

Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales // Epidemiology of Parkinson's disease, French national data

Coordination scientifique // Scientific coordination

Laure Carcaillon-Bentata, Alexis Elbaz & Frédéric Moisan, Santé publique France, Saint-Maurice, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : Sandrine Danet, Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, Paris, France

& Valérie Olié, Santé publique France, Saint-Maurice, France

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

Surveillance épidémiologique de la maladie de Parkinson en France
// Epidemiological surveillance of Parkinson's disease in France p. 126

Marie Vidailhet

Département de neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, AP-HP Paris, Sorbonne Université, Faculté de médecine ; CNRS UMR 7225, UMR S 1127, Institut du cerveau et de la moelle épinière, Paris, France

ARTICLE // Article

Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030
// Frequency of Parkinson's disease in France in 2015 and trends to 2030 p. 128

Frédéric Moisan et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Mortalité et causes de décès dans la maladie de Parkinson : analyse des certificats de décès en France, 2000-2014
// Mortality and causes of death in people with Parkinson's disease: Analysis of death certificates in France, 2000-2014 p. 141

Catherine Ha et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Mortalité d'une cohorte de cas incidents de maladie de Parkinson identifiés dans les bases médico-administratives
// Mortality in an incident cohort of Parkinson's disease cases identified in French medico-administrative databases p. 150

Laure Carcaillon-Bentata et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Incidence de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs et en population générale en fonction des caractéristiques agricoles des cantons français
// Incidence of Parkinson's disease in farmers and in the general population according to agricultural characteristics of French cantons p. 157

Sofiane Kab et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

Directeur de la publication : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï
Secrétariat de rédaction : Marie-Martine Khamassi, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Juliette Bloch, Anses; Isabelle Bonmarin, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand/Damien Mouly, Cire Occitanie; Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Isabelle Grémy, ORS Île-de-France; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Philippe Tuppin, CnamTS; Sophie Vaux, Santé publique France; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE

// EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF PARKINSON'S DISEASE IN FRANCE

Marie Vidailhet

Département de neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, AP-HP Paris, Sorbonne Université, Faculté de médecine ; CNRS UMR 7225, UMR S 1127, Institut du cerveau et de la moelle épinière, Paris, France

Les maladies neurologiques représentent aujourd'hui la principale cause d'invalidité et la deuxième cause de décès dans le monde¹. Parmi elles, la maladie de Parkinson (MP) est celle dont le nombre de cas a le plus augmenté entre 1990 et 2015 : il a plus que doublé¹. Cette augmentation est en partie expliquée par le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de personnes âgées, mais pas seulement puisque, sur cette période, le taux de prévalence standardisé sur l'âge a également augmenté d'environ 15%¹.

La MP est une maladie neurodégénérative caractérisée par des symptômes moteurs et non-moteurs, responsables d'une diminution de la qualité de vie et d'un retentissement important sur l'activité professionnelle et les liens sociaux et familiaux. Au fil de son évolution, les malades vont faire face à une augmentation du risque de dépendance, notamment en raison de complications motrices (dyskinésies, fluctuations, chutes) et cognitives (déclin cognitif, hallucinations, démence). Ainsi, la MP constitue un fardeau important, aussi bien sur le plan familial que social et économique. Les traitements mis en œuvre sont complexes, tant dans le domaine pharmacologique que par l'utilisation de dispositifs implantables (pompes avec infusions sous-cutanées ou intestinales, stimulation cérébrale profonde). Ceci nécessite une expertise spécifique et l'émergence de nouveaux métiers, avec la maîtrise des bénéfices et des risques des prises en charges médicales et médico-sociales, dans le respect d'un accès au soin égalitaire, en proximité et dans les centres de référence, grâce à un maillage du territoire.

Compte tenu de la gravité de la MP et du vieillissement de la population, il est important de pouvoir estimer le nombre de patients parkinsoniens en France, de décrire son évolution au cours du temps ainsi que la répartition géographique des malades, d'évaluer les conséquences de la pathologie, d'identifier des sous-groupes de patients nécessitant des prises en charge spécifiques et d'essayer de mieux comprendre l'étiologie de la maladie. Les politiques publiques ont besoin de réponses précises à ces questions pour pouvoir mettre en œuvre des mesures, qu'elles soient sanitaires ou médico-sociales, et allouer les moyens nécessaires à la prise en charge des patients et, idéalement, à la prévention de la maladie.

Depuis plusieurs années, Santé publique France s'est dotée d'un programme de surveillance des maladies neurodégénératives qui a consacré plusieurs travaux à la MP. Ils reposent principalement sur

le Système national des données de santé (SNDS) et sont possibles grâce à un algorithme validé permettant d'identifier les patients parkinsoniens à partir des remboursements de médicaments anti-parkinsoniens^{2,3}. Dans ce numéro du BEH, les travaux présentés ont pour objectif d'essayer d'apporter une réponse à certaines des questions soulevées ci-dessus.

F. Moisan et coll. ont estimé la prévalence et l'incidence de la MP entre 2010 et 2015 et présentent des chiffres détaillés par âge, sexe et région/département, qui seront mis à disposition de la communauté *via* une application Web. Fin 2015, le nombre de patients parkinsoniens traités était de l'ordre de 160 000, avec environ 25 000 nouveaux cas par an ; il est important de noter que près de 17% des nouveaux cas étaient âgés de moins de 65 ans. À l'aide d'un modèle statistique prenant en compte l'allongement de l'espérance de vie et les projections de la population française en 2030, et en faisant l'hypothèse d'une incidence constante, les auteurs estiment que le nombre de patients parkinsoniens aura augmenté de 56% en 2030 par rapport à 2015, avec une personne atteinte sur 120 parmi celles âgées de plus de 45 ans. Ces chiffres de prévalence représentent probablement une sous-estimation dans la mesure où certains patients ne sont pas diagnostiqués et ne sont donc pas traités, en particulier parmi les plus âgés.

Une grande cohorte de patients parkinsoniens a été constituée au sein du SNDS avec un suivi maximum de 7 ans (L. Carcaillon-Bentata et coll.). Le taux de mortalité de ces patients y était deux fois plus élevé que celui de la population générale, après prise en compte de l'âge et du sexe. Plus de 90% des décès ont lieu après 70 ans. Il est observé un impact plus important de la maladie sur le risque de mortalité chez les femmes et les patients jeunes. Il est important de poursuivre ces travaux pour identifier des facteurs pronostiques et des sous-groupes de patients qui pourraient faire l'objet de prises en charge spécifiques, afin d'essayer de prévenir des complications de la maladie associées à une mortalité plus élevée. Le suivi de cette cohorte va être étendu afin d'estimer le taux de mortalité des patients à plus long terme, et l'identification d'un groupe de sujets référents appariés permettra des comparaisons plus fines.

C. Ha et coll. ont documenté les causes de mortalité associées la MP et leur distribution régionale, grâce au travail réalisé à partir des certificats de décès en 2014. L'âge moyen de décès était de 84 ans,

significativement plus élevé de 3,7 ans par rapport aux personnes décédées sans mention de MP. Le taux brut de mortalité augmentait rapidement avec l'âge après 65 ans. Les chutes et une démence, deux complications fréquentes de la MP, étaient retrouvées plus fréquemment comme causes initiales de décès parmi les patients parkinsoniens, tandis que les cancers étaient moins fréquents, probablement en raison de la plus faible prévalence du tabagisme chez ces patients. Les pneumopathies d'inhalation étaient mentionnées chez 15% des cas de MP *versus* 4% des personnes sans MP, avec un risque 4 fois plus important de décéder avec une pneumopathie chez les patients atteints de MP. Ces résultats incitent à une vigilance accrue face aux troubles de la déglutition et aux troubles de l'équilibre responsables de chutes. Ces résultats pourront être approfondis dans la cohorte de patients parkinsoniens par l'analyse des causes de décès lorsqu'elles seront disponibles dans le SNDS.

Enfin, S. Kab et coll. se sont intéressés à l'exposition aux pesticides comme facteur de risque de MP. Parmi ces produits phytopharmaceutiques, 90% sont dédiés à l'usage agricole, avec un risque plus élevé de MP de l'ordre de 10% chez les agriculteurs. Les auteurs abordent également la question du rôle de l'exposition non-professionnelle aux pesticides (exposition environnementale ou utilisation domestique). Pour l'ensemble de la population française, ils confirment que l'incidence de la MP est plus élevée parmi les exploitants agricoles. Un résultat original est la mise en évidence, à travers une étude épidémiologique, d'une augmentation de l'incidence de la MP en population générale dans les cantons français les plus agricoles, notamment les cantons viticoles, y compris après exclusion des agriculteurs de cette analyse. Une explication possible serait l'utilisation importante de pesticides dans ces cantons, qui aurait pour conséquence une exposition des riverains. Si le rôle de l'exposition non-professionnelle aux pesticides était confirmé dans la MP, la conclusion des auteurs est que « le nombre de cas de MP attribuable aux pesticides pourrait être plus élevé que si seule l'exposition professionnelle était impliquée ». Ces résultats justifient la surveillance de la MP chez les agriculteurs et la poursuite d'études sur le rôle de l'exposition non-professionnelle aux pesticides en population générale. Ils plaident également en faveur de la réduction de l'exposition aux pesticides des agriculteurs et des riverains des cultures, notamment viticoles.

Une caractéristique commune à ces travaux est leur caractère national. C'est un avantage important des bases de données médico-administratives (BDMA) pour l'identification de patients représentatifs de l'ensemble des malades (en termes de sexe, d'âge, de lieu de résidence, etc.) et, par conséquence,

pour la surveillance des maladies. En effet, le nombre de patients identifiés par les études de cohorte est habituellement limité et ils ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la population française. Une force des études présentées dans ce BEH est qu'elles reposent sur un grand nombre de patients, permettant la recherche d'interactions et des analyses par sous-groupes. Les BDMA ont toutefois des limites, notamment l'absence de données sur des facteurs de confusion importants comme les comportements de santé qui sont, quant à elles, disponibles dans les études de cohorte.

Les travaux présentés ici ont une portée majeure en termes descriptifs pour la population française et ils ouvrent de nombreuses perspectives, à moyen et long terme, pour la santé publique : identification des trajectoires de soins des patients atteints de MP pour mieux planifier et améliorer leur prise en charge sanitaire et sociale aux moments charnières, repérage de sous-groupes de patients pouvant donner lieu à des actions préventives ou curatives ciblées, caractérisation d'interactions entre facteurs socio-économiques et environnementaux pour le risque et l'évolution de la MP et mesure de l'influence de facteurs non spécifiques (par exemple sociaux, comme l'isolement, ou comportementaux, comme l'alimentation et l'activité physique).

Il s'agit d'enjeux sociétaux et économiques face à une population à risque ou malade : aménagement de l'habitat puis accompagnement de la dépendance et réduction des facteurs de risque de morbidité et de mortalité, dans un contexte de vieillissement de la population et alors que le nombre de patients parkinsoniens pourrait augmenter jusqu'à atteindre, en 2030, une personne sur 120 parmi les plus de 45 ans. ■

Références

- [1] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-97.
- [2] Moisan F, Gourlet V, Mazurie JK, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, *et al.* Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):354-63.
- [3] Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole dans cinq départements. Modèles prédictifs à partir des bases de remboursement de médicaments. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 66 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10388

Citer cet article

Vidailhet M. Éditorial. Surveillance épidémiologique de la maladie de Parkinson en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(8-9):126-7. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_0.html

FRÉQUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE EN 2015 ET ÉVOLUTION JUSQU'EN 2030
 // FREQUENCY OF PARKINSON'S DISEASE IN FRANCE IN 2015 AND TRENDS TO 2030

Frédéric Moisan¹ (frederic.moisan@santepubliquefrance.fr), Mathilde Wanneveich², Sofiane Kab^{1,3}, Élodie Moutengou¹, Marjorie Boussac-Zarebska¹, Laure Carcaillon-Bentata¹, Hélène Jacqmin-Gadda², Pierre Joly², Alexis Elbaz^{1,3}

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Université de Bordeaux, Isped, Inserm U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France

³ Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France

Soumis le 27.10.2017 // Date of submission: 10.27.2017

Résumé // Abstract

Objectifs – En France, les fréquences publiées de la maladie de Parkinson (MP) concernent le plus souvent une seule zone géographique ou des populations spécifiques. L'objectif de cet article est d'estimer la fréquence de la MP en France, au niveau national, régional et départemental, pour l'ensemble de la population.

Méthodes – À partir des données de remboursement de médicaments antiparkinsoniens, une approche validée a été utilisée pour identifier les personnes traitées pour une MP entre 2010 et 2015. Le nombre de personnes nouvellement traitées durant une année a également été estimé. Les fréquences ont été décrites par âge, sexe et département. En utilisant un modèle multi-états, le nombre de personnes de plus de 45 ans qui seront traitées en 2030 a été estimé.

Résultats – Fin 2015, 166 712 personnes ont été traitées pour MP en France, soit une prévalence de 2,50 patients pour 1000 personnes. Au cours de cette même année, 25 842 personnes étaient nouvellement traitées, soit une incidence de 0,39 patients pour 1000 personnes-années. La prévalence et l'incidence augmentaient progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans ; plus de la moitié des patients avaient plus de 75 ans. Les hommes étaient atteints environ 1,5 fois plus souvent que les femmes. La distribution géographique de la maladie était caractérisée par une certaine hétérogénéité spatiale. En 2030, environ 260 000 personnes devraient être traitées pour une MP en France.

Conclusion – Cette étude est la première sur la MP couvrant l'ensemble du territoire français et plusieurs régimes d'assurance maladie. Ces données contribuent à une meilleure connaissance du poids de la MP au niveau national et infranational. Les projections indiquent un fardeau de la MP en augmentation dans les décennies à venir, du fait notamment du vieillissement de la population.

Objectives – In France, the published frequencies of Parkinson's disease (PD) are often limited to specific geographical areas or populations. The aim of this article was to estimate the frequency of PD for the entire population at the national regional and provincial levels.

Methods – Based on antiparkinsonian drug reimbursement claims, we used a validated approach to identify persons treated for PD between 2010 and 2015. The number of persons newly treated over one year was also estimated. Frequencies were described by age, sex and district. Using a multi-state model, we estimated the number of people older than 45 years who will be treated in 2030.

Results – At the end of 2015, 166,712 people were treated for PD in France, corresponding to a prevalence of 2.50 patients per 1,000 persons. In 2015, 25,842 people were newly treated, corresponding to an incidence of 0.39 patients per 1,000 person-years. Prevalence and incidence rates increased sharply with age up to 80 years; over half of the patients were older than 75 years. Men were affected about 1.5 times more often than women. The geographical distribution of the disease was characterized by spatial heterogeneity. By 2030, around 260,000 people should be treated for PD in France.

Conclusion – This is the first study about PD to cover the entire French territory and several health insurance schemes. These data contribute to a better understanding of the burden of PD at the national and subnational levels. Projections indicate an increasing burden of PD in the coming decades mainly due to aging of the population.

Mots-clés : Maladie de Parkinson, Prévalence, Incidence, Projection, Distribution spatiale
 // **Keywords:** Parkinson's disease, Prevalence, Incidence, Projection, Spatial distribution

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une affection chronique lentement évolutive, principalement caractérisée

par des troubles moteurs, comme le tremblement de repos, la rigidité ou la lenteur du mouvement. Des symptômes non-moteurs sont également fréquemment présents (constipation, dépression, etc.).

En l'absence de traitement curatif, la MP est à l'origine d'une diminution de l'espérance et de la qualité de vie¹.

La MP est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. En raison du vieillissement de la population mondiale, le nombre de personnes atteintes de la MP devrait doubler entre 2005 et 2030².

Depuis 2014, Santé publique France a mis en place un programme de surveillance des maladies neurodégénératives, dont la MP³. Ce programme repose principalement sur l'exploitation des données médico-administratives de l'Assurance maladie. Pour la MP, les données de remboursements de médicaments représentent une solution intéressante pour identifier les patients. En effet, les différents traitements médicamenteux disponibles sont caractérisés par une bonne observance et la proportion de patients parkinsoniens non traités est, dans un pays comme la France, faible. Des travaux antérieurs ont montré que les personnes traitées pour une MP pouvaient être correctement identifiées à partir des données de remboursement de médicaments antiparkinsoniens, permettant ainsi une estimation correcte de la fréquence de la maladie^{4,5}.

En utilisant cette approche, cet article présente : (i) les estimations du nombre de patients traités pour MP en France au 31 décembre 2015 (cas prévalents) et le nombre de cas nouvellement traités en 2015 (cas incidents) ; (ii) la description de la fréquence de la maladie par âge et sexe, ainsi que sa distribution départementale ; (iii) l'évolution temporelle de la fréquence de la MP entre 2010 et 2015 ; (iv) des projections du nombre de personnes traitées pour MP en France en 2030.

Population et méthode

Identification des patients parkinsoniens

Les patients parkinsoniens ont été identifiés à partir des données du Datamart de consommation inter-régimes (DCIR) disponibles dans le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram)⁶. Pour les médicaments remboursés par l'Assurance maladie – comme les médicaments antiparkinsoniens – le DCIR renseigne, de façon individuelle et anonyme, pour chaque remboursement, la nature du médicament (codée à l'aide de la classification anatomique, thérapeutique et chimique, ATC), la date de prescription et de délivrance du médicament, le nombre de boîtes remboursées, le nombre par boîte et dosage des comprimés ainsi que la spécialité du médecin prescripteur. De plus, des données démographiques comme l'âge, le sexe, la commune de domicile et le statut vital du bénéficiaire de la prestation sont disponibles.

À partir de ces informations, les cas parkinsoniens ont été identifiés en utilisant un modèle prédictif qui estime la probabilité qu'une personne a d'être traitée pour une MP à partir de son profil de remboursements de médicaments antiparkinsoniens^{4,5}.

Le modèle a été appliqué aux personnes ayant au moins un remboursement de médicaments antiparkinsoniens en 2015 après exclusion :

- des personnes âgées de moins de 20 ans, car la MP est exceptionnelle avant cet âge ;
- des femmes âgées de moins de 50 ans ayant uniquement un remboursement de bromocriptine à la dose de 2,5 mg, car il s'agit vraisemblablement d'un traitement inhibiteur de la lactation ;
- des personnes ayant uniquement des remboursements d'anticholinergiques (code ATC N04A) en association avec des neuroleptiques, car il s'agit vraisemblablement d'un traitement correcteur d'un syndrome extrapyramidal induit par les neuroleptiques.

Ont été considérées comme étant traitées pour une MP, les personnes dont la probabilité calculée par le modèle était supérieure ou égale à 0,255. Ce seuil a été déterminé dans une étude de validation réalisée auprès des affiliés de la Mutualité sociale agricole (MSA), âgés de 18 à 80 ans, de cinq départements (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) et ayant eu au moins un remboursement de médicament antiparkinsonien en 2007. Après exclusion des personnes bénéficiant d'une affection longue durée (ALD) pour démence ou pour maladie psychiatrique, et de celles en ALD pour MP depuis 15 ans ou plus, les personnes ayant eu un médicament habituellement utilisé dans le traitement de la MP ont été contactées et invitées par téléphone à être examinées par un neurologue afin de confirmer la MP, à l'exception des situations suivantes : (i) prise de petits doses d'agonistes dopaminergiques pour un syndrome de jambes sans repos ; (ii) traitement interrompu au cours du premier mois de traitement ; (iii) histoire documentée de syndromes parkinsoniens iatrogènes. Pour les personnes ayant eu un médicament rarement utilisé dans le traitement de la MP, un courrier a été envoyé afin de connaître le motif de la prescription ; seules les personnes ayant déclaré être traitées pour une MP ou un syndrome parkinsonien ou ne connaissant pas le motif de leur prescription ont été invitées à être examinées par un neurologue. À partir de ces données, il avait été estimé dans cette étude que le seuil permettait de classer les personnes comme atteintes ou pas avec une sensibilité de 92,5% et une spécificité de 86,4% par rapport au diagnostic établi par un neurologue après examen clinique et considéré comme la référence^{4,5}.

Définition des cas prévalents et incidents

Les cas prévalents de MP au 31 décembre 2015 ont été définis comme toutes les personnes considérées traitées pour MP d'après le modèle et vivantes à cette date.

Les cas incidents ont été définis comme toutes les personnes considérées traitées pour MP d'après le modèle en 2015 et sans aucun remboursement de médicament antiparkinsonien en 2014.

Les effectifs de patients parkinsoniens prévalents et incidents ont été corrigés par la sensibilité et la spécificité du modèle d'identification des cas, afin de tenir compte de ses performances imparfaites. Le nombre corrigé de cas prévalents a été calculé en faisant l'hypothèse que le rapport du nombre non corrigé sur le nombre corrigé était similaire à celui de 2009 (rapport=0,837⁴). Le nombre corrigé de cas incidents a été calculé en faisant l'hypothèse que la proportion de cas incidents parmi l'ensemble des cas identifiés était la même pour les données corrigées et non corrigées.

Taux de prévalence et d'incidence

Le taux de prévalence au 31 décembre 2015 a été calculé en divisant le nombre de cas prévalents par l'effectif de la population française au 1^{er} janvier 2016. Pour les effectifs de population, les données du recensement de population de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ont été utilisées.

Le taux d'incidence a été calculé en divisant le nombre de cas incidents par le nombre de personnes-années obtenu à partir des estimations de population, en considérant que le nombre de personnes-années pour l'âge a était la moyenne entre l'effectif de la population d'âge $a-1$ au 1^{er} janvier de l'année n et l'effectif de la population d'âge a au 1^{er} janvier de l'année $n+1$.

Les taux ont été calculés dans l'ensemble, par sexe et classe d'âge de 5 ans. La comparaison des taux entre les hommes et les femmes a été faite après standardisation directe sur l'âge en utilisant la distribution d'âge de la population française. Les rapports homme-femme de prévalence et d'incidence, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%), ont été estimés à l'aide d'un modèle de Poisson ajusté sur l'âge et incluant un paramètre de dispersion.

Distribution géographique

Des taux départementaux de prévalence et d'incidence standardisés et leur IC95% ont été calculés par la méthode directe (référence : distribution d'âge et de sexe de la population française). La localisation des patients parkinsoniens a reposé sur la commune de résidence renseignée au moment de la dernière délivrance de médicament antiparkinsonien. Pour 312 patients parkinsoniens (0,19%) dont le département de résidence était inconnu, le département de la caisse d'affiliation a été utilisé.

Tendances temporelles entre 2010 et 2015

Les taux de prévalence et d'incidence de la MP ont été calculés pour les années 2010 à 2014 en suivant la même méthodologie que pour l'année 2015. En raison de l'inclusion, à partir de 2013, des données de remboursements de nouveaux régimes dans le DCIR, les estimations de 2013 à 2015 ont été recalculées en considérant le même périmètre que pour les données antérieures à 2013. Les données détaillées pour les années 2010 à 2014 sont disponibles

dans un rapport⁷ et *via* une application interactive (<https://dataviz.santepubliquefrance.fr/parkinson/>).

Les évolutions temporelles entre 2010 et 2015 ont été décrites suivant deux modalités :

- à partir des taux non standardisés et en calculant des taux de variation entre les années ;
- en calculant des taux standardisés sur l'âge et le sexe (méthode directe ; référence : population française de 2010). Les taux standardisés permettent de comparer les taux annuels après prise en compte de l'évolution au cours du temps de la structure d'âge et sexe de la population française.

Les taux sont exprimés en base de 100 avec l'année 2010 utilisée comme année de référence.

Comparaison aux données de la littérature

Afin de comparer les taux estimés dans la présente étude à ceux disponibles dans la littérature, une approche différente a été suivie pour la prévalence et pour l'incidence en raison des données disponibles.

Pour la prévalence, les taux en 2015 ont été comparés aux résultats d'une méta-analyse de 47 études⁸.

Pour l'incidence, une méta-analyse de 11 études a été publiée récemment⁹. Cependant, elle retrouve une très grande hétérogénéité des incidences, liée à la fois à des différences méthodologiques et à des estimations peu précises. En outre, plusieurs études n'ont pas été incluses par les auteurs. Pour ces raisons, il a été retenu de comparer les taux d'incidence en 2015 de la présente étude aux estimations par âge et sexe des études d'incidence publiées jusqu'en 2016 ($n=25$)¹⁰⁻³⁴, plutôt qu'aux taux présentés par la méta-analyse.

Projection des taux de prévalence jusqu'en 2030

Les projections ont été réalisées à l'aide d'un modèle multi-état (modèle « sain-malade-décédé ») permettant de prendre en compte les risques concurrents entre la survenue de la MP et le décès, ainsi que l'évolution des taux de mortalité en fonction du temps et de l'âge (modèle Markovien non-homogène). Une description détaillée de la méthodologie a été publiée^{35,36}. Une approche similaire a été utilisée antérieurement pour projeter le nombre de cas de démence³⁷.

Les données nécessaires pour estimer ce modèle sont :

- les effectifs de population, recensés ou projeté par l'Insee pour les années 1950 à 2060 par âge, sexe et année de naissance ;
- les taux d'incidence de la MP, calculés en utilisant la méthodologie présentée ci-dessus. Entre 2010 et 2012 (seules années disponibles au moment du début du travail sur les projections), les taux d'incidence par âge et sexe ont été moyennés afin d'obtenir des données plus stables. Pour les projections, il a été considéré

qu'il n'y avait aucun cas parkinsonien avant 45 ans car la MP est très rare avant cet âge et le faible nombre de cas était à l'origine d'une difficulté du modèle multi-état pour estimer le risque relatif de décès des patients parkinsoniens avant cet âge. Les taux d'incidence ont été corrigés pour la sous-identification après 80 ans et lissés à l'aide de fonctions splines pour obtenir des fonctions continues sur l'âge ;

- les taux de mortalité de l'Insee pour les années 1950 à 2060. La MP étant rare, la mortalité toutes causes des personnes non parkinsoniennes a été supposée similaire à celle de la population française. Les taux par âge et sexe ont été lissés à l'aide d'un modèle de Gompertz-Makeham pour obtenir des fonctions continues sur l'âge ;
- les taux de mortalité des patients parkinsoniens par âge et sexe. Ils ont été appréciés à partir des données de prévalence et d'incidence. Le risque relatif de décès par âge et sexe des sujets présentant une MP par rapport à ceux n'en ayant pas a été estimé, puis les taux de mortalité des patients parkinsoniens ont été calculés comme le produit des taux de mortalité des personnes non parkinsoniennes et du risque relatif de décès.

Le nombre de cas parkinsoniens de plus de 45 ans en 2030 a ensuite été estimé en faisant l'hypothèse d'une incidence constante de la maladie dans le temps et en utilisant les projections de mortalité et de population de l'Insee. Ce calcul a été réalisé séparément pour les hommes et les femmes.

Résultats

Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015

Au 31 décembre 2015, 166 712 personnes ont été identifiées comme étant traitées pour la MP en France. Cela correspond à une prévalence de 2,50 patients pour 1 000 personnes.

Le tableau 1 et la figure 1a présentent la prévalence par âge et sexe. La prévalence de la maladie augmente avec l'âge de manière continue entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et diminuer ensuite. Parmi l'ensemble des patients, 23 402 (14%) étaient âgés de moins de 65 ans : 13 560 hommes (16% des hommes) et 9 842 femmes (12% des femmes).

La prévalence était supérieure chez les hommes par rapport aux femmes. Après standardisation directe sur l'âge, elle était 1,56 (IC95%: [1,52-1,59]) fois plus élevée chez les hommes (3,17 pour 1 000 personnes) que chez les femmes (2,03 pour 1 000 personnes).

Les taux de prévalence départementaux standardisés sur l'âge et le sexe variaient entre 1,52 et 3,30 pour 1 000 personnes (tableau 2). La distribution géographique de la prévalence de la MP par département

était hétérogène (figure 2a) avec des prévalences élevées dans certains départements (Somme, Bouches-du-Rhône, Indre, Corrèze et Oise).

Incidence de la maladie de Parkinson en France en 2015

En 2015, 25 842 personnes ont été identifiées comme étant nouvellement traitées pour MP en France. Cela correspond à une incidence de 0,39 pour 1 000 personnes-années (ou 39 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an).

Le tableau 1 et la figure 1b présentent l'incidence par âge et sexe. Comme pour la prévalence, l'incidence de la maladie augmente de manière continue entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et diminuer ensuite. Parmi les nouveaux patients, 4 319 (17%) étaient âgés de moins de 65 ans : 2 400 hommes (17% des hommes) et 1 919 femmes (16% des femmes).

L'incidence était supérieure chez les hommes par rapport aux femmes. Après standardisation directe sur l'âge, l'incidence était 1,67 [1,56-1,80] fois plus élevée chez les hommes (0,51 pour 1 000 personnes-années) que chez les femmes (0,31 pour 1 000 personnes-années).

Les taux d'incidence départementaux standardisés sur l'âge et le sexe variaient entre 0,22 et 0,62 pour 1 000 personnes-années (tableau 2). La distribution géographique de l'incidence de la MP par département était hétérogène (figure 2b), avec des incidences élevées dans certains départements (Somme, Bouches-du-Rhône, Indre, Doubs, Lozère, Oise).

Comparaison aux données existantes

Les taux de prévalence observés dans la présente étude sont similaires à ceux de la méta-analyse avant 70 ans (figure 3). Après cet âge, les taux de prévalence observés en France sont légèrement plus élevés que les taux moyens calculés dans la méta-analyse, de manière plus nette chez les hommes que chez les femmes, mais restent compris entre les bornes des intervalles de confiance des estimations de la méta-analyse et du même ordre de grandeur.

Pour les taux d'incidence, il existe une grande hétérogénéité entre les études, notamment après 80 ans. Les taux d'incidence observés en France sont comparables à ceux de plusieurs études françaises ou étrangères et se situent dans les estimations moyennes.

Évolution temporelle de la fréquence de la maladie de Parkinson entre 2010 et 2015

La figure 4 présente l'évolution de la prévalence et de l'incidence de la MP entre 2010 et 2015. La prévalence brute a augmenté entre 2010 et 2015, passant de 2,30 à 2,43 pour 1 000, avec un taux de variation annuelle moyen de 1,08%. À périmètre constant, on dénombrait 149 668 cas en 2010

Tableau 1

Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson en France en 2015, par âge et sexe

Classes d'âge	Prévalence pour 1 000 personnes						Incidence pour 1 000 personnes-années					
	Hommes		Femmes		Ensemble		Hommes		Femmes		Ensemble	
	N	Taux	N	Taux	N	Taux	N	Taux	N	Taux	N	Taux
Inconnue	3	n.c.	12	n.c.	15	n.c.	2	n.c.	2	n.c.	4	n.c.
<5 ans	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
5-9 ans	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
10-14 ans	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
15-19 ans	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
20-24 ans	59	0,03	66	0,04	125	0,03	31	0,02	37	0,02	68	0,02
25-29 ans	73	0,04	84	0,04	157	0,04	26	0,01	31	0,02	57	0,01
30-34 ans	136	0,07	105	0,05	241	0,06	47	0,02	41	0,02	88	0,02
35-39 ans	243	0,12	196	0,09	439	0,11	75	0,04	61	0,03	136	0,03
40-44 ans	543	0,25	390	0,17	933	0,21	132	0,06	114	0,05	246	0,06
45-49 ans	1 084	0,49	822	0,36	1 906	0,42	221	0,10	182	0,08	403	0,09
50-54 ans	1 910	0,87	1 381	0,60	3 291	0,73	333	0,15	309	0,13	642	0,14
55-59 ans	3 391	1,64	2 518	1,15	5 909	1,38	557	0,27	479	0,22	1 036	0,24
60-64 ans	6 121	3,15	4 280	2,02	10 401	2,56	978	0,50	665	0,31	1 643	0,40
65-69 ans	11 106	5,95	7 602	3,67	18 708	4,75	1 648	0,88	1 128	0,54	2 776	0,70
70-74 ans	12 001	10,28	9 181	6,80	21 182	8,41	1 869	1,59	1 415	1,04	3 284	1,29
75-79 ans	16 704	17,48	14 266	11,54	30 970	14,13	2 702	2,78	2 064	1,66	4 766	2,15
80-84 ans	17 682	23,82	17 067	14,99	34 749	18,47	2 800	3,66	2 354	2,03	5 154	2,68
85-89 ans	11 564	26,70	13 926	16,64	25 490	20,07	1 943	4,24	1 911	2,20	3 854	2,90
≥90 ans	4 499	22,60	7 697	13,87	12 196	16,17	755	3,38	930	1,52	1 685	2,02
Ensemble	87 119	2,70^a	79 593	2,31^b	166 712	2,50	14 119	0,44^c	11 723	0,34^d	25 842	0,39

n.c. : non calculable. ^a Prévalence standardisée sur l'âge de 3,17 pour 1 000 personnes. ^b Prévalence standardisée sur l'âge de 2,03 pour 1 000 personnes. ^c Incidence standardisée sur l'âge de 0,51 pour 1 000 personnes-années. ^d Incidence standardisée sur l'âge de 0,31 pour 1 000 personnes-années.

Figure 1

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

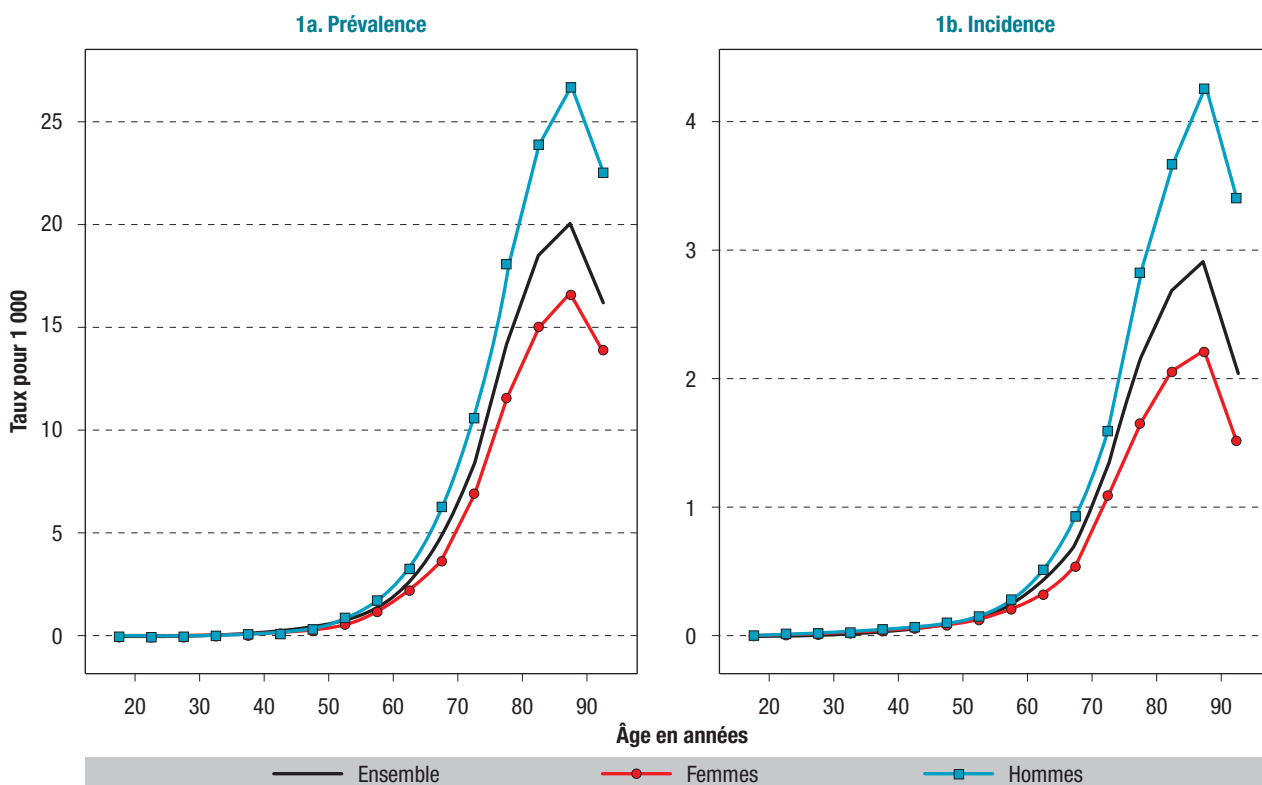


Tableau 2

Prévalence et incidence standardisées sur l'âge et le sexe de la maladie de Parkinson par région et département en France en 2015

Région/Département	Nombre de cas	Prévalence ^a pour 1 000	IC95%	Nombre de nouveaux cas	Incidence ^b pour 1 000 personnes-années	IC95%
Île-de-France	22 648	2,42	2,39-2,46	3 595	0,38	0,37-0,40
75-Paris	4 846	2,59	2,51-2,66	812	0,43	0,40-0,46
77-Seine-et-Marne	2 325	2,30	2,21-2,39	332	0,33	0,29-0,37
78-Yvelines	2 933	2,43	2,34-2,52	455	0,38	0,34-0,41
91-Essonnes	2 328	2,29	2,19-2,38	317	0,31	0,28-0,34
92-Hauts-de-Seine	3 332	2,63	2,54-2,72	513	0,40	0,37-0,44
93-Seine-Saint-Denis	2 201	2,16	2,07-2,25	352	0,34	0,30-0,37
94-Val-de-Marne	2 445	2,24	2,15-2,33	424	0,39	0,35-0,43
95-Val-d'Oise	2 238	2,62	2,51-2,73	390	0,45	0,40-0,49
Centre-Val-de-Loire	6 909	2,37	2,32-2,43	1 064	0,37	0,35-0,39
18-Cher	938	2,38	2,23-2,53	126	0,32	0,27-0,38
28-Eure-et-Loir	998	2,24	2,10-2,38	166	0,38	0,32-0,43
36-Indre	1 017	3,21	3,01-3,41	188	0,60	0,51-0,69
37-Indre-et-Loire	1 612	2,44	2,32-2,56	250	0,39	0,34-0,44
41-Loir-et-Cher	887	2,15	2,01-2,29	126	0,31	0,26-0,37
45-Loiret	1 457	2,14	2,03-2,24	208	0,31	0,26-0,35
Bourgogne-Franche-Comté	8 669	2,69	2,63-2,74	1 394	0,44	0,41-0,46
21-Côte-d'Or	1 437	2,57	2,44-2,70	237	0,43	0,37-0,48
25-Doubs	1 510	2,86	2,71-3,00	287	0,55	0,48-0,61
39-Jura	800	2,58	2,41-2,76	125	0,40	0,33-0,48
58-Nièvre	705	2,33	2,16-2,50	103	0,35	0,28-0,41
70-Haute-Saône	771	2,91	2,71-3,12	120	0,46	0,37-0,54
71-Saône-et-Loire	1 979	2,77	2,65-2,89	301	0,42	0,37-0,47
89-Yonne	1 088	2,67	2,51-2,83	152	0,38	0,32-0,44
90-Territoire de Belfort	379	2,70	2,43-2,97	69	0,49	0,37-0,60
Normandie	7 922	2,25	2,21-2,30	1 130	0,32	0,31-0,34
14-Calvados	1 717	2,36	2,24-2,47	253	0,35	0,31-0,39
27-Eure	1 273	2,24	2,12-2,36	170	0,30	0,25-0,34
50-Manche	1 441	2,34	2,22-2,46	168	0,28	0,24-0,32
61-Orne	856	2,32	2,16-2,47	116	0,32	0,26-0,38
76-Seine-Maritime	2 635	2,13	2,05-2,22	423	0,34	0,31-0,38
Hauts-de-France	14 975	2,80	2,76-2,85	2 326	0,43	0,42-0,45
02-Aisne	1 274	2,35	2,22-2,48	183	0,34	0,29-0,39
59-Nord	6 131	2,80	2,73-2,87	906	0,41	0,38-0,44
60-Oise	2 058	3,00	2,87-3,13	347	0,50	0,45-0,55
62-Pas-de-Calais	3 661	2,70	2,61-2,79	544	0,40	0,37-0,44
80-Somme	1 851	3,30	3,15-3,45	346	0,62	0,55-0,68
Grand Est	13 109	2,34	2,30-2,38	2 088	0,37	0,36-0,39
08-Ardennes	789	2,69	2,50-2,87	121	0,41	0,34-0,49
10-Aube	747	2,21	2,05-2,37	131	0,39	0,32-0,46
51-Marne	1 206	2,22	2,09-2,34	160	0,30	0,25-0,34
52-Haute-Marne	583	2,59	2,38-2,80	90	0,41	0,33-0,50
54-Meurthe-et-Moselle	1 525	2,12	2,01-2,23	226	0,32	0,27-0,36
55-Meuse	459	2,16	1,96-2,36	84	0,40	0,31-0,48
57-Moselle	2 590	2,49	2,39-2,58	455	0,44	0,40-0,48
67-Bas-Rhin	2 767	2,64	2,54-2,74	446	0,43	0,39-0,47
68-Haut-Rhin	1 538	2,04	1,94-2,14	244	0,32	0,28-0,36
88-Vosges	905	2,09	1,95-2,22	131	0,31	0,25-0,36



Tableau 2 (suite)

Région/Département	Nombre de cas	Prévalence ^a pour 1 000	IC95%	Nombre de nouveaux cas	Incidence ^b pour 1 000 personnes-années	IC95%
Pays de la Loire	9 786	2,53	2,48-2,58	1 351	0,35	0,33-0,37
44-Loire-Atlantique	3 194	2,52	2,43-2,60	430	0,34	0,31-0,37
49-Maine-et-Loire	2 221	2,71	2,60-2,82	323	0,40	0,35-0,44
53-Mayenne	809	2,32	2,16-2,48	101	0,29	0,24-0,35
72-Sarthe	1 575	2,49	2,37-2,61	219	0,35	0,30-0,40
85-Vendée	1 987	2,51	2,40-2,62	278	0,36	0,32-0,40
Bretagne	8 290	2,25	2,21-2,30	1 271	0,35	0,33-0,37
22-Côtes-d'Armor	1 941	2,51	2,40-2,62	292	0,39	0,34-0,43
29-Finistère	2 292	2,20	2,11-2,29	363	0,35	0,32-0,39
35-Ille-et-Vilaine	2 245	2,31	2,22-2,41	341	0,35	0,32-0,39
56-Morbihan	1 812	2,03	1,94-2,12	275	0,31	0,27-0,35
Nouvelle Aquitaine	18 070	2,53	2,50-2,57	2 805	0,40	0,38-0,41
16-Charente	1 313	2,90	2,74-3,05	208	0,46	0,40-0,53
17-Charente-Maritime	2 291	2,65	2,54-2,76	354	0,41	0,37-0,46
19-Corrèze	1 022	3,03	2,84-3,22	143	0,43	0,36-0,50
23-Creuse	479	2,54	2,32-2,77	59	0,32	0,24-0,40
24-Dordogne	1 555	2,60	2,47-2,73	236	0,40	0,35-0,45
33-Gironde	3 571	2,36	2,28-2,44	564	0,38	0,34-0,41
40-Landes	1 251	2,50	2,36-2,64	183	0,37	0,32-0,42
47-Lot-et-Garonne	1 102	2,45	2,30-2,59	153	0,34	0,28-0,39
64-Pyrénées-Atlantiques	1 962	2,38	2,28-2,49	373	0,46	0,41-0,51
79-Deux-Sèvres	1 128	2,51	2,36-2,65	153	0,35	0,29-0,40
86-Vienne	1 191	2,44	2,30-2,58	203	0,42	0,36-0,48
87-Haute-Vienne	1 205	2,60	2,45-2,75	176	0,38	0,33-0,44
Occitanie	16 133	2,43	2,39-2,47	2 511	0,38	0,37-0,40
09-Ariège	392	1,92	1,73-2,12	74	0,37	0,28-0,45
11-Aude	1 051	2,22	2,08-2,35	164	0,35	0,29-0,40
12-Aveyron	1 046	2,57	2,42-2,73	148	0,37	0,31-0,43
30-Gard	2 089	2,47	2,37-2,58	323	0,39	0,34-0,43
31-Haute-Garonne	2 607	2,25	2,16-2,34	405	0,35	0,32-0,38
32-Gers	576	2,11	1,94-2,29	98	0,37	0,29-0,44
34-Hérault	3 522	2,93	2,83-3,02	544	0,46	0,42-0,49
46-Lot	702	2,74	2,53-2,94	107	0,42	0,34-0,50
48-Lozère	271	2,75	2,42-3,07	53	0,54	0,39-0,68
65-Hautes-Pyrénées	669	2,11	1,95-2,27	111	0,35	0,29-0,42
66-Pyrénées-Orientales	1 329	2,20	2,08-2,31	213	0,35	0,31-0,40
81-Tarn	1 193	2,36	2,22-2,49	180	0,36	0,31-0,41
82-Tarn-et-Garonne	686	2,34	2,17-2,52	91	0,32	0,25-0,38
Auvergne-Rhône-Alpes	20 546	2,58	2,55-2,62	3 074	0,39	0,37-0,40
01-Ain	1 478	2,56	2,43-2,69	234	0,41	0,36-0,46
03-Allier	1 127	2,40	2,26-2,54	167	0,36	0,30-0,41
07-Ardèche	1 073	2,67	2,51-2,83	172	0,43	0,37-0,50
15-Cantal	523	2,46	2,25-2,67	63	0,30	0,22-0,37
26-Drôme	1 449	2,64	2,50-2,77	208	0,38	0,33-0,43
38-Isère	2 824	2,42	2,33-2,51	387	0,33	0,30-0,37
42-Loire	2 465	2,83	2,72-2,94	362	0,42	0,38-0,46
43-Haute-Loire	594	2,16	1,99-2,33	85	0,31	0,24-0,37
63-Puy-de-Dôme	1 544	2,19	2,08-2,30	230	0,33	0,29-0,37



Tableau 2 (suite)

Région/Département	Nombre de cas	Prévalence ^a pour 1 000	IC95%	Nombre de nouveaux cas	Incidence ^b pour 1 000 personnes-années	IC95%
69-Rhône	4 707	2,93	2,84-3,01	709	0,44	0,41-0,47
73-Savoie	1 114	2,50	2,35-2,65	167	0,38	0,32-0,44
74-Haute-Savoie	1 648	2,40	2,28-2,52	290	0,42	0,37-0,47
Provence-Alpes-Côte d'Azur	16 242	2,80	2,76-2,84	2 653	0,46	0,44-0,48
04-Alpes-de-Haute-Provence	485	2,29	2,09-2,49	74	0,35	0,27-0,43
05-Hautes-Alpes	434	2,59	2,35-2,83	50	0,30	0,22-0,39
06-Alpes-Maritimes	3 285	2,42	2,34-2,50	529	0,40	0,36-0,43
13-Bouches-du-Rhône	6 697	3,23	3,15-3,30	1 133	0,55	0,52-0,58
83-Var	3 748	2,74	2,66-2,83	610	0,45	0,41-0,48
84-Vaucluse	1 593	2,62	2,49-2,75	257	0,42	0,37-0,48
Corse	726	1,89	1,75-2,03	114	0,30	0,24-0,35
2A-Corse-du-Sud	332	1,83	1,64-2,03	53	0,30	0,22-0,38
2B-Haute-Corse	394	1,94	1,75-2,13	61	0,30	0,23-0,38
971-Guadeloupe	878	2,49	2,33-2,66	164	0,46	0,39-0,53
972-Martinique	631	1,64	1,51-1,77	95	0,25	0,20-0,30
973-Guyane	104	1,52	1,20-1,84	19	0,22	0,11-0,33
974-La Réunion	976	1,98	1,85-2,11	163	0,32	0,27-0,37
98-Autres localisations ^c	78	n.c.	n.c.	21	n.c.	n.c.
99-Localisation inconnue	20	n.c.	n.c.	3	n.c.	n.c.

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; n.c. : non calculable.

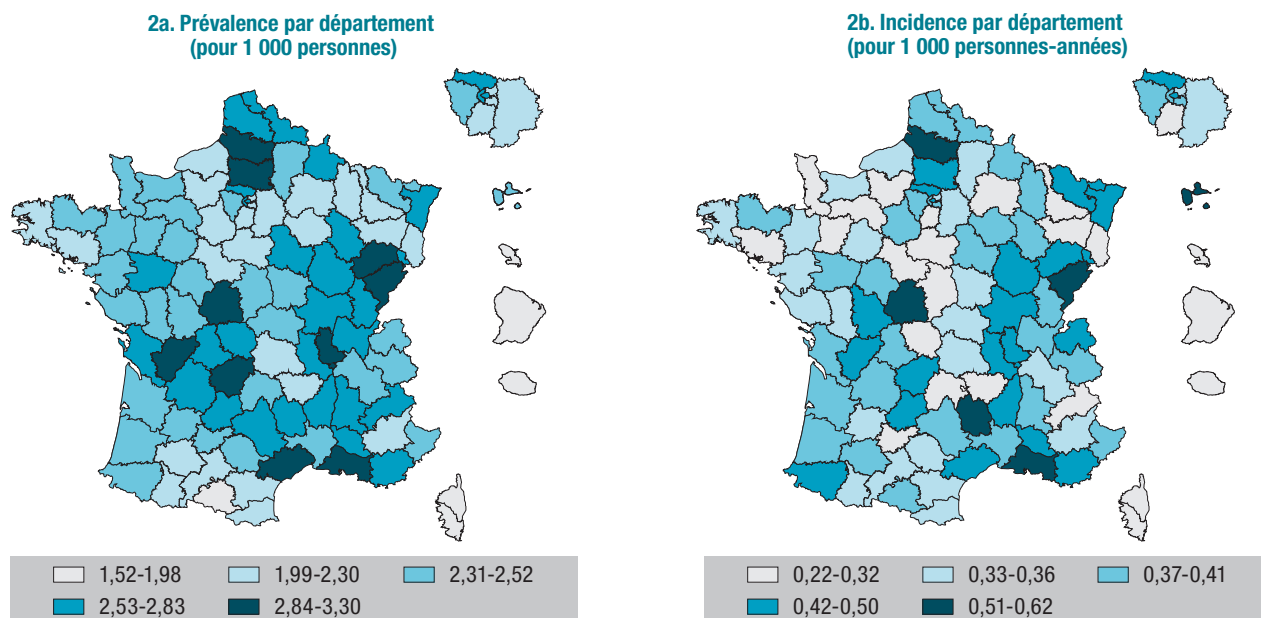
^a Prévalence standardisée sur l'âge et le sexe (méthode directe) en utilisant la population française comme référence.

^b Incidence standardisée sur l'âge et le sexe (méthode directe) en utilisant la population française comme référence.

^c Personnes domiciliées à l'étranger ou dans les collectivités d'Outre-mer.

Figure 2

Prévalence (a) et incidence (b) départementales de la maladie de Parkinson en France en 2015 (taux standardisés sur l'âge et le sexe)



Sources : ©IGN-GéoFLA®, 2016 ; Assurance maladie-Sniiram, 2015 ; ©Santé publique France, Septembre 2017.

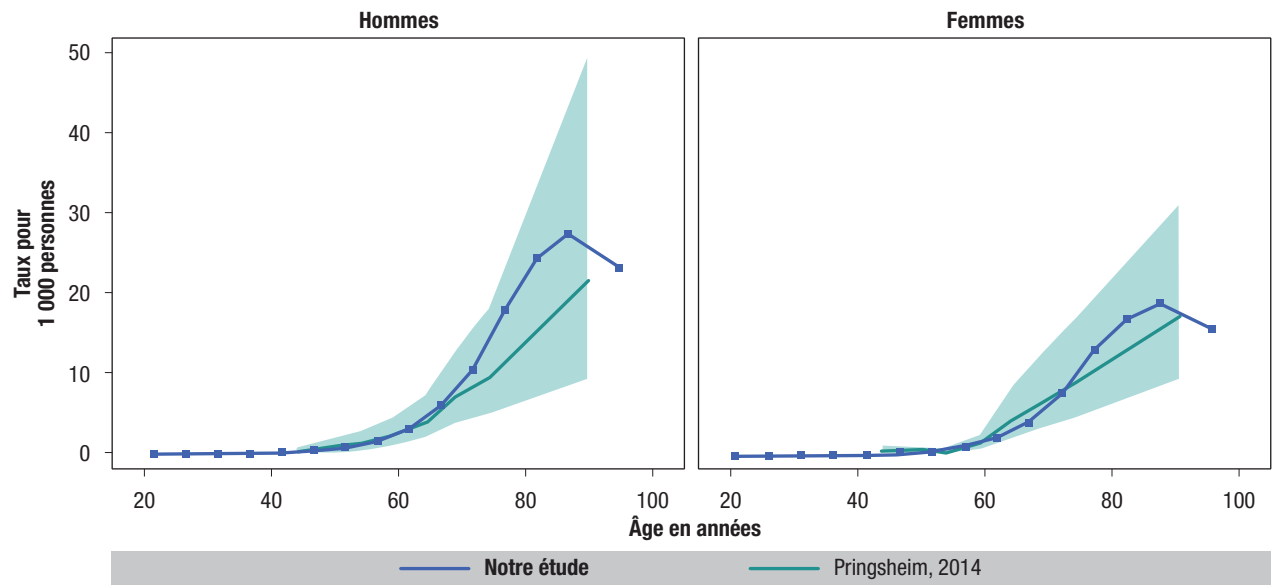
et 162 242 en 2015, soit environ 2 100 cas prévalents supplémentaires par an. L'évolution de l'incidence brute n'est pas monotone, avec des taux compris entre 0,36 et 0,39 pour 1 000 personnes-années suivant les années (soit entre 23 650 et 25 704 nouveaux cas selon les années).

Le taux de prévalence standardisé (permettant de prendre en compte l'évolution de la structure d'âge et de sexe de la population française) est resté stable sur la période 2010-2015, tandis que l'évolution temporelle des taux d'incidence standardisée ne présente pas une tendance linéaire sur cette période.

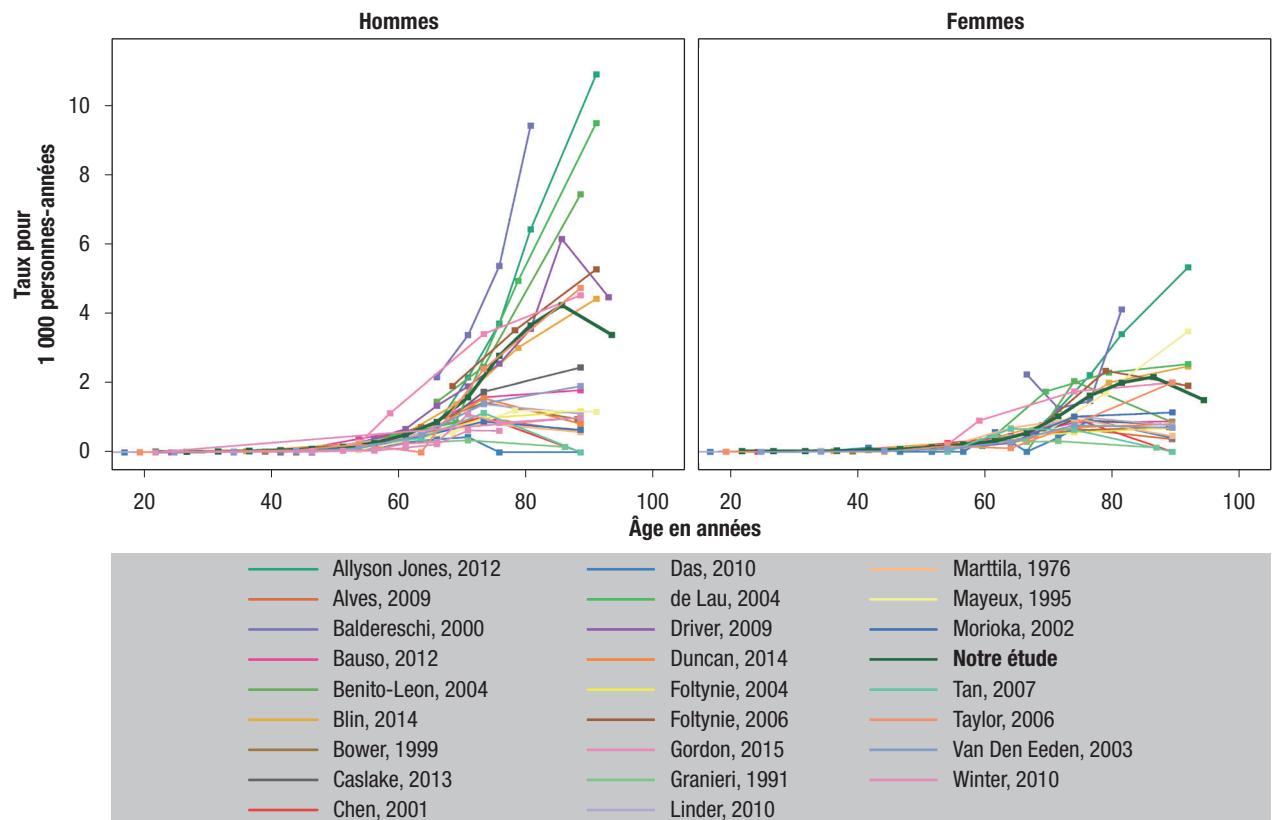
Figure 3

Comparaison des taux de prévalence (a) et d'incidence (b) de la maladie de Parkinson en France en 2015 avec les données de la littérature

3a. Prévalence



3b. Incidence



Projection du nombre de cas parkinsoniens en 2030

L'évolution du nombre de cas parkinsoniens de plus de 45 ans en France entre 2010 et 2030 est présentée en

figure 5. Le nombre total de cas parkinsoniens en 2030 est estimé à 256 800 personnes (130 000 hommes et 126 800 femmes). Cela correspond à une augmentation de 56% par rapport au nombre de cas prévalents en 2015 (51% chez les hommes et 61% chez les femmes).

Figure 4

Évolution de la prévalence et de l'incidence de la maladie de Parkinson en France entre 2010 et 2015

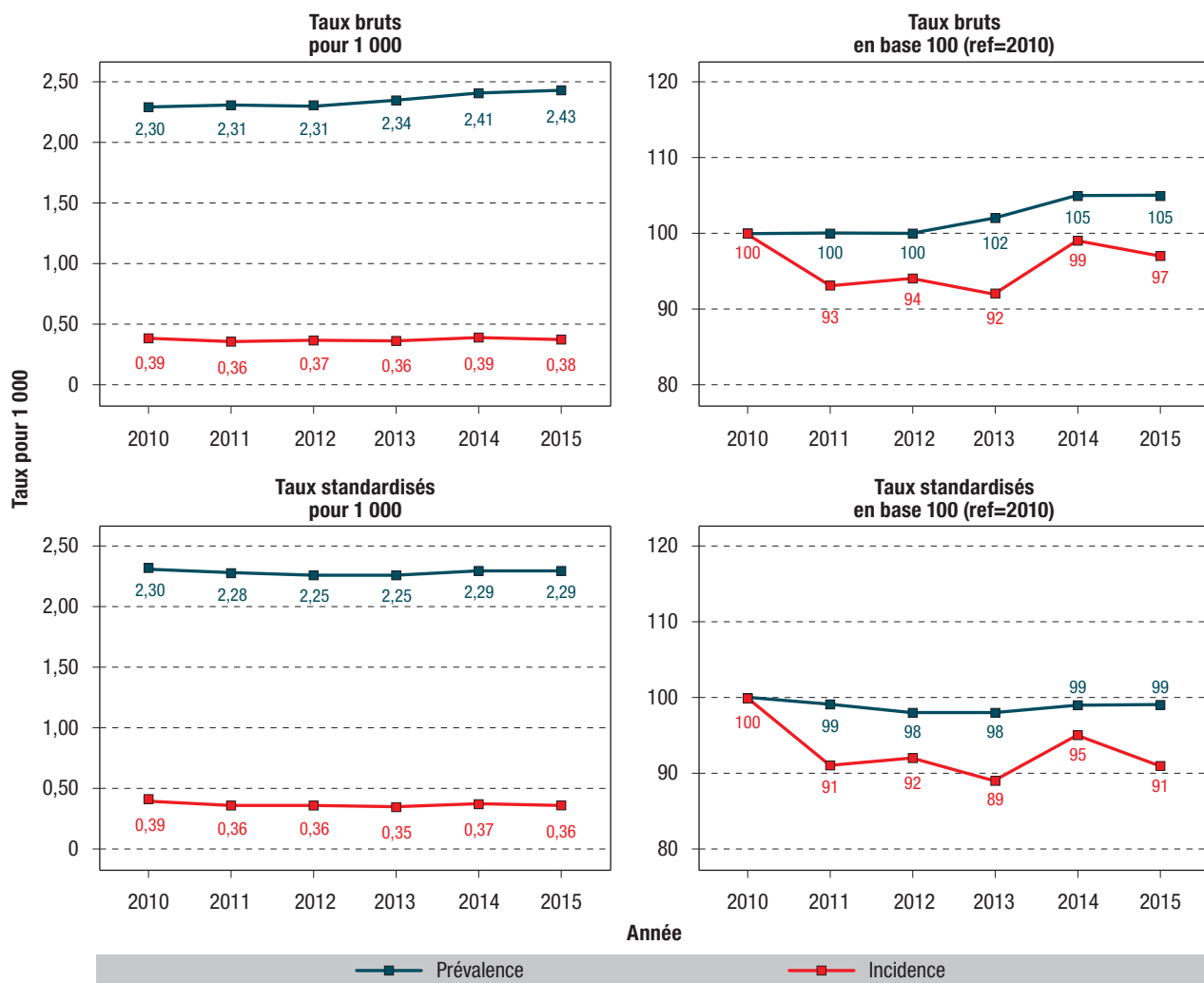
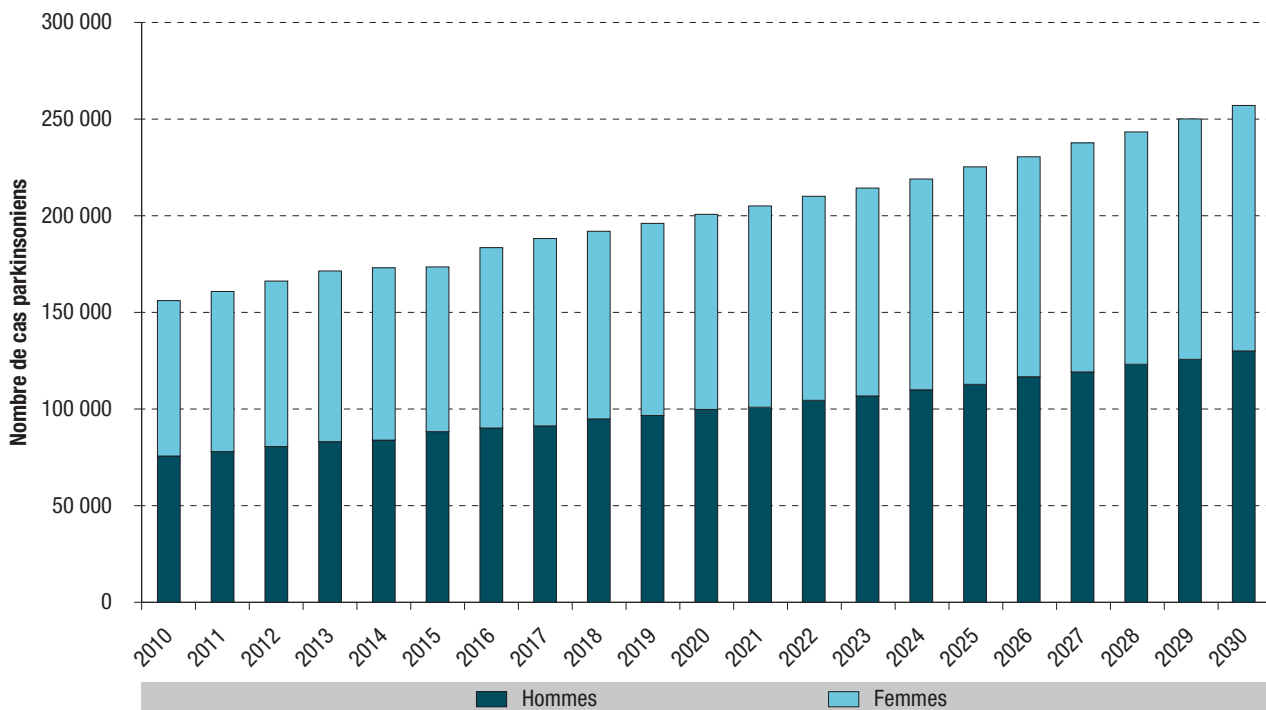


Figure 5

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



Discussion – conclusion

Dans cette étude, le nombre de personnes touchées par la maladie de Parkinson en France en 2015 est estimé à environ 170 000. Chaque année, un peu plus de 25 000 personnes sont nouvellement traitées pour cette maladie. Compte tenu de la taille de la population française, cela représente une prévalence d'environ 2,50 pour 1 000 personnes et une incidence de 0,39 pour 1 000 personnes-années.

Les hommes sont atteints environ 1,5 fois plus souvent que les femmes. La fréquence de la maladie augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans ; plus de la moitié des patients ont plus de 75 ans. Bien qu'elle survienne rarement avant 65 ans, la maladie touche près d'un patient sur 7 avant cet âge.

En 2030, on estime qu'environ 260 000 personnes seront traitées pour une maladie de Parkinson en France, soit environ 1 personne sur 120 parmi les plus de 45 ans. Cela représente une augmentation de 56% par rapport à 2015.

Les taux de prévalence et d'incidence estimés dans la présente étude sont en accord avec les données de la littérature^{7,11}. Il existe peu de données récentes sur la fréquence de la maladie de Parkinson en France. Deux autres études à partir des données médico-administratives sont disponibles^{38,39}. Leurs résultats sont légèrement différents, avec des taux de prévalence plus élevés par rapport à ceux présentés dans cet article.

Ces différences s'expliquent, d'une part, par la correction des effectifs permettant de prendre en compte la sensibilité et la spécificité imparfaites de la méthode d'identification qui ont pu être estimées lors d'une étude de validation^{4,5}. Dans cette étude, il avait été observé que, parmi les personnes incorrectement classées comme atteintes de la MP (faux positifs), plus de la moitié (53%) étaient atteintes de syndromes parkinsoniens neurodégénératifs autres que la MP (paralysie supranucléaire progressive, atrophie multisystématique, dégénérescence cortico-basale, syndrome parkinsonien secondaire à un syndrome démentiel, démence à corps de Lewy). En l'absence d'autres traitements efficaces, ces patients reçoivent de la lévodopa aux mêmes doses que les patients parkinsoniens. Ainsi, lorsqu'on identifie des personnes avec des remboursements de médicaments antiparkinsoniens, certaines d'entre elles sont traitées pour une autre raison ou à tort (erreurs diagnostiques non exceptionnelles). Le défaut de sensibilité ayant moins d'impact quantitativement que le défaut de spécificité, le nombre de cas corrigé est inférieur de 16% par rapport au nombre non corrigé.

D'autre part, les différences peuvent s'expliquer par la méthodologie utilisée pour identifier les cas (par exemple, inclusion ou non des données d'hospitalisation, médicaments antiparkinsoniens considérés)⁴⁰. Notamment, les études antérieures utilisaient le critère de trois délivrances de médicaments dans l'année pour identifier les cas parkinsoniens, ce qui peut entraîner des faux positifs puisque certaines personnes peuvent avoir quelques remboursements de faibles doses de médicaments

antiparkinsoniens pour d'autres pathologies que la MP, notamment le syndrome des jambes sans repos. Enfin, les personnes décédées dans l'année ne sont pas incluses dans nos estimations de fréquence alors qu'elles le sont dans d'autres estimations, ce qui induit une augmentation de ces estimations de 7%.

Les analyses géographiques permettent de mieux connaître le poids de la MP dans chaque département et région. L'analyse de la distribution géographique met en évidence une certaine hétérogénéité spatiale, avec des territoires présentant des fréquences un peu plus élevées que le reste du territoire. Compte tenu du caractère multifactoriel de la MP, ces disparités géographiques sont difficiles à interpréter sur le plan étiologique. En effet, les départements diffèrent entre eux par de nombreuses caractéristiques : environnement, organisation, populations les composant. De plus, l'identification des cas reposant sur les données de remboursements, les disparités géographiques peuvent en partie refléter des différences géographiques de prise en charge ou d'accès aux soins. Cependant, la prise en compte de la densité de neurologues conduit à des conclusions similaires⁷. Enfin, la MP se développe probablement sur plusieurs années avant que les symptômes moteurs apparaissent et que le diagnostic soit posé. Le délai de plusieurs années entre l'exposition à une nuisance et la survenue de la MP complique donc l'interprétation de ces résultats. Pour cette raison, il serait utile de connaître la commune de résidence des patients parkinsoniens dans les années ayant précédé le diagnostic. L'archivage des données du DCIR pour une durée de 20 ans permettra à l'avenir de connaître l'historique résidentiel plusieurs années avant le début de la maladie, mais cela n'est actuellement pas possible.

Entre 2010 et 2015, l'évolution temporelle des taux d'incidence n'est pas monotone, avec des valeurs oscillant autour de 25 000 nouveaux cas par an, sans montrer une tendance nette. L'interprétation de cette évolution est délicate dans la mesure où les variations sont d'amplitude faible.

D'après nos estimations, le fardeau lié à la MP va fortement augmenter dans les décennies à venir, notamment en raison du vieillissement de la population. Le nombre de 260 000 patients parkinsoniens en 2030 est plus élevé que celui de 190 000 personnes, estimé dans une étude antérieure². Dans cette étude, les projections françaises reposaient sur des taux de prévalence estimés en Gironde à la fin des années 1980 ; une étude comparative avait noté que ces fréquences étaient plus faibles que celles de cinq autres pays européens, probablement en raison de la méthodologie et des critères diagnostiques utilisés⁴¹. De plus, l'étude étant ancienne, les taux de prévalence représentent probablement une sous-estimation des taux de prévalence actuels et futurs en raison de l'augmentation de la durée de la maladie chez les cas parkinsoniens. En effet, une méta-analyse de dix études a montré que les patients inclus dans les études les plus récentes avaient en moyenne des durées de maladie plus longues¹.

Ces résultats doivent être interprétés à la lumière de certaines limites.

Premièrement, il n'a pas été possible de tenir compte des patients non diagnostiqués ou non traités. D'après l'étude Paquid, menée dans le département de la Gironde à la fin des années 1980, 11% des patients atteints de la MP n'étaient pas diagnostiqués et cette proportion augmentait considérablement avec l'âge⁴¹. Il est toutefois probable que ce pourcentage ait diminué depuis, du fait d'une meilleure reconnaissance de la maladie et de l'amélioration de sa prise en charge. De plus, les personnes institutionnalisées dans des maisons de retraite avec des pharmacies à usage interne (environ 30% des maisons de retraite) ne peuvent être identifiées dans les bases de remboursement de médicaments. Ces deux limites conduisent vraisemblablement à une sous-estimation de la prévalence et de l'incidence aux âges les plus avancés et contribuent à l'infléchissement des courbes de fréquence après 80 ans. Cette sous-estimation a été corrigée pour le calcul des projections en 2030 avec une différence relative de moins de 10% (9,6% pour l'année 2010) sur le nombre de patients de 45 ans et plus.

Deuxièmement, les personnes traitées pour une MP ont été identifiées à l'aide d'un modèle développé parmi des affiliés à la MSA^{4,5}. Nous avons vérifié antérieurement que le suivi neurologique des patients parkinsoniens affiliés à la MSA était similaire à celui des patients affiliés aux autres régimes et en cohérence avec les recommandations de la Haute Autorité de santé. De plus, comme ce sont les mêmes neurologues qui traitent les patients affiliés à la MSA et ceux affiliés aux autres régimes, il est peu probable que la manière de traiter les patients parkinsoniens affiliés à la MSA soit différente de celle des patients d'autres régimes d'assurance maladie.

Troisièmement, les données de remboursement disponibles dans le DCIR correspondent à environ 97% de la population française. Ceci conduit à une sous-estimation négligeable des indicateurs présentés dans cet article.

Concernant les projections, l'hypothèse d'un modèle markovien non homogène ne tient pas compte de l'impact de la durée de la maladie sur la mortalité. Un modèle semi-markovien permettant de considérer la durée de la maladie a été envisagé mais il s'ajustait mal aux prévalences observées en 2010 au-delà de 75 ans. L'utilisation de modèles différents suivant l'âge compliquerait la procédure d'estimation et nécessiterait des données complémentaires non disponibles pour le moment.

Cette étude comprend plusieurs points forts. C'est la première étude sur la maladie de Parkinson couvrant l'ensemble du territoire français et réalisée à partir de données individuelles et exhaustives de l'Assurance maladie. Elle a permis d'estimer – sans restriction à un régime spécifique d'assurance maladie – le nombre de personnes traitées pour une MP en France à partir de données réelles de soin. Des analyses territorialisées de la fréquence de la MP – notamment dans les départements d'outre-mer – ont été réalisées, et des sous-groupes spécifiques ont été étudiés, comme les patients âgés de moins de 65 ans.

Une des forces de l'étude est la méthode d'identification des cas parkinsoniens. Même si le diagnostic de ces cas n'a pas été confirmé par un neurologue, une étude a montré la validité de cette approche et il est tenu compte des performances du modèle statistique pour corriger les estimations^{4,5}. C'est la seule méthode ayant fait l'objet d'une comparaison par rapport à un examen clinique réalisé par un neurologue en France⁴⁰. Pour les projections, l'intérêt de cette approche est de tenir compte de l'impact de l'âge et du temps sur la mortalité des personnes malades.

En conclusion, les données présentées dans cet article contribuent à une meilleure connaissance du poids de la maladie de Parkinson en France et au sein du territoire national. Le nombre de cas parkinsoniens augmentera de façon importante en raison du vieillissement de la population et de l'amélioration de l'espérance de vie. L'utilisation d'une méthodologie constante dans le temps et identique pour l'ensemble du territoire permet de produire des données infranationales utiles pour orienter l'offre de soins ou suivre des actions comme celles mises en œuvre dans le cadre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019. Enfin, comme cela a été montré récemment pour certaines activités agricoles⁴², ces données permettent à la communauté scientifique de mieux caractériser les facteurs de risque ou protecteurs de la maladie de Parkinson. ■

Références

- [1] Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1615-22.
- [2] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, *et al.* Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-6.
- [3] Santé publique France. Dossier thématique – Maladies neurodégénératives – Le programme de surveillance épidémiologique. 2016 [Internet] <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/Le-programme-de-surveillance-epidemiologique>
- [4] Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole dans cinq départements. Modèles prédictifs à partir des bases de remboursement de médicaments. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 66 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10388
- [5] Moisan F, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, *et al.* Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):354-63.
- [6] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2010;58(4):286-90.
- [7] Moisan F, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Carcaillon-Bentata L, Elbaz A. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice: Santé publique France, 2018. 69 p. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Frequence-de-la-maladie-de-Parkinson-en-France>
- [8] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90.

- [9] Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292-300.
- [10] Gordon PH, Mehal JM, Holman RC, Bartholomew ML, Cheek JE, Rowland AS. Incidence and prevalence of Parkinson's disease among Navajo people living in the Navajo nation. *Mov Disord*. 2015;30(5):714-20.
- [11] Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand*. 1976;53(2):81-102.
- [12] Tan LC, Venketasubramanian N, Jamora RD, Heng D. Incidence of Parkinson's disease in Singapore. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(1):40-3.
- [13] Morioka S, Sakata K, Yoshida S, Nakai E, Shiba M, Yoshimura N, *et al*. Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. *J Epidemiol*. 2002;12(6):403-7.
- [14] Das SK, Misra AK, Ray BK, Hazra A, Ghosal MK, Chaudhuri A, *et al*. Epidemiology of Parkinson disease in the city of Kolkata, India: A community-based study. *Neurology*. 2010;75(15):1362-9.
- [15] Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Brayne C, Yarnall AJ, O'Brien JT, *et al*. The incidence of Parkinson's disease in the North-East of England. *Age Ageing*. 2014;43(2):257-63.
- [16] Bauso DJ, Tartari JP, Stefani CV, Rojas JI, Giunta DH, Cristiano E. Incidence and prevalence of Parkinson's disease in Buenos Aires City, Argentina. *Eur J Neurol*. 2012;19(8):1108-13.
- [17] Foltynie T, Matthews FE, Ishihara L, Brayne C. The frequency and validity of self-reported diagnosis of Parkinson's disease in the UK elderly: MRC CFAS cohort. *BMC Neurol*. 2006;6:29.
- [18] Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jové J, *et al*. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national health-care insurance database. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):464-71.
- [19] Taylor KS, Counsell CE, Harris CE, Gordon JC, Smith WC. Pilot study of the incidence and prognosis of degenerative Parkinsonian disorders in Aberdeen, United Kingdom: Methods and preliminary results. *Mov Disord*. 2006;21(7):976-82.
- [20] Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, *et al*. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004;62(5):734-41.
- [21] Alves G, Muller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, *et al*. Incidence of Parkinson's disease in Norway: The Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):851-7.
- [22] Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127(Pt 3):550-60.
- [23] Caslake R, Taylor K, Scott N, Gordon J, Harris C, Wilde K, *et al*. Age-, gender-, and socioeconomic status-specific incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northeast Scotland: The PINE study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(5):515-21.
- [24] Allyson JC, Wayne Martin WR, Wieler M, King-Jesso P, Voaklander DC. Incidence and mortality of Parkinson's disease in older Canadians. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(4):327-31.
- [25] de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;63(7):1240-4.
- [26] Winter Y, Bezdolnyy Y, Katunina E, Avakjan G, Reese JP, Klotsche J, *et al*. Incidence of Parkinson's disease and atypical Parkinsonism: Russian population-based study. *Mov Disord*. 2010;25(3):349-56.
- [27] Linder J, Stenlund H, Forsgren L. Incidence of Parkinson's disease and Parkinsonism in northern Sweden: A population-based study. *Mov Disord*. 2010;25(3):341-8.
- [28] Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*. 2009;72(5):432-8.
- [29] Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, *et al*. Incidence of Parkinson's disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):1015-22.
- [30] Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, *et al*. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*. 1995;142(8):820-7.
- [31] Granieri E, Carreras M, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Paolino E, *et al*. Parkinson's disease in Ferrara, Italy, 1967 through 1987. *Arch Neurol*. 1991;48(8):854-7.
- [32] Chen RC, Chang SF, Su CL, Chen THH, Yen MF, Wu HM, *et al*. Prevalence, incidence, and mortality of PD. A door-to-door survey in Ilan County, Taiwan. *Neurology*. 2001;57(9):1679-86.
- [33] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*. 1999;52(6):1214-20.
- [34] Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, *et al*. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: Two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*. 2000;55(9):1358-63.
- [35] Wanneveich M, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF, Joly P. Impact of intervention targeting risk factors on chronic disease burden. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(2):414-27.
- [36] Joly P, Touraine C, Georget A, Dartigues JF, Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Prevalence projections of chronic diseases and impact of public health intervention. *Biometrics*. 2013;69(1):109-17.
- [37] Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, *et al*. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(6):493-502.
- [38] Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jové J, *et al*. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national health-care insurance database. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):464-71.
- [39] Cartographie des dépenses de soins et des pathologies : Méthodologie de l'affectation des dépenses aux pathologies, états de santé et traitements développée par la Cnamts. [Internet]. Mise à jour septembre 2015. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methodologie_des_depenses_-_Maj_2015.pdf
- [40] Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon-Bentata L, Leray E, Haesebaert J, *et al*. Identification des maladies neurodégénératives dans les bases de données médico-administratives en France : revue systématique de la littérature. *Rev Epidémiol Santé Publique*. 2017;65 Suppl 4:S183-S197.
- [41] de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, *et al*. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):10-5.
- [42] Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, *et al*. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):203-16.

Citer cet article

Moisan F, Wanneveich M, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Carcaillon-Bentata L, *et al*. Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(8-9):128-40. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_1.html

MORTALITÉ ET CAUSES DE DÉCÈS DANS LA MALADIE DE PARKINSON : ANALYSE DES CERTIFICATS DE DÉCÈS EN FRANCE, 2000-2014

// MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PEOPLE WITH PARKINSON'S DISEASE: ANALYSIS OF DEATH CERTIFICATES IN FRANCE, 2000-2014

Catherine Ha¹ (catherine.ha@santepubliquefrance.fr), Cécile Quintin¹, Alexis Elbaz^{1,2}, Laure Carcaillon-Bentata¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France

Soumis le 24.11.2017 // Date of submission: 11.24.2017

Résumé // Abstract

Introduction – L'objectif de l'étude était de décrire la mortalité associée à la maladie de Parkinson (MP) en France.

Méthodes – L'analyse porte sur les décès survenus en France en 2014, extraits de la base nationale du CépiDc-Inserm. Ont été sélectionnés les décès dont le certificat contenait, en cause initiale ou associée, un code de MP de la Classification internationale des maladies (CIM-10), soit G20 (MP) ou F023 (démence liée à la MP). L'évolution des taux de mortalité a été étudiée sur la période 2000-2014.

Résultats – Parmi les 527 423 décès rapportés en 2014 chez les sujets âgés de 50 ans et plus, 1,8% mentionnaient une MP. Comparées aux personnes décédées sans mention de MP, les personnes décédées avec une MP étaient en moyenne plus âgées au moment du décès (84,2 vs 80,5 ans). Après ajustement sur l'âge, les personnes décédées avec une MP étaient significativement moins souvent des femmes (OR=0,62 [0,60-0,65]), plus souvent mariées (OR=1,37 [1,27-1,47]) et deux fois plus à risque de décéder en maison de retraite (OR=1,91 [1,80-2,03]). Le taux de mortalité standardisé sur l'âge était de 38,7/100 000 personnes-années (61,1 chez les hommes et 26,4 chez les femmes) en 2014. Entre 2000 et 2014, il a globalement baissé (-13,8%).

Comparée aux personnes décédées sans mention de MP, la distribution des causes initiales de décès dans les cas où la MP n'est mentionnée qu'en cause associée, montre, après ajustement sur l'âge et le sexe, que les malades parkinsoniens sont décédés plus souvent de maladie d'Alzheimer (OR_a=2,66, IC95%: [2,39-2,97]), de démence vasculaire (OR_a=1,87 [1,36-2,57]), d'une autre maladie du système nerveux (OR_a=2,78 [2,37-3,26]), de cardiopathie ischémique (OR_a=1,27 [1,13-1,42]), de maladie cérébrovasculaire (OR_a=1,73 [1,56-1,91]) ou de chute (OR_a=3,29 [2,81-3,84]). À l'inverse, le risque de décéder d'une tumeur invasive ou d'une insuffisance cardiaque est diminué (respectivement OR_a=0,50 [0,46-0,55] et 0,61 [0,50-0,75]).

Conclusion – Ce travail a permis de dénombrer et de caractériser les personnes décédées avec une MP en France en 2014, et de documenter les causes de leur décès. Néanmoins, en raison de la sous-déclaration de la MP dans les certificats de décès, qui a elle-même pu évoluer avec le temps, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats, en particulier de la baisse du taux de mortalité entre 2000 et 2014.

Introduction – The aim of this study was to describe the mortality in patients with Parkinson's disease (PD) in France.

Methods – The analyses are based on deaths that occurred in France in 2014, extracted from the national mortality database maintained by CépiDc-Inserm. Death certificates with an International Classification of Diseases code of PD (ICD-10, code G20 for PD or F023 for PD-related dementia) as underlying or associated causes were selected. Time trends in mortality rates were studied over the 2000-2014 period.

Results – Of 527,423 deaths reported in 2014 in persons aged 50 years and older, 1.8% reported PD. Compared with those who died without PD, those with PD were on average older at the time of death (84.2 vs 80.5 years). After taking into account age, those who died with PD were significantly less likely to be women (OR=0.62 [0.60-0.65]), more likely to be married (OR=1.37 [1.27-1.47]) and to die in retirement homes (OR=1.91 [1.80-2.03]). The age-standardized mortality rate in 2014 was 38.7/100,000 person-years (61.1 in men and 26.4 in women). This rate decreased during the 2000-2014 period (overall, -13.8%).

Compared to persons who died without PD, the distribution of the underlying causes of death when PD was mentioned as an associated cause, showed, after adjustment for age and sex, that PD patients died more often with Alzheimer's disease (OR_a=2.66, 95%CI: [2.39-2.97]), vascular dementia (OR_a=1.87 [1.36-2.57]), another nervous system disease (OR_a=2.78 [2.37-3.26]), ischemic heart disease (OR_a=1.27 [1.13-1.42]), cerebrovascular disease (OR_a=1.73 [1.56-1.91]), and falls (OR_a=3.29 [2.81-3.84]). Conversely, their risk of dying with an invasive tumor or heart failure was decreased (respectively OR_a=0.50 [0.46-0.55] and 0.61 [0.50-0.75]).

Conclusion – This study allowed to count and characterize people who died with PD in France in 2014, and to describe their causes of death. However, due to the under-reporting of PD in death certificates, which may have evolved over time, these results, in particular the decrease in death rates between 2000 and 2014, need to be interpreted with caution.

Mots-clés : Mortalité, Causes de décès, Maladie de Parkinson, France
// Keywords: Mortality, Causes of death, Parkinson's disease, France

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neuro-dégénérative lentement évolutive. Rare avant l'âge de 50 ans, sa fréquence augmente ensuite fortement avec l'avancée en âge, qui représente son principal facteur de risque. L'âge moyen au diagnostic se situe autour de 75 ans. Comme pour les autres maladies neurodégénératives (MND), l'étiologie de la MP est encore mal connue, même si de nombreux facteurs de risque, à la fois génétiques et environnementaux, ont été identifiés ou sont suspectés^{1,2}. Elle est environ 1,5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme³.

La MP est la principale cause de syndrome parkinsonien (SP). Les autres SP peuvent être secondaires à la prise de certains médicaments tels que les neuroleptiques, dus à des accidents vasculaires cérébraux répétés ou relever de MND plus rares pour lesquelles le SP est associé à d'autres symptômes et n'est pas amélioré par les traitements antiparkinsoniens.

Il existe encore peu d'informations en France permettant d'apprécier le poids des MND en termes de fréquence, de recours aux soins ou de mortalité. Dans le cadre du programme MND mis en place en 2014 à l'Institut de veille sanitaire⁽¹⁾, il a paru intéressant d'explorer l'apport des certificats de décès dans la connaissance et le suivi de la mortalité associée à la MP.

De nombreuses études rapportent une mortalité plus élevée chez les personnes souffrant de MP par rapport à la population générale⁴, en particulier un risque accru de décès par démence, chute et pneumopathie d'inhalation^{5,6}, et un risque plus faible de décéder par tumeur invasive, notamment par cancer lié au tabac⁷.

En France, les données de mortalité sont issues à la fois du certificat médical de décès rempli par un médecin à l'occasion de chaque décès survenu sur le territoire et du bulletin de décès complété par l'officier d'état-civil de la mairie. Ces deux documents permettent de disposer d'un ensemble de caractéristiques de la personne décédée telles que le sexe, l'état matrimonial au moment du décès, les dates de naissance et de décès, le lieu de décès (domicile, hôpital, etc.), les communes et départements de naissance, de domicile et de décès.

Sur le certificat médical de décès, deux parties distinctes permettent au médecin d'en documenter

les causes. La première partie rapporte la ou les maladie(s) ou affection(s) morbide(s) ayant directement provoqué le décès, dont la cause initiale (définie comme la maladie ou le traumatisme à l'origine du processus morbide ayant conduit au décès, ou les circonstances de l'accident ou de la violence qui ont entraîné le traumatisme mortel). La seconde partie permet de signaler les états morbides ayant pu contribuer au décès⁸. À partir de l'année 2000, toutes les causes de décès ont été codées selon la 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10), qui catégorise les maladies et définit les règles de sélection de la cause initiale de décès.

Les causes mentionnées autrement qu'en cause initiale (que ce soit en première ou seconde partie) seront désignées ci-après « causes associées ».

Ce travail a pour objectif d'étudier la mortalité des personnes âgées de 50 ans et plus décédées avec mention de MP sur le certificat de décès en France (métropole et DOM), et plus particulièrement de décrire :

- les caractéristiques des personnes décédées avec mention de MP en 2014 (âge, sexe, statut matrimonial et lieu de décès) ;
- les taux de mortalité avec MP et leur distribution régionale en 2014, ainsi que leur évolution temporelle sur la période 2000-2014 ;
- la distribution des principales causes initiales de décès des sujets dont le certificat mentionne une MP en cause associée en 2014, en comparaison de celle observée chez les personnes décédées sans mention de MP.

Population et méthodes

Certificats de décès

L'analyse porte à la fois sur les causes initiales et associées des décès survenus entre 2000 et 2014 en France (DOM inclus, excepté Mayotte), extraits de la base nationale du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (CépiDc-Inserm). Le département de Mayotte n'a pas été inclus dans ce travail, les décès n'y étant pas encore suffisamment bien dénombrés sur la période étudiée (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281384#encadre1>).

Les analyses ont tout d'abord porté sur les décès survenus en 2014 des personnes résidant en France et âgées de 50 ans et plus au moment du décès, puis sur les décès survenus de 2000 à 2014, afin d'étudier l'évolution des taux de mortalité.

⁽¹⁾ Devenu Santé publique France depuis le 1^{er} mai 2016.

Ont été sélectionnés les décès dont le certificat contenait, en cause initiale ou associée, un code CIM-10 de MP, soit les codes G20 (MP) et F023 (démence liée à la MP).

N'ont pas été pris en compte dans notre étude : les SP qui ne relèvent pas d'une MP, codés G21 (SP secondaire), G22 (SP au cours de maladies classées ailleurs) et G23 (autres maladies dégénératives des noyaux gris centraux).

Analyse statistique

Les résultats descriptifs sont présentés sous forme de moyennes (m) et écart-types (ET) pour les variables quantitatives et de pourcentages pour les variables qualitatives.

Les caractéristiques des personnes décédées avec une MP ont été étudiées selon le sexe à l'aide de régressions logistiques univariées dans un premier temps, puis en ajustant sur l'âge.

Les caractéristiques des personnes décédées avec une MP, ainsi que les causes initiales de décès pour celles chez lesquelles la MP était mentionnée en cause associée, ont été comparées à celles des personnes décédées sans mention de MP en calculant des odds ratios (OR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) à l'aide de régressions logistiques multivariées ajustées sur l'âge et le sexe. Ont été étudiés plus particulièrement les groupes suivants de causes de décès : les tumeurs invasives et les maladies de l'appareil

circulatoire, premières causes de décès en France, ainsi que les complications les plus fréquentes des MP que sont la démence et les chutes (voir encadré). En ce qui concerne les pneumopathies d'inhalation d'aliments, autre complication fréquente de la MP, l'application de la règle de codage de la CIM-10, selon laquelle ces dernières ne doivent être retenues comme cause initiale du décès que dans les (très rares) cas où aucune autre cause n'apparaît sur le certificat, a été formalisée en 2011 et son application systématique a été effective à partir de 2014. De ce fait, nous n'avons pas pu étudier ce motif de décès en cause initiale.

Pour l'année 2014, les taux de mortalité pour 100 000 personnes-années (PA) ont été calculés en rapportant le nombre de personnes décédées en 2014 avec une MP au nombre de PA de la même année en France (source Insee). Les rapports de mortalité avec MP entre les hommes et les femmes, ajustés sur l'âge, ont été calculés, ainsi que leur IC95%, à l'aide de régressions de Poisson.

Les taux régionaux de mortalité, standardisés sur l'âge, ont été calculés, ainsi que leur IC95%. Pour la période 2000-2014, les taux de mortalité annuels des personnes décédées avec une MP ont été standardisés (standardisation directe) sur l'âge, en prenant comme population de référence les estimations de population pour l'année 2014 (source Insee).

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS Enterprise guide®, version 7.4.

Encadré

Regroupements des pathologies étudiées et codes CIM-10 correspondants

Groupes	Codes CIM-10
Tumeurs invasives	Tous les codes commençant par C
Maladie d'Alzheimer et autres démences (MAAD)	G30, F00, F01, F02, F03
Maladie d'Alzheimer	G30
Démence vasculaire	F01
Démence liée à la maladie de Parkinson	F023
Maladies du système nerveux hors MAAD	Tous les codes commençant par G, excepté G30
Maladie de Parkinson	G20
Autres maladies du système nerveux	Tous les codes commençant par G, excepté G30 et G20
Maladie de l'appareil circulatoire	Tous les codes commençant par I
Cardiopathies ischémiques	I20 à I25
Insuffisance cardiaque	I50
Maladies veineuses thromboemboliques	I26, I80 à I82
Maladies cérébrovasculaires	I60 à I69
Maladie de l'appareil respiratoire	Tous les codes commençant par J + W79
Causes externes	Tous les codes commençant par W, excepté W79 et les codes commençant par X0 à X5
Chutes	W0, W1
Autres causes	Autres codes

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^e révision.

Résultats

Caractéristiques des sujets décédés avec une MP

Parmi les 527 423 décès rapportés en 2014 chez les sujets âgés de 50 ans et plus, 1,8% (n=9 638) portaient mention d'une MP.

Le tableau 1 présente les caractéristiques sociodémographiques de ces personnes décédées avec une MP : l'âge moyen au décès était de 84,2 ans, significativement plus élevé de 2 ans chez les femmes (85,2 ans) par rapport aux hommes (83,3 ans) ; 56,2% étaient de sexe masculin. Au moment du décès, les hommes étaient en majorité mariés (64,9% vs 24,2% chez les femmes), alors que les femmes étaient majoritairement veuves (61,6% vs 22,4% chez les hommes). Les décès masculins sont survenus plus souvent en établissement hospitalier (49,9% vs 34,4% pour les femmes) et moins souvent en maison de retraite (27,2% vs 45,2%). Ces différences de statut matrimonial et de lieu de décès entre les hommes et les femmes persistaient après ajustement sur l'âge.

Comparaison des caractéristiques au décès des sujets avec et sans MP

Comparées aux personnes décédées sans mention de MP, les personnes décédées avec une MP

étaient en moyenne plus âgées au moment du décès (84,2 vs 80,5 ans) (tableau 2). Après ajustement sur l'âge, les personnes décédées avec une MP étaient significativement moins souvent des femmes (OR=0,62 [0,60-0,65]), plus souvent mariées (OR=1,37 [1,27-1,47]), moins souvent décédées à l'hôpital (OR=0,81 [0,77-0,86]) ou en clinique privée (OR=0,48 [0,43-0,54]) et deux fois plus à risque de décéder en maison de retraite (OR=1,91 [1,80-2,03]). Ces résultats restent inchangés lorsque l'on prend en compte l'ensemble des variables dans le modèle.

Taux de mortalité et évolution sur la période 2000-2014

En 2014, le taux brut de mortalité avec MP, exprimé pour 100 000 PA, était de 38,1 dans l'ensemble, et de 47,0 chez les hommes et 30,7 chez les femmes ; les taux standardisés sur l'âge étaient de 61,1 chez les hommes et 26,4 chez les femmes.

Le taux brut de mortalité augmentait fortement avec l'âge, passant de 0,7 chez les hommes de 50-60 ans à 399,3 chez les 85 ans et plus, et de 0,2 chez les femmes à 169,8 (figure 1). Après ajustement sur l'âge, le rapport de mortalité hommes/femmes est globalement de 2,30 [2,21-2,40] (figure 2). Entre 2000 et 2014,

Tableau 1

Caractéristiques, selon le sexe, des personnes âgées d'au moins 50 ans et décédées avec une maladie de Parkinson, France, 2014

Caractéristiques	Hommes		Femmes		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Âge au décès (ans), m (±ET)	83,3	(±7,0)	85,2	(±7,0)	84,2	(±7,0)
Âge au décès (ans) (n, %)						
[50-60[31	0,6	9	0,2	40	0,4
[60-65[55	1,0	30	0,7	85	0,9
[65-70[146	2,7	83	2,0	229	2,4
[70-75[316	5,8	156	3,7	472	4,9
[75-80[795	14,7	486	11,5	1 281	12,3
[80-85[1 467	27,1	1 024	24,2	2 491	25,8
85 et plus	2 603	48,1	2 436	57,7	5 040	52,3
Statut matrimonial au décès (n, %)						
Célibataire	450	8,3	364	8,6	814	8,4
Marié	3 511	64,9	1 021	24,2	4 532	47,0
Veuf	1 212	22,4	2 602	61,6	3 814	39,6
Divorcé	240	4,4	237	5,6	477	5,0
Lieu de décès (n, %)						
Domicile	1 150	21,6	806	19,3	1 956	20,6
Hôpital	2 395	44,9	1 302	31,2	3 697	38,9
Clinique privée	268	5,0	135	3,2	403	4,2
Maison de retraite	1 450	27,2	1 883	45,2	3 333	35,1
Voie ou lieu public	20	0,4	8	0,2	28	0,3
Autre lieu	46	0,9	37	0,9	83	0,9
Inconnu	84	—	53	—	138	—

* Une donnée manquante.

m : moyenne ; ET : écart-type.

les taux standardisés de mortalité ont baissé globalement (-13,8% sur l'ensemble de la période étudiée), de façon plus marquée chez les femmes (-17,7%) que chez les hommes (-12,7%), avec toutefois un léger pic de mortalité en 2003 pour les deux sexes, suivi d'une diminution en 2004 (figure 3).

Distribution régionale

Les taux standardisés de mortalité variaient selon les régions (tableau 3). En 2014, chez les hommes, quatre régions ou DOM présentaient des taux de mortalité supérieurs de plus de 10% au taux national (Guadeloupe, Martinique, Hauts-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes) et quatre des taux inférieurs de plus de 10% (Corse, La Réunion, Bretagne, Centre-Val-de-Loire). Chez les femmes, cinq régions ou DOM présentaient des taux standardisés de mortalité supérieurs de plus de 10% au taux national (Guadeloupe, Corse, Hauts-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté) et cinq des taux inférieurs de plus de 10% (Centre, Martinique, La Réunion, Bretagne, Île-de-France).

Distribution des causes initiales de décès

Chez les personnes décédées avec une MP

La MP figurait comme cause initiale du décès pour 57,5% des cas avec mention de MP sur le certificat de décès (n=5 541), de façon comparable entre

hommes et femmes. Les autres causes initiales de décès se répartissaient ainsi : maladies de l'appareil circulatoire (14,2%), tumeurs invasives (6,1%), maladie d'Alzheimer et autres démences (MAAD, 4,3%), causes externes (3,5%) constituées pour l'essentiel des chutes, maladies de l'appareil respiratoire (2,8%), maladies du système nerveux autres que MAAD et MP (1,6%), autres causes (9,9%).

Chez les personnes décédées avec une MP en cause associée, comparées aux personnes décédées sans mention de MP

Lorsque l'on s'intéresse à la distribution des causes initiales de décès dans les cas où la MP n'est mentionnée qu'en cause associée (soit dans 42,5% des cas, n=4 097), pour les comparer à celle des personnes décédées sans mention de MP, on observe, après ajustement sur l'âge et le sexe, que les premières sont décédées significativement plus souvent avec une mention de maladie d'Alzheimer (OR=2,66 [2,39-2,97]), de démence vasculaire (OR=1,87 [1,36-2,57]), d'une autre maladie du système nerveux (OR=2,78 [2,37-3,26]), de cardiopathie ischémique (OR=1,27 [1,13-1,42]) et de maladie cérébrovasculaire (OR=1,73 [1,56-1,91]) (tableau 4). Le décès à la suite d'une chute est particulièrement plus fréquent (OR=3,29 [2,81-3,84]). À l'inverse, le décès par tumeur invasive ou insuffisance cardiaque est significativement moins fréquent

Tableau 2

Caractéristiques des personnes âgées d'au moins 50 ans et décédées avec et sans maladie de Parkinson (MP). France, 2014

Caractéristiques	MP		Sans MP		OR* [IC95%]
	n=9 638		n=517 785		
Âge moyen (ans), m (±ET)	84,2 (±7,0)		80,5 (±12,1)		1,33** [1,30-1,35]
Sexe, n (%)					
Homme	5 413	56,2	255 954	49,4	1
Femme	4 224	43,8	261 744	50,6	0,62*** [0,60-0,65]
Inconnu	1	–	87	–	
Statut matrimonial, n (%)					
Célibataire	814	8,4	57 015	11,0	1
Marié	4 532	47,0	204 851	39,6	1,37 [1,27-1,47]
Veuf	3 814	39,6	209 025	40,4	0,94 [0,86-1,01]
Divorcé	477	5,0	46 807	9,0	0,79 [0,71-0,89]
Inconnu	1	–	87	–	
Lieu de décès, n (%)					
Domicile	1 956	20,6	108 078	21,3	1
Hôpital	3 697	38,9	250 088	49,2	0,81 [0,77-0,86]
Clinique privée	403	4,2	46 833	9,2	0,48 [0,43-0,54]
Maison de retraite	3 333	35,1	89 606	17,6	1,91 [1,80-2,03]
Voie ou lieu public	28	0,3	4 949	1,0	0,35 [0,24-0,50]
Autre lieu	83	0,9	8 551	1,7	0,57 [0,46-0,72]
Inconnu	138	–	9 680	–	

OR : Odds ratio ; * OR ajustés sur l'âge et le sexe, sauf pour l'OR associé à l'âge ; ** OR pour une augmentation de 10 ans d'âge ; *** OR ajusté sur l'âge.

Figure 1

Taux de mortalité chez les personnes âgées d'au moins 50 ans et décédées avec une maladie de Parkinson (pour 100 000 personnes-années) par sexe et classe d'âge, France, 2014

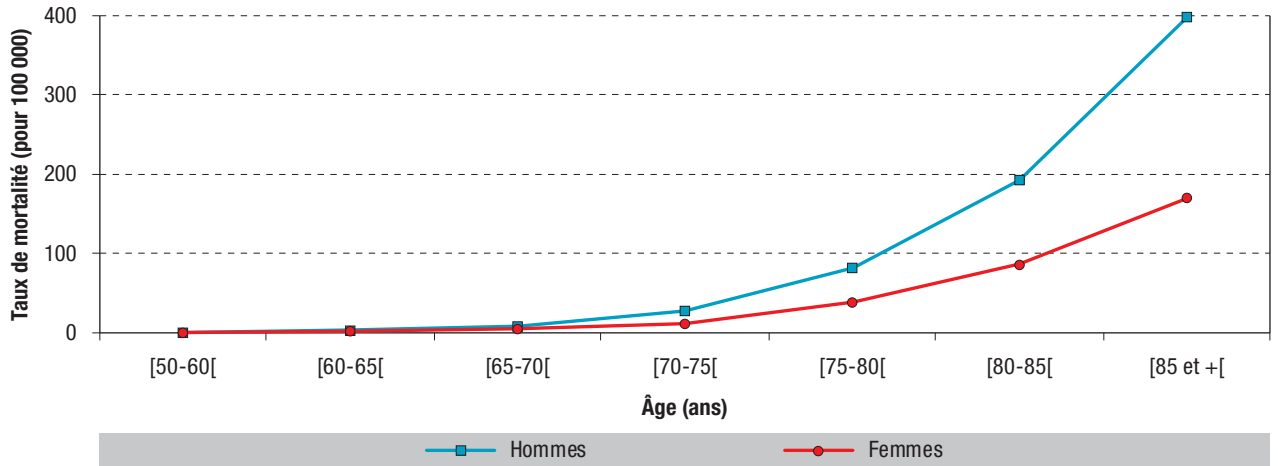


Figure 2

Rapports de mortalité hommes/femmes par classe d'âge, France, 2014

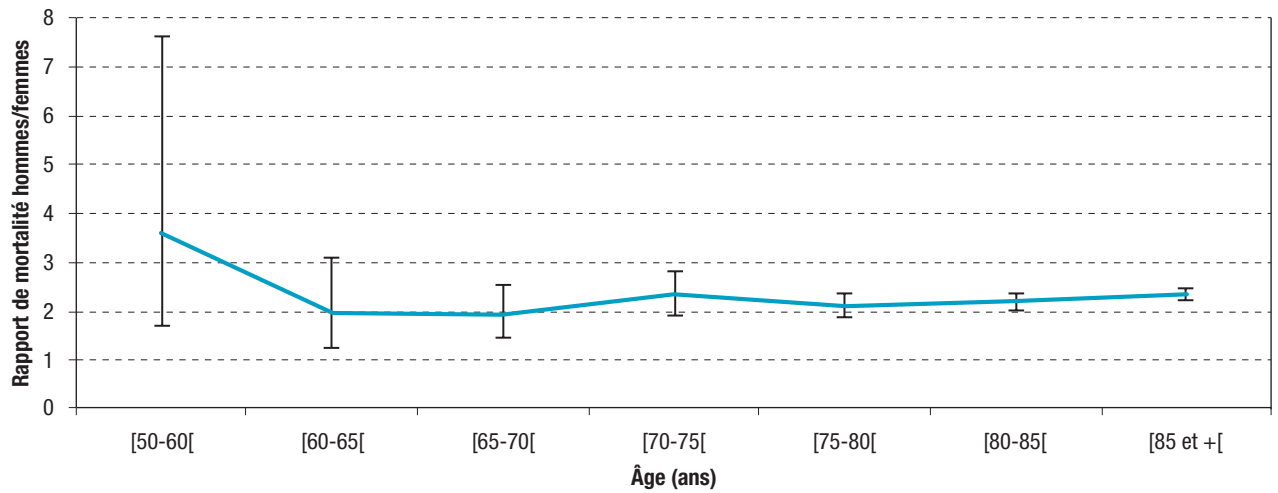


Figure 3

Taux de mortalité standardisés sur l'âge chez les personnes âgées d'au moins 50 ans (pour 100 000 personnes-années), France, 2000-2014

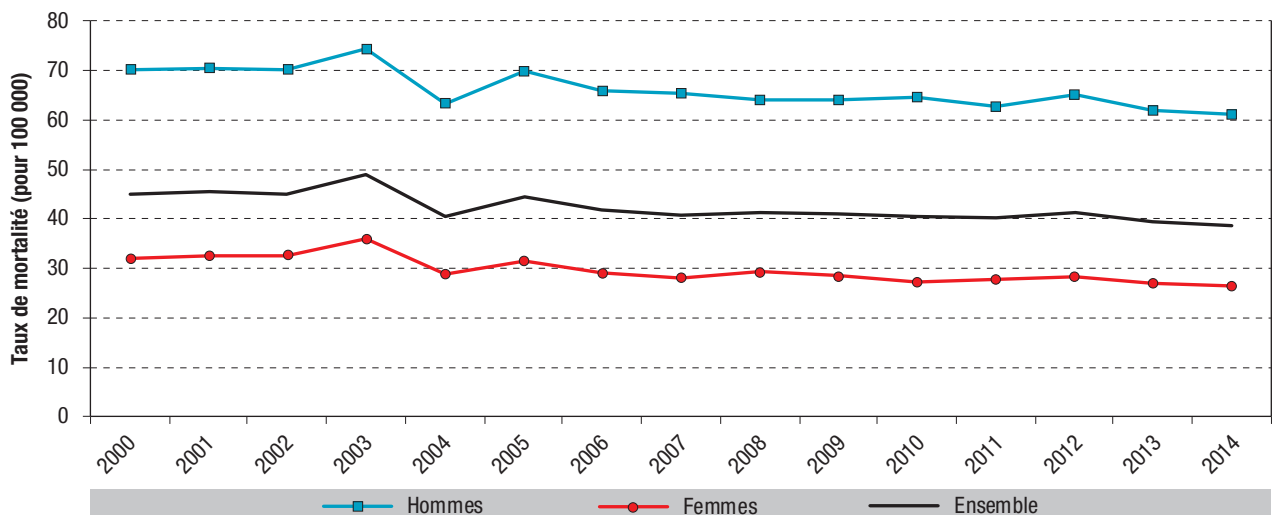


Tableau 3

Taux de mortalité chez les personnes âgées d'au moins 50 ans (pour 100 000 personnes-années) et intervalles de confiance à 95%, standardisés sur l'âge, par région, France, 2014

Région	n*	Total	n	Hommes	n	Femmes
		Taux [IC95%]		Taux [IC95%]		Taux [IC95%]
Auvergne – Rhône-Alpes	1 358	45,7 [43,3-48,2]	775	73,9 [68,6-79,1]	583	30,3 [27,9-32,8]
Bourgogne – Franche Comté	530	42,6 [39,0-46,2]	295	67,0 [59,3-74,7]	235	29,2 [25,5-33,0]
Bretagne	441	31,6 [28,6-34,5]	237	49,0 [42,7-55,3]	204	22,4 [19,3-25,5]
Centre – Val de Loire	382	33,9 [30,5-37,3]	228	54,8 [47,7-62,0]	154	21,6 [18,1-25,0]
Corse	49	35,6 [25,6-45,6]	19	36,3 [19,7-52,9]	30	34,6 [22,2-47,0]
Outre-mer						
La Réunion	38	27,7 [18,7-36,7]	19	41,3 [21,3-61,3]	19	21,7 [11,9-31,6]
Martinique	57	42,8 [31,6-53,9]	39	78,1 [53,2-103,1]	18	21,7 [11,6-31,7]
Guadeloupe	68	57,4 [43,7-71,1]	42	92,9 [64,2-121,6]	26	35,9 [22,0-49,7]
Guyane	5	24,1 [2,8-45,5]	3	-	2	-
Grand Est	779	38,2 [35,5-40,9]	413	57,6 [52,0-63,3]	366	27,9 [25,0-30,7]
Hauts-de-France	890	45,7 [42,7-48,8]	496	75,9 [69,1-82,8]	394	30,8 [27,8-33,9]
Île-de-France	1 150	34,5 [32,5-36,5]	652	55,7 [51,4-60,1]	498	23,1 [21,1-25,2]
Normandie	460	34,9 [31,7-38,0]	251	55,1 [48,2-62,0]	209	24,4 [21,1-27,7]
Nouvelle Aquitaine	1 034	37,1 [34,9-39,4]	575	56,7 [52,0-61,4]	459	25,8 [23,4-28,2]
Occitanie	932	36,7 [34,3-39,0]	533	56,6 [51,8-61,5]	399	25,0 [22,5-27,4]
Pays de la Loire	557	37,9 [34,7-41,0]	325	61,6 [54,9-68,3]	232	24,6 [21,4-27,8]
Paca	895	40,5 [37,8-43,1]	505	63,6 [58,0-69,2]	390	27,5 [24,8-30,3]
France entière	9 625	38,7 [37,9-39,5]	5 407	61,1 [59,5-62,8]	4 218	26,4 [25,6-27,2]

* 13 données manquantes.

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

chez les sujets présentant une MP (respectivement OR=0,50 [0,46-0,55] et 0,61 [0,50-0,75]).

Discussion

En 2014, chez les sujets âgés de 50 ans et plus, 9 638 décès avec mention de MP ont été dénombrés, soit 1,8% des décès de cette tranche d'âge. La MP figurait comme cause initiale du décès dans plus de la moitié des cas (57,5%). Cette proportion est proche de celle observée par Désesquelles et coll. sur les décès à 65 ans ou plus survenus en France en 2008 (52%), ou par Goldacre et coll. en Angleterre sur la période 2001-2006 (56%)^{6,9}.

Les personnes décédées avec une MP étaient majoritairement des hommes (56%), reflet en partie d'une incidence plus élevée de cette maladie chez les hommes. L'âge moyen au décès était de 84,2 ans, significativement plus élevé de 3,7 années par rapport aux personnes décédées sans mention de MP et de presque 2 années chez les femmes par rapport aux hommes (85,2 ans vs 83,3 ans). Même si le risque de mortalité est plus élevé chez les malades parkinsoniens qu'en population générale (voir l'article de L. Carcaillon-Bentata et coll. dans ce numéro), cet écart d'âge traduit le fait que la MP est une maladie qui touche des personnes ayant atteint un âge suffisamment avancé pour être « à risque » de la développer.

Parmi les malades parkinsoniens, les hommes aussi bien que les femmes décédaient à domicile dans environ 20% des cas. Le décès en établissement hospitalier concernait, quant à lui, davantage les hommes (49,9% vs 34,4% pour les femmes), et celui en maison de retraite davantage les femmes (45,2% vs 27,2% pour les hommes). Ceci est à rapprocher de la plus grande longévité des femmes et d'un statut de veuvage beaucoup plus fréquent chez elles (61,6% vs 22,4% chez hommes) au moment du décès.

Avec ou sans MP, le décès survenait à domicile dans environ 20% des cas. En revanche, les personnes avec une MP décédaient deux fois plus souvent en maison de retraite (35,1% vs 17,6%) et moins souvent en établissement hospitalier (43,1% vs 58,4%).

Le taux brut de mortalité était de 38,1 pour 100 000 personnes-années, et le taux standardisé sur l'âge de 61,1 chez les hommes et 26,4 chez les femmes (rapport de mortalité H/F=2,3). Il augmentait rapidement avec l'âge après 65 ans. Une tendance à la baisse de la mortalité avec mention de MP a été observée sur la période étudiée, plus marquée chez les femmes. Un résultat similaire a également été décrit en Angleterre^{9,10}. Quant au léger pic de mortalité retrouvé en 2003, il est probablement lié à l'épisode caniculaire du mois d'août pendant lequel les personnes peu autonomes, les personnes âgées

Tableau 4

Distribution des causes initiales de décès en fonction de la mention d'une maladie de Parkinson (MP) en cause associée, chez les personnes âgées d'au moins 50 ans, France, 2014

Cause initiale	MP (n=4 097) n (%)	Sans MP (n=517 785) n (%)	OR* MP vs sans MP	[IC95%]
Tumeurs invasives	588 (14,4)	151 457 (29,3)	0,50	[0,46-0,55]
Maladie d'Alzheimer et autres démences (MAAD)	419 (10,2)	35 563 (6,9)	1,50	[1,36-1,67]
Maladie d'Alzheimer	374 (9,1)	18 842 (3,6)	2,66	[2,39-2,97]
Démence vasculaire	39 (1,0)	2 417 (0,5)	1,87	[1,36-2,57]
Maladies du système nerveux hors MP et hors MAAD	158 (3,9)	8 741 (1,7)	2,78	[2,37-3,26]
Maladies de l'appareil circulatoire	1 372 (33,5)	135 112 (26,1)	1,29	[1,21-1,38]
Cardiopathie ischémique	339 (8,3)	32 205 (6,2)	1,27	[1,13-1,42]
Insuffisance cardiaque	95 (2,3)	17 793 (3,4)	0,61	[0,50-0,75]
Maladie veineuse thromboembolique	28 (0,7)	3 330 (0,6)	1,09	[0,75-1,59]
Maladie cérébrovasculaire	415 (10,1)	30 572 (5,9)	1,73	[1,56-1,91]
Maladies de l'appareil respiratoire	271 (6,6)	36 741 (7,1)	0,83	[0,74-0,95]
Causes externes	341 (8,3)	16 984 (3,3)	2,56	[2,29-2,87]
Chutes	171 (4,2)	6 333 (1,2)	3,29	[2,81-3,84]
Autres causes	948 (23,1)	133 187 (25,7)	0,87	[0,81-0,94]

* Odds ratios (OR) : ajustés sur l'âge et le sexe.

et celles souffrant d'un handicap physique ou d'une maladie mentale ont été les plus vulnérables¹¹.

Comparés aux décès sans mention de MP, les décès avec mention de MP en cause associée avaient plus souvent pour cause initiale une démence, notamment une maladie d'Alzheimer, une autre maladie du système nerveux, une maladie cérébrovasculaire, une cardiopathie ischémique, une chute. À l'inverse, ils avaient significativement moins souvent pour cause initiale une tumeur invasive.

La distribution observée ici est cohérente avec celle que l'on retrouve dans d'autres études basées sur les données nationales de mortalité ainsi qu'avec celle des études de cohorte ayant inclus des cas incidents de MP. En effet, à l'exception du mélanome cutané dont le risque semble augmenté chez les malades parkinsoniens (un nombre trop faible de cas de mélanome cutané, cinq masculins et un féminin, n'a pas permis d'étudier cette association), un risque moindre de cancer est retrouvé classiquement dans la littérature^{7,12}. De même, la MP est plus souvent associée aux chutes, aux maladies cérébrovasculaires et cardiovasculaires, ainsi qu'à la maladie d'Alzheimer^{4-6,13-15}. Cette dernière association témoigne probablement du risque augmenté de démence dans la MP ; à noter que les démences parkinsoniennes ayant servi dans ce travail à identifier les cas, elles n'ont pas été étudiées dans l'analyse des causes initiales. Quant au risque plus élevé de maladies cérébrovasculaires observé chez les malades parkinsoniens, il est possible qu'il soit en partie expliqué par un certain nombre de SP vasculaires mentionnés à tort en MP sur le certificat de décès.

Les troubles de déglutition responsables de fausses routes sont une complication fréquente de la MP. Il a paru important de mesurer leur poids dans la mortalité : une analyse en causes multiples, prenant en compte toutes les causes figurant sur le certificat de décès, a permis de montrer qu'une pneumopathie d'inhalation d'aliments figurait sur 15% des certificats de décès avec MP vs 4% parmi les décès sans MP, traduisant un risque presque 4 fois plus important chez les malades parkinsoniens de décéder avec une telle pneumopathie (OR=3,68 [3,48-3,90]). Cet exemple illustre l'intérêt de l'analyse en causes multiples, qui permet de repérer l'ensemble des causes ayant contribué au décès, et par là de mieux appréhender leur poids dans la mortalité¹⁶. Elle peut participer également à mieux définir les stratégies de prise en charge des patients¹⁷. Prendre en compte la seule cause initiale de décès peut donc sous-estimer de façon importante le poids de certaines maladies ou états morbides dans la mortalité. La seule prise en compte des causes initiales peut, de plus, rendre difficile l'interprétation des évolutions temporelles de la mortalité liée à une maladie, notamment lorsqu'interviennent des changements de règles de codage des causes de décès, en particulier des règles de sélection de la cause initiale. Cet effet a été décrit pour la MP⁹. Pour éviter cet écueil, notre analyse de l'évolution temporelle portait sur l'ensemble des causes.

La principale limite de ces données réside dans la sous-déclaration de la MP (sous-déclaration vraie du fait que la MP a contribué au décès mais le certificat de décès n'en fait pas mention,

ou non-déclaration du fait que le médecin certifieur a considéré que la MP n'a pas contribué au décès) qui rend difficile l'interprétation de certaines de ces observations. Des études de concordance conduites dans différents pays européens entre les données issues des bases nationales de mortalité similaires à celle du CépiDc et des données issues de cohortes, montrent qu'entre 53 et 76% des cas de MP figurent dans les bases de mortalité¹⁸⁻²¹. Le rapport de mortalité hommes/femmes de 2,3 est, dans notre étude, supérieur à ce qui est attendu, la MP étant environ 1,5 plus fréquente chez les hommes. Cet écart pourrait traduire une sous-déclaration encore plus fréquente pour les femmes. L'âge plus avancé de ces dernières au moment du décès et, de ce fait, des comorbidités vraisemblablement plus nombreuses, ainsi qu'un décès survenant plus souvent ailleurs qu'en établissement hospitalier, pourraient expliquer cette sous-déclaration plus importante. De même, les disparités régionales pourraient être dues, au moins partiellement, à des différences de déclaration de la MP dans les certificats de décès et doivent donc être interprétées avec précaution. Les taux observés pour les DOM et la Corse doivent, en raison de la faiblesse des effectifs, être également considérés avec prudence. La diminution de la mortalité entre 2000 et 2014 est difficile à interpréter ; il ne semble pas y avoir eu d'évolution notable de l'incidence de la MP en France entre 2010 et 2015 (voir l'article de F. Moisan et coll. dans ce numéro). Cette diminution pourrait refléter à la fois une augmentation de la mortalité par d'autres pathologies en population générale ou une augmentation de l'espérance de vie chez les malades parkinsoniens.

Conclusion

Ce travail, réalisé à partir des bases de données du CépiDc-Inserm, a permis de dénombrer et de caractériser les personnes de 50 ans et plus décédées avec une MP en France en 2014, et de documenter les causes de leur décès. Il a également permis d'observer un léger déclin de cette mortalité sur la période 2000-2014 et de mettre en évidence des disparités régionales. Néanmoins, en raison de la sous-déclaration de la MP, qui a elle-même pu évoluer avec le temps (des études complémentaires sur les variations de cette sous-déclaration, en fonction de l'âge au décès et du temps, seraient nécessaires), la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats.

Pour pallier cette limite, la constitution d'une cohorte de cas incidents de malades parkinsoniens appariés à des témoins, permettra, à partir des données du Système national des données de santé (SNDS), l'étude longitudinale de la mortalité liée à cette maladie (voir l'article de L. Carcaillon-Bentata et coll. dans ce numéro). Cette approche permettra d'identifier tous les décès des malades parkinsoniens. La prise en compte non seulement de l'âge, du sexe, du lieu de résidence, mais aussi des morbidités associées

permettra, quant à elle, une meilleure caractérisation du risque de mortalité chez ces malades. ■

Remerciements

Les auteurs remercient tout particulièrement Grégoire Rey et Claire Rondet du CépiDc-Inserm, ainsi que Marjorie Boussac-Zarebska de Santé publique France pour leurs conseils avisés et leurs éclaircissements.

Références

- [1] Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JP. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;23:1-9.
- [2] Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):14-26.
- [3] Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(9):952-7.
- [4] Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615-22.
- [5] Xu J, Gong DD, Man CF, Fan Y. Parkinson's disease and risk of mortality: Meta-analysis and systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(2):71-9.
- [6] Desesquelles A, Demuru E, Salvatore MA, Pappagallo M, Frova L, Mesle F, et al. Mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and dementias in France and Italy: A comparison using the multiple cause-of-death approach. *J Aging Health*. 2014;26(2):283-315.
- [7] Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2010;21(5):697-707.
- [8] Pavillon G, Laurent F. Certification et codification des causes médicales de décès. *Bull Epidémiol Hebd*. 2003;(30-31):134-8. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=2410
- [9] Goldacre MJ, Duncan M, Griffith M, Turner MR. Trends in death certification for multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease and epilepsy in English populations 1979-2006. *J Neurol*. 2010;257(5):706-15.
- [10] Griffiths C, Rooney C. Trends in mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia, England and Wales, 1979-2004. *Health Stat Q*. 2006;(30):6-14.
- [11] Ravault C, Isnard H, Ledrans M. Impact sanitaire de la vague de chaleur d'août 2003 en France. Bilan et perspectives. Octobre 2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. 120 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5903
- [12] Liu R, Gao X, Lu Y, Chen H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology*. 2011;76(23):2002-9.
- [13] Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-44.
- [14] Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Oberaigner W, Seppi K, et al. Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study. *Mov Disord*. 2015;30(2):266-9.
- [15] Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: A prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1423-30.
- [16] Redelings MD, Sorvillo F, Simon P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000-2001. *Epidemiology*. 2006;17(1):100-3.

[17] Aouba A, Rey G, Pavillon G, Jouglu E, Rothschild C, Torchet MF, *et al.* Deaths associated with acquired haemophilia in France from 2000 to 2009: multiple cause analysis for best care strategies. *Haemophilia*. 2012;18(3):339-44.

[18] Phillips NJ, Reay J, Martyn CN. Validity of mortality data for Parkinson's disease. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(9):587-8.

[19] Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, Larsen JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(1):7-11.

[20] Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granerus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients

with Parkinson's disease: A 9-year follow-up. *Mov Disord*. 2003;18(11):1312-6.

[21] Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, *et al.* The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1258-64.

Citer cet article

Ha C, Quintin C, Elbaz A, Carcaillon-Bentata L. Mortalité et causes de décès dans la maladie de Parkinson : analyse des certificats de décès en France, 2000-2014. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(8-9):141-50. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_2.html

> ARTICLE // Article

MORTALITÉ D'UNE COHORTE DE CAS INCIDENTS DE MALADIE DE PARKINSON IDENTIFIÉS DANS LES BASES MÉDICO-ADMINISTRATIVES

// MORTALITY IN AN INCIDENT COHORT OF PARKINSON'S DISEASE CASES IDENTIFIED IN FRENCH MEDICO-ADMINISTRATIVE DATABASES

Laure Carcaillon-Bentata¹ (laure.carcaillon-bentata@santepubliquefrance.fr), Élodie Moutengou¹, Marjorie Boussac-Zarebska¹, Frédéric Moisan^{1,2}, Catherine Ha¹, Alexis Elbaz^{1,2}

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France

Soumis le 17.11.2017 // Date of submission: 11.17.2017

Résumé // Abstract

La maladie de Parkinson (MP) concerne environ 160 000 personnes en France et ce nombre devrait augmenter dans les prochaines décennies. Les patients parkinsoniens ont un risque augmenté de décès, néanmoins la mortalité des patients parkinsoniens a été peu étudiée en France.

À partir des données nationales de remboursement de l'Assurance maladie, une cohorte de cas incidents de MP affiliés au régime général a été mise en place. Un algorithme validé a été utilisé pour identifier les cas incidents entre 2009 et 2015. Leur survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Leur taux de mortalité a été calculé et leur risque de mortalité comparé à celui de la population générale, en fonction du sexe et de l'âge, à l'aide de ratios standardisés de mortalité et de *Comparative Morbidity Figure* (CMF).

Au total, 131 418 cas incidents de MP, suivis en moyenne 3,5 ans (écart-type=2) ont été inclus dans notre cohorte. Parmi eux, 31 670 sont décédés au cours du suivi, correspondant à un taux annuel de 8,4 décès pour 100 personnes-années (9,2% chez les hommes, 7,3% chez les femmes). La probabilité de survie des MP à 5 ans était supérieure à 60%, meilleure chez les femmes que chez les hommes (68% vs 62%, respectivement). Tous âges confondus, le risque de mortalité des malades par rapport à la population générale était deux fois plus élevé ; ce risque était supérieur chez les femmes (CMF=2,34 ; IC95%: [2,21-2,47]) par rapport aux hommes (CMF=2,15 ; IC95%: [2,07-2,22]). Quel que soit le sexe, ce risque relatif diminuait avec l'âge ($p < 0,0001$).

Ces nouvelles données sur la maladie de Parkinson en France confirment le risque de mortalité plus élevé de ces malades par rapport à la population générale et montrent l'impact plus important de la maladie sur la mortalité des patients jeunes et des femmes.

In France, around 160,000 persons have Parkinson's disease (PD) and this number will increase during the next decades. PD patients are at increased risk of mortality, but few studies examined the mortality of PD patients in France.

Using the French national reimbursement databases of health insurance, a cohort of PD cases affiliated to the general health insurance fund was set up. Incident PD cases from 2009 to 2015 were identified through a validated approach based on antiparkinsonian drug claims. We estimated their probability of survival using Kaplan-Meier's method and their rate of death, and compared the latter to the mortality of the general population, by sex and age, using standardized mortality ratios and Comparative Morbidity Figures (CMF).

Overall, 131,418 incident PD cases were included in our cohort. Over an average follow-up of 3.5 years (standard deviation = 2), 31,670 PD cases died, corresponding to an annual rate of death of 8.4 per 100 persons-years (9.2% in men, 7.3% in women). The 5-year probability of survival was higher than 60%, and higher in women than men (68% vs 62%). All ages considered, compared to the general population, the risk of mortality of PD patients was twice higher; women had higher risk (CMF=2.34; CI95%: [2.21-2.47]) than men (CMF=2.15; CI95%: [2.07-2.22]). This relative risk decreased with age, in both sexes ($p < 0.0001$).

These new data on French PD patients confirm the higher risk of mortality of these patients compared with the general population, and demonstrate the greater impact of PD on the mortality of women and younger patients.

Mots-clés : Maladie de Parkinson, Mortalité, Survie, Cohorte de cas incidents

// **Keywords:** Parkinson's disease, Mortality, Survival, Cohort of incident cases

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) concerne environ 160 000 personnes en France. Ce nombre augmentera dans les prochaines décennies, pouvant atteindre 260 000 en 2030, en raison notamment de l'allongement de l'espérance de vie (voir l'article de F. Moisan et coll. dans ce numéro). Malgré l'amélioration de la prise en charge de la maladie, la mortalité des patients parkinsoniens reste plus élevée que celle de la population générale. D'après une méta-analyse, les patients parkinsoniens ont un risque de décéder environ 1,5 fois plus élevé que des personnes d'âge et sexe comparables mais indemnes de la maladie¹. Cette méta-analyse retrouvait néanmoins une hétérogénéité importante entre les études, qui peut en partie s'expliquer par des différences méthodologiques, notamment la taille des populations étudiées, la durée du suivi et l'échantillon de malades inclus (malades prévalents ou incidents).

À ce jour, la mortalité des patients parkinsoniens a été peu étudiée en France^{2,3}. Les bases médico-administratives représentent une source intéressante pour étudier les caractéristiques épidémiologiques de la MP⁴. En effet, leurs données couvrent près de 98% de la population française et permettent d'identifier les patients atteints de MP avec une bonne sensibilité et spécificité grâce à un algorithme qui repose sur les profils de remboursements des médicaments antiparkinsoniens⁵.

Une cohorte nationale de cas incidents de MP affiliés au régime général de l'Assurance maladie a été mise en place afin d'estimer leur risque de décès en fonction du sexe et de l'âge, et de le comparer à celui de la population générale française.

Méthodes

Sources de données

Le système national des données de santé (SNDS), mis à disposition par l'Assurance maladie, est une source de données à caractère médico-administratif couvrant environ 98% de la population française^{6,7}. Il contient les remboursements de soins de santé (consultations et actes médicaux, médicaments, examens biologiques) et recense les personnes indemnisées dans le cadre d'une affection de longue durée (ALD), accident du travail ou maladie

professionnelle. L'historique des remboursements de prestations est disponible pour les personnes affiliées au régime général depuis 2006, avec une intégration progressive des données des autres régimes (Mutualité sociale agricole et Régime social des indépendants depuis 2009, autres régimes spécifiques à partir de 2012). Le SNDS inclut également les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), qui renseignent sur tous les diagnostics médicaux posés lors des séjours hospitaliers en court et moyen séjour, que ces diagnostics soient ou non la cause principale des hospitalisations. Ces données étaient disponibles pour la période 2005 – fin décembre 2015.

Dans le SNDS, le statut vital est renseigné de façon exhaustive depuis 2009 pour le régime général (hors sections locales mutualistes) uniquement ; la montée en charge du statut vital pour les autres régimes d'affiliation n'est pas consolidée. L'objectif de ce travail étant d'étudier la mortalité des patients parkinsoniens, l'analyse a été restreinte aux individus affiliés au régime général, pour lesquels l'information du statut vital était disponible sur la période d'étude, soit environ 75% des bénéficiaires de l'Assurance maladie.

Constitution d'une cohorte de cas incidents de MP

Les patients traités pour une MP et âgés de plus de 20 ans ont été identifiés, sur la période 2006-2016, à l'aide d'un modèle prédictif basé sur les remboursements de médicaments antiparkinsoniens. Ce modèle prédictif estime, pour une année donnée, la probabilité qu'une personne a d'être traitée pour une MP à partir de son profil de remboursements de médicaments antiparkinsoniens. Cette méthode a fait l'objet d'une validation et présente de bonnes performances pour identifier les cas⁵.

Les cas incidents ont été définis comme toutes les personnes identifiées par notre modèle pour la première fois entre 2009 et 2015. La date d'incidence a été définie comme la date de premier remboursement de médicament antiparkinsonien au cours de l'année d'identification par le modèle.

Pour cette analyse, ont été exclus :

- les patients pour lesquels un antécédent de prise en charge (remboursement de médicament antiparkinsonien, ALD ou hospitalisation avec un motif de MP : codes CIM-10=G20 ou

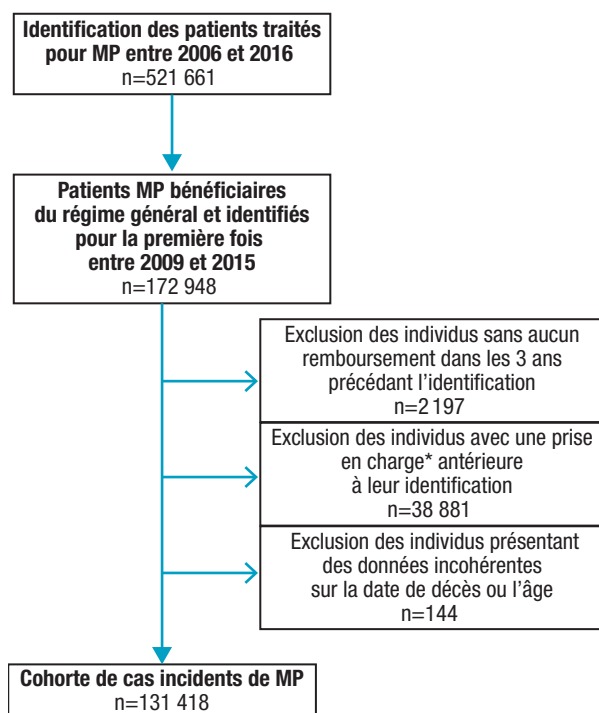
F023) a été repéré dans les trois ans précédant l'année d'identification par le modèle. Cela permet d'avoir la certitude d'étudier la mortalité de cas incidents de MP à partir du début de leur maladie ;

- les personnes n'ayant aucun remboursement (quelle que soit la nature de la prestation) dans les trois ans précédant leur identification. En effet, la raison de cette absence d'information pourrait être liée à une période de vie à l'étranger ou à une affiliation à un régime d'assurance maladie hors du périmètre du SNDS, et ces personnes pourraient déjà être malades sans pouvoir être repérées à partir des données du SNDS ;
- les sujets dont la date de décès était antérieure à la date d'incidence de la MP ou avec un âge aberrant (>120 ans).

La figure 1 décrit les étapes de la sélection des patients retenus dans la cohorte de cas incidents de MP.

Figure 1

Étapes de sélection de la cohorte de cas incidents de maladie de Parkinson (MP)



* Traitement antiparkinsonien, affection longue durée ou hospitalisation avec motif de maladie de Parkinson.

Suivi de la cohorte

Les cas incidents de MP inclus dans la cohorte à partir de la date d'incidence ont été suivis. Comme seuls le mois et l'année de décès étaient disponibles, le jour de décès a été attribué au 15 du mois de décès. La date de fin de suivi était la date de point pour les individus non décédés (31 décembre 2015), la date de décès ou la date de dernière prestation pour les sujets présentant une période de deux ans ou plus sans aucun remboursement au cours du suivi. Cette condition permet de tenir compte d'un éventuel

changement de situation personnelle qui expliquerait l'absence d'information sur le décès (changement de pays par exemple).

Analyses statistiques

Les estimations de survie des malades ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction de l'âge à la date d'incidence et du sexe.

Afin de comparer les taux de mortalité des patients parkinsoniens de la cohorte à ceux de la population générale, des ratios standardisés de mortalité (SMR) ont été calculés, avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95%), par sexe et classe d'âge à la date d'incidence. Les taux annuels (2009-2015) de mortalité de la population française produits par l'Insee par sexe, classe d'âge et année civile ont été utilisés comme référence. Un test de tendance linéaire des SMR en fonction de l'âge a été réalisé.

De plus, comme les distributions d'âge sont très différentes entre les hommes et les femmes, des *Comparative Morbidity Figure* (CMF) ont été calculés avec leurs intervalles de confiance afin d'estimer et de comparer les risques de décès des MP entre hommes et femmes tous âges confondus, par rapport à la population générale. Les personnes-années utilisées pour la standardisation directe des taux sont celles de la population française hommes et femmes confondus en 2015. Les taux de mortalité de référence sont ceux de la population française en 2015 par sexe et classe d'âge.

Résultats

Caractéristiques des cas incidents de MP

La cohorte incluait 131 418 cas incidents de MP, dont 51,5% d'hommes (tableau 1). Ces cas avaient en moyenne 74,0 ans au début du suivi ; 12,2 % avaient moins de 60 ans. Près de 25% bénéficiaient d'une ALD pour MP l'année où a été débuté leur traitement. Concernant les médicaments antiparkinsoniens, 80% des cas avaient des remboursements de levodopa, 21,6% de pramipexole ou ropinirole, 6,7% de piriédil, 10,7% de sélégiline ou rasagiline et 3,7% d'entacapone au cours de l'année où a été débuté le traitement.

Taux de mortalité des cas incidents de MP

La durée de suivi moyenne était de 3,5 ans (écart-type=2,0 ans). La durée maximale de suivi était de 7 ans ; 75% des sujets étaient suivis plus de 1,8 ans et 25% plus de 5,3 ans. Au cours du suivi, 31 670 sujets sont décédés (24,1%, tableau 2), dont 17 609 hommes (26,0%) et 14 061 femmes (22,1%). L'âge moyen au décès était 83,3 ans (79,7 et 84,7 ans chez les hommes et les femmes, respectivement). Le taux annuel de mortalité était de 8,4 décès pour 100 personnes-années (9,2% chez les hommes, 7,3% chez les femmes). Ce taux augmentait avec l'âge à la date d'incidence, passant de 0,7 pour 100 personnes-années chez les moins de 50 ans à plus de 17,0 pour 100 personnes-années après 80 ans

Tableau 1

Caractéristiques des cas incidents de maladie de Parkinson au début du suivi (N=131 418)

Caractéristiques	Moyenne (écart-type) ou n (%)
Âge à la date d'incidence, moyenne (écart-type)	74,0 (12,4)
Classes d'âge à la date d'incidence, n (%)	
20-49 ans	6 458 (4,9)
50-59 ans	9 585 (7,3)
60-69 ans	22 131 (16,8)
70-79 ans	43 564 (33,1)
80-89 ans	43 253 (32,9)
>89 ans	6 427 (4,9)
Sexe, n (%)	
Hommes	67 718 (51,5)
Femmes	63 700 (48,5)
ALD (année d'incidence), n (%)	32 285 (24,6)
Types de médicaments remboursés, n (%)*	
Levodopa	105 102 (80,0)
Agonistes dopaminergiques :	
Pramipexole, ropinirole	28 393 (21,6)
Bromocriptine	394 (0,3)
Piribédil	8 786 (6,7)
Anticholinergiques	1 985 (1,5)
Sélégiline, rasagiline	14 116 (10,7)
Inhibiteurs de la COM-T (Entacapone)	4 804 (3,7)
Amantadine	1 255 (1,0)

* La somme est supérieure à 100% car plusieurs médicaments peuvent être prescrits en même temps.

ALD : Affection de longue durée.

chez les hommes, et de 0,4 pour 100 personnes-années à plus de 12,0 pour 100 personnes-années chez les femmes.

Survie des cas incidents de MP

Les figures 2 et 3 présentent les probabilités de survie au cours du temps par sexe, tous âges confondus et par classe d'âge à la date d'incidence. La probabilité de survie des femmes était supérieure à celle des hommes tout au long du suivi et pour toutes les classes d'âge. La médiane de survie était de 6,9 ans pour les hommes et n'était pas encore atteinte pour les femmes à la fin de notre suivi. La probabilité de survie à 5 ans était de 62% chez les hommes et de 68% chez les femmes (tableau 2). Elle variait de 97% chez les hommes âgés de moins de 50 ans à 15% chez ceux de plus de 90 ans ; ces pourcentages étaient respectivement de 98% et 23% chez les femmes.

Comparaison des taux de mortalité observés à ceux de la population générale

Tous âges confondus, les cas de MP ont un risque plus de 2 fois plus élevé de décéder que la population générale, et ce risque est plus grand chez les femmes (CMF=2,34 ; IC95%: [2,21-2,47]) que chez les hommes (CMF=2,15 [2,07-2,22]).

Le tableau 2 présente l'évolution des SMR en fonction de l'âge chez les hommes et les femmes. Plus de 90%

des décès ont lieu après 70 ans. Par rapport à la population générale, le risque de mortalité des patients parkinsoniens diminuait avec l'âge, pour les deux sexes ($p < 0,0001$). Les SMR des femmes sont supérieurs à ceux des hommes avant 80 ans et égaux après.

Discussion

Les données médico-administratives ont permis de constituer une cohorte de grande taille de cas incidents de patients atteints de MP, avec un suivi maximum de 7 ans, d'estimer leur probabilité de survie et de comparer leur risque de mortalité par rapport à la population générale sur cette période. La probabilité de survie de ces malades à 5 ans, supérieure à 60%, dépend de leur sexe ; la survie des femmes est plus élevée que celle des hommes, comme c'est aussi le cas en population générale. Les hommes atteignent la médiane de survie après 7 ans de suivi, alors que près de 60% des femmes sont encore en vie après ce délai. Si la survie des patients parkinsoniens reste élevée, le risque relatif de mortalité des malades par rapport à la population générale du même âge est deux fois plus important.

À notre connaissance, une seule autre étude a été conduite en France sur la mortalité de cas incidents de MP³. Il s'agit d'une étude sur la mortalité à 15 ans de 60 cas de MP idiopathique, initialement inclus dans un essai thérapeutique entre 1982 et 1989. Dans cette étude, le risque relatif de mortalité des cas par rapport à la population générale n'était pas significativement augmenté. L'inclusion de patients en moyenne très jeunes (environ 60 ans), très sélectionnés et bien suivis au cours du temps pourrait expliquer ce résultat.

Les résultats de notre étude sont en faveur d'une mortalité plus élevée des cas de MP que celle observée dans d'autres études, malgré une durée de suivi relativement courte. D'une part, la survie des patients parkinsoniens dans notre étude est plus faible que dans d'autres études où la médiane de survie se situe le plus souvent autour 10 ans de suivi⁸⁻¹³, alors qu'elle est atteinte au bout de 7 ans chez les hommes de notre cohorte. Il est possible que l'âge plus élevé des patients inclus dans notre cohorte, lié au vieillissement de la population par rapport aux études plus anciennes, contribue à expliquer ces taux de survie plus faibles¹. D'autre part, nous retrouvons un risque relatif de mortalité par rapport à la population générale multiplié par deux chez les cas de MP, alors qu'une récente méta-analyse de neuf études chez des cas incidents estimait un risque relatif de mortalité de 1,5¹. Trois études incluant des cas incidents de MP ont cependant estimé un risque supérieur ou égal à 2,0^{8,14,15}. Certaines caractéristiques de notre population d'étude pourraient expliquer le risque de décès plus élevé. Tout d'abord, ont été exclus les cas de MP ayant un antécédent de prise en charge pour cette maladie, notamment des cas pour lesquels le traitement avait été débuté au plus trois ans avant qu'ils ne soient prédits par le modèle comme étant

Tableau 2

Survie à 5 ans, taux de mortalité et ratio de mortalité des patients parkinsoniens en fonction de l'âge à la date d'incidence et du sexe

Âge à la date d'incidence	Décès (n)	PA (n)	Probabilité de survie à 5 ans ^a	Taux mortalité (pour 100 PA) ^b	SMR ^c	IC95%
Hommes						
20-49 ans	76	11 323	0,97	0,7	2,77	[2,18-3,47]
50-59 ans	291	17 040	0,91	1,7	2,15	[1,91-2,41]
60-69 ans	1 433	38 836	0,83	3,7	2,27	[2,16-2,39]
70-79 ans	5 619	70 329	0,65	8,0	2,17	[2,12-2,23]
80-89 ans	8 781	50 769	0,39	17,3	1,98	[1,93-2,02]
>89 ans	1 409	3 995	0,15	35,3	1,67	[1,58-1,76]
<i>p-valeur de tendance linéaire</i>						<0,0001
Femmes						
20-49 ans	47	11 272	0,98	0,4	3,33	[2,44-4,42]
50-59 ans	158	15 787	0,94	1,0	2,81	[2,39-3,28]
60-69 ans	748	31 730	0,88	2,4	3,10	[2,88-3,33]
70-79 ans	3 404	64 472	0,76	5,3	2,43	[2,35-2,51]
80-89 ans	7 547	60 728	0,51	12,4	1,97	[1,92-2,01]
>89 ans	2 157	8 093	0,23	26,7	1,53	[1,47-1,60]
<i>p-valeur de tendance linéaire</i>						<0,0001

SMR : Standardized Mortality Ratio ; PA : personnes-années ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Aide à la lecture : ^a 97% des hommes parkinsoniens âgés de 20 à 49 ans au début de la maladie sont vivants cinq ans après. ^b Parmi 100 patients masculins âgés de 20 à 49 ans, 0,7 décèdent chaque année. ^c Entre 20 et 49 ans, les femmes parkinsoniennes ont un risque de décéder 3,33 fois plus élevé que les femmes de la population générale du même âge.

parkinsoniens. Il est possible que ces cas nécessitent des doses plus faibles de médicaments et donc présentent une maladie moins sévère ; leur exclusion pourrait donc conduire à surestimer la mortalité. Notre objectif est de poursuivre ces analyses en constituant une cohorte de sujets « référents » indemnes de MP, qui servira de groupe de comparaison et permettra de conserver ces cas dans l'analyse, où nous pourrions tenir compte de la durée d'évolution de la maladie pour ces cas. De plus, notre algorithme ne sélectionne pas uniquement des cas de MP idiopathiques, puisque sa spécificité est imparfaite, ce qui nous a sans doute amené à inclure des patients avec des syndromes parkinsoniens atypiques (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive), qui représentaient la principale cause de faux positifs dans l'étude de validation⁵. Bien que ces pathologies soient plus rares, elles sont caractérisées par un risque de mortalité plus élevé que la MP et leur inclusion conduit à une surestimation de la mortalité. Nous allons à l'avenir explorer la possibilité d'utiliser les codes diagnostiques associés aux ALD et/ou aux hospitalisations pour essayer d'identifier ces patients afin de les exclure.

Une diminution du risque de mortalité avec l'augmentation de l'âge à la date d'incidence a également été observée. Ce résultat, retrouvé dans d'autres études^{10,14,15}, s'explique par un impact de la MP plus important sur l'espérance de vie des malades jeunes par rapport aux malades plus âgés. En effet, le groupe de comparaison pour les patients plus âgés est

constitué d'individus plus fragiles, présentant plus souvent des comorbidités (diabète, hypertension, maladies cardio-neuro-vasculaires, cancers...) et donc avec un risque de mortalité plus élevé que le groupe de comparaison chez les plus jeunes.

De même, nous avons observé un impact plus important de la maladie sur le risque de mortalité des femmes par rapport aux hommes. Bien que la plupart des études de plus petite taille que la nôtre n'aient pas trouvé de différence significative entre les deux sexes, ce résultat a déjà été rapporté dans le passé¹⁰. Il pourrait être lié au fait que la différence d'espérance de vie observée en population générale entre les femmes et les hommes est moins prononcée chez les patients atteints de MP, chez qui la maladie semble avoir un poids plus important que le sexe sur la survie. La différence de risque de mortalité selon le sexe disparaît après 80 ans ; ce type de résultat est généralement attribué à une sélection par la survie liée à une fragilité individuelle¹⁶.

Notre étude présente des limites, dont certaines ont déjà été évoquées plus haut. D'une part, les taux de mortalité des patients parkinsoniens ont été comparés à ceux de la population générale et non à ceux d'un groupe de référence indemne de la maladie. L'incidence relativement faible de la MP autorise cependant à utiliser cette méthode, dans la mesure où le poids des décès liés à cette maladie dans la mortalité de la population générale est négligeable. Cette limite est plus importante pour les catégories d'âge les plus élevées. Par ailleurs, nous avons

Figure 2

Courbes de survie de Kaplan-Meier des cas incidents de maladie de Parkinson, par sexe

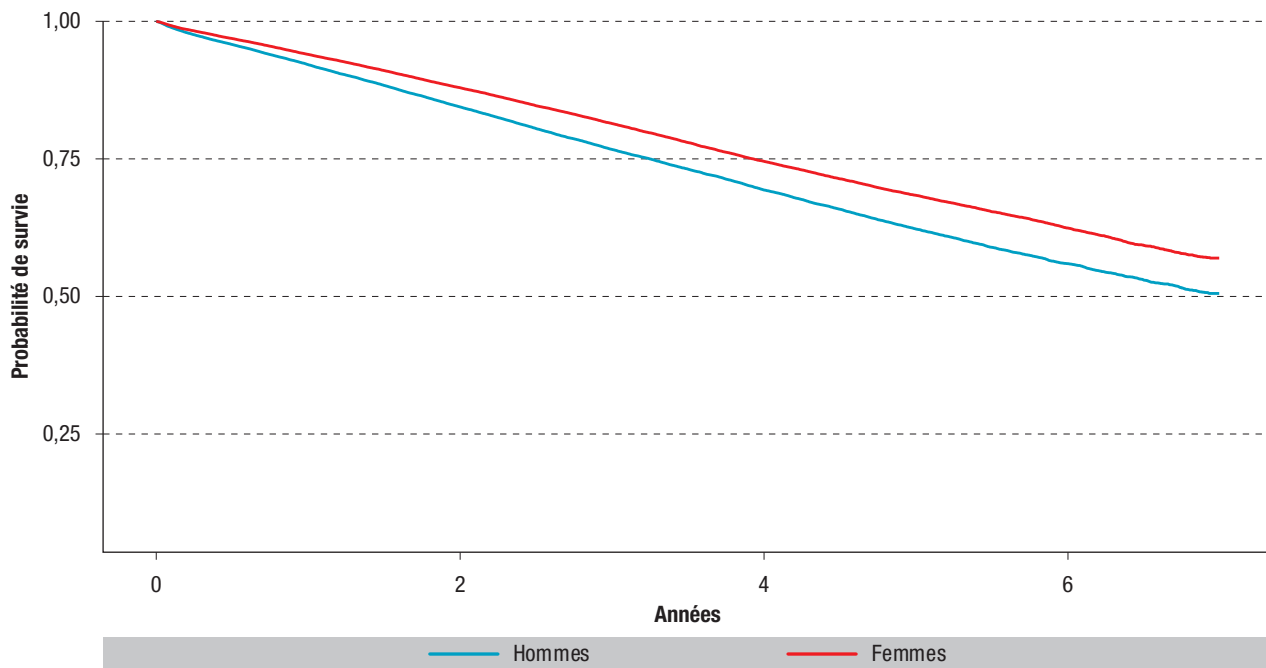
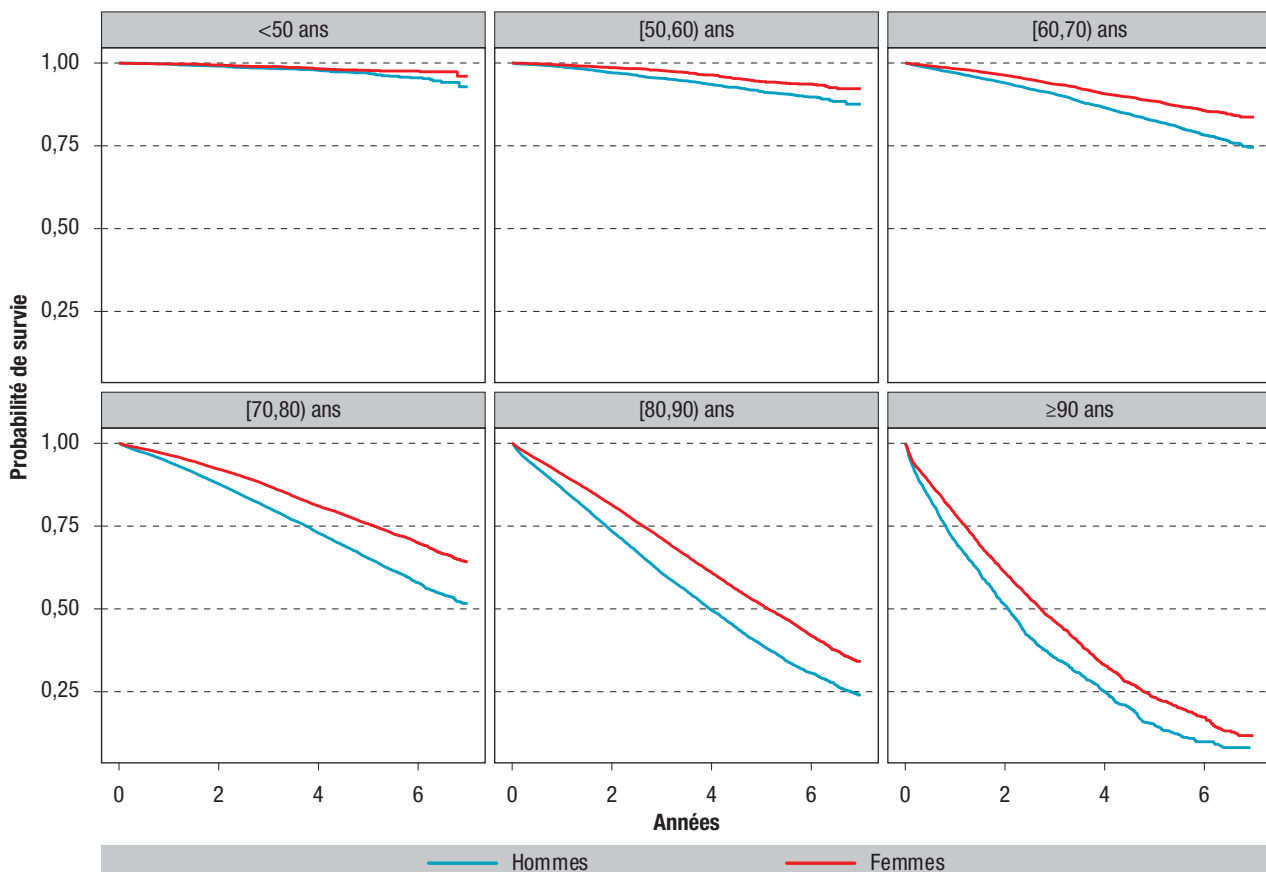


Figure 3

Courbes de survie de Kaplan-Meier des cas incidents de maladie de Parkinson, par sexe et classes d'âge



comparé les taux de mortalité de patients parkinsoniens affiliés au régime général de l'Assurance maladie à des taux de référence qui concernent l'ensemble de la population française. L'utilisation comme groupe de comparaison d'une cohorte de

sujets « référents » indemnes de MP, appariés sur des caractéristiques comme l'âge, le sexe et le régime d'assurance maladie, permettra de tenir compte de ces deux limites. Par ailleurs, l'information disponible dans les bases médico-administratives ne permet pas

de prendre en compte un certain nombre de comorbidités et de comportements de santé pouvant avoir une influence sur le risque de décès. Enfin, la durée de suivi est courte, ce qui a probablement un effet sur les résultats que nous observons. Cependant, il a été montré que l'augmentation de la durée de suivi dans les études de cohortes portant sur la mortalité des patients parkinsoniens était liée à une augmentation du risque relatif de mortalité pour ces malades¹. La courte durée de suivi dans notre étude ne semble donc pas expliquer les risques élevés que nous observons. Toutes ces analyses seront répétées lorsqu'un suivi plus long sera disponible. Enfin, notre algorithme sélectionne des traitements incidents de MP et non, à proprement parler, des cas incidents. Les données issues de l'échantillon de malades utilisé pour développer notre algorithme permettent de montrer que le délai entre la date de diagnostic de MP et le début du traitement est d'environ un an¹⁷. Ce délai n'est pas suffisant pour avoir un effet sur les estimations de survie et de mortalité présentées dans cet article.

La principale force de cette étude concerne le nombre élevé de cas de MP inclus dans notre cohorte. Ainsi, pour la première fois en France, il a été possible de décrire, à partir de données récentes, les indicateurs de survie et de mortalité liés à la MP par sexe et classe d'âge.

En conclusion, ces nouvelles données en France confirment le risque de mortalité plus élevé de ces malades par rapport à la population générale du même âge, et montrent l'impact plus important de la maladie sur la mortalité des patients jeunes et des femmes. La poursuite de ces travaux va permettre de préciser ces résultats tout en palliant un certain nombre de difficultés rencontrées à cette étape, et de compléter ces analyses par l'étude des causes de mortalité. L'actualisation de ces indicateurs, lorsque des données sur une période de suivi plus longue seront disponibles, est également prévue. ■

Références

- [1] Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1615-22.
- [2] Guillard A, Chastang C, Fenelon G. Étude à long terme de 416 cas de maladie de Parkinson. Facteurs de pronostic et implications thérapeutiques. *Rev Neurol (Paris).* 1986;142(3):207-14.
- [3] Montastruc JL, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Senard JM, Rascol O, Brefel-Courbon C. Long-term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(3):511-4.
- [4] Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon-Bentata L, Leray E, Haesebaert J, *et al.* Identification des maladies neurodégénératives dans les bases de données médico-administratives en France : revue systématique de la littérature. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2017;65 Suppl 4:S183-S97.
- [5] Moisan F, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, *et al.* Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):354-63.
- [6] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015;36(6):411-7.
- [7] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Menager C, Rachas A, de Roquefeuil L, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the Système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2017;65 Suppl 4:S149-S67.
- [8] Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: A prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology.* 2008;70(16 Pt 2):1423-30.
- [9] Duarte J, Garcia Olmos LM, Mendoza A, Claveria LE. The natural history of Parkinson's disease in the province of Segovia: Mortality in a longitudinal study (20-year follow-up). *Acta Neurol Scand.* 2013;127(5):295-300.
- [10] Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, *et al.* Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol.* 2003;60(1):91-6.
- [11] Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-44.
- [12] Peretz C, Chillag-Talmor O, Linn S, Gurevich T, El-Ad B, Silverman B, *et al.* Parkinson's disease patients first treated at age 75 years or older: A comparative study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(1):69-74.
- [13] Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, *et al.* The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(11):1258-64.
- [14] Ben-Shlomo Y, Marmot MG. Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: Possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(3):293-9.
- [15] Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Oberaigner W, Seppi K, *et al.* Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study. *Mov Disord.* 2015;30(2):266-9.
- [16] Aalen OO. Effects of frailty in survival analysis. *Stat Methods Med Res.* 1994;3(3):227-43.
- [17] Fayard C, Bonaventure A, Benatru I, Roze E, Dumurgier J, Moisan F, *et al.* Impact of recommendations on the initial therapy of Parkinson's disease: A population-based study in France. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(7):543-6.

Citer cet article

Carcaillon-Bentata L, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Moisan F, Ha C, Elbaz A. Mortalité d'une cohorte de cas incidents de maladie de Parkinson identifiés dans les bases médico-administratives. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(8-9):150-6. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_3.html

INCIDENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON CHEZ LES AGRICULTEURS ET EN POPULATION GÉNÉRALE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES AGRICOLES DES CANTONS FRANÇAIS

// INCIDENCE OF PARKINSON'S DISEASE IN FARMERS AND IN THE GENERAL POPULATION ACCORDING TO AGRICULTURAL CHARACTERISTICS OF FRENCH CANTONS

Sofiane Kab^{1,2}, Frédéric Moisan¹, Johan Spinosi^{1,3}, Laura Chaperon^{1,3}, Alexis Elbaz^{1,2} (alexis.elbaz@inserm.fr)

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France

³ Univ Lyon, Univ Lyon 1, IFSTTAR, UMRESTTE, UMR_T9405, Lyon, France

Soumis le 31.10.2017 // Date of submission: 10.31.2017

Résumé // Abstract

Objectifs – Le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides dans la maladie de Parkinson (MP) est documenté, mais aucune étude n'a évalué l'excès de risque de MP parmi la population agricole française. De plus, peu d'études ont porté sur le rôle de l'exposition non-professionnelle en population générale.

Méthodes – Les cas incidents de MP en France métropolitaine (2010-2012) ont été identifiés à partir des bases de données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (Sniiram). L'incidence de la MP (2011-2012) parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole (MSA) a été comparée à celle des affiliés aux autres régimes d'assurance maladie. La relation entre les caractéristiques agricoles, définies à partir du recensement agricole de 1988, et l'incidence de la MP dans les cantons français métropolitains a été étudiée. Les risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ont été estimés par régression de Poisson.

Résultats – L'incidence de la MP était plus élevée parmi les affiliés à la MSA (RR=1,09, IC95%: [1,05-1,13]), notamment les exploitants agricoles (RR=1,13 [1,08-1,17]), par rapport aux autres régimes d'assurance maladie. L'incidence de la MP augmentait avec la proportion de terres consacrées à l'agriculture des cantons français ($p < 0,001$). Parmi 18 types d'activités agricoles, l'association la plus forte était observée pour les cantons les plus fortement viticoles (RR=1,10 [1,05-1,16]). Cette association était confirmée parmi les affiliés au régime général de l'Assurance maladie.

Conclusion – Cette étude, reposant sur l'ensemble de la population française métropolitaine, confirme que l'incidence de la MP est plus élevée parmi les exploitants agricoles affiliés à la MSA que dans le reste de la population. L'incidence de la MP en population générale augmente avec la proportion de la surface des cantons consacrée à l'agriculture, notamment à la viticulture. Ces résultats suggèrent que l'exposition environnementale aux pesticides pourrait être associée à la MP et que le nombre de cas de MP attribuable aux pesticides pourrait être plus élevé que si seule l'exposition professionnelle était impliquée.

Objectives – The role of occupational exposure to pesticides in Parkinson's disease (PD) is well documented, but no study has ever assessed the excess risk of PD among the French agricultural population. In addition, few studies have focused on the role of non-occupational exposure in the general population.

Methods – Incident PD cases in metropolitan France (2010-2012) were identified from the databases of French health insurance system (SNIIRAM). PD incidence (2011-2012) among members of the Mutualité sociale agricole (MSA) and those of other health insurance schemes was compared. The relationship between agricultural activities based on the 1988 agricultural census and PD incidence in French cantons was studied. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated by Poisson regression.

Results – PD incidence was higher among MSA members (RR=1.09, 95%CI [1.05-1.13]), in particular farmers (RR=1.13 [1.08-1.17]), compared to members of other health insurance plans. PD incidence increased with the proportion of land devoted to agriculture in French cantons ($p < 0.001$). Among 18 types of agricultural activities, the strongest association was observed for cantons with the highest proportion of vineyards (RR=1.10 [1.05-1.16]). This association was confirmed among members of the general health insurance scheme.

Conclusion – This study, based on the entire French metropolitan population, confirms that PD incidence is higher among farmers affiliated with the MSA compared to the rest of the population. PD incidence in the general population increases with the proportion of the area of the cantons devoted to agriculture, especially vineyards. These results suggest that environmental exposure to pesticides may be associated with PD and that the number of PD cases attributable to pesticides may be higher than if only occupational exposure was involved.

Mots-clés : Maladie de Parkinson, Incidence, Agriculture

// **Keywords**: Parkinson's disease, Incidence, Agriculture

Introduction

La France fait partie des pays qui utilisent le plus de produits phytopharmaceutiques au monde¹, et environ 90% sont dédiés à l'usage agricole² ; dans la suite de cet article, le terme de pesticides est utilisé en référence aux produits phytopharmaceutiques, incluant les fongicides, insecticides et herbicides. En 2001, la France était le premier consommateur européen de pesticides en termes de tonnage et occupait le 4^e rang lorsque la consommation était rapportée au nombre d'hectares cultivés (hors prairies permanentes), derrière le Portugal, les Pays-Bas et la Belgique³.

Plusieurs études ont montré une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson (MP) parmi les agriculteurs, lesquels représentent la population la plus exposée à ces produits⁴. Des résultats similaires ont été observés en France^{5,6} où, sous certaines conditions, la MP est reconnue comme maladie professionnelle pour la population agricole. Toutefois, la MP est d'origine multifactorielle, d'autres facteurs de risque ou protecteurs pouvant intervenir ; or, aucune étude n'a comparé l'incidence de MP chez les agriculteurs et parmi la population générale pour l'ensemble de la France métropolitaine.

Cette association soulève la question du rôle de l'exposition non-professionnelle aux pesticides (par exemple liée à une exposition environnementale ou à des usages domestiques de pesticides) en population générale. Très peu d'études sont disponibles dans ce domaine^{7,8}. Si cette dernière jouait un rôle, le nombre de cas de MP attribuable à l'exposition aux pesticides serait plus élevé que si seule l'exposition professionnelle était impliquée.

Cet article se fixe deux objectifs. Le premier est de quantifier l'excès de risque de MP chez les agriculteurs français. Le deuxième est d'étudier, à travers une approche écologique, la relation entre les différentes activités agricoles et l'incidence de la MP dans les cantons français. Il s'agit de déterminer si les personnes vivant dans des zones présentant des activités agricoles fortement utilisatrices de pesticides ont un risque plus élevé de MP, même lorsqu'elles n'exercent pas le métier d'agriculteur.

Méthodes

Identification des cas incidents de MP (2010-2012)

Afin d'identifier les patients parkinsoniens, les données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (Sniiram) ont été utilisées, plus précisément le Datamart de consommation interrégimes (DCIR), qui comprend de façon individuelle et anonyme l'ensemble des remboursements de soins externes (délivrances de médicaments, consultations, examens, etc.) de près de 97% de la population française⁹. L'identification des cas de MP incidents entre 2010-2012 repose sur une méthodologie déjà décrite en détail^{10,11}.

Définition de la population agricole et du métier d'agriculteur

L'affiliation au régime d'assurance maladie de la Mutualité sociale agricole (MSA) définit la population agricole. La MSA garantit les prestations d'assurance maladie (y compris après la retraite) pour le monde agricole. En 2012, la MSA comptait environ 3,4 millions d'affiliés (5% de la population française). Parmi les affiliés à la MSA, on distingue 48% d'exploitants et 52% de salariés. Ce dernier groupe est hétérogène et comprend – sans que l'on puisse les distinguer dans les données – les salariés agricoles (environ 35% des salariés) et les salariés de coopératives agricoles et/ou d'administrations.

Parmi l'ensemble des cas incidents (2010-2012), il a été possible d'identifier les affiliés à la MSA et de distinguer, parmi eux, les exploitants agricoles des salariés entre 2011-2012.

Population à risque

Afin de calculer les personnes-années entre 2010 et 2012 pour l'ensemble de la population française (au niveau national et par canton), les estimations mises à disposition par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ont été utilisées.

L'Insee ne réalise pas d'estimations de la population en fonction du régime d'assurance maladie. Afin d'estimer la population à risque, c'est-à-dire celle couverte en maladie par la MSA ou les autres régimes d'assurance maladie, l'ensemble des personnes avec au moins un remboursement de soins (médicament, consultation médicale, soin infirmier, kinésithérapie, test sanguin...) entre 2010 et 2013 ont été identifiées. À partir de l'année de naissance, du sexe, de la commune de résidence et du régime d'assurance maladie de chaque personne, le nombre de personnes-années (au niveau national et cantonal) a été calculé par classe d'âge (quinquennale) et par sexe, pour l'ensemble de la population française ainsi que pour les affiliés à la MSA et aux autres régimes d'assurance maladie. Cette approche permet d'estimer correctement le nombre d'affiliés âgés de plus de 55 ans¹².

Analyses statistiques

Relation entre l'affiliation au régime agricole (MSA) et l'incidence de la MP en France métropolitaine, 2011-2012

Pour comparer l'incidence de la MP parmi les affiliés à la MSA et les affiliés à un autre régime, les taux standardisés en fonction de l'âge (/5 ans) et du sexe ont été calculés en utilisant la standardisation directe (population de référence, France 2012). Une régression de Poisson ajustée sur l'âge (/5 ans), le sexe, l'interaction entre ces deux variables et la surdispersion a été réalisée pour estimer les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les exploitants agricoles étant traditionnellement davantage impliqués dans l'épandage de pesticides que les salariés¹³ et ces derniers constituant

un groupe hétérogène, les exploitants ont été distingués des salariés parmi les affiliés à la MSA.

Le rôle des facteurs environnementaux de la MP pouvant changer en fonction de l'âge¹⁴ et le type de tâches exposantes étant différent entre les hommes et les femmes^{5,15,16}, les interactions entre l'appartenance au régime agricole et l'âge ou le sexe ont été testées et des analyses stratifiées ont été réalisées lorsque les interactions étaient significatives ($p \leq 0,05$).

Une analyse de sensibilité a été effectuée en réalisant un ajustement externe probabiliste par simulation de Monte-Carlo afin d'examiner l'influence du tabagisme¹⁷. L'odds ratio (OR) de MP retenu pour les personnes ayant fumé par rapport à celles n'ayant jamais fumé est de 0,64 (IC95%: [0,60-0,69])¹⁸. En France, en 2013, la fréquence des personnes ayant fumé (fumeurs actuels et ex-fumeurs) était comprise entre 40 et 50 % et les agriculteurs exploitants ont fumé 2,4 fois moins (OR=0,41 [0,34-0,51]) que le reste de la population (hommes, OR=0,46 [0,37-0,59] ; femmes, OR=0,14 [0,08-0,23])¹⁹. Il a été considéré que 35% des salariés étaient des ouvriers agricoles avec la même prévalence de tabagisme que les exploitants et que les 65% de salariés restants avaient la même prévalence de tabagisme que la population générale.

Relation entre les activités agricoles et l'incidence de la MP en population générale dans les cantons de France métropolitaine, 2010-2012

Afin d'étudier la relation entre les activités agricoles et l'incidence de la MP, les ratios standardisés d'incidence (SIRs) (référence, incidence de la MP en France, 2010-2012 ; standardisation sur l'âge et sexe) ont été calculés par standardisation indirecte pour chaque canton métropolitain (N=3 689). Les cas parkinsoniens ont été localisés à partir de leur commune de résidence renseignée au moment du dernier remboursement de médicament antiparkinsonien de l'année d'incidence. Les cantons représentent de petites unités administratives (superficie médiane=146,8 km², intervalle interquartile [IQR]=142,3 ; population médiane en 2010=10 273 habitants, IQR=14 562).

Ces analyses ont été réalisées pour l'ensemble de la population française, puis restreintes aux affiliés du régime général de l'Assurance maladie (environ 59 millions de personnes, 89% de la population) afin d'exclure les affiliés à la MSA.

On ne dispose pas de données géographiques détaillées sur l'utilisation de pesticides ; cependant, celle-ci dépend considérablement du type de culture et d'élevage en termes de types de produits, fréquence ou mode de pulvérisation. Les activités agricoles ont donc été utilisées comme proxy de l'utilisation de pesticides. Les données sur les activités agricoles des cantons proviennent du recensement agricole. Ces données sont produites par le ministère de l'Agriculture environ tous les dix ans dans le but de décrire l'agriculture française ; l'utilisation des pesticides n'est pas renseignée. Comme la MP a une longue période de latence²⁰, le recensement agricole de 1988 a été utilisé pour l'analyse²¹.

Pour chaque canton, la superficie agricole utile (SAU) a été divisée par la superficie du canton afin de définir un indicateur de l'importance de l'agriculture (proportion de SAU). La proportion de terres agricoles consacrées à 13 cultures (superficie de la culture/SAU) a été calculée. Pour l'élevage (5 types), le nombre d'animaux par km² de terres agricoles a été calculé.

Un modèle de Poisson avec un intercept aléatoire au niveau du canton et prenant en compte la surdispersion a été utilisé afin de modéliser les SIRs en fonction des variables d'exposition et de calculer les risques relatifs (RR) ainsi que leurs IC95%. Tous les modèles sont ajustés sur le tabagisme (taux standardisés de tabagisme selon l'âge et le sexe dans chaque canton, estimés à partir du Baromètre santé 2005²²), un indice cantonal de désavantage social (1999) comme proxy du statut socioéconomique²³, la densité départementale de neurologues pour prendre en compte d'éventuelles disparités d'accès aux soins²⁴ et la proportion de SAU.

Afin d'examiner la relation entre les densités des cultures ou des élevages et l'incidence de la MP, deux approches complémentaires ont été utilisées :

- un modèle multivarié incluant l'ensemble des caractéristiques agricoles a été construit. Les variables caractérisant les 18 types d'agriculture ou d'élevage ont été catégorisées en 4 niveaux. Pour étudier les tendances linéaires, des variables ordinales ont été définies à partir des médianes de chacune des 4 catégories des variables précédentes. Pour prendre en compte les comparaisons multiples, une méthode de correction (FDR, « *false discovery rate* ») a été appliquée afin de calculer les valeurs des p-values ajustées (valeurs q)^{25,26} ;
- les cantons étant caractérisés par une combinaison d'activités agricoles, une seconde approche a été de définir des groupes de cantons avec des activités agricoles similaires. Pour cela, l'algorithme des nuées dynamiques (*k-means*) a été utilisé afin de définir 6 clusters de cantons²⁷. Un modèle avec une variable catégorielle correspondant aux groupes de cantons avec des caractéristiques agricoles similaires a été construit ; le cluster de plus grande taille (cluster 4) a été utilisé comme référence. Les principales cultures des clusters sont :
 - Cluster 1 : bovins, porcins, volailles, céréales, fourrages
 - Cluster 2 : céréales, cultures industrielles, oléagineux
 - Cluster 3 : vignes, légumes frais en plein air
 - Cluster 4 : bovins, ovins, céréales, fourrages
 - Cluster 5 : fleurs et plantes ornementales, légumes frais en plein air, cultures permanentes
 - Cluster 6 : caprins, ovins

Pour les cultures présentant une association positive significative avec l'incidence de la MP, une hétérogénéité géographique en fonction de quatre régions (Nord-Est [NE], Sud-Est [SE], Nord-Ouest [NO], Sud-Ouest [SO]) a été recherchée.

Comme analyse de sensibilité, afin d'étudier l'influence de la migration, les cas dont le département de résidence, d'après les données d'hospitalisation, avait changé dans les cinq années précédant l'année d'incidence ont été exclus des analyses. Des analyses stratifiées par âge et sexe et à partir du recensement agricole de 2000 ont également été réalisées ; leurs résultats sont présentés en détail dans un article déjà publié²⁸.

Résultats

Métier d'agriculteur et incidence de la MP

En 2011-2012, 45 409 cas incidents de MP (52% hommes, 48% femmes) âgés de 55 ans et plus (âge médian 77,5 ans [EIQ=10]) ont été identifiés, dont 5 005 étaient affiliés à la MSA (11%) ; parmi ces derniers, 74% étaient des exploitants agricoles.

L'incidence de la MP était plus élevée chez les affiliés à la MSA que chez les affiliés aux autres régimes ($RR_{MSA-total \text{ vs } Non-MSA}=1,09, p<0,001$, tableau 1). Elle était plus élevée chez les exploitants agricoles par rapport aux personnes non affiliées à la MSA ($RR_{MSA-exploitants \text{ vs } non-MSA}=1,13, p<0,001$) et aux salariés agricoles ($RR_{MSA-exploitants \text{ vs } MSA-salariés}=1,10, p=0,011$). Il n'y avait pas de différence entre les salariés agricoles et les personnes non affiliées à la MSA ($RR_{MSA-salariés \text{ vs } Non-MSA}=1,03, p=0,41$).

La figure 1 présente les résultats des analyses stratifiées par âge. Il existait une interaction significative entre l'âge et l'appartenance au régime agricole ($p<0,001$). Les interactions entre le statut agricole et le sexe ($p>0,45$) et l'âge et le sexe ($p>0,60$) n'étaient pas statistiquement significatives. L'incidence de la MP était similaire parmi les affiliés à la MSA et parmi les affiliés des autres régimes chez les plus jeunes et les plus âgés. Elle était en revanche plus élevée parmi les affiliés à la MSA âgés de 65 à 84 ans ($RRs 1,10-1,23$) ; après ajustement sur le tabac, l'association diminuait mais restait statistiquement significative entre 70 et 84 ans ($RRs 1,06-1,17$). Chez les exploitants agricoles, cette tendance était

Tableau 1

Incidence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole (MSA) ou aux autres régimes d'assurance maladie (non-MSA), France, 2010-2012

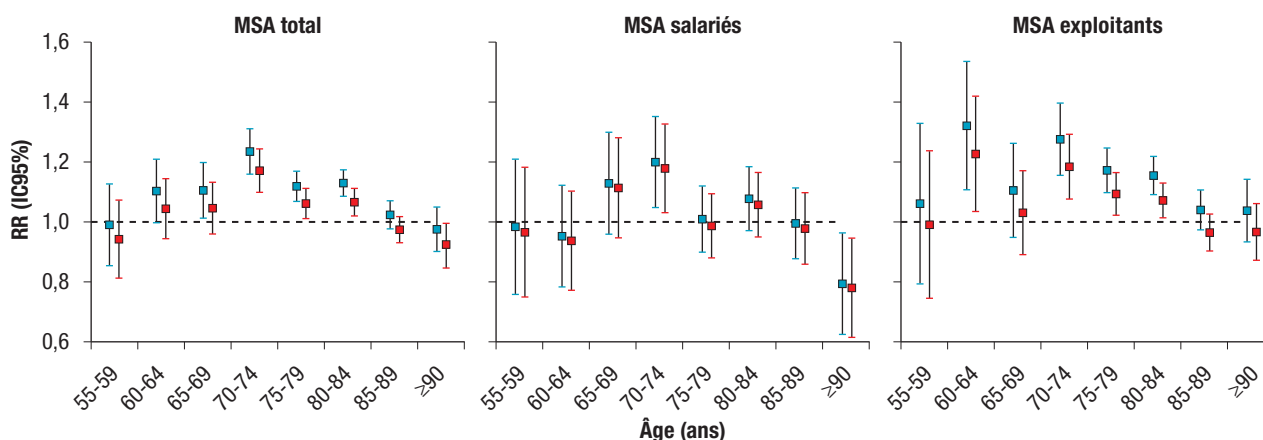
	N Parkinson	Incidence ^a	RR [IC95%] ^b	p ^b	RR [IC95%] ^b	p ^b
Non-MSA	40 404	1,111	1,00 (réf.)	–		
MSA-total	5 005	1,227	1,09 [1,05-1,13]	<0,001		
MSA-salariés	1 306	1,142	1,03 [0,96-1,09]	0,410	1,00 (réf.)	–
MSA-exploitants	3 699	1,282	1,13 [1,08-1,17]	<0,001	1,10 [1,02-1,18]	0,011

^a Taux d'incidence standardisée (par 1 000 personnes-années) en fonction de l'âge (5 ans) et du sexe calculés par standardisation directe (référence, population française de 2012). Les incidences brutes (pour 1 000 personnes-années) correspondantes sont : non-MSA, 1,104 ; MSA-total, 1,655 ; MSA-salariés, 1,220 ; MSA-exploitants, 1,910.

^b Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance à 95% calculés en utilisant la régression de Poisson ajustée sur l'âge, le sexe et la surdispersion.

Figure 1

Risques relatifs de maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole (MSA) par rapport aux affiliés des autres régimes d'assurance maladie en fonction de l'âge, France, 2011-2012



Les risques relatifs (RR) en fonction de l'âge et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95 %) ont été calculés en utilisant la régression de Poisson incluant les covariables suivantes et leurs interactions : sexe, âge, âge × sexe, statut MSA, statut MSA × âge (carrés bleus).

Les estimations des RR obtenus après ajustement externe sur le tabagisme sont représentées en rouge ; les intervalles de confiance sont définis comme les 2,5 et 97,5 percentiles de la distribution des RRs issus de 2 000 itérations.

plus prononcée, avec de plus fortes associations (RRs 1,15-1,30) entre 60 et 84 ans qui restaient significatives (sauf entre 65 et 69 ans) après ajustement externe sur le tabac (RRs 1,07-1,21). Dans le groupe des personnes âgées de 60 à 84 ans, le RR était de 1,18 [1,13-1,22] et de 1,09 [1,05-1,14] après ajustement sur le tabac. Quant aux salariés agricoles, l'interaction avec l'âge était statistiquement significative ($p=0,027$), mais l'association était restreinte au groupe des 70-74 ans.

Activités agricoles et incidence de la MP

Les analyses reposent sur 69 010 cas incidents en France métropolitaine (2010-2012) ; le nombre médian de cas par canton était de 12 (EIQ=15) et seuls 40 cantons (1,1%) n'avaient aucun cas incident. Parmi l'ensemble des cas, 53 745 étaient âgés de plus de 50 ans et affiliés au régime général ; le nombre médian de cas par canton était de 8 (EIQ=12) et 121 (3,3 %) cantons n'avaient aucun cas incident.

L'incidence de la MP augmentait progressivement (p de tendance linéaire $<0,001$) avec l'augmentation de la proportion de SAU (figure 2).

Le tableau 2 présente les résultats des analyses sur la relation entre les caractéristiques agricoles et l'incidence de la MP. En population générale, après prise en compte des tests multiples, l'incidence était plus élevée et augmentait progressivement avec la proportion de terres agricoles allouées à la viticulture ou avec une densité importante de caprins. Pour trois autres types d'agriculture (légumes frais sous serre, cultures industrielles, porcins), l'incidence était plus élevée dans les cantons où ces types d'agriculture étaient les plus présents après correction pour tests multiples, mais il n'y avait

pas de tendance linéaire significative. L'association la plus forte a été observée pour les cantons avec les proportions de terres agricoles dédiées à la viticulture les plus élevées, avec une incidence de la MP plus élevée de 10% par rapport aux cantons sans viticulture ($RR_{Q_4}=1,102$ [1,049-1,158]). Cette association est retrouvée chez les hommes ($RR_{Q_4}=1,085$ [1,021-1,154]) et les femmes ($RR_{Q_4}=1,121$ [1,048-1,199] ; p -interaction=0,995) ; elle est plus forte parmi les patients ayant débuté la MP après 75 ans ($RR_{Q_4}=1,158$ [1,088-1,232]) par rapport aux patients plus jeunes ($RR_{Q_4}=1,015$ [0,957-1,078], p -interaction=0,05).

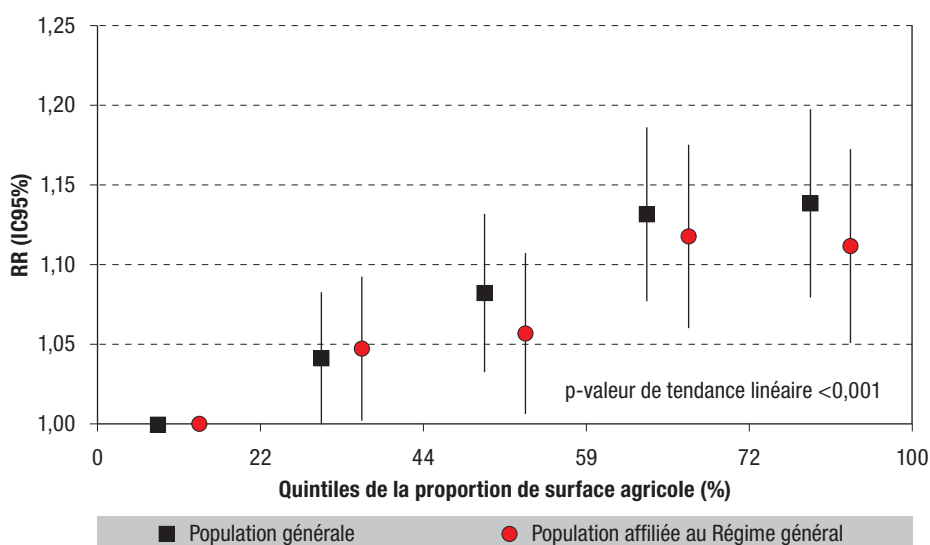
L'incidence de la MP était plus faible dans les cantons où les proportions de terres agricoles dédiées aux légumes et aux protéagineux et où les densités en ovins étaient les plus élevées. Cependant, les tests de tendance linéaire n'étaient pas significatifs. À l'inverse, pour les cultures oléagineuses pour lesquelles le test de tendance était statistiquement significatif, il n'existait pas de diminution significative de l'incidence dans les cantons avec la plus forte présence de ce type de culture.

Des résultats similaires étaient observés parmi les affiliés du régime général (tableau 2), notamment pour la viticulture ($RR_{Q_4}=1,127$ [1,070-1,187]). On observait également une association positive (quartile supérieur et tendance) pour les « autres cultures permanentes » (incluant les pépinières et arbres fruitiers : kiwis, figues, agrumes, baies rouges, noix).

Comparés aux cantons non-viticoles, il existait une augmentation de l'incidence de la MP dans les cantons viticoles dans les quatre zones géographiques (SO, SE, NO, NE), sans hétérogénéité significative entre

Figure 2

Proportion de surface agricole utile (SAU) cantonale et incidence de la maladie de Parkinson, France, 2010-2012



Les risques relatifs (RR) et les intervalles de confiance à 95% (IC95%) sont calculés à partir d'un modèle de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton et ajustés sur la proportion de fumeurs, la densité de neurologues, l'indice de désavantage social et les 18 types de cultures-élevages.

Tableau 2

Caractéristiques agricoles et incidence de la maladie de Parkinson, France, 2010-2012

Types de cultures-élevages	Analyse multivariée, RR [IC95%] ^a				Tendance linéaire	
	0+Q1	Q2	Q3	Q4	p	q ^b
Population générale (69 010 cas)						
Cultures						
Céréales	1,000	1,061 [1,018-1,106]	1,050 [0,998-1,103]	1,032 [0,978-1,090]	0,464	0,587
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,965 [0,929-1,002]	0,962 [0,926-0,999]	0,996 [0,956-1,038]	0,965	0,965
Fourrages	1,000	0,988 [0,950-1,027]	1,000 [0,956-1,046]	0,943 [0,895-0,993]	0,028	0,073
Légumes frais sous serre	1,000	0,992 [0,943-1,044]	0,994 [0,945-1,046]	1,066 [1,012-1,123] ^c	0,015	0,054
Légumes frais plein air	1,000	0,994 [0,959-1,031]	1,010 [0,971-1,052]	0,981 [0,938-1,026]	0,168	0,276
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,946 [0,911-0,982]	0,972 [0,933-1,012]	0,987 [0,947-1,030]	0,057	0,103
Cultures industrielles	1,000	0,974 [0,937-1,012]	1,025 [0,986-1,064]	1,069 [1,016-1,124] ^c	0,012	0,053
Oléagineux	1,000	1,021 [0,983-1,060]	0,928 [0,888-0,969]	0,951 [0,902-1,003]	0,003	0,025
Vergers	1,000	0,962 [0,927-0,999]	0,984 [0,948-1,022]	0,966 [0,926-1,008]	0,522	0,587
Autres cultures permanentes	1,000	1,017 [0,982-1,052]	1,016 [0,980-1,052]	1,044 [1,003-1,086]	0,027	0,073
Pommes de terre	1,000	1,022 [0,986-1,059]	1,013 [0,978-1,05]	1,005 [0,964-1,047]	0,759	0,804
Légumes et protéagineux	1,000	0,941 [0,905-0,978]	0,918 [0,880-0,958]	0,916 [0,870-0,964] ^c	0,033	0,074
Viticulture	1,000	1,026 [0,983-1,070]	1,077 [1,031-1,125]	1,102 [1,049-1,158] ^c	0,007	0,040
Élevages						
Bovins	1,000	1,010 [0,972-1,050]	0,976 [0,929-1,026]	0,969 [0,916-1,026]	0,499	0,587
Caprins	1,000	1,011 [0,977-1,046]	1,021 [0,984-1,059]	1,057 [1,015-1,100] ^c	<0,001	0,009
Ovins	1,000	0,994 [0,961-1,028]	0,973 [0,939-1,008]	0,944 [0,907-0,983] ^c	0,056	0,103
Porcins	1,000	1,058 [1,021-1,097]	1,066 [1,026-1,108]	1,051 [1,008-1,095] ^c	0,448	0,587
Volailles	1,000	1,022 [0,986-1,059]	0,977 [0,942-1,015]	0,983 [0,945-1,023]	0,213	0,320
Régime général (53 745 cas)						
Cultures						
Céréales	1,000	1,070 [1,024-1,118]	1,032 [0,979-1,087]	1,018 [0,962-1,077]	0,976	0,976
Fleurs et plantes ornementales	1,000	0,962 [0,923-1,002]	0,974 [0,937-1,014]	0,996 [0,956-1,038]	0,957	0,976
Fourrages	1,000	1,012 [0,971-1,054]	1,023 [0,975-1,074]	0,987 [0,933-1,044]	0,903	0,976
Légumes frais sous serre	1,000	0,984 [0,932-1,038]	1,013 [0,961-1,067]	1,056 [1,003-1,113]	0,029	0,085
Légumes frais plein air	1,000	0,989 [0,951-1,028]	1,003 [0,961-1,047]	0,972 [0,928-1,018]	0,138	0,248
Jardins et vergers familiaux	1,000	0,956 [0,918-0,995]	0,953 [0,913-0,995]	0,953 [0,912-0,996]	0,871	0,976
Cultures industrielles	1,000	0,984 [0,944-1,026]	0,992 [0,952-1,033]	1,034 [0,981-1,089]	0,347	0,568
Oléagineux	1,000	0,997 [0,958-1,038]	0,902 [0,861-0,944]	0,918 [0,868-0,970] ^c	<0,001	0,003
Vergers	1,000	0,946 [0,908-0,985]	0,977 [0,939-1,017]	0,940 [0,900-0,983] ^c	0,061	0,137
Autres cultures permanentes	1,000	1,025 [0,988-1,065]	1,030 [0,992-1,070]	1,072 [1,029-1,117] ^c	0,001	0,006
Pommes de terre	1,000	1,028 [0,989-1,069]	1,005 [0,967-1,044]	1,004 [0,962-1,048]	0,859	0,976
Légumes et protéagineux	1,000	0,952 [0,914-0,992]	0,928 [0,887-0,971]	0,936 [0,887-0,988] ^c	0,082	0,163
Viticulture	1,000	1,052 [1,006-1,101]	1,120 [1,069-1,174]	1,127 [1,070-1,187] ^c	0,007	0,033
Élevages						
Bovins	1,000	1,020 [0,980-1,062]	0,953 [0,904-1,004]	0,939 [0,884-0,998]	0,033	0,085
Caprins	1,000	1,021 [0,984-1,058]	1,010 [0,971-1,051]	1,058 [1,014-1,104] ^c	<0,001	0,003
Ovins	1,000	0,989 [0,954-1,025]	0,979 [0,943-1,016]	0,965 [0,925-1,007]	0,643	0,891
Porcins	1,000	1,061 [1,022-1,102]	1,074 [1,031-1,119]	1,052 [1,007-1,099]	0,525	0,788
Volailles	1,000	1,008 [0,970-1,047]	0,963 [0,926-1,002]	0,960 [0,920-1,001]	0,032	0,085

Q1-Q4 : quartiles de la distribution des caractéristiques agricoles.

^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % ; régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion de SAU, la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social.

^b Correction pour tests multiples (FDR).

^c q-value après correction pour tests multiples (FDR) ≤ 0,05.

les régions, que l'on retrouve de manière plus nette parmi les affiliés au régime général, en particulier dans les cantons de la région SO (tableau 3).

La figure 3 présente les résultats des analyses dans les clusters de cantons. L'incidence de la MP était significativement plus élevée dans le cluster viticole, le seul dont le SIR était au-dessus de la moyenne nationale.

Discussion

Cette étude, reposant sur l'ensemble de la population française métropolitaine, confirme que l'incidence de la maladie de Parkinson est plus élevée parmi les exploitants agricoles affiliés à la MSA que dans le reste de la population. En population générale et parmi la population non agricole, cette incidence augmente avec l'augmentation de la proportion de terres consacrées à l'agriculture au sein des cantons. Parmi les différents types d'activités agricoles, les cantons avec une forte densité de cultures viticoles étaient caractérisés par une incidence plus élevée de MP.

Métier d'agriculteur et incidence de la MP

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une méta-analyse en faveur d'une association entre le métier d'agriculteur et la MP⁴. Des données épidémiologiques et toxicologiques suggèrent que l'exposition aux pesticides contribue à cette association²⁹. Trois méta-analyses récentes sont en faveur d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la MP^{4,30,31}, avec des associations plus fortes pour l'exposition aux herbicides et insecticides³⁰.

Dans notre étude, la différence entre exploitants et salariés s'explique probablement par le fait que les salariés représentent un groupe hétérogène, comprenant les ouvriers agricoles et d'autres travailleurs peu exposés aux pesticides (employés administratifs notamment). De plus, en France, dans le passé et pour la majorité des cultures, les exploitants agricoles étaient traditionnellement plus impliqués dans la pulvérisation de pesticides que les salariés agricoles^{13,15}.

Le statut agricole n'était pas associé à la MP chez les personnes les plus jeunes et les plus âgées. Une composante génétique plus forte pour les formes de MP débutant à un âge jeune pourrait expliquer cette tendance¹⁴. Pour les âges les plus avancés, des erreurs de classement sur le diagnostic ainsi que la sous-détection des cas pourraient jouer un rôle, surtout s'ils étaient plus fréquents chez les agriculteurs.

L'association avec la MP restait statistiquement significative après ajustement externe sur le tabagisme et dans les analyses comparant les exploitants aux salariés agricoles, plus susceptibles d'avoir des modes de vie similaires.

Même si de nombreux arguments sont en faveur du rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides pour expliquer cette association, on ne peut exclure que d'autres facteurs, liés au métier ou à l'environnement agricole, soient impliqués.

Les principales limites de ces analyses sont liées au manque d'informations sur des facteurs de confusion et à la définition peu précise de certaines informations. En effet, il n'a pas été possible de caractériser les différentes activités des exploitants ni de distinguer, parmi les salariés, les ouvriers agricoles des employés administratifs. De plus, les données individuelles relatives au tabagisme n'étaient pas disponibles dans nos données ; cependant, nous avons conduit une analyse de sensibilité par ajustement externe et observé que la prise en compte du tabagisme n'expliquait pas complètement nos résultats.

Activités agricoles et incidence de la MP

Les résultats en population générale présentés ici sont cohérents avec deux méta-analyses montrant une association entre la vie en milieu rural et la MP^{4,18}. Dans les précédentes études, la vie en milieu rural était généralement auto-déclarée et définie comme une variable binaire. De plus, il n'était pas possible de distinguer le rôle de l'habitat rural de celui de l'exposition professionnelle aux pesticides plus fréquente en milieu rural. L'utilisation de la proportion cantonale de SAU comme marqueur de l'importance de l'agriculture a permis de constater que l'incidence de la MP augmentait avec l'augmentation de cet indicateur.

Quant aux types d'activités agricoles, l'association la plus forte et robuste était observée chez les personnes vivant dans les cantons ayant une présence importante de cultures viticoles. Une étude cas-témoins parmi des agriculteurs français de cinq départements a également retrouvé une association entre la MP et le fait d'avoir travaillé dans une exploitation viticole⁶. La viticulture compte parmi les cultures les plus utilisatrices de pesticides. En France, en 2000, la viticulture représentait 3% de la SAU et consommait 20% des tonnages des pesticides, essentiellement en raison d'un usage important de fongicides et d'insecticides³.

Même si elles sont moins fortes, des associations positives sont retrouvées avec d'autres activités, notamment les cultures permanentes et l'élevage de caprins. Une autre étude chez les agriculteurs français a montré une augmentation de la prévalence de la MP dans les cantons ayant une forte densité de cultures fruitières et permanentes³². Ces cultures occupent moins de surface que la viticulture mais sont caractérisées par une utilisation importante de pesticides.

L'évaluation de l'exposition est l'une des principales difficultés des études épidémiologiques sur les effets des pesticides sur la santé. Ces difficultés sont liées au grand nombre de pesticides utilisés, souvent en association, aux tendances temporelles d'utilisation de pesticides et à l'évaluation rétrospective de l'exposition chez des personnes souvent âgées. Étant donné que l'agriculture est l'activité la plus fortement utilisatrice de pesticides et que le type de produits et l'intensité des applications dépendent fortement du type d'agriculture, une approche possible consiste à utiliser les activités agricoles

comme indicateur indirect d'exposition. Des travaux antérieurs ont montré la présence de pesticides dans l'environnement (air, eau, sol, domestique) dans les régions agricoles³³⁻³⁶ ; les mécanismes impliqués dans leur dispersion sont multiples et dépendent des conditions géologiques et climatiques, du type de produit et des conditions d'application³. Notre interprétation est que les personnes vivant dans des zones

caractérisées par des activités agricoles impliquant un usage important de pesticides pourraient être exposées aux pesticides, par exemple à leur domicile ou lieu de travail. Il est également possible que les personnes vivant en zone rurale soient exposées par le biais d'applications de pesticides pour le jardinage ou par la consommation de fruits et légumes provenant de jardins traités ou d'eau de puits contaminée.

Tableau 3

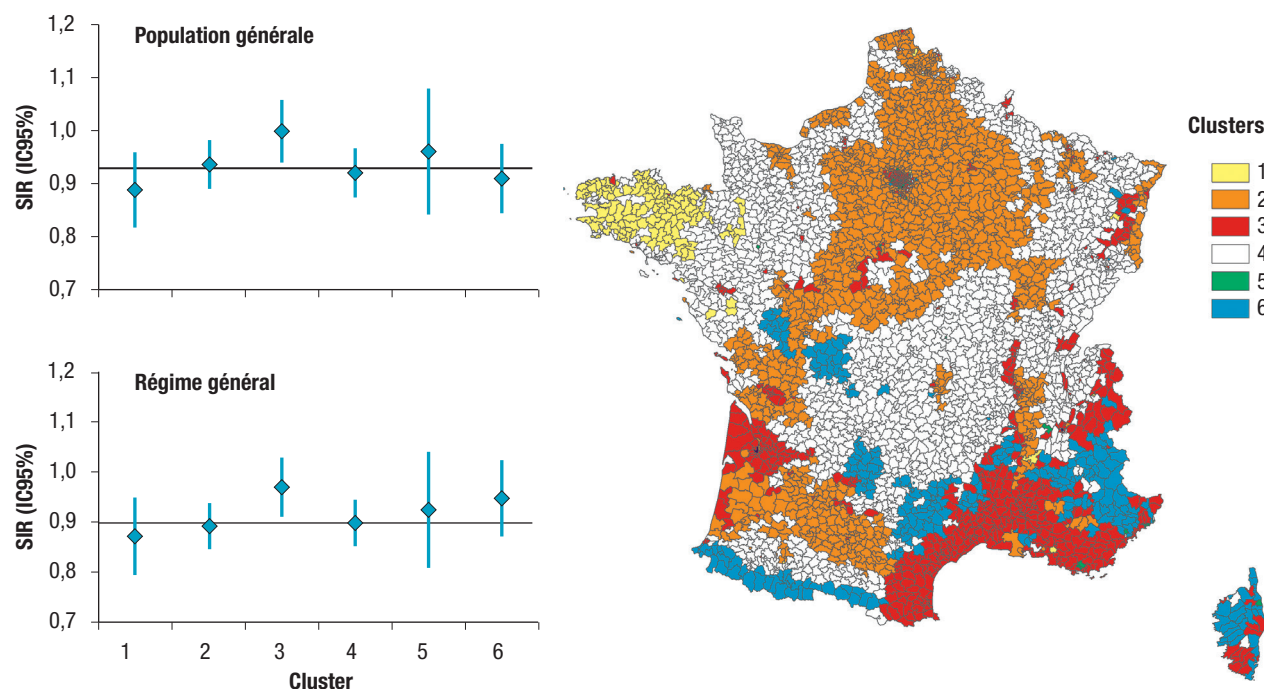
Incidence de la maladie de Parkinson dans les cantons viticoles dans quatre régions, France, 2010-2012

Cantons	N _{cas}	RR [IC95%] ^a	p ^a	Test d'homogénéité des effets entre les régions
Population générale				
Non viticoles	33 892	1,000 (réf.)	–	
Viticoles Nord-Est	7 420	1,078 (1,031-1,127)	0,001	
Viticoles Nord-Ouest	7 855	1,074 (1,025-1,125)	0,003	
Viticoles Sud-Est	16 119	1,049 (1,000-1,099)	0,048	
Viticoles Sud-Ouest	3 724	1,111 (1,047-1,179)	<0,001	0,088
Régime général				
Non viticoles	27 332	1,000 (réf.)	–	
Viticoles Nord-Est	5 671	1,079 (1,029-1,132)	0,002	
Viticoles Nord-Ouest	5 633	1,071 (1,019-1,125)	0,007	
Viticoles Sud-Est	12 465	1,091 (1,038-1,147)	<0,001	
Viticoles Sud-Ouest	2 644	1,166 (1,094-1,242)	<0,001	0,096

^a Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% calculés par la régression de Poisson avec intercept aléatoire au niveau du canton, ajustée sur l'ensemble des caractéristiques agricoles, la proportion de surface agricole utile (SAU), la proportion de fumeurs, la densité de neurologues et l'indice de désavantage social.

Figure 3

Incidence de la maladie de Parkinson dans les clusters de cantons définis par leurs caractéristiques agricoles, France, 2010-2012



Ratios standardisés d'incidence - SIRs (IC95%) estimés par la régression de Poisson dans les cantons avec une proportion moyenne de terres agricoles et dans le quintile le plus faible de fumeurs, de densité des neurologues et d'indice de désavantage social. La ligne horizontale correspond au SIR moyen sur l'ensemble du territoire français.

L'analyse limitée aux affiliés du régime général nous a permis de vérifier que nos résultats ne s'expliquaient pas uniquement par l'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs (environ 5% de la population). En France, moins de 10% des pesticides sont utilisés dans des secteurs non agricoles ; même si les travailleurs non agricoles peuvent être exposés aux pesticides, leur niveau d'exposition est généralement plus faible que celui des agriculteurs². Il est en outre possible que certains agriculteurs aient changé de profession et rejoint le régime général, mais la similitude des associations chez les hommes et les femmes²⁸ suggère que cela ne permettrait pas d'expliquer nos résultats car les hommes sont plus impliqués dans l'épandage de pesticides.

Conformément aux observations d'une étude parmi les agriculteurs français⁵, l'association était plus forte parmi les sujets ayant développé la MP plus tardivement. Plusieurs explications pourraient contribuer à expliquer ce résultat. Premièrement, les facteurs de risque génétiques sont d'avantage associés à la survenue d'une MP à un âge jeune, alors que les facteurs de risque environnementaux joueraient un rôle plus important parmi les cas les plus âgés^{14,37}. Deuxièmement, l'usage et le type de pesticides ont considérablement évolué au cours du temps, et les personnes les plus âgées pourraient avoir été d'avantage exposées aux organochlorés⁵ ou au paraquat³⁸ que les plus jeunes. Les insecticides organochlorés, pour lesquels des études sur l'exposition professionnelle ont montré une association avec la MP^{5,39}, ont tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux et l'augmentation de leur niveau sérique est corrélée avec l'âge, les personnes les plus âgées ayant été plus fréquemment exposées^{40,41}. Enfin, si la durée d'exposition joue un rôle important, une plus longue exposition des personnes les plus âgées pourrait expliquer une association plus forte dans ce groupe.

Les principales forces de cette analyse sont sa grande taille et son caractère national. Elle a permis aussi d'analyser toutes les données d'incidence de la MP et de caractériser l'ensemble des contextes agricoles français. Sa principale limite est l'approche écologique. Afin de limiter le biais écologique, le canton a été utilisé comme unité géographique de petite taille, avec un nombre de cas suffisant. En plus de l'âge et du sexe, les analyses ont été ajustées sur un indice de désavantage social et sur la densité de neurologues. Le tabagisme a été mesuré à l'échelle écologique et une association inverse entre le tabagisme et l'incidence de la MP a été observée, sans qu'on puisse exclure un biais de confusion résiduel. Toutefois, plusieurs arguments ne sont pas en faveur d'un biais de confusion lié au tabac : d'une part, l'association avec la viticulture se retrouvait dans plusieurs zones géographiques avec des caractéristiques différentes, notamment en termes de comportements. D'autre part, pour que le tabac explique une association positive entre viticulture et MP, il faudrait qu'il soit spécifiquement associé inversement à la viticulture et non aux autres caractéristiques agricoles qui n'étaient pas associées à la MP. Enfin, l'association entre la MP et les caractéristiques agricoles

était similaire chez les hommes et les femmes, or les femmes, notamment les plus âgées, ont moins souvent fumé que les hommes¹⁹.

Une autre limite de nos travaux est l'étude de l'incidence en fonction des cantons de résidence au moment du diagnostic, car cette approche repose sur l'hypothèse que les personnes vivaient dans les mêmes cantons entre 1988 et l'année d'incidence. Pour expliquer les résultats, il faudrait que les cas de MP aient plus souvent déménagé dans des régions rurales ou viticoles que des personnes non malades et cela avant le début de la maladie, puisque les analyses reposent sur l'incidence. S'il n'existait pas de différence de migration entre les patients et les sujets indemnes de MP, celle-ci induirait un biais de classement non-différentiel et conduirait théoriquement à sous-estimer les associations. De plus, il est peu probable que la migration puisse expliquer les associations observées pour la viticulture dans plusieurs régions. L'exclusion des analyses des cas incidents ayant déménagé dans les cinq ans précédant le diagnostic a confirmé ces résultats²⁸.

En conclusion, cette étude nationale confirme la spécificité de la population professionnelle agricole vis-à-vis de la maladie de Parkinson. En outre, ses résultats suggèrent que l'exposition environnementale liée à l'utilisation agricole de pesticides pourrait être associée à la MP et que les cas de MP liés aux pesticides pourraient être plus nombreux que si seule l'exposition professionnelle était impliquée. Ces résultats doivent encore être confirmés par des études complémentaires afin de mieux caractériser le type d'exposition professionnelle et non professionnelle aux pesticides. Ils suggèrent que les régions avec certains types d'agriculture pourraient être plus particulièrement ciblées par ces études. De plus, les matrices cultures-expositions pourraient aider à une meilleure caractérisation des pesticides spécifiques impliqués dans ces associations. ■

Références

- [1] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Agri-environmental indicators. [Internet] <http://www.oecd.org/tad/sustainable-agriculture/agri-environmentalindicators.htm>
- [2] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Pesticides. Effets sur la santé. Paris: Inserm, Collection expertise collective; 2013. 1001 p. <http://hdl.handle.net/10608/4820>
- [3] Aubertot JN, Barbier JM, Carpentier A, Grill JJ, Guichard L, Lucas P, et al. (Eds.). Pesticides, agriculture et environnement : réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux. Expertise scientifique collective. Paris: Inra, 2005. 11 p. <http://inra.dam.front.pad.brainsonic.com/ressources/afile/234149-2a5b8-resource-expertise-pesticides-avant-propos.html>
- [4] Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(22):2035-41.
- [5] Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4):494-504.
- [6] Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie JL, Benatru I, et al. Association of Parkinson's disease and

- its subtypes with agricultural pesticide exposures in men: A case-control study in France. *Environ Health Perspect.* 2015;123(11):1123-9.
- [7] 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):919-26.
- [8] James KA, Hall DA. Groundwater pesticide levels and the association with Parkinson disease. *Int J Toxicol.* 2015;34(3):266-73.
- [9] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merliere Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2010;58(4):286-90.
- [10] Moisan F, Wanneveich M, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Carcaillon L, *et al.* Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(8-9):128-41. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_1.html
- [11] Moisan F, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, *et al.* Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):354-63.
- [12] Kab S, Moisan F, Elbaz A. Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study. *Eur J Neurol.* 2017;24(9):1191-5.
- [13] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture – Vol.2 : Analyse de la littérature pour les situations françaises. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort: Anses; 2016. 180 p <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011SA0192Ra-Anx2.pdf>
- [14] Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, *et al.* Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(9):952-7.
- [15] Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, Bouchart V, Blanc-Lapierre A, Bouvier G, *et al.* Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012;22(6):593-600.
- [16] Baldi I, Lebailly P, Bouvier G, Rondeau V, Kientz-Bouchart V, Canal-Raffin M, *et al.* Levels and determinants of pesticide exposure in re-entry workers in vineyards: results of the PESTEXPO study. *Environ Res.* 2014;132:360-9.
- [17] Greenland S, Lash TL. Bias analysis. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (Eds). *Modern epidemiology.* 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 345-80.
- [18] Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, *et al.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901.
- [19] Lauzeille D, Marchand J, Ferrand M. Consommation de tabac par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité. Outil méthodologique pour l'épidémiologie. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2009. 208 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=719
- [20] Chen H, Burton EA, Ross GW, Huang X, Savica R, Abbott RD, *et al.* Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: Clinical and etiological implications. *Environ Health Perspect.* 2013;121(11-12):1245-52.
- [21] Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. Agreste. La statistique, l'évaluation et la prospective agricole. A propos des recensements agricoles et enquêtes structures des exploitations. [Internet]. <http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/structure-des-exploitations-964/a-propos-des-recensements>
- [22] Beck F, Guilbert P, Gautier A (Dir.). Baromètre santé 2005. Attitudes et comportements de santé. Saint-Denis: Inpes, coll. Baromètres santé; 2007. 608 p. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/BS2005/synthese/tabac.asp>
- [23] Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hemon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: Variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 2009;9:33.
- [24] Conseil national de l'Ordre des médecins. Atlas national. [Internet]. <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1476>
- [25] Storey JD. The positive false discovery rate: A Bayesian interpretation and the q-value. *Ann Statist.* 2003;31(6):2013-35.
- [26] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J Royal Stat Soc Series B.* 1995;57(1):289-300.
- [27] Lo Siou G, Yasui Y, Csizmadia I, McGregor SE, Robson PJ. Exploring statistical approaches to diminish subjectivity of cluster analysis to derive dietary patterns: The Tomorrow Project. *Am J Epidemiol.* 2011;173(8):956-67.
- [28] Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, *et al.* Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(3):203-16.
- [29] Elbaz A, Moisan F. The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(4):319-21.
- [30] 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):340-7.
- [31] 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.
- [32] Moisan F, Spinosi J, Dupupet JL, Delabre L, Mazurie JL, Goldberg M, *et al.* The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Mov Disord.* 2011;26(2):271-9.
- [33] Coignard F, Lorente C. Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles. Bilan et perspectives du programme régional inter-Cire. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2006. 64 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5019
- [34] Ward MH, Lubin J, Giglierano J, Colt JS, Wolter C, Bekiroglu N, *et al.* Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. *Environ Health Perspect.* 2006;114(6):893-7.
- [35] Galea KS, MacCalman L, Jones K, Cocker J, Teedon P, Cherrie JW, *et al.* Comparison of residents' pesticide exposure with predictions obtained using the UK regulatory exposure assessment approach. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;73(2):634-43.
- [36] Deziel NC, Friesen MC, Hoppin JA, Hines CJ, Thomas K, Freeman LE. A review of nonoccupational pathways for pesticide exposure in women living in agricultural areas. *Environ Health Perspect.* 2015;123(6):515-24.
- [37] Nalls MA, Escott-Price V, Williams NM, Lubbe S, Keller MF, Morris HR, *et al.* Genetic risk and age in Parkinson's disease: Continuum not stratum. *Mov Disord.* 2015;30(6):850-4.

[38] Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, *et al.* Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2011;119(6):866-72.

[39] Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, *et al.* Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74(13):1055-61.

[40] Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Marina LS, Basterrechea M, Lertxundi A, *et al.* Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere.* 2011;82(1):114-20.

[41] Frery N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2. Polychlorobiphényles (PCB-NDL). Pesticides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 178 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11441

Citer cet article

Kab S, Moisan F, Spinosi J, Chaperon L, Elbaz A. Incidence de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs et en population générale en fonction des caractéristiques agricoles des cantons français. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(8-9): 157-67. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_4.html