

Maladies neuro-dégénératives chez les agriculteurs

Alexis Elbaz

**Inserm Unité 1018, Centre de Recherche en
Épidémiologie et Santé des Populations – Paris**

Direction santé travail, Santé publique France

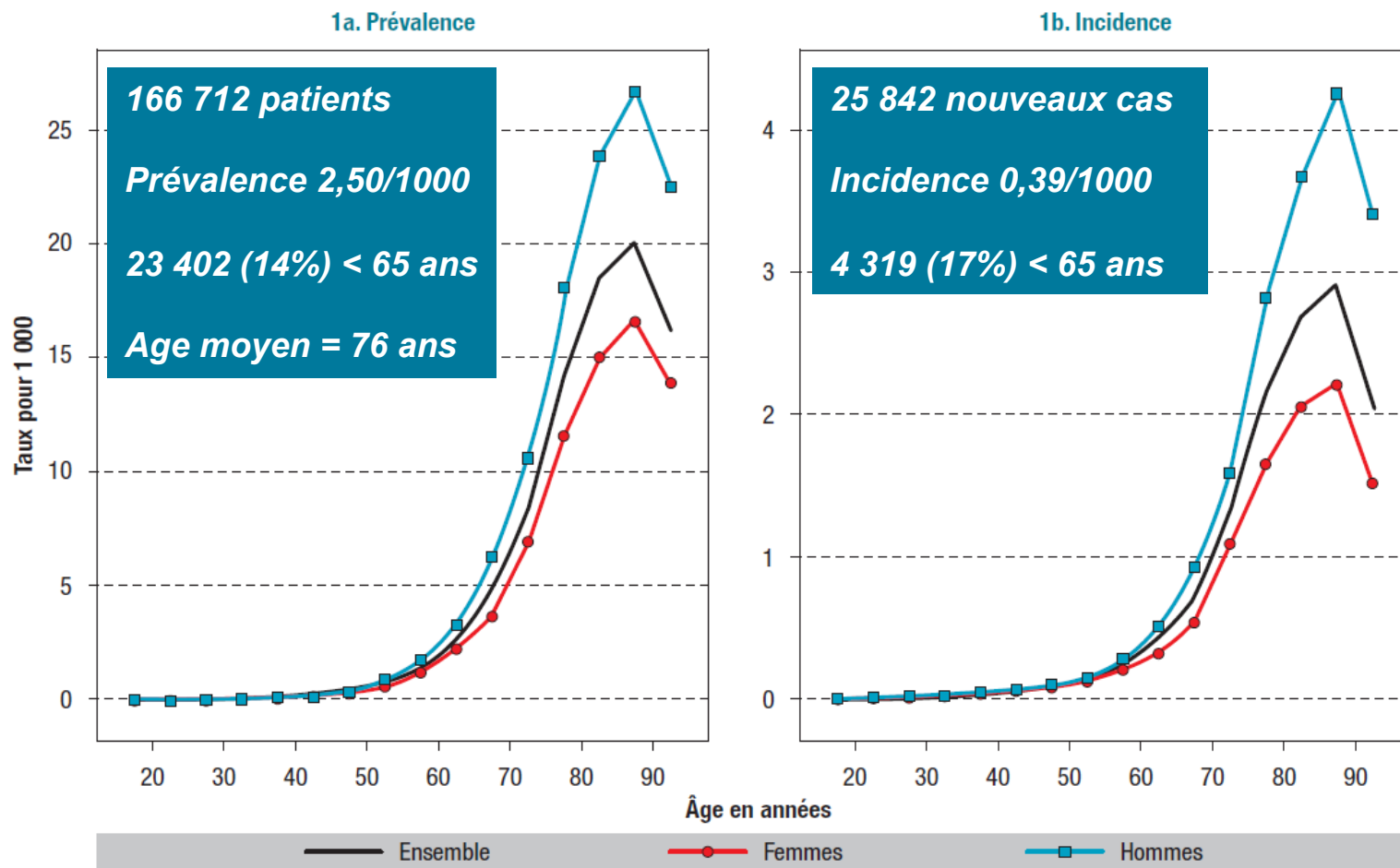
alexis.elbaz@inserm.fr

- Cette intervention est faite en tant que personnel de Santé publique France, organisateur de la manifestation. Je n' ai pas de lien d' intérêts avec le sujet traité
- Travail réalisé dans le cadre de la thèse de Sofiane Kab, codirigée par Alexis Elbaz et Frédéric Moisan (DST, SPF)

Maladie de Parkinson – France 2015

Figure 1

Prévalence (a) et incidence (b) de la maladie de Parkinson en France en 2015, par âge et sexe



Maladie de Parkinson France 2010-2030

Taux standardisés pour 1 000

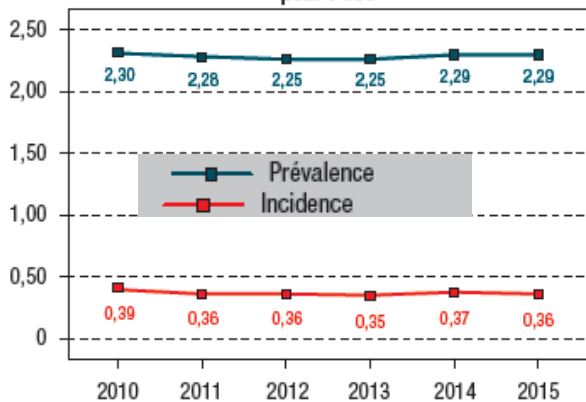
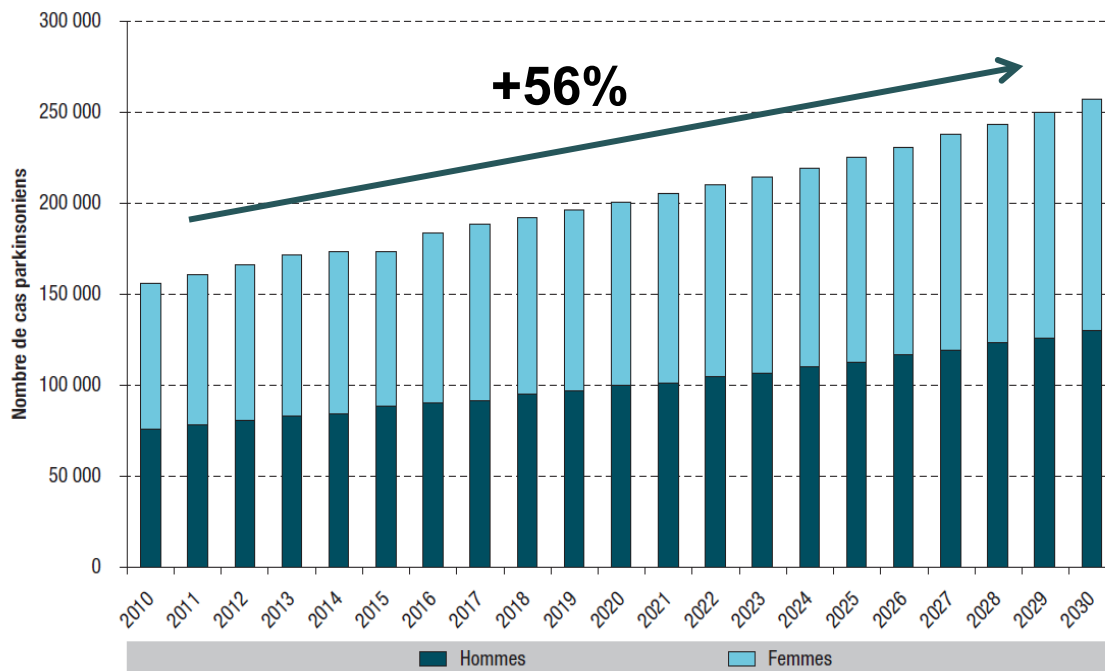


Figure 5

Projections du nombre de cas parkinsoniens de plus de 45 ans en France entre 2010 et 2030, par sexe



		F		H	
		2010	2030	2010	2030
Risque vie entière (%)	à 45 a	6.6	7.2	7.1	7.9
	à 65 a	5.5	6.3	6.0	7.4
Espérance de vie avec MP	à 65 a	14.8	17.8	13.0	16.1
	à 75 a	8.7	10.4	7.5	9.0
	à 85 a	4.2	5.0	3.6	4.3

Maladie du motoneurone

- Sclérose latérale amyotrophique > 90%
- Incidence = 3,3 pour 100,000 personnes-années (France, 2012-2014)
- Augmentation de la mortalité en France entre 1968 et 2007 (Gordon et al, 2011) : effet cohorte de naissance

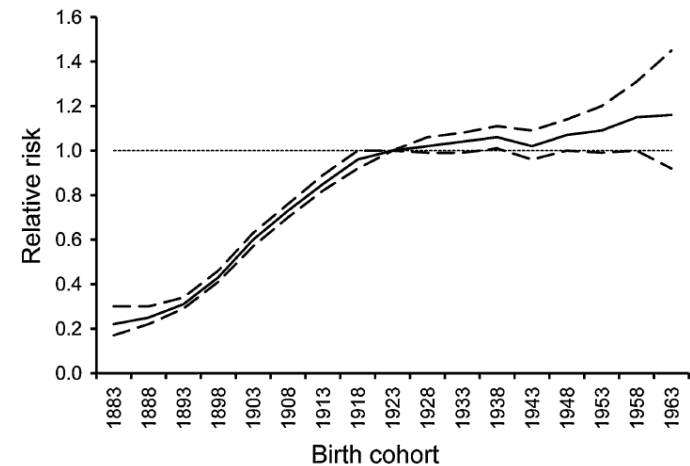
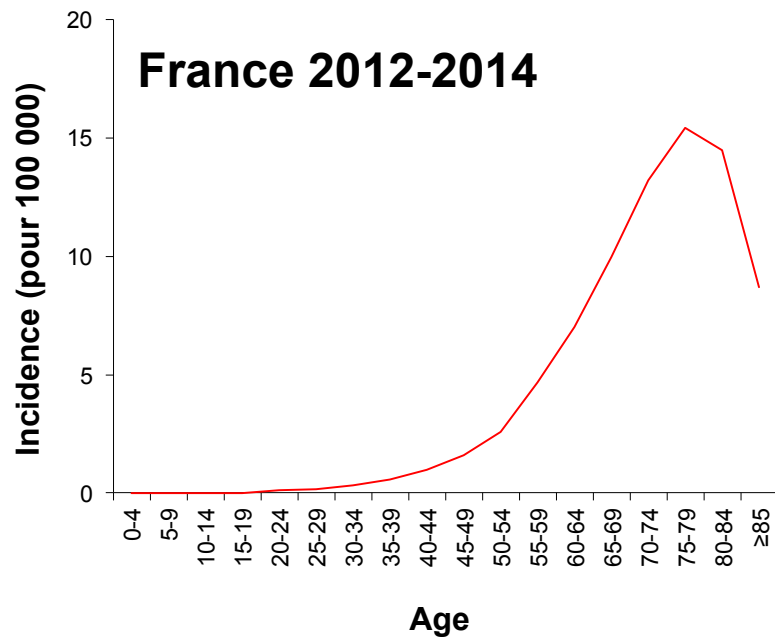


Fig. 4 Age-adjusted relative risk (solid line) and 95% CI (long dashed line) of mortality by MND in France between 1968 and 2007 by birth cohort (age-cohort model); the short dashed line represents the reference (1923 birth cohort)

Global burden of disease

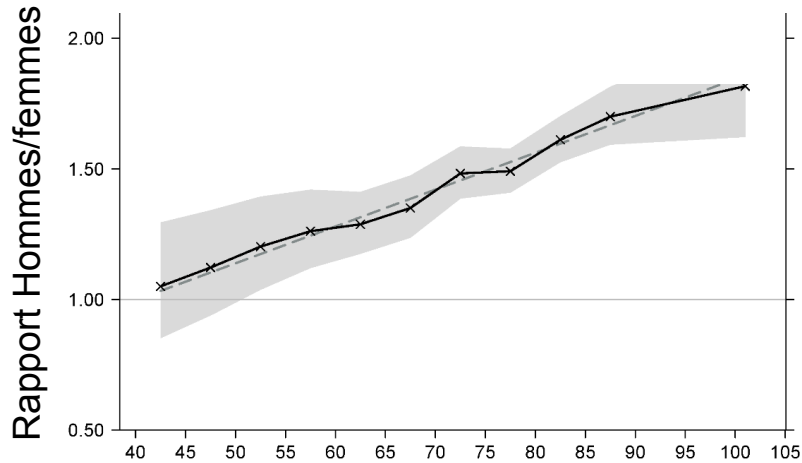
	All-age numbers (thousands)		Age-standardised rate (per 100 000)	
	2015	Change 1990 to 2015	2015	Change 1990 to 2015
Tetanus	209 (205 to 215)	10.6% (5.1 to 15.2)	3 (3 to 3)	-15.4% (-19.6 to -12.3)
Meningitis	8734 (8321 to 9107)	27.9% (24.3 to 31.7)	120 (114 to 125)	-10.6% (-13.2 to -8.0)
Encephalitis	4316 (3146 to 5876)	13.5% (9.3 to 19.2)	59 (43 to 80)	-23.7% (-26.9 to -19.2)
Stroke	42 431 (42 068 to 42 767)	59.2% (58.4 to 59.9)	627 (621 to 631)	-9.8% (-10.3 to -9.4)
Dementia	45 956 (40 179 to 52 656)	111.7% (109.1 to 114.2)	761 (663 to 876)	2.4% (1.7 to 3.2)
Parkinson's disease	6193 (5726 to 6777)	117.8% (113.2 to 122.8)	98 (90 to 107)	15.7% (13.3 to 18.3)
Epilepsy	23 415 (21 550 to 25 419)	39.2% (33.4 to 45.2)	320 (295 to 347)	1.9% (-2.1 to 6.1)
Multiple sclerosis	2012 (1866 to 2167)	59.0% (55.5 to 62.6)	28 (26 to 30)	-4.6% (-6.7 to -2.5)
Migraine	958 789 (872 109 to 1 055 631)	49.6% (46.9 to 52.3)	12 799 (11 651 to 14 065)	0.1% (-0.9 to 1.1)
Tension-type headache	1 505 892 (1 337 310 to 1 681 575)	49.2% (46.1 to 52.5)	20 121 (17 924 to 22 442)	0.0 (-1.1 to 1.2)
Medication overuse headache	58 455 (50 835 to 67 364)	57.8% (52.6 to 63.3)	790 (690 to 907)	-1.2% (-4.2 to 1.8)
Motor neuron disease	202 (190 to 216)	72.4% (69.2 to 75.2)	3 (3 to 3)	3.1% (1.5 to 4.7)

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group (Lancet Neurology 2017)

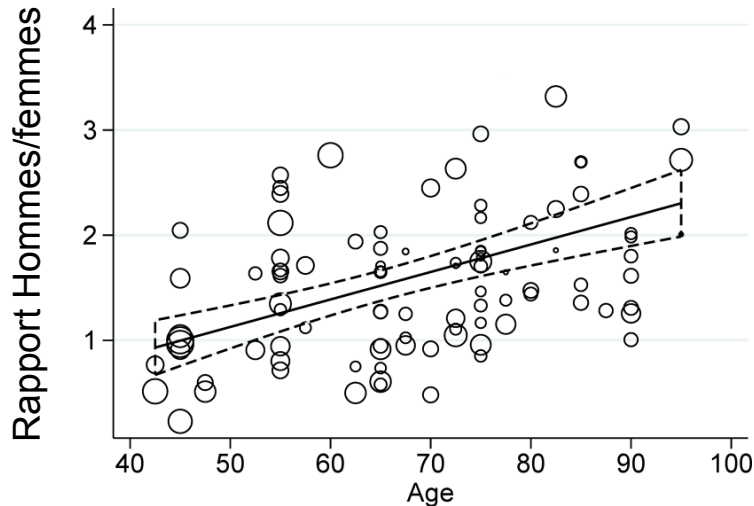
Etiologie dépendante de l'âge

Rapport Hommes/femmes

Maladie de Parkinson (Moisan, ... Elbaz, JNNP 2016)

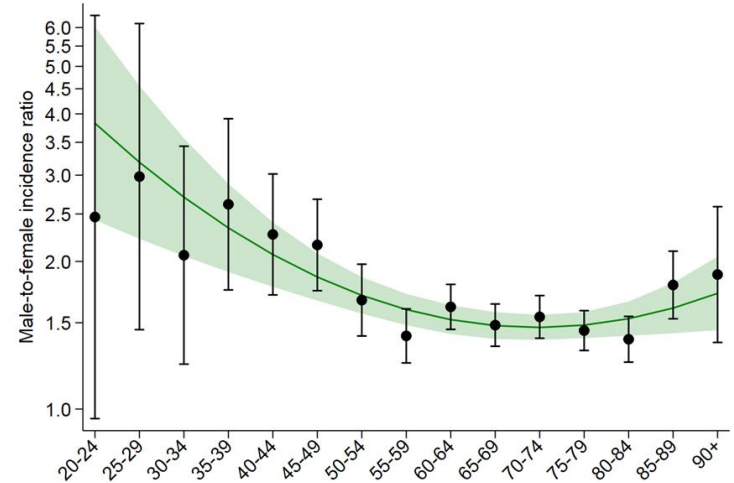


Incidence en France (N=25,438 cas)

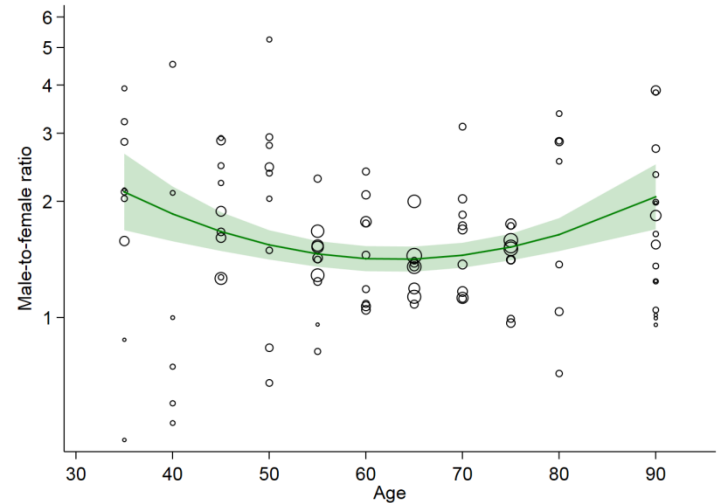


Méta-analyse (22 études)

Maladie du motoneurone (Ahmadzai, ... Elbaz, Neurology 2018)



Incidence en France (N=10,848 cas)



Méta-analyse (28 études)

Maladie de Parkinson et pesticides (Méta-analyses $p \leq 0.05$)

-

Meta-analysis	N	Exposition	OR (IC 95%)
Lang 2015	5	Inhib. canaux calciques	0.78 (0.67 – 0.90)
Undela 2013	8	Statines	0.77 (0.64 – 0.92)
Noyce 2012	9	Hypertension	0.75 (0.61 – 0.90)
Zhang 2014	33	Alcool	0.75 (0.66 – 0.85)
Gao 2011	5	Ibuprofène	0.73 (0.62 – 0.85)
Noyce 2012	19	Café	0.67 (0.58 – 0.76)
Yang 2015	5	Activité physique	0.66 (0.57 – 0.78)
Noyce 2012	67	Tabagisme	0.64 (0.60 – 0.69)
Shen 2013	6	Acide urique (élevé vs faible)	0.39 (0.27 – 0.57)
Pezzoli 2013	18	Solvants	1.22 (1.01 – 1.47)
Jiang 2014	7	Produits laitiers	1.40 (1.20 – 1.63)
Jafari 2013	22	Traumatisme crânien	1.57 (1.35 – 1.83)
Van der Mark 2012	39	Pesticides	1.62 (1.40 – 1.88)

+

Maladie du motoneurone et pesticides

- Moins d'études et résultats moins cohérents
- Exposition aux pesticides (15 études, OR = 1,4 ; Kang et al. 2014)
- Etudes généralement de petite taille
- Souvent études cas-témoin hospitalières
- Biais de publication ? (Belbasis et al. 2016)

Objectifs

- Les agriculteurs sont affiliés à un régime d'assurance maladie spécifique (Mutualité Sociale Agricole, MSA) présent dans le SNDS
 - Importante utilisation de pesticides en France, dont plus de 90% est consacrée à un usage agricole
 - Maladies multifactorielles
 - Pas d'estimation de l'excès de risque de maladie de Parkinson ou de la maladie du motoneurone chez les agriculteurs en France
- **Comparer l'incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie du motoneurone parmi les affiliés MSA à celle des autres régimes (Non-MSA)**

Méthodes 1

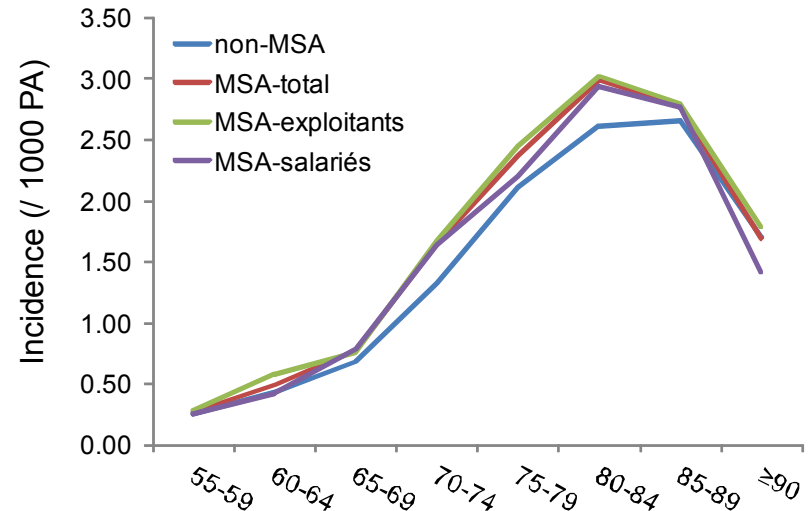
- SNDS : système national des données de santé
- Maladie de Parkinson (Moisan et al, 2011) : 2011-2012
 - Délivrances de médicaments antiparkinsoniens
 - Algorithme validé (par rapport à l'examen clinique par neurologue)
 - Sensibilité = 92%, spécificité = 87%, AUC=0,95
- Maladie du motoneurone (Kab et al, 2017) : 2010-2014
 - Riluzole, hospitalisations, ALD
 - Bonne cohérence avec données internationales et incidence d'après le registre du Limousin
- Dénominateur : personnes avec au moins un remboursement de soins dans l'année (>55 ans)
- MSA vs autres régimes

Méthodes 2

- **Modèle de Poisson**
 - Taux d'incidence ≥ 55 ans
 - Ajustement : âge, sexe, âge \times sexe, surdispersion
 - MSA-total, non-MSA
 - Exploitants MSA, salariés MSA, non-MSA
 - Interactions entre le régime et sexe/âge
- **Association entre le tabagisme et**
 - MP : inverse (Noyce et al, 2012 ; OR=0,6)
 - Maladie du motoneurone (Wang et al, 2016) ?
 - Femmes OR = 1,3
 - Hommes OR = 0,9
 - En France, les agriculteurs fument moins que le reste de la population (OR=0,4) (Lauzeille et al. 2009)
 - Analyse de sensibilité probabiliste par ajustement externe (Monte-Carlo)

Résultats – Maladie de Parkinson

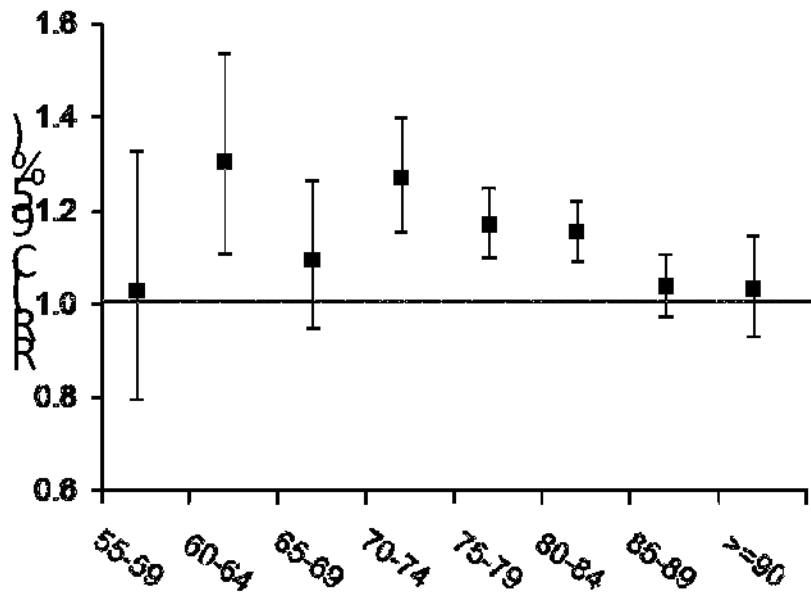
- 2011-2012 (≥ 55 ans)
 - 45 409 cas incidents
 - 5 005 affiliés MSA (11% total)
 - 3 699 exploitants (74% MSA)



	Incidence standardisée	RR (95% IC)	p	RR (95% IC)	p
Non-MSA	1,111	1,00 (référence)	--		
MSA- total	1,227	1,09 (1,05-1,13)	<0,001		
MSA-salariés	1,142	1,03 (0,96-1,09)	0,41	1,00 (référence)	--
MSA- exploitants	1,282	1,13 (1,08-1,17)	<0,001	1,10 (1,02-1,18)	0,011

Résultats – Maladie de Parkinson

- Stratification en fonction de l'âge (p-interaction < 0,001) et ajustement externe pour le tabac



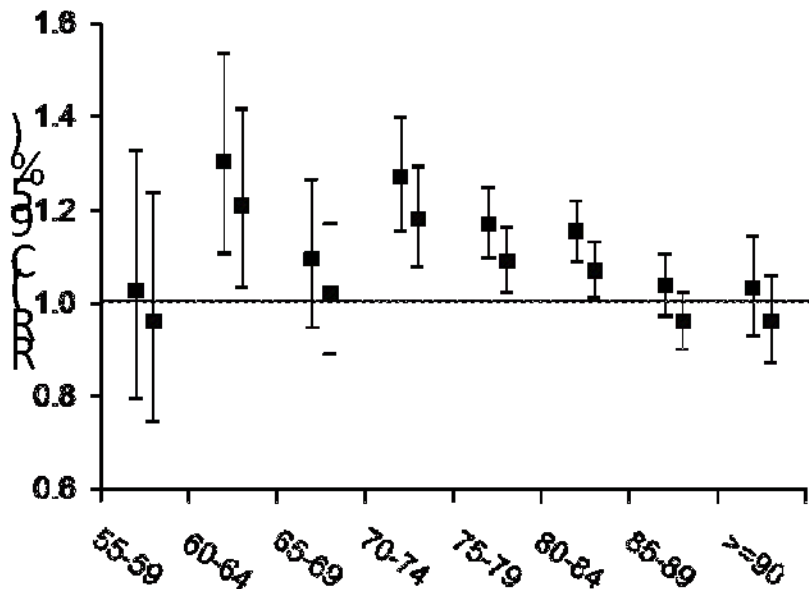
RR 60-84 ans (exploitants)

Tabac- 1,18 (IC 95% : 1,13-1,22)

■ Ajustement sur sexe

Résultats – Maladie de Parkinson

- Stratification en fonction de l'âge (p-interaction < 0,001) et ajustement externe pour le tabac



RR 60-84 ans (exploitants)

Tabac- 1,18 (IC 95% : 1,13-1,22)

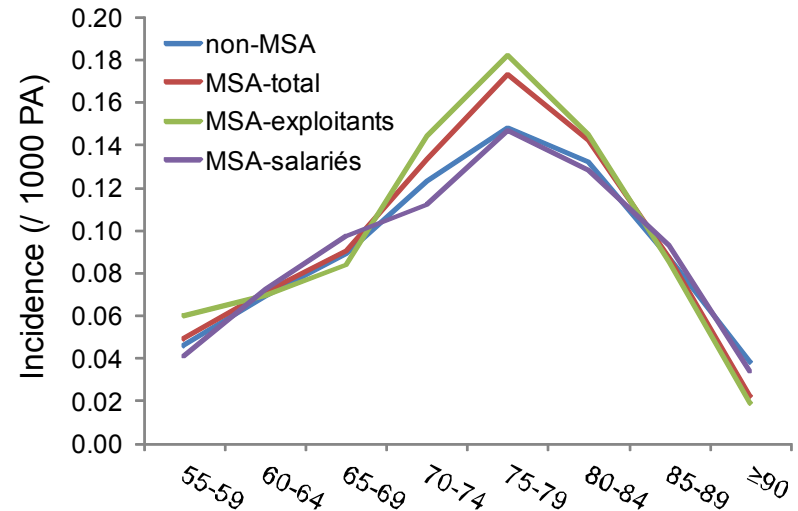
Tabac+ 1,09 (IC 95% : 1,05-1,14)

■ Ajustement sur sexe

■ Ajustement sur sexe + ajustement externe sur le tabagisme

Résultats – Maladie du motoneurone

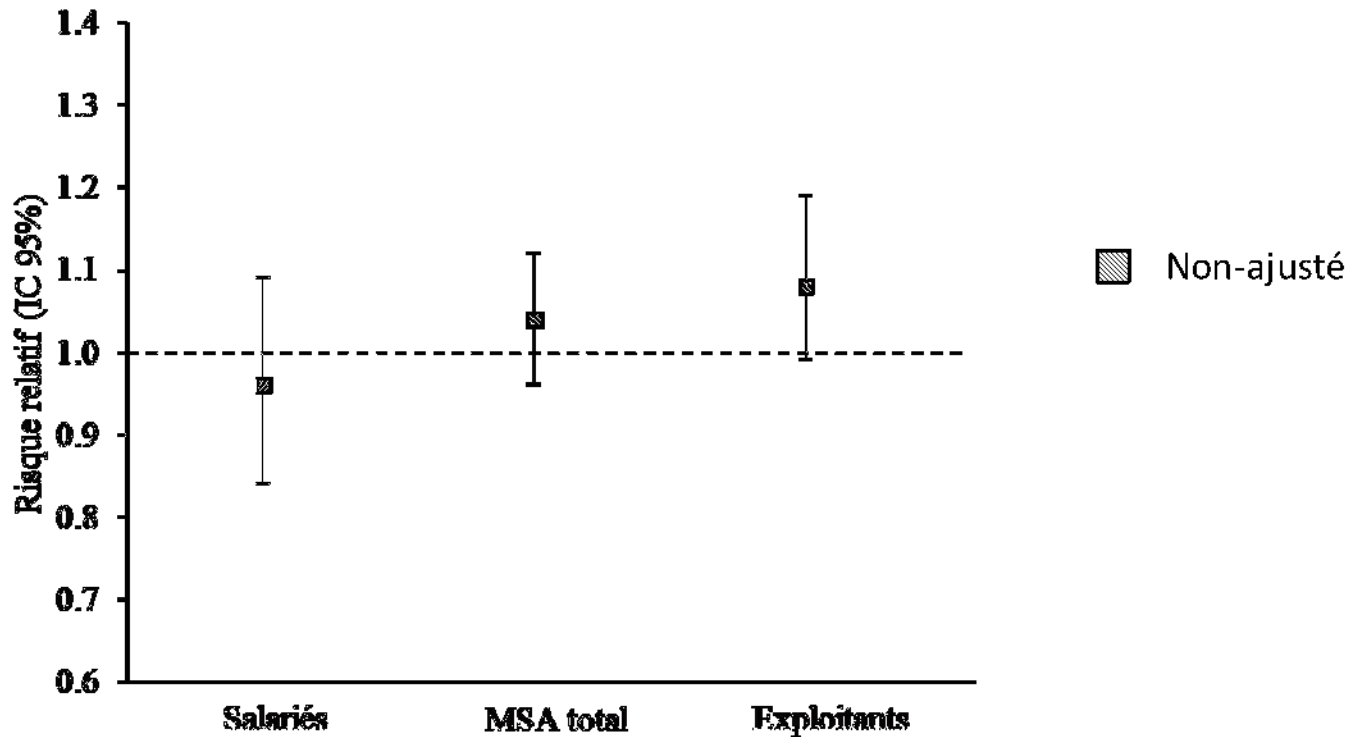
- 2010-2014 (≥ 55 ans)
 - 8 931 cas incidents
 - 770 affiliés MSA (9 % total)
 - 534 exploitants (70 % MSA)



	Incidence standardisée	RR (95% IC)	p	RR (95% IC)	p
Non-MSA	0,089	1,00 (référence)	--		
MSA- total	0,093	1,04 (0,96-1,13)	0,31		
MSA-salariés	0,087	0,96 (0,85-1,09)	0,51	1,00 (référence)	--
MSA- exploitants	0,097	1,08 (0,99-1,18)	0,067	1,13 (0,97-1,31)	0,11

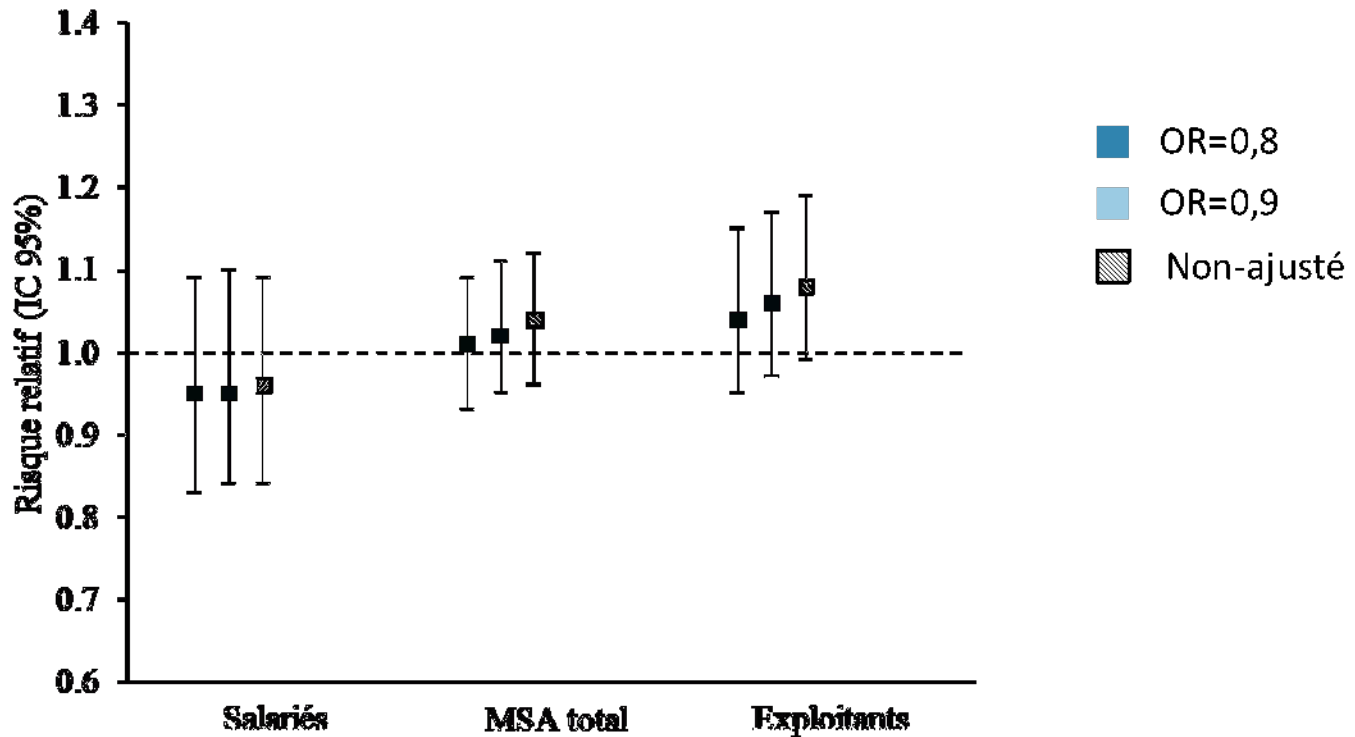
Résultats – Maladie du motoneurone

- Pas d'interaction significative du statut agricole avec l'âge ou le sexe



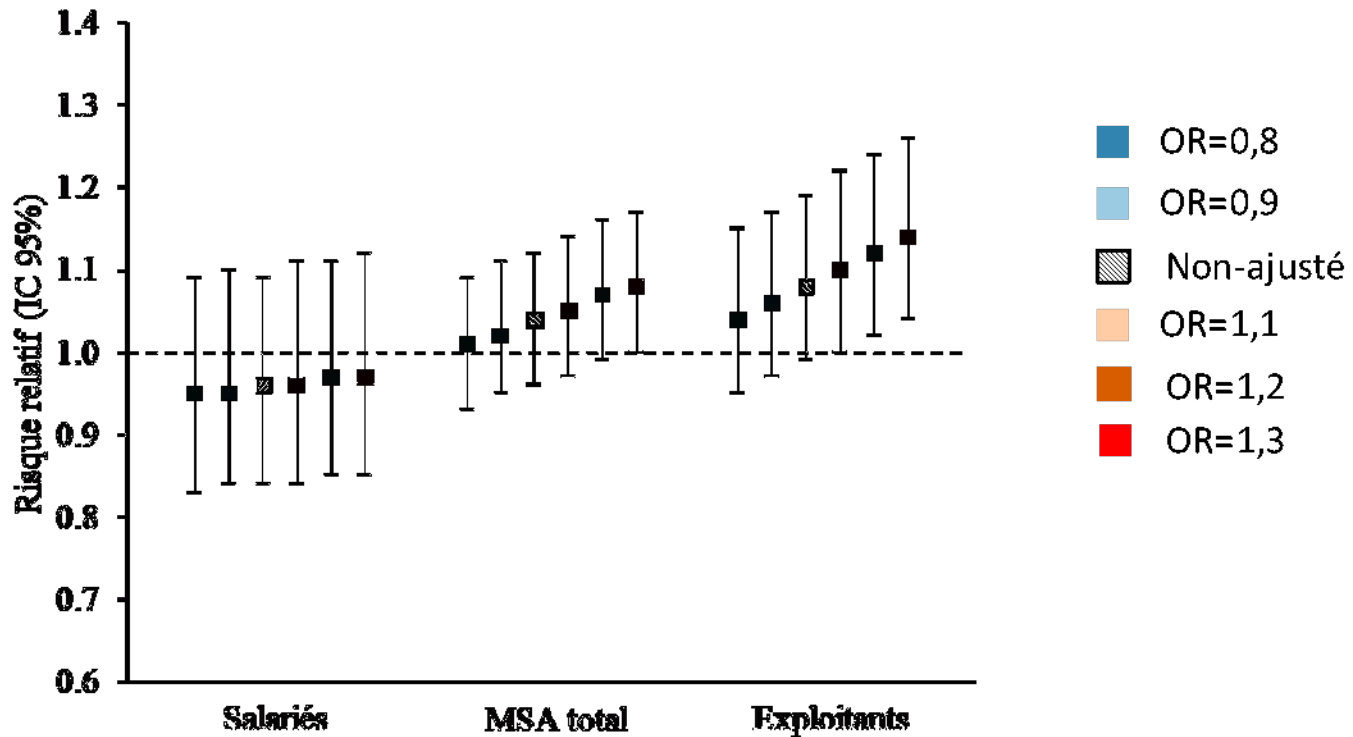
Résultats – Maladie du motoneurone

- Pas d'interaction significative du statut agricole avec l'âge ou le sexe



Résultats – Maladie du motoneurone

- Pas d'interaction significative du statut agricole avec l'âge ou le sexe



Conclusions

- Confirmation et estimation de l'excès de risque de **maladie de Parkinson** chez les agriculteurs en France
 - Particulièrement chez les exploitants agricoles et entre 60-84 ans
 - En accord avec le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides
 - Exploitants agricoles sont plus exposés que les salariés
 - Pas d'association chez les salariés agricoles, mais il s'agit d'un groupe très hétérogène
 - Etiologie de la MP dépend de l'âge
- Estimation de l'incidence de la **maladie du motoneurone** chez les agriculteurs en France et comparaison aux non-agriculteurs
 - L'incidence de la maladie du motoneurone est un peu plus élevée chez les exploitants agricoles par rapport aux autres régimes
 - Rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides ou autres facteurs ?
 - Mais analyses limitées par un plus petit nombre de cas que pour la MP

Limites et points forts

- Limites
 - Il n'est pas possible de distinguer les ouvriers agricoles des travailleurs non agricoles parmi les salariés
 - Pas de données sur les secteurs d'activité des exploitants
 - Pas de variables d'ajustement
 - Tabagisme, activité physique, alimentation, ...
 - Changement de régime
 - Peu fréquents à la MSA, surtout pour les exploitants
 - Dilution des effets
- Points forts
 - Exhaustivité
 - Etude de très grande taille permettant de faire des analyses en fonction de l'âge

Perspectives

- Poursuivre la surveillance de la maladie de Parkinson et de la maladie du motoneurone chez les agriculteurs en France
 - Salariés ?
- Autres maladies neurodégénératives
 - Maladie d'Alzheimer et autres démences
 - Projet de validation d'un algorithme par rapport aux cas de démence de l'étude des Trois Cités (DMNTT, SPF)