inclusions cellulaires d'alpha-synucléine et une surexpression du gène PINK1, spécifique de la MP. Ces traits pathologiques s'accompagnent des déficits moteurs caractéristiques, comme l'hypokinésie, la rigidité, des mouvements chancelants, une posture courbée, et des tremblements de repos.⁸²

Peu d'études épidémiologiques ont investigué l'impact spécifique de la roténone sur le développement de la MP. L'étude de Tanner *et al.* conduite sur une cohorte de 84 000 professionnels de l'application des pesticides indique une multiplication du risque de développer la maladie par 2,5 (OR=2,5, IC95% : 1,3–4,7) associé à l'exposition à la roténone.²⁹ Cette étude est particulièrement valide sur le plan méthodologique de par la familiarité de la population avec les produits qu'ils utilisaient, et donc de la validité de leur auto-rapport d'exposition ainsi que du diagnostic des cas par des neurologues spécialistes des troubles du mouvement.

Dans une étude de cas-témoins conduite dans une clinique du Texas, Dhillon *et al.* ont observé un risque accru de 10 fois (OR=10,9, CI95% : 2,5–48) associé à l'utilisation d'insecticides de jardinage tel que la roténone dans l'année précédente.⁸³

5.3 Paraquat et manèbe

Le paraquat, en particulier quand il est associé à du manèbe, induit les processus caractéristiques des stades précoces de la dégénérescence des neurones dopaminergiques en provoquant une accumulation d'alpha-synucléine dans le cerveau et une inflammation de la microglie.

Le paraquat est un herbicide non sélectif introduit sur le marché américain en 1961. C'est un des pesticides les plus utilisés dans le monde et au Canada malgré son interdiction en Europe en 2007. Le manèbe est un fongicide

À la suite de l'exposition, le paraquat gagne le cerveau pour être activé à la surface des cellules de la microglie. Cette activation génère des anions superoxyde (O_2^-) qui peuvent ensuite pénétrer à l'intérieur des neurones environnants. Les neurones dopaminergiques, qui sont très sensibles au stress oxydatif, deviennent des cibles de choix pour ce neurotoxique. Le paraquat, malgré sa structure similaire au MPTP est un piètre inhibiteur du complexe I de la mitochondrie. Sa toxicité est liée à son fort potentiel d'oxydoréduction. Ce stress oxydatif contribue à la peroxydation des lipides et éventuellement à la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire. De nombreuses études sur des animaux ont rapporté que l'administration de paraquat entraînait une dégénération des neurones dopaminergiques et des déficits moteurs, tels qu'une diminution de l'activité locomotrice et du réflexe postural.⁸⁴⁻⁸⁶ De plus, le paraquat induit une surexpression et une agrégation de l'alpha-synucléine dans la substance noire des souris.⁴⁰

Plusieurs études de cas-témoins ont reporté des risques plus élevés de Parkinson lors de l'exposition au paraquat,^{47,52,87-90} En particulier, Tanner *et al.* ont montré que le risque était particulièrement élevé (OR 2,5; CI 95 % 1,4–4,7).⁴⁷

De plus, le risque est substantiellement plus élevé chez les personnes présentant une vulnérabilité génétique. Dans l'étude AHS, l'utilisation de paraquat est associée avec une élévation du risque de MP de 11 fois (95 % CI 3,0–44,6) chez les personnes atteintes d'un déficit de glutathion-S-transférase T1 due à une délétion homozygote sur le gène GSTT1, une variation présente chez 20 % de la population.⁹¹

5.4 Autres pesticides

Les pesticides agissent par de nombreux mécanismes pour provoquer la mort des neurones. Parmi ceux-ci, on peut citer l'activation de l'alpha-synucléine pathogène, l'inhibition de la chaîne respiratoire cellulaire, l'inhibition de l'acétylcholinestérase, l'activation du stress oxydatif et de la mort cellulaire programmée, l'inhibition du système ubiquitine-protéosome ou directement l'activation de gènes de susceptibilité à la maladie (Section 6). Ces mécanismes sont pour la plupart synergiques et contribuent éventuellement au développement de maladies neurologiques comme la MP.

Une liste non exhaustive des pesticides possédant une ou plusieurs de ces propriétés, ainsi que des données épidémiologiques soutenant l'association avec la MP est fournie ci-dessous.

- Acéphate
- Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D)
- Aldrine
- Azinphos-méthyl
- Bénomyl
- Chlordane
- Chlorfenvinphos
- Chlorpyrifos
- DDT
- Deldrine

- Deltaméthrine
- Demeton
- Diazinon
- Dibromide
- Diethyldithiocarbamate
- Dimethoate
- Diquat
- Disulfoton
- Endosulfan
- Ethephon
- Ethion
- Fenamiphos
- Heptachlore
- Lindane
- Malathion
- Mancozeb
- Merphos
- Methamidophos
- Methidathion
- Méthoxychlore
- Mevinphos
- Naled
- Oxydemeton-methyl
- Parathion
- Perméthrine
- Phorate
- Phosalone
- Phosmet
- Profenofos
- Tribufos
- Trichlorfon
- Zineb
- Zirame

6 Comment les pesticides agissent-ils au niveau génétique pour déclencher la MP?

Les pesticides ont un effet négatif sur les gènes qui assurent la protection et le fonctionnement des neurones dopaminergiques. Ils activent également les gènes prédisposant à la MP.

Les mutations génétiques associées à des modifications des processus de dégradation des pesticides et des capacités des cellules à répondre aux dommages causés est de plus en plus reconnues comme le facteur de médiation entre l'exposition aux pesticides et la MP.

Dans sa méta-analyse sur l'exposition aux pesticides, les variations génétiques et le risque de MP, Almhed *et al.* confirmaient grâce à une revue de 66 études publiées entre 1995 et 2016, que le risque de développer la MP était une fois et demi plus élevé chez les personnes exposées (OR = 1,46, IC95% : 1,21, 1,77).³⁰

De plus, il montrait que le mécanisme d'action des pesticides sur les neurones dopaminergiques allait bien au-delà de la neurotoxicité cellulaire décrite précédemment. En effet, les pesticides ont un effet sur plusieurs gènes impliqués dans le déclenchement de la MP :

- En diminuant la production d'enzymes détoxifiantes, en doublant le risque de mutation du gène GST (OR = 1,9; IC95% : 1,40–2,75)
- En augmentant le transport des pesticides vers le cerveau, notamment en doublant le risque de mutation du gène MDR-1, (OR = 2,06; IC95% : 1,58–2,68),
- En réduisant le recyclage de la dopamine, en particulier en augmentant de 18 % le risque de mutation du gène SLC6A3 (OR = 1,18; IC95% : 1,02, 1,37).
- En favorisant l'agrégation d'alpha-synucléine en particulier en augmentant de 18 % le risque de mutation du gène SNCA (OR = 1,18; IC95% : 1,02, 1,37).
- En réduisant l'élimination des déchets de l'action oxydante des pesticides, en augmentant de 32 % le risque de mutation du gène PON1 (OR = 1,32, IC95% : 1,09–1,60).

- En activant de la prédisposition génétique à la MP (gène PINK1).

Pris ensemble, les résultats des études épidémiologiques gènes-environnement concluent que la susceptibilité génétique individuelle en interaction avec l'exposition aux pesticides détermine le risque de MP. La susceptibilité génétique semble d'ailleurs jouer un rôle plus important chez les personnes diagnostiquées jeunes, tandis que les facteurs environnementaux joueraient un rôle plus important chez les personnes âgées.⁷⁹

Ces études suggèrent également que les gènes de prédisposition à la MP peuvent affecter les résultats des études épidémiologiques. Ceci explique très probablement des résultats parfois discordants rapportés jusqu'à présent et qui doivent être pris en compte lors de l'examen d'études antérieures.²²

7 Conclusion

La maladie de Parkinson est un syndrome complexe résultant de l'interaction entre divers facteurs de risque environnementaux et génétiques. Depuis plus de 30 ans, les preuves de causalité entre l'exposition aux pesticides et le développement de la MP s'accumulent.

Les pesticides ont des mécanismes d'action neurotoxique similaires aux agents utilisés pour créer des modèles animaux de Parkinson. Ils reproduisent, de manière indiscernable, les dommages au niveau des neurones dopaminergiques, des structures cérébrales et éventuellement les symptômes cliniques de la MP.

L'exposition aux pesticides augmente le risque de MP, tant dans les environnements résidentiels que professionnels. Ce risque est dose-dépendant. De plus, l'exposition pendant les phases de développement neurodéveloppemental (grossesse, enfance et adolescence) provoque des dommages neuronaux qui augmentent la sensibilité aux expositions ultérieures. L'exposition simultanée à plusieurs pesticides, comme c'est le cas dans l'environnement quotidien, entraîne une potentialisation des effets toxiques de chacun produits.

L'histoire de la dangerosité des pesticides s'illustre par le cycle d'autorisation sur le marché, puis leur restriction ou interdiction.^{92,93} Alors que la société substituait les organochlorés aux organophosphorés, puis les pyréthroïdes et plus récemment les néonicotinoïdes, nous laissons aux générations futures un héritage de problèmes de santé.

Aujourd'hui, le poids de la preuve scientifique est désormais suffisant pour conclure au danger que les pesticides représentent pour l'être humain, en particulier dans le développement de la MP. Le gouvernement a maintenant entre les mains de solides preuves de la nécessité de passer à l'action et de poser des actions concrètes pour protéger les citoyens.

8 Bibliographie

1. Beaudet L, Chouinard S, Blanchet P. *Le Guide Info Parkinson: Vivre Au Quotidien Avec La Maladie de Parkinson [2e Édition]*. Saint-Constant: Broquet.; 2016.
2. Wong SL, Gilmour H, Ramage-Morin PL. Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact. *Health Rep*. 2014;25(11) : 10-14.
3. Institut National de la Santé Publique du Québec. Le parkinsonisme incluant la maladie de Parkinson : Aperçu au Québec. October 2018.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Park Dis*. 2018;8(s1) : S3-S8. doi:10.3233/JPD-181474
5. Lewis SJG, Barker RA. Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2009;16(5) : 620-625. doi:10.1016/j.jocn.2008.08.020
6. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem*. 2016;139(S1) : 59-74. doi:10.1111/jnc.13593
7. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(5) : 314-326. doi:10.1111/ane.12563
8. Marder K, Tang MX, Mejia H, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*. 1996;47(1) : 155-160. doi:10.1212/wnl.47.1.155
9. al DMD et. Environmental factors in Parkinson's disease. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12428721>. Accessed July 2, 2019.
10. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2) : 197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
11. Xu L, Pu J. Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application. *Parkinson's Disease*. doi:10.1155/2016/1720621
12. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati L-N, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:2. doi:10.1186/2051-5960-1-2
13. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2008;86(1) : 109-127. doi:10.1093/bmb/ldn013
14. Bhatia S, Gupta A. Impairments in activities of daily living in Parkinson's disease: implications for management. *NeuroRehabilitation*. 2003;18(3) : 209-214.

15. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2000;15(6) : 1112-1118.
16. Statistics Canada. *Economic Burden of Illness in Canada.* Gouvernement of Canada; 2010.
17. Rigal R, Beaudet L. *Les Besoins Des Personnes Qui Vivent Avec La Maladie de Parkinson et de Leurs Proches Aidants.* Montréal, QC: Parkinson Québec; 2018.
18. Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storm MV, Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2013;28(3) : 311-318. doi:10.1002/mds.25292
19. The Lewin Group. *Economic Burden and Future Impact of Parkinson's Disease.*; 2019.
20. Stratégie québécoise sur les pesticides 2015-2018. : 28.
21. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983;219(4587) : 979-980.
22. Drouin-Oulette J, Cicchetti F. Pesticides and Parkinson's Disease. In: *Pesticides: The Impacts of Pesticides Exposure.* BoD – Books on Demand; 2011.
23. Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias). *Neurotoxicology.* 1984;5(1) : 13-35.
24. Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella G, Paris S. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 1987;14(1) : 36-41.
25. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology.* 2000;21(4) : 435-440.
26. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int.* 2012;46:30-43. doi:10.1016/j.envint.2012.05.004
27. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect.* 2012;120(3) : 340-347. doi:10.1289/ehp.1103881
28. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(22) : 2035-2041. doi:10.1212/WNL.0b013e318294b3c8
29. Allen MT, Levy LS. Parkinson's disease and pesticide exposure--a new assessment. *Crit Rev Toxicol.* 2013;43(6) : 515-534. doi:10.3109/10408444.2013.798719

30. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2017;90:638-649. doi:10.1016/j.biopha.2017.03.100
31. Gunnarsson L-G, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health.* 2017;43(3) : 197-209. doi:10.5271/sjweh.3641
32. Yan D, Zhang Y, Liu L, Shi N, Yan H. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* 2018;96:57-63. doi:10.1016/j.yrtph.2018.05.005
33. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect.* 2012;120(3) : 340-347. doi:10.1289/ehp.1103881
34. Décret N° 2012-665 Du 4 Mai 2012 Révisant et Complétant Les Tableaux Des Maladies Professionnelles En Agriculture Annexés Au Livre VII Du Code Rural et de La Pêche Maritime.; 2012.
35. Kamel F. Epidemiology. Paths from pesticides to Parkinson's. *Science.* 2013;341(6147) : 722-723. doi:10.1126/science.1243619
36. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med.* 2001;58(9) : 582-589. doi:10.1136/oem.58.9.582
37. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology.* 1998;50(5) : 1346-1350. doi:10.1212/wnl.50.5.1346
38. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, et al. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology.* 2003;22(5) : 305-310. doi:10.1159/000071194
39. Tüchsen F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health.* 2000;26(4) : 359-362.
40. Hertzman C, Wiens M, Snow B, Kelly S, Calne D. A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1994;9(1) : 69-75. doi:10.1002/mds.870090111
41. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granérus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1999;14(1) : 28-37.

42. Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health*. 1996;86(9) : 1281-1288.
43. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med*. 2007;64(10) : 666-672. doi:10.1136/oem.2006.027003
44. Kamel F, Tanner C, Umbach D, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(4) : 364-374. doi:10.1093/aje/kwk024
45. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1996;14(2) : 317-335.
46. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4) : 494-504. doi:10.1002/ana.21717
47. Tanner Caroline M., Kamel Freya, Ross G. Webster, et al. Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6) : 866-872. doi:10.1289/ehp.1002839
48. Wang A, Cockburn M, Ly TT, Bronstein JM, Ritz B. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occup Environ Med*. 2014;71(4) : 275-281. doi:10.1136/oemed-2013-101394
49. Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT, Checkoway H. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol*. 2005;62(1) : 91-95. doi:10.1001/archneur.62.1.91
50. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;60(2) : 197-203. doi:10.1002/ana.20904
51. Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, et al. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(4) : 239-244.
52. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol*. 2009;66(9) : 1106-1113. doi:10.1001/archneurol.2009.195
53. Goldman SM, Musgrove RE, Jewell SA, Di Monte DA. Chapter Three - Pesticides and Parkinson's Disease: Current Experimental and Epidemiological Evidence. In: Aschner M, Costa LG, eds. *Advances in Neurotoxicology*. Vol 1. Environmental Factors in Neurodegenerative Diseases. Academic Press; 2017:83-117. doi:10.1016/bs.ant.2017.07.004

54. Oliveira Pasiani J, Torres P, Roniery Silva J, Diniz BZ, Dutra Caldas E. Knowledge, attitudes, practices and biomonitoring of farmers and residents exposed to pesticides in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(9) : 3051-3068. doi:10.3390/ijerph9093051
55. Macfarlane E, Chapman A, Benke G, Meaklim J, Sim M, McNeil J. Training and other predictors of personal protective equipment use in Australian grain farmers using pesticides. *Occup Environ Med*. 2008;65(2) : 141-146. doi:10.1136/oem.2007.034843
56. Riccò M, Vezzosi L, Gualerzi G. Health and safety of pesticide applicators in a high income agricultural setting: a knowledge, attitude, practice, and toxicity study from North-Eastern Italy. *J Prev Med Hyg*. 2018;59(3): E200-E211. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.934
57. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol*. 2008;8:6. doi:10.1186/1471-2377-8-6
58. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, et al. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect*. 2004;112(3) : 321-326.
59. Semple S. Assessing occupational and environmental exposure. *Occup Med Oxf Engl*. 2005;55(6) : 419-424. doi:10.1093/occmed/kqi135
60. Bouvier G, Blanchard O, Momas I, Seta N. Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: a French pilot study. *Sci Total Environ*. 2006;366(1) : 74-91. doi:10.1016/j.scitotenv.2005.08.016
61. Stephenson J. Exposure to Home Pesticides Linked to Parkinson Disease. *JAMA*. 2000;283(23) : 3055-3056. doi:10.1001/jama.283.23.3055
62. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol*. 2009;169(8) : 919-926. doi:10.1093/aje/kwp006
63. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(7): 547-555. doi:10.1007/s10654-011-9574-5
64. Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol*. 2000;29(2) : 323-329. doi:10.1093/ije/29.2.323
65. Thiruchelvam M, Richfield EK, Goodman BM, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology*. 2002;23(4-5) : 621-633.

66. Hatcher JM, Richardson JR, Guillot TS, et al. Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol.* 2007;204(2) : 619-630. doi:10.1016/j.expneurol.2006.12.020
67. Valcke M, Institut national de santé publique du Québec, Direction des risques biologiques environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec, Direction de la toxicologie humaine. *Caractérisation de l'exposition aux pesticides utilisés en milieu résidentiel chez des enfants québécois âgées de 3 à 7 ans: étude.* Montréal: Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels et Direction toxicologie humaine, Institut national de santé publique Québec; 2004.
68. Barlow BK, Richfield EK, Cory-Slechta DA, Thiruchelvam M. A fetal risk factor for Parkinson's disease. *Dev Neurosci.* 2004;26(1) : 11-23. doi:10.1159/000080707
69. Cory-Slechta Deborah A., Thiruchelvam Mona, Barlow Brian K., Richfield Eric K. Developmental Pesticide Models of the Parkinson Disease Phenotype. *Environ Health Perspect.* 2005;113(9) : 1263-1270. doi:10.1289/ehp.7570
70. Richardson JR, Caudle WM, Wang M, Dean ED, Pennell KD, Miller GW. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J.* 2006;20(10) : 1695-1697. doi:10.1096/fj.06-5864fje
71. Wilson WW, Shapiro LP, Bradner JM, Caudle WM. Developmental exposure to the organochlorine insecticide endosulfan damages the nigrostriatal dopamine system in male offspring. *NeuroToxicology.* 2014;44:279-287. doi:10.1016/j.neuro.2014.07.008
72. Cicchetti F, Lapointe N, Roberge-Tremblay A, et al. Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats. *Neurobiol Dis.* 2005;20(2) : 360-371. doi:10.1016/j.nbd.2005.03.018
73. Cicchetti F, Drouin-Ouellet J, Gross RE. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(9) : 475-483. doi:10.1016/j.tips.2009.06.005
74. Saint-Pierre M, Tremblay M-E, Sik A, Gross RE, Cicchetti F. Temporal effects of paraquat/maneb on microglial activation and dopamine neuronal loss in older rats. *J Neurochem.* 2006;98(3) : 760-772. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03923.x
75. Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2000;20(24) : 9207-9214.
76. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5) : 295-300.

77. Powers R, Lei S, Anandhan A, et al. Metabolic Investigations of the Molecular Mechanisms Associated with Parkinson's Disease. *Metabolites*. 2017;7(2). doi:10.3390/metabo7020022
78. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2000;3(12) : 1301. doi:10.1038/81834
79. Di Monte DA. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol*. 2003;2(9) : 531-538.
80. Langston JW, Forno LS, Tetrad J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol*. 1999;46(4) : 598-605.
81. Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology*. 1985;35(7) : 949-956. doi:10.1212/wnl.35.7.949
82. Alam M, Mayerhofer A, Schmidt WJ. The neurobehavioral changes induced by bilateral rotenone lesion in medial forebrain bundle of rats are reversed by L-DOPA. *Behav Brain Res*. 2004;151(1-2) : 117-124. doi:10.1016/j.bbr.2003.08.014
83. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, et al. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine*. 2008;13(1) : 37-48. doi:10.1080/10599240801986215
84. Brooks AI, Chadwick CA, Gelbard HA, Cory-Slechta DA, Federoff HJ. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res*. 1999;823(1-2) : 1-10. doi:10.1016/s0006-8993(98)01192-5
85. Somayajulu-Nițu M, Sandhu JK, Cohen J, et al. Paraquat induces oxidative stress, neuronal loss in substantia nigra region and parkinsonism in adult rats: neuroprotection and amelioration of symptoms by water-soluble formulation of coenzyme Q10. *BMC Neurosci*. 2009;10:88. doi:10.1186/1471-2202-10-88
86. Li X, Yin J, Cheng C, Sun J, Li Z, Wu Y. Paraquat induces selective dopaminergic nigrostriatal degeneration in aging C57BL/6 mice. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(16) : 1357-1361.
87. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ Health Perspect*. 2009;117(12) : 1912-1918. doi:10.1289/ehp.0900852
88. Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B, Calne D. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med*. 1990;17(3) : 349-355.

89. Kamel F, Tanner C, Umbach D, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(4) : 364-374. doi:10.1093/aje/kwk024
90. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology.* 1997;48(6) : 1583-1588. doi:10.1212/wnl.48.6.1583
91. Goldman SM, Kamel F, Ross GW, et al. Genetic modification of the association of paraquat and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(13) : 1652-1658. doi:10.1002/mds.25216
92. Brun GL, MacDonald RM, Verge J, Aubé J. Long-term atmospheric deposition of current-use and banned pesticides in Atlantic Canada; 1980-2000. *Chemosphere.* 2008;71(2) : 314-327. doi:10.1016/j.chemosphere.2007.09.003
93. US EPA O. DDT - A Brief History and Status. US EPA. <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status>. Published January 7, 2014. Accessed July 25, 2019.

Pesticides et Parkinson Une causalité établie. Des mesures pour protéger tous les citoyens.

Mémoire présenté par Parkinson Québec

À la Commission de l'agriculture, des pêcheries, de l'énergie et des ressources naturelles

qui a pour mandat d'examiner les impacts des pesticides sur la santé publique et l'environnement, ainsi que les pratiques de remplacement innovantes disponibles et à venir dans les secteurs de l'agriculture et de l'alimentation, et ce en reconnaissance de la compétitivité du secteur agroalimentaire québécois.

Auteur :
Romain Rigal, M.Sc., Coordonnateur développement des services, Parkinson Québec
Réviseur :
Nicole Charpentier, B. Sc. Erg., Directrice générale, Parkinson Québec

Le 25 juillet 2019

Sommaire exécutif

Par ce mémoire, Parkinson Québec se fait la voix des personnes vivant avec la maladie de Parkinson, de leurs proches, de leurs aidants, et surtout de l'ensemble des Québécoises et des Québécois qui sont à risque de développer cette pathologie en raison de leur exposition aux pesticides.

Les recommandations présentées ci-dessous sont appuyées sur les données probantes les plus récentes issues des domaines de la toxicologie et de l'épidémiologie évaluant et démontrant l'association entre le développement de la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides.

Attendu que :

- Aujourd'hui, 25 000 personnes vivent avec la maladie de Parkinson (MP) au Québec. Ce chiffre doit doubler d'ici 2040, comme dans tous les pays ayant adopté une agriculture industrialisée.
- La MP est une maladie neurodégénérative incurable. Elle résulte dans plus de 90 % des cas d'une interaction entre des facteurs environnementaux et la susceptibilité génétique individuelle.
- Le début de la maladie est lié à des scénarios non exclusifs comme l'exposition chronique à des niveaux faibles d'agents neurotoxiques, l'exposition limitée dans le temps avec des manifestations tardives liées au déclin du niveau de protection des cellules nerveuses avec l'âge, ou une augmentation de la vulnérabilité aux toxines avec l'âge.
- La MP est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques et l'accumulation d'inclusions neuronales, les corps de Lewy, principalement composés d'une protéine malformée, l'alpha-synucléine.
- L'ensemble des symptômes moteurs (ex. : tremblements, rigidité) et non moteurs (ex. : troubles cognitifs, dépression) sont très handicapants pour la personne qui perd graduellement son autonomie.
- Les coûts directs de la maladie sont estimés à plus de 22 400 \$ US par patient et par an. Ce coût exclut les coûts humains et sociaux ainsi que les coûts indirects.
- De 2000 à 2019, pas moins de 8 méta-analyses ont conclu que l'exposition aux pesticides double quasiment le risque de développer la MP.
- L'exposition professionnelle double à triple le risque de MP. Au Québec, les applicateurs de pesticides et les producteurs céréaliers sont particulièrement à risque. Les équipements de protection individuels, s'ils sont efficaces contre les réactions aiguës, ne limitent pas le risque de MP.
- L'exposition à l'intérieur du domicile est parfois supérieure à l'exposition professionnelle, mais elle n'est contrôlée par aucune réglementation. Trente jours d'exposition à vie à des herbicides à l'intérieur de la maison multiplient le risque de MP par 1.7. L'exposition résidentielle, dans les 500 mètres d'un lieu d'application d'une association de roténone, manèbe, et de zirame, double presque ce risque.

- La fréquence, l'intensité et le nombre de jours cumulés d'exposition à vie sont significativement associés à une augmentation de risque de MP. L'exposition pendant plus de 10 jours par année multiplie le risque de MP par 2.5.
- Les expositions aux pesticides pendant le neurodéveloppement contribuent au développement de la maladie de Parkinson en endommageant le système dopaminergique et en augmentant sa sensibilité aux expositions ultérieures. L'exposition pendant l'enfance multiplie jusqu'à 6 fois le risque de développer la MP.
- Dans les modèles animaux, l'exposition pendant la grossesse conduit à une sensibilisation aux pesticides qui rend les adultes plus vulnérables aux expositions ultérieures.
- L'exposition simultanée à plusieurs pesticides, comme c'est le cas dans l'environnement quotidien, entraîne une potentialisation des effets toxiques de chacun des produits.
- Depuis plus de 30 ans, le paraquat (herbicide), la roténone (insecticide), le MPP+ (herbicide), le MPTP (neurotoxique précurseur du MPP+) et le manganèse sont utilisés de manière routinière et interchangeable comme mimétiques chimiques de la MP dans des modèles animaux.
- Dans les modèles animaux, les pesticides reproduisent, de manière indiscernable, les dommages au niveau des neurones dopaminergiques, des structures cérébrales et éventuellement les symptômes cliniques de la MP.
- Les pesticides ont un effet négatif sur les gènes qui assurent la protection et le fonctionnement de ces neurones dopaminergiques. Ils activent également les gènes prédisposant à la MP.
- Le risque de MP associé à l'exposition aux pesticides était déjà répertorié dans la stratégie québécoise sur les pesticides 2015-2018.

Nous invitons la commission parlementaire à intervenir au niveau provincial en formulant des recommandations pour :

- Interdire l'utilisation des produits roténone, paraquat, et manèbe.
- Reconnaître la maladie de Parkinson comme une maladie professionnelle, pour toutes les personnes satisfaisant les critères suivants :
 - Maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie.
 - Exposition professionnelle aux pesticides pendant une période égale ou supérieure à 5 ans.
 - Le terme « pesticides » se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.
 - L'exposition professionnelle réfère à la manipulation ou à l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation; ou au contact avec les

cultures, les surfaces exposées, les animaux traités ou à l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

- Délai entre la dernière exposition au risque et le diagnostic de la maladie inférieur à 5 ans (délai de prise en charge).
- Développer un fonds d'indemnisation pour les personnes répondant aux critères ci-dessus, mais exposés en dehors de leur environnement professionnel ou dans un environnement non couvert par le régime de la CNESST.
- Offrir à tous les agriculteurs ou travailleurs agricoles ainsi qu'à leur famille une protection obligatoire gratuite ou à faible coût. Ce programme pourrait être financé par des prélèvements sur les ventes de pesticides.
- Interdire l'utilisation de tous les pesticides connus comme toxiques au niveau neurodéveloppemental, qu'ils aient ou pas des propriétés cancérogènes.
- Positionner le Québec comme un chef de file de l'agriculture sécuritaire en ajustant les valeurs d'exposition admissibles aux seuils les plus bas reconnus dans le monde.
- Réformer et mettre à jour en temps réel l'indicateur de risque des pesticides du Québec à partir de données scientifiques indépendantes.
- Réduire les résidus de pesticides dans l'alimentation en interdisant l'utilisation pré-récolte de tous les pesticides y compris les herbicides à base de glyphosate et adoptant des limites maximales de résidus conformes aux meilleures connaissances scientifiques.
- Accepter la vente de nouveaux produits sur le territoire québécois sur la base d'études indépendantes évaluant les potentielles synergies entre les pesticides.
- Évaluer la dangerosité des pesticides sur la santé selon les pratiques agricoles réelles, notamment l'exposition simultanée à plusieurs produits, et non selon des scénarios d'expositions non conformes aux pratiques.
- Organiser rapidement une campagne de sensibilisation et de prévention auprès de la population québécoise afin de protéger la santé et le développement des générations futures des risques liés aux pesticides.
- Soutenir Parkinson Québec dans le développement et le déploiement d'une campagne de sensibilisation sur l'impact sur la santé des pesticides auprès des professionnels de la santé, incluant, les médecins, les neurologues, ainsi que le personnel soignant.
- Mettre en place des mesures économiques dissuasives, telle qu'une écotaxe, liée à l'achat ou à l'application de pesticides, particulièrement pour le milieu agricole. Cette écotaxe pourrait être réinvestie dans le développement de stratégies agricoles biologiques.
- Soutenir les agriculteurs, dans la transformation de leurs pratiques agricoles en pratiques organiques, par des incitatifs financiers significatifs.
- Interdire l'usage de pesticides à l'intérieur et à l'extérieur des établissements de santé, des écoles, des résidences pour aînés, des édifices et résidences.
- Restreindre l'usage des pesticides dans les zones environnantes des résidences, édifices, routes publiques dans un périmètre de 2 km de distance.

- Obliger la déclaration publique de l'application de pesticides sur les zones d'épandage à l'avance, de manière à minimiser les expositions collatérales. Ces déclarations devraient être accompagnées de campagnes d'information qui incluront des stratégies pour protéger les enfants et les résidences, telles que la fermeture des fenêtres et des systèmes de climatisation et l'interdiction aux enfants de jouer dehors pendant ou après l'application.
- Imposer des amendes significatives aux entreprises ou individus qui contreviennent à ces réglementations.

Nous invitons également la commission parlementaire à intervenir au niveau municipal en formulant des recommandations pour :

- Interdire toute forme d'usage de pesticides pour fins esthétiques dans les municipalités n'ayant pas déjà une telle réglementation.
- Interdire la vente de pesticides destinés à des fins esthétiques par des distributeurs installés dans les municipalités ayant adopté une telle réglementation.
- Déployer une campagne de sensibilisation auprès des citoyens et des entreprises pour les décourager d'utiliser les pesticides à usage domestique à l'intérieur.
- Déployer une campagne d'éducation auprès des citoyens et entreprise sur les alternatives biologiques disponibles en remplacement aux pesticides à usage domestique.
- Mettre à jour les normes de pesticides dans l'eau potable ainsi que le règlement sur l'eau potable pour y inclure tous les pesticides.