

Prévalence de la maladie de Parkinson et étude cas-témoin parmi les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) dans cinq départements

Alexis ELBAZ, DR2 (alexis.elbaz@upmc.fr); Frédéric MOISAN, thésard (frederic.moisan@upmc.fr); Christophe TZOURIO, DR1 (christophe.tzourio@upmc.fr); Marie-Anne LORIOT, MCU-PH (marie-anne.loriot@univ-paris5.fr); Jean-Charles LAMBERT, DR2 (jean-charles.lambert@pasteur-lille.fr); Marcel GOLDBERG, PU (marcel.goldberg@inserm.fr); Ellen IMBERNON, Responsable département (e.imbernon@invs.sante.fr); Didier BLAHA, MCF (didier.blaha@recherche.univ-lyon1.fr); Patrick BOIRON, PR (boiron@univ-lyon1.fr)

Inserm U708, Neuroépidémiologie, Paris (AE, FM, CT) ; Inserm U775, Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques, Paris (MAL) ; Inserm U744, Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement, Lille (JCL) ; Inserm U687, Santé publique et épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé, Villejuif (MG) ; Département santé-travail, Institut de veille sanitaire, Saint Maurice (EI) ; UMR CNRS 5557 Ecologie Microbienne, Lyon (DB, PB)

1. Enjeux, problématique, objectifs

La maladie de Parkinson (MP) est considérée comme étant d'origine multifactorielle, impliquant des facteurs environnementaux et de susceptibilité génétique. Parmi les facteurs d'environnement, plusieurs études ont retrouvé une association avec l'exposition professionnelle aux pesticides (1). La plupart de ces études ont souffert d'une évaluation peu précise de l'évaluation aux pesticides et reposaient sur un faible nombre de cas exposés. Une seule étude, réalisée en Californie où la vente de pesticides est répertoriée de manière détaillée depuis 1970, s'est intéressée au rôle de l'exposition résidentielle (non-professionnelle) et a montré que l'habitat à proximité de terrains traités par pesticides (souvent par voie aérienne) était associé à une augmentation du risque de MP (2). En France, une première étude cas-témoin (Terre), que notre équipe avait réalisée parmi les affiliés de la MSA et dont les résultats ont été publiés en 2009, a montré que la relation entre pesticides et MP était plus particulièrement présente pour les insecticides et, parmi eux, pour les organochlorés. Dans cette étude, l'exposition aux pesticides était réalisée par les médecins du travail de la MSA lors d'entretiens à domicile au cours desquels des données très détaillées ont été obtenues (3); malgré cet effort d'évaluation, le recueil s'est parfois avéré difficile chez des personnes âgées la plupart du temps retraitées. Nous avons également observé dans cette étude une interaction entre l'exposition aux pesticides et des polymorphismes génétiques impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (4, 5).

Parallèlement, en 2004 (6), une étude montrait que des inhibiteurs du protéasome naturels pouvant être synthétisés par la bactérie *Nocardia*, dont le rôle avait déjà été évoqué dans la MP (7, 8), permettaient de créer un modèle animal de MP. Plus récemment, des publications ont fait état de l'absence de réplification de ces résultats par plusieurs équipes (9-13). Toutefois, le protéasome reste un des éléments clés dans la physiopathologie de la MP et une étude publiée en 2009 a montré qu'un métabolite de *Streptomyces venezuelae* inhibe le protéasome et induit une dégénérescence des neurones dopaminergiques chez le nématode (14).

L'étude financée par l'ANR SEST 2005 a été réalisée parmi les affiliés MSA de 5 départements (Charente maritime, Côte d'or, Gironde, Haute Vienne, Mayenne). Afin d'identifier les patients parkinsoniens, nous avons eu accès aux bases électroniques de remboursement de médicaments et d'ALD (affection longue durée) de la MSA. Nos objectifs ont été les suivants:

- 1- réaliser une étude cas-témoin sur la MP en utilisant une autre méthode d'évaluation de l'exposition aux pesticides reposant sur la description des exploitations en termes de cultures, associée à l'utilisation d'une matrice cultures-pesticides (développée par le DST de l'InVS) ;
- 2- réaliser une étude de prévalence de la MP et étudier la relation entre la prévalence et les caractéristiques agricoles définies au niveau cantonal à l'aide du recensement agricole ;
- 3- développer un modèle prédictif de MP à partir des bases d'assurance maladie afin de réaliser des études de prévalence et de surveillance de la fréquence de la MP en France ;
- 4- développer une banque d'ADN afin de réaliser des études d'association génétique sur les gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ;
- 5- étudier le rôle de la bactérie *Nocardia* et des inhibiteurs du protéasome dans la MP ;
- 6- études ancillaires.

2. Méthodes

2.1. Etude épidémiologique

A partir des bases de la MSA, nous avons identifié les personnes (i) en ALD pour MP en 2006-2007 et/ou (ii) ayant consommé en 2006-2007 un médicament pouvant être utilisé pour traiter la MP. Pour les personnes identifiées par l'une de ces deux requêtes, nous avons également obtenu la liste des autres ALD dont elles bénéficiaient et la liste de tous les médicaments consommés.

2.1.1. Etude cas-témoin (Partage)

Cas : nous avons exclu les patients traités par anticholinergiques et neuroleptiques et les femmes ayant reçu un traitement par bromocriptine (inhibiteur de la lactation). Les personnes vérifiant les critères d'inclusion suivants ont été contactées par téléphone ou courrier: (i) âge < 80 ans ; (ii) ALD ou traitement antiparkinsonien en 2006/2007 ; (iii) pas d'ALD pour démence ou psychose. Ces personnes ont été invitées à participer à l'étude sauf si le traitement était utilisé pour traiter une pathologie clairement différente de la MP (par ex, syndrome des jambes sans repos). Les personnes acceptant de participer à l'étude ont été interrogées par une enquêtrice et examinées par un neurologue. Nous avons uniquement inclus les personnes ayant moins de 15 ans d'évolution. La figure 1 résume ces étapes.

Témoins : parmi la liste de tous les affiliés dans les 5 caisses, deux témoins ont été tirés au sort pour chaque cas et appariés sur le département, l'âge et le sexe.

2.1.2. Etude de prévalence

Nous avons identifié les cas prévalents de MP au 1 juin 2007 vérifiant au moins l'un des deux critères suivants : (i) ALD pour MP au 1 juin 2007, ou (ii) délivrance de levodopa avant et après le 1 juin 2007 (sensibilité de 91% et spécificité de 85%) (cf § 3.1.3.).

2.1.3. Recueil des données

- *Entretiens* : des enquêtrices ont interrogé cas et témoins, afin de recueillir des renseignements démographiques, médicaux, professionnels. Un historique professionnel a été établi avec, pour les personnes ayant exercé un métier agricole, un interrogatoire visant à décrire les exploitations où elles ont travaillé, en terme de cultures et pesticides (insecticides, fongicides, herbicides). Les épisodes professionnels ont été codés par une hygiéniste industrielle (BIT et NAF).

- *Expertise des questionnaires professionnels* : les questionnaires professionnels ont fait l'objet de réunions d'expertise réunissant un ingénieur agricole (DST-InVS), une hygiéniste industrielle (DST-InVS), un ingénieur agronome-épidémiologiste (U708) et un épidémiologiste (U708). La pertinence et cohérence des informations recueillies auprès des agriculteurs a été évaluée. En cas d'in vraisemblance, les participants ont été recontactés.

- *Consommation médicamenteuse* : pour toutes les personnes identifiées par les requêtes (§2.1.), nous avons obtenu la liste de tous les médicaments remboursés en 2006-2008. Nous avons pu ainsi (i) identifier les personnes ayant consommé des neuroleptiques ; (ii) déterminer le profil de consommation de médicaments antiparkinsoniens (nombre de délivrances et de boîtes achetées ; dose moyenne quotidienne et dose totale délivrée pour chaque type de médicament).

- *Caractéristiques agricoles* : à partir du recensement agricole de 1988 (Agreste), nous avons obtenu des données visant à caractériser les cantons sur le plan agricole à l'aide de deux définitions : (i) densité en 16 types d'orientation technico-économique des exploitations (OTEX) ; (ii) pourcentage de la surface agricole utilisable (SAU) cantonale dévolue à 10 types de cultures.

2.1.4. Banque d'ADN

Une banque d'ADN a été constituée (CRB Epigenetec). Nous avons recueilli de la salive (kit Oragene®) pour les participants qui acceptaient cette étape.

2.1.5. Analyse statistique

2.1.5.1. Etude de prévalence

Nous avons estimé (i) la prévalence brute de la MP (>18 ans) et (ii) la prévalence après standardisation sur l'âge et le sexe (référence : population US en 2000). Afin de mettre en relation la prévalence de la MP et les caractéristiques agricoles, nous avons utilisé la régression logistique avec ajustement sur le département, l'âge (linéaire et quadratique), le sexe, et le revenu médian des ménages (Insee). Il n'existait pas d'hétérogénéité inter-canton (modèle mixte) et nous avons utilisé un modèle à effets fixes. Des analyses de sensibilité ont été réalisées après exclusion des sujets ayant consommé des neuroleptiques pendant la période d'étude.

2.1.5.2. Développement d'un modèle prédictif du statut parkinsonien à partir des bases de l'assurance maladie

A partir de 1114 cas dont le statut parkinsonien a été vérifié (2007), nous avons construit un modèle prédictif de MP par régression logistique. La variable dépendante était le statut MP (oui/non) et différentes variables explicatives ont été étudiées : âge, sexe, ALD, consultation

neurologique, type de traitement : levodopa +/- inhibiteur de la COMT ; agonistes dopaminergiques usuels (Sifrol, Requip, Celance) ; autres agonistes dopaminergiques (bromocriptine, apomorphine, doperpine) ; piribedil ; amantadine ; sélégiline ; anticholinergiques. Différents modèles ont été construits en utilisant différents codages (catégoriels ou continus) des variables. Les variables associées à la MP au seuil $p < 0.20$ dans les analyses univariées ont été introduites dans un modèle avec sélection descendante ($p = 0.20$). L'aire sous la courbe du modèle final a été calculée de même que la meilleure combinaison de sensibilité et spécificité. Le modèle final a été validé (validation interne) par bootstrap.

2.2. Etudes bactériologiques

Des méthodes de biologie moléculaire ont été utilisées afin d'obtenir un protéasome purifié et fonctionnel de *Nocardia cyriacigeorgica* GUH-2. Des techniques de chimie analytique (HPLC, RMN et spectroscopie de masse) ont eu pour objectif l'identification d'inhibiteurs potentiels du protéasome animal à partir de surnageant de culture de *N. cyriacigeorgica* GUH-2. Enfin, le sol de 4 exploitations (deux témoins et deux cas) ont été échantillonnées à deux endroits en prélevant du sol superficiel et une PCR a été réalisée afin d'isoler *Nocardia*.

3. Résultats

3.1. Etude épidémiologique

3.1.1. Etude de prévalence

Nous avons identifié 1659 patients parmi 239581 affiliés (>18 ans). La prévalence brute de la MP était de 6,93/1.000 ; une correction appliquée à cette estimation à partir de la sensibilité et spécificité de notre méthode d'identification des cas conduisait à une prévalence de 6,92/1 000 (15). Après standardisation et en faisant l'hypothèse qu'il n'existait pas de cas dans le groupe des affiliés de moins de 18 ans, la prévalence était de 2,22 pour 1.000. La prévalence était plus élevée chez les hommes (OR=1.5 [1.4-1.7]) et dans les cantons appartenant au plus faible quintile de revenu médian des ménages (OR=1.2 [1.0-1.3]) et augmentait avec l'âge ($p < 0.0001$). L'étude de la relation entre la prévalence de la MP et les caractéristiques agricoles montrait que l'augmentation de la densité des exploitations spécialisées dans la culture des fruits et des cultures permanentes était associée à l'augmentation de la prévalence de la MP ($p = 0.008$). Les analyses reposant sur la proportion de SAU liée à chaque culture retrouvaient le même résultat. En raison de la très forte utilisation d'insecticides dans ces exploitations, ce résultat est compatible avec nos résultats antérieurs et avec des données toxicologiques sur le rôle des insecticides dans la MP. Ces résultats font l'objet d'un article soumis.

3.1.2. Etude cas-témoin

Parmi 532 cas vérifiant les critères d'inclusion dans l'étude, 438 (82%) ont accepté de participer et le diagnostic de MP a été confirmé pour 331 (76%) d'entre eux (figure 1). Parmi 855 témoins potentiels, 660 (77%) ont accepté de participer. Le tableau 1 présente les caractéristiques des cas et des témoins. Nous avons retrouvé une relation inverse avec le tabagisme et la consommation de café. Les données collectées concernant l'exposition aux pesticides ont fait l'objet de réunions d'expertise des dossiers qui ont pris fin au mois de juin 2009. Des analyses sont actuellement en cours visant à comparer les caractéristiques professionnelles et d'exposition aux pesticides des cas et témoins.

Les données recueillies ont permis de réaliser des analyses complémentaires comme l'étude de la relation entre la MP et les antécédents d'ovariectomie chez les femmes; celles ayant une hystérectomie avec ovariectomie (le plus souvent bilatérale) avaient un risque augmenté de MP. Ces résultats suggèrent que les estrogènes pourraient avoir un rôle protecteur et en partie expliquer la plus faible fréquence de la MP chez les femmes (article en cours de préparation).

De l'ADN a été obtenu pour 97% des cas et 95% des témoins. Une méta-analyse de données individuelles sur la relation entre le polymorphisme rs6855911 du gène GLUT9 et la MP dans 3 études (Partage, Terre, étude australienne) a montré une association entre ce polymorphisme et la MP, en accord avec la relation entre la MP et l'acide urique (article en cours de préparation).

3.1.3. Modèle prédictif du statut MP à partir des bases médicamenteuses

Le tableau 2 présente le résultat des analyses univariées et multivariées permettant de développer un modèle prédictif de MP à partir des requêtes médicamenteuses et d'ALD de la MSA chez 1114 sujets. Nous avons pris comme exemple le codage dichotomique des médicaments ; la prise en compte des doses moyennes ou du nombre de délivrances conduit à des modèles plus complexes mais caractérisés par une meilleure prédiction. Nous avons mis en évidence plusieurs variables fortement liées au statut parkinsonien qui conduisent à un modèle logistique avec une aire sous la courbe (ASC) de 0.949 ; la sensibilité est de 93% et la spécificité de 87% pour un

seuil de probabilité de 0.202. L'optimisme du modèle est faible (0.42%) ce qui explique que l'ASC corrigée (0.945) est proche de l'ASC originale. L'utilisation des variables levodopa et ALD seules sont associées à une sensibilité de 91% et une spécificité de 85% pour détecter la MP (§2.1.2.).

3.1.4. Consommation de médicaments potentiellement inappropriés

Un projet ancillaire (mémoire de capacité de gériatrie du Dr J. Houssinot, médecin conseil MSA), a concerné la consommation dans la MP de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) définis à partir d'une liste française (16). Nous avons comparé la délivrance de MPI à 1565 cas parkinsoniens et à 3154 référents âgés > 65 ans. Un modèle log-binomial a été utilisé. Nous avons observé qu'au cours d'un an, 66% des cas et 58% des témoins (RR=1.09, IC 95%=1.04-1.14, p<0.0001) avaient consommé au moins un MPI, que 25% des cas et 17% des témoins avaient consommé au moins un psychotrope potentiellement inapproprié (RR=1.44, IC 95%=1.29-1.62, p<0.0001), et que 43% des cas et 36% des témoins (RR=1.18, IC 95%=1.10-1.27, p<0.0001) avaient consommé au moins un anticholinergique potentiellement inapproprié (article en cours de préparation).

3.2. Etudes bactériologiques

Les travaux réalisés par Didier Blaha dans l'équipe dirigée par Patrick Boiron concernent le rôle du protéasome et des inhibiteurs de protéasome de *Nocardia*.

- La première étape du travail a consisté à obtenir un protéasome purifié et fonctionnel de *Nocardia cyriacigeorgica* GUH-2, souche connue pour sa capacité à reproduire la MP en modèle murin, afin de tester sa capacité à inhiber son propre protéasome. Les deux sous-unités du protéasome (α et β) ont été clonées dans le même plasmide d'expression (pET15-b). La surexpression des deux sous-unités a été réalisée et contrôlée sur gel SDS-PAGE. Les deux sous-unités ont été purifiées sur colonne et l'assemblage in-vitro a été réalisé. La dégradation d'un substrat chromogène par le protéasome de *N. cyriacigeorgica* GUH-2 est en cours de réalisation pour tester sa fonctionnalité.

- Dans la seconde partie du projet, des techniques de chimie analytique (HPLC, RMN et spectroscopie de masse) ont permis de purifier des métabolites produits par *N. cyriacigeorgica* GUH-2. Des fractions contenant un mélange de métabolites secondaires ont été testées in-vitro sur un protéasome de lapin et une activité inhibitrice a été mise en évidence. Les perspectives de ce travail seront de produire ces métabolites en quantité suffisante puis de les purifier afin de résoudre leur structure moléculaire. Il faudra ensuite confirmer leur activité inhibitrice sur le protéasome animal. Nous envisageons également de tester l'activité inhibitrice sur le protéasome de *N. cyriacigeorgica* GUH-2 pour vérifier si cette souche possède un protéasome « immunisé » contre le(s) inhibiteur(s) qu'elle produit.

- Dans la troisième partie du travail, sur les 8 échantillons de sols répétés 3 fois, 250 isolats du genre *Nocardia* ont été obtenus. Une portion de l'ADNr 16S de 17 isolats a été séquencée. Ces séquences ont été comparées à la séquence de chacune des 82 espèces de *Nocardia* et un arbre phylogénétique a été construit. Les 17 isolats séquencés sont proches des espèces suivantes : *nova*, *pseudovaccini*, *anaemiae*, *niigatensis*, *jiangxiensis*. Dans l'ensemble des colonies cultivables isolées du sol, nous n'avons pas détecté la présence d'isolats appartenant à l'espèce *N. cyriacigeorgica*. Cependant le nombre de bactéries viable mais non cultivable (VBNC) dans le sol est considérable (> 90% pour certains) ce qui pourrait expliquer cette absence. Pour pallier à ce problème de « non-cultivabilité », nous avons extrait l'ADN total de chaque sol. Par PCR nous avons vérifié la présence d'ADN de *Nocardia* (PCR spécifique du genre *Nocardia*). Actuellement, nous avons validé deux couples d'amorces PCR qui permettent de détecter les souches de l'espèce *N. cyriacigeorgica* ou la souche GUH-2 seule. La suite de ce travail sera de mettre au point la PCR en temps réel avec ces amorces pour disposer d'un outil de détection de cette espèce/souche dans des prélèvements biologiques ou environnementaux.

4. Discussion et conclusion

Le financement obtenu auprès de l'ANR SEST 2005 a permis de mettre en place une grande étude cas-témoin sur la MP parmi les affiliés à la MSA qui a été couplée à une étude de prévalence. Le déroulement de ce projet incluait la mise en place de l'étude et le recueil des données. L'étude a pu effectivement commencer en février 2007, en raison du délai nécessaire pour l'obtention des autorisations réglementaires (CPP, CCTIRS, CNIL) et la signature d'une convention tripartite. Le recueil des données s'est poursuivi jusqu'en décembre 2008, avec une expertise des données d'exposition jusqu'en juin 2009, ce qui explique que nous sommes actuellement en phase d'analyse des données. Ce projet a permis de développer des projets

ancillaires (médicaments potentiellement inappropriés, chirurgie gynécologique chez les femmes, gène Glut9). Plusieurs articles sont en cours de préparation et devraient être soumis dans les mois prochains.

Sur le plan scientifique, les données collectées et certains des résultats permettront de mieux caractériser la relation entre la MP et les expositions professionnelles agricoles. Par exemple, le fait de montrer que la prévalence de MP est augmentée dans les cantons à forte densité d'exploitations spécialisées dans la culture de fruits et de cultures permanentes permet de cibler des populations professionnelles qui pourront faire l'objet d'études ultérieures. Ces résultats ont également une importance au plan sociétal, au moment où de nombreuses demandes de reconnaissance de la MP en maladie professionnelle sont déposées auprès de la MSA.

La collecte d'ADN dans l'étude nous a permis de proposer un projet qui a été financé par l'ANR Maladies neurologiques et psychiatriques (MNP) 2009 et dont l'objectif est d'étudier le rôle de gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (puces dédiées) dans deux études avec une réplification dans une étude américaine. Les résultats de ce projet, qui sera développé dans les 3 ans à venir, pourraient avoir des conséquences importantes dans la compréhension de la physiopathologie de la MP.

Le développement d'un modèle prédictif de MP à partir des bases de consommation médicamenteuse permettra de réaliser des études de prévalence et de surveillance de la MP à partir de bases de données disponibles auprès de l'assurance maladie. Nous prévoyons dans le futur d'étendre ces travaux au régime général.

Les études bactériologiques n'ont pas permis d'identifier un profil bactériologique associé à la MP ; les principales raisons sont la complexité des analyses réalisées à partir du sol et les limites en capacités analytiques. En revanche, elles ont permis d'obtenir d'intéressantes données sur la bactérie *Nocardia*. En particulier, la mise au point d'un outil PCR ouvre de nombreuses perspectives dans l'analyse de la répartition sur le territoire français de cette bactérie.

Références

- (1) Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect* 2006 Feb; 114: 156-164.
- (2) Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 919-926.
- (3) Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, Alperovitch A, Tzourio C. Professional exposure to pesticides and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009; 66: 494-504.
- (4) Elbaz A, Leveque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Amouyel P, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC, Tzourio C. CYP2D6 polymorphism, pesticides exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 430-434.
- (5) Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, Lorient M-A, Elbaz A. Interaction between *ABCB1* and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2009; Sous presse.
- (6) McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004 Jul; 56: 149-162.
- (7) Loeffler DA, Camp DM, Qu S, Beaman BL, LeWitt PA. Characterization of dopamine-depleting activity of *Nocardia asteroides* strain GUH-2 culture filtrate on PC12 cells. *Microb Pathog* 2004 Aug; 37: 73-85.
- (8) Tam S, Barry DP, Beaman L, Beaman BL. Neuroinvasive *Nocardia asteroides* GUH-2 induces apoptosis in the substantia nigra in vivo and dopaminergic cells in vitro. *Exp Neurol* 2002 Oct; 177: 453-460.
- (9) Manning-Bog AB, Reaney SH, Chou VP, Johnston LC, McCormack AL, Johnston J, Langston JW, Di Monte DA. Lack of nigrostriatal pathology in a rat model of proteasome inhibition. *Ann Neurol* 2006 Aug; 60: 256-260.
- (10) Bove J, Zhou C, Jackson-Lewis V, Taylor J, Chu Y, Rideout HJ, Wu DC, Kordower JH, Petrucelli L, Przedborski S. Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling. *Ann Neurol* 2006 Aug; 60: 260-264.
- (11) Kordower JH, Kanaan NM, Chu Y, Suresh BR, Stansell J, III, Terpstra BT, Sortwell CE, Steece-Collier K, Collier TJ. Failure of proteasome inhibitor administration to provide a model of Parkinson's disease in rats and monkeys. *Ann Neurol* 2006 Aug; 60: 264-268.
- (12) Zeng BY, Bukhatwa S, Hikima A, Rose S, Jenner P. Reproducible nigral cell loss after systemic proteasomal inhibitor administration to rats. *Ann Neurol* 2006 Aug; 60: 248-252.
- (13) Schapira AH, Cleeter MW, Muddle JR, Workman JM, Cooper JM, King RH. Proteasomal inhibition causes loss of nigral tyrosine hydroxylase neurons. *Ann Neurol* 2006 Aug; 60: 253-255.
- (14) Caldwell KA, Tucci ML, Armagost J, Hodges TW, Chen J, Memon SB, Blalock JE, DeLeon SM, Findlay RH, Ruan Q, Webber PJ, Standaert DG, Olson JB, Caldwell GA. Investigating bacterial sources of toxicity as an environmental contributor to dopaminergic neurodegeneration. *PLoS One* 2009 Oct 6; 4: e7227.
- (15) Couris CM, Colin C, Rabilloud M, Schott AM, Ecochard R. Method of correction to assess the number of hospitalized incident breast cancer cases based on claims databases. *J Clin Epidemiol* 2002 Apr; 55: 386-391.
- (16) Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Aug; 63: 725-731.

Figure 1. Déroulement de l'étude cas-témoin Partage

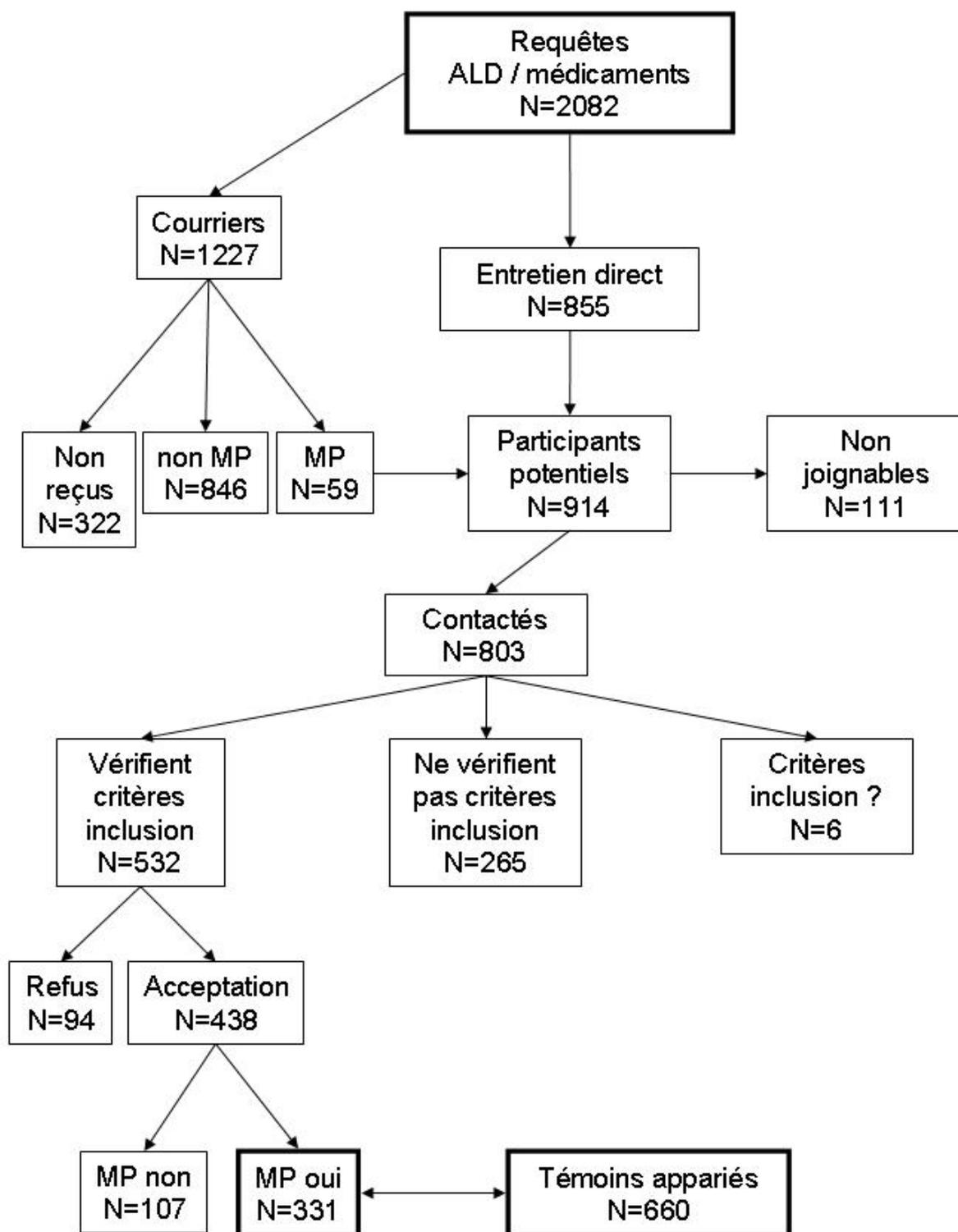


Tableau 1. Caractéristiques des participants à l'étude cas-témoin (Partage)

Caractéristique	Témoins	Cas	OR (IC 95%)	p
	N=660	N=331		
Sexe masculin, % (n)	58.2 (384)	58.3 (193)	--	--
Age moyen (SD)	72.8 (6.7)	72.7 (6.6)	--	--
Age de début moyen (SD)	--	66.2 (7.6)	--	--
Durée d'évolution moyenne (SD)	--	5.4 (4.0)	--	--
Département, % (n)				
Charente maritime	22 (144)	22 (72)	--	--
Côte d'or	25 (162)	25 (81)	--	--
Gironde	13 (84)	13 (43)	--	--
Haute-Vienne	28 (184)	28 (92)	--	--
Mayenne	13 (86)	13 (43)	--	--
Tabagisme, % (n)	32 (212)	24 (79)	0.6 (0.4-0.8)	0.002
Consommation de café, % (n)	81 (531)	76 (247)	0.7 (0.5-1.0)	0.05
Femmes (ménopausées)	N=259	N=131		
Pas de chirurgie gynécologique	76 (197)	63 (82)	1.0 (ref)	--
Hystérectomie sans ovariectomie	10 (25)	9 (12)	1.5 (0.7-3.2)	0.35
Ovariectomie sans hystérectomie	3 (8)	3 (4)	1.5 (0.4-5.9)	0.60
Ovariectomie et hystérectomie	11 (29)	25 (32)	2.7 (1.5-5.0)	0.001

Tableau 2. Modèle prédictif du statut MP développé à partir des bases de consommation médicamenteuses et d'ALD de la MSA.

Variable	Codage	Modèle univarié		Modèle multivarié après sélection descendante (p<0.20)	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Age	linéaire	1.03 (1.02-1.05)	<.0001	--	--
Sexe masculin	vs féminin	1.71 (1.32-2.23)	<.0001	1.41 (0.92-2.16)	0.1159
ALD pour MP	oui vs non	41.00 (27.66-60-78)	<.0001	6.17 (3.75-10.14)	<.0001
CS neuro	oui vs non	14.60 (9.77-21.81)	<.0001	3.21 (1.76-5.85)	<.0001
CS généraliste	oui vs non	0.68 (0.46-1.01)	0.0575	0.59 (0.27-1.28)	0.1838
Traitement continu	oui vs non	5.76 (3.95-8.41)	<.0001	5.90 (3.42-10.17)	<.0001
Levodopa	oui vs non	8.24 (6.14-11.06)	<.0001	11.77 (7.16-22.50)	<.0001
Levodopa + ICOMT	oui vs non	24.93 (13.07-47.53)	<.0001	31.58 (13.39-74.45)	<.0001
Agon. dopa. usuels	oui vs non	5.50 (3.93-7.72)	<.0001	2.65 (1.46-4.81)	0.0014
Piribedil	oui vs non	0.17 (0.12-0.22)	<.0001	--	--
Autres agon. dopa.	oui vs non	4.29 (1.86-9.91)	0.0006	--	--
Anticholinergiques	oui vs non	0.39 (0.22-0.70)	0.0016	0.35 (0.12-1.01)	0.0513
Amantadine	oui vs non	6.20 (2.69-14.32)	<.0001	--	--
Selegiline	oui vs non	10.17 (5.15-20.09)	<.0001	5.06 (1.84-13.94)	0.0017