

Expositions professionnelles et maladie de Parkinson : revue de la littérature et méta-analyses ciblées*

Ce nouveau travail de synthèse de la littérature dans le champ des expositions professionnelles et de la maladie de Parkinson renforce les certitudes concernant l'excès de risque lié à l'exposition aux pesticides, mais aussi l'absence d'effet de l'exposition aux métaux et aux champs électromagnétiques.

This new review of the literature on occupational exposures and Parkinson disease reinforces the certainty of risk associated with pesticide exposure, but also the absence of any effect from exposure to metals and electromagnetic fields.

La littérature traitant du lien entre la maladie de Parkinson et des expositions professionnelles passées a précédemment fait l'objet de six revues systématiques avec méta-analyses publiées entre les années 2000 et 2015. L'une, focalisée sur l'exposition aux hydrocarbures, rapporte une association (*odds ratio* [OR] combiné « *ever versus never* » [14 études cas-témoins] égal à 1,36 [IC₉₅ : 1,13-1,63]). En revanche, les méta-analyses des résultats de 13 études ayant examiné l'effet des fumées de soudage et de trois autres portant plus précisément sur le manganèse n'indiquent pas de relation avec l'exposition aux métaux. Il en résulte même une association inverse avec les fumées de soudage (risque relatif [RR] = 0,86 [0,80-0,92]) explicable par des facteurs de confusion (tabagisme, effet « travailleur sain ») et/ou un phénomène d'homéostasie. L'analyse poolée de 18 études sur l'effet de l'exposition professionnelle à des champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence n'indique pas non plus d'excès de risque de maladie de Parkinson (RR combiné = 0,97 [0,91-1,03]) [1].

Les trois méta-analyses de l'effet de l'exposition professionnelle aux pesticides sont positives. Dix-neuf études publiées entre 1989 et 1999 ont été sélectionnées pour la plus ancienne, l'OR combiné étant égal à 1,94 (1,49-2,53). Le méta-RR est égal à 1,28 (1,03-1,59) dans la deuxième, n'ayant inclus que des études de cohortes (12 études publiées entre 1985 et 2011). La méta-analyse la plus récente (de 17 études cas-témoins et trois études de cohortes) aboutit à un RR égal à 1,66 (1,40-1,96). Des analyses complémentaires fournissent des estimations spécifiques pour les insecticides (RR = 1,29 [0,69-2,41]) sur la base de

six études, et pour les herbicides (RR = 1,52 [0,99-2,33]) ainsi que les fongicides (RR = 1,10 [0,62-1,92]) à partir de cinq études. Les deux auteurs de cette nouvelle revue de la littérature se sont efforcés de n'inclure dans leurs méta-analyses que les études présentant des caractéristiques de qualité adéquates.

Classement qualitatif

À l'issue d'une recherche via PubMed, Embase et Arcline, les auteurs ont identifié 103 publications originales dont ils ont évalué la qualité conformément aux recommandations du groupe MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) pour les revues systématiques et méta-analyses d'études observationnelles. Les critères considérés étaient la qualité du diagnostic de maladie de Parkinson (qu'il est très important de différencier de syndromes parkinsoniens répondant à d'autres processus physiopathologiques) et celles de l'évaluation de l'exposition aux facteurs professionnels, de la constitution des groupes, et de la méthode utilisée pour l'analyse statistique (en particulier risques de biais et de confusion). Concernant le diagnostic, un score égal à 1 était attribué s'il répondait aux critères positifs et d'exclusion de la *UK Parkinson's Disease Society*, le score était de 2 pour un diagnostic hospitalier, de 3 pour un autre diagnostic médical ou la mention sur un certificat de décès, et de 4 si les cas de maladie de Parkinson et de parkinsonisme étaient confondus pour les analyses. Concernant les autres critères, la gradation était la suivante : 1 : bonne qualité ; 2 : qualité suffisante ; 3 : incertaine/insuffisante ; 4 : inacceptable.

Si l'information disponible ne permettait pas de trancher, un score intermédiaire pouvait être attribué. Seules les 47 études présentant un score ≤ 3 pour le diagnostic et < 3 pour les autres critères (au maximum score intermédiaire 2-3) étaient éligibles pour des méta-analyses. Elles concernaient majoritairement l'exposition professionnelle aux pesticides.

Méta-analyses des effets des pesticides

Vingt-trois études, dont 15 de type cas-témoins publiées entre 1992 et 2011 et huit études de cohortes ou fondées sur des registres de mortalité publiées entre 1998 et 2014, ont été conservées pour des méta-analyses. Le méta-RR (modèle à effets aléatoires) est égal à 1,67 (IC₉₅ : 1,42-1,97). La méta-analyse des études du premier groupe aboutit à une estimation (RR = 1,65 [1,37-1,97]) voisine de celle des études du second groupe (RR = 1,78 [1,29-2,47]) dans lequel l'hétérogénéité est plus prononcée ($I^2 = 82,7\%$ versus 53,2% pour les études cas-témoins).

L'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de maladie de Parkinson est retrouvée au travers de différentes analyses stratifiées : selon le score global de qualité (RR = 1,88 [1,52-2,33] pour les études de la meilleure qualité versus 1,61 [1,34-1,92] pour les études de moins bonne qualité) ; selon la source de financement (RR = 1,90 [1,58-2,28] pour les études financées par des fonds publics versus 1,38 [1,13-1,67] pour les autres) ; et selon le sexe (RR = 1,80 [1,03-3,15] pour les femmes versus 1,50 [1,05-2,16] pour les hommes).

L'intégration progressive des études selon leur date de publication met en évidence une tendance à la diminution de la force de l'association au fil du temps. La méta-analyse des cinq études publiées jusqu'en 2000 aboutit ainsi à un RR égal à 2,01 (1,34-3,03). L'ajout des 11 études publiées jusqu'en 2009 le ramène à 1,75 (1,44-2,12). Cette tendance peut refléter l'amélioration croissante des moyens de protection des travailleurs, mais aussi un biais de publication affectant les travaux les plus anciens. La représentation des 23 études sur un graphique en entonnoir (*funnel plot*) suggère l'existence d'un tel biais pour les plus petites études, et particulièrement celles publiées avant 2008.

Autres expositions professionnelles

Des méta-analyses ont pu être effectuées pour l'exposition aux fumées de soudage (huit études) et aux métaux sous une autre forme (cinq études), ainsi que pour l'exposition aux champs électromagnétiques (dont les effets étaient rapportés dans deux études cas-témoins et huit études de cohortes/registres). Comme pour l'exposition aux pesticides, leurs résultats sont cohérents avec ceux des précédentes méta-analyses : RR respectivement égaux à 0,85 (0,82-0,89), 0,98 (0,53-1,81) et 1,07 (0,97-1,19).

La littérature examinée comportait par ailleurs des études bien conduites mais isolées, rapportant des associations négatives avec le travail posté et le travail en extérieur, ou positives avec certains postes (médecin, biologiste, enseignant, ecclésiastique).

Laurence Nicolle-Mir

*Gunnarsson L-G¹, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43: 197-209. doi: 10.5271/sjweh.3641

¹ School of Medical Sciences & Department of Occupational and Environmental Medicine, Örebro University, Suède.

1. *Environ Risque Sante* 2014 ; 13 : 7-8.