



Reçu le :

29 mai 2015

Accepté le :

9 août 2015

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

# Maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et environnementaux : enquête cas-témoins dans l'ouest algérien

## Occupational and environmental risk factors of Parkinson's disease: A case-control study in western Algeria

B. Beghdadli<sup>a,\*</sup>, O. Ghomari<sup>a</sup>, M.E.A. Hamimed<sup>a</sup>, A. Azza<sup>a</sup>, I. Edjekouane<sup>a</sup>, M. Ider<sup>b</sup>, F. Baraka<sup>a</sup>, L. Abdi<sup>c</sup>, A. Taleb<sup>c</sup>, S. Benabadji<sup>d</sup>, B.A. Kandouci<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de recherche en environnement et santé, UDL, 22000 Sidi Bel Abbes, Algérie

<sup>b</sup> Service de neurologie, CHU d'Oran, 31000 Oran, Algérie

<sup>c</sup> Service de médecine du travail, CHU de Tlemcen, 13000 Tlemcen, Algérie

<sup>d</sup> Service de neurologie, CHU de Tlemcen, 13000 Tlemcen, Algérie

### Summary

**Purpose of the study.** Parkinson's disease is the most frequent neurodegenerative disease after Alzheimer's. Genetic and environmental factors are suspected in the degeneration of dopaminergic neurons. We aimed to investigate environmental and occupational risk factors of developing Parkinson's disease.

**Method.** A multicenter case-control study in three university hospitals in western Algeria (Sidi Bel Abbes, Oran and Tlemcen).

**Results.** In total, 321 cases with Parkinson's disease (154, 97 and 70 cases enrolled in Sidi Bel Abbes, Oran and Tlemcen, respectively) and 322 controls were adjusted for age and sex. Mean age at diagnosis was  $60.24 \pm 12.12$  years in men and  $61.39 \pm 11.04$  years in women. Family history of PD, prior history of head trauma, working in agriculture and public administration, pesticide and solvent exposure were associated with PD in univariate analysis. In multivariate analysis, a significant association was obtained for these occupational risk factors after adjustment for age, sex, family history of PD, head trauma and snuff. Working in the construction sector was a protective factor against PD.

**Conclusion.** Occupational factors such as working in agriculture, pesticide and solvent exposure, have been associated to PD. More investigations are necessary to identify specific neurotoxic chemicals.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### Résumé

La maladie de Parkinson (MP) est la plus fréquente des maladies neurodégénératives du sujet âgé après la maladie d'Alzheimer. Elle ne connaît pas d'étiologie, mais des facteurs génétiques et environnementaux sont incriminés dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques.

**Objectif.** Déterminer les facteurs environnementaux et professionnels dans la survenue de la MP.

**Méthodes.** Enquête cas-témoins multicentrique réalisée dans trois CHU de l'ouest algérien. Les cas sont les malades atteints de la MP diagnostiquée par un neurologue ; les témoins sont des sujets indemnes de la maladie et appariés selon l'âge et le genre avec estimation du risque par le calcul des *odds ratio* avec IC95 % en analyse univariée puis multivariée par régression logistique.

**Résultats.** Au total, 321 cas ont été appariés à 322 témoins. L'âge moyen de début de la maladie était de  $60,24 \pm 12,12$  ans chez les hommes et de  $61,39 \pm 11,04$  ans chez les femmes. En analyse univariée, antécédents familiaux de MP, la notion de traumatisme crânien dans le passé, le travail dans l'agriculture et dans l'administration publique ainsi que l'exposition aux pesticides et aux solvants sont des facteurs de risque de la MP. Après ajustement (à l'âge, genre, traumatisme crânien, histoire familiale, et tabac à priser), les facteurs de risque professionnels sont restés significativement liés à la MP. Le travail dans la construction était un facteur de protection.

### \* Auteur correspondant.

Faculté de médecine Taleb Mourad, 22000 Sidi Bel Abbes, Algérie.

e-mail : beghdadli@yahoo.fr (B. Beghdadli).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.admp.2015.08.010> Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2015;xxx:1-6  
1775-8785X/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Keywords:** Parkinson's disease, Pesticide, Solvent, Agriculture

**Conclusion.** Le travail dans l'agriculture, l'administration publique et l'exposition aux pesticides et aux solvants augmentent le risque de la MP. D'autres investigations sont nécessaires afin de préciser le type de pesticides impliqués dans la pathogénie de la maladie.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Maladie de Parkinson, Pesticides, Solvants, Agriculture

## Introduction

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative qui affecte le sujet âgé de plus de 50 ans et occupe la deuxième place après la maladie d'Alzheimer [1]. Elle se caractérise par un tableau clinique associant des tremblements de repos, une rigidité, une bradykinésie et une instabilité posturale et répondant favorablement à la L-dopa. Elle résulte de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire (locus niger) avec présence de corps de Lewy. Son étiologie reste imprécise mais des facteurs de risque génétique et environnementaux (pesticides, solvants, métaux...) sont incriminés [2–4]. Dans les pays industrialisés d'Europe, sa prévalence a été estimée à 1 % de la population de plus de 60 ans et l'incidence à 8–18 cas/100 000 personnes/an. Les facteurs génétiques représenteraient 10 % des syndromes parkinsoniens [5,6]. L'incidence de la MP, dans l'état de Californie (États-Unis), a été estimée à 13,4 pour 100 000 personnes/an (IC95 % : 11,4–15,5), plus élevée chez les hommes (19,0 pour 100 000, IC95 % : 16,1–21,8), que chez les femmes (9,9 pour 100 000, IC95 % : 7,6–12,2) [7].

Une étude anatomopathologique du cerveau en post-mortem a mis en évidence que la maladie de Parkinson idiopathique représentait environ 62,2 % des syndromes parkinsoniens [8]. Des facteurs environnementaux ont été étudiés [9] et différents toxiques ont été incriminés dans la genèse de la MP. L'exposition à différentes familles de pesticides (rotenone, paraquat, organo-chlorés, organo-phosphorés, pyrethrinoides), aux composés polychlorés (PCB), aux solvants (trichloréthylène, perchloréthylène, tétrachlorure de carbone), aux métaux, aux polluants environnementaux ont été évoqués dans la littérature [10,11]. L'implication des pesticides a été suspectée dès 1983 par Langston et al. qui ont rapporté des cas de syndrome parkinsonien suite à la consommation par des toxicomanes de 1-méthyl-1-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) [12]. Ce produit est métabolisé dans les cellules dopaminergiques en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+), un inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale, ayant une structure moléculaire similaire à un herbicide « paraquat » suggérant un risque de MP chez les agriculteurs utilisant ce produit. Certains facteurs pourraient avoir par contre un effet

protecteur contre la MP comme le tabagisme et la consommation de café [2,13]. En Algérie, selon les données de l'Office nationale des statistiques, au 1<sup>er</sup> janvier 2013, le nombre d'habitants était de 37 900 000 ; la population âgée de plus de 60 ans est en nette augmentation et représente 8 % de la population (soit près de 3 millions de personnes). Il est donc attendu une augmentation du nombre de sujets atteints de la MP. À ce jour, une étude génétique évaluant le profil psychologique et les facteurs génétiques des parkinsoniens [14] et une autre étude, où plusieurs pays du bassin méditerranéen ont collaboré sur les facteurs génétiques, ont été réalisées en Algérie [15]. Aucune étude n'a concerné la prévalence de la MP ou les facteurs environnementaux. À partir de ces données et de la revue de la littérature, nous avons voulu connaître les facteurs professionnels et environnementaux qui pourraient influencer la survenue de la MP dans trois villes de l'ouest algérien.

## Matériel et méthode

Il s'agit d'une enquête de type cas-témoins multicentrique réalisée entre le mois de mai 2011 et décembre 2013, dans trois établissements hospitalo-universitaires de l'ouest algérien (Sidi Bel Abbes, Oran et Tlemcen). Le diagnostic de la maladie a été posé par un neurologue selon les critères de l'UK Parkinson's Disease Society Brain-Bank criteria [16] sur des sujets présentant au moins 2 signes cardinaux de la maladie (tremblement, bradykinésie, rigidité), répondant au traitement par la L-dopa et ayant au moins une année d'évolution. Ont été exclus les autres syndromes parkinsoniens. Les témoins, indemnes de la maladie (ne prenant pas de traitement spécifique) appariés selon l'âge et le sexe ont été recrutés au niveau des services de traumatologie et d'urologie. Le recueil des données par interview des cas et des témoins au moyen d'un questionnaire a été réalisé par un médecin du travail, après avoir obtenu le consentement écrit des participants en respectant l'anonymat et la confidentialité des données. Les informations recueillies concernaient les données personnelles (âge, sexe, niveau d'études, âge de début de la maladie [correspondant au moment de l'apparition du premier symptôme pour les cas], antécédents familiaux de MP, notion de traumatisme crânien avec perte de connaissance

et les données professionnelles telles que la profession, le secteur d'activité, l'exposition professionnelle aux pesticides, aux métaux et aux solvants [utilisation de mazout, essence. ...]. Certaines questions ont été posées en arabe dialectal ou en français ; les données relatives aux habitudes de vie (lieu de résidence, pratique de sport, tabagisme, tabac à priser, consommation de café, de thé, d'alcool, consommation d'eau de puits, de source ou de rivière). Le tabac à priser a été recherché du fait qu'il soit une pratique fréquente dans notre société.

Les secteurs d'activités ont été définis selon la nomenclature algérienne des activités et publiée par l'Office nationale des statistiques. La profession considérée est celle qui a été exercée le plus longtemps et avant le diagnostic de la maladie pour les cas. L'habitat urbain a été considéré comme tout habitat dans le chef-lieu du département et de la commune ; les autres localités ont été considérées comme habitat rural. Le risque a été estimé par le calcul des *odds ratio* (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) et un seuil de signification à 5 % par la régression logistique du logiciel Statistical Package for the Social Science (SPSS version 17.0). La variable dépendante considérée était la présence ou l'absence de la maladie, et les autres variables explicatives ont été dichotomisées (présence ou absence). Chaque facteur professionnel et d'exposition aux différents toxiques a été ajusté séparément aux facteurs personnels et d'environnement. Le protocole de recherche a été soumis et approuvé par l'Agence thématique de recherche en sciences de la santé dans le cadre d'un projet national de recherche (2011–2013) de la Direction générale de la recherche scientifique et technologique.

## Résultats

Les caractéristiques des cas et des témoins sont présentées dans le [tableau I](#). L'âge moyen chez les cas et les témoins était respectivement chez les hommes de  $66,67 \pm 10,50$  ans et  $66,50 \pm 10,69$  ans et chez les femmes de  $65,81 \pm 10,05$  ans et  $65,65 \pm 10,17$  ans.

Le niveau d'études était similaire chez les cas et les témoins. La connaissance de la langue française a été retrouvée chez 34,4 % des cas et 35,7 % des témoins. Cette information était recherchée dans le but d'identifier les personnes pouvant lire les étiquettes sur les emballages des produits qu'ils manipulaient et par conséquent identifier le nom du produit chimique, en l'occurrence le pesticide. Les hommes étaient atteints de la maladie à un âge inférieur à celui des femmes. La question relative à la consommation d'alcool a été supprimée du fait que les personnes étaient souvent accompagnées d'une tierce personne et gênées par cette question. Le [tableau II](#) montre les facteurs de risque non professionnels (OR brut IC95 %). Les antécédents familiaux de MP et le traumatisme crânien dans le passé constituent des facteurs de risque avec un OR respectif de 5,340 ; IC95 % [2,728–10,454]

**Tableau I**  
Caractéristiques et habitudes de vie de la population d'étude.

Variable	Cas n = 321 (%)	Témoins n = 322 (%)
<i>Genre</i>		
Hommes	174 (54,20)	174 (54)
Femmes	147 (45,80)	148 (46)
<i>Âge de début de la maladie</i>		
Chez les hommes	$60,24 \pm 12,12$ ans	–
Chez les femmes	$61,39 \pm 11,04$ ans	–
<i>Niveau d'étude</i>		
Jamais scolarisé	204 (63,55)	207 (64,28)
1–6 ans d'études	66 (20,56)	61 (18,94)
7 ans d'études et plus	51 (15,88)	54 (16,77)
<i>Habitat rural</i>	141 (43,92)	142 (44,09)
<i>Histoire familiale de MP</i>	51 (15,88)	11 (3,41)
<i>Antécédent de traumatisme crânien</i>	19 (5,91)	5 (1,55)
<i>Type d'eau consommée</i>		
Eau de puits	139 (43,30)	132 (41)
Eau de source	117 (36,44)	106 (32,92)
Eau de rivière	51 (15,88)	45 (13,97)
<i>Tabagisme</i>	101 (31,46)	122 (37,88)
<i>Tabac à priser</i>	44 (13,70)	56 (17,40)
<i>Consommation de café</i>	262 (81,62)	274 (85,10)
<i>Consommation de thé</i>	174 (54,20)	185 (57,45)

MP : maladie de Parkinson.

et 3,989 ; IC95 % [1,471–10,817]. L'habitat rural, la consommation de café, de thé, et la consommation d'eau de puits, de source et de rivière ne semblaient pas être liés à la maladie. Le tabagisme semblait un facteur de protection mais non significatif (OR = 0,753 [0,543–1,043],  $p > 0,05$ ). Le [tableau III](#) présente les facteurs de risque professionnels. Le travail dans l'agriculture représente un facteur de risque significatif de MP (OR = 2,161 ; IC95 % [1,451–3,219]). L'exposition professionnelle aux pesticides et l'exposition aux solvants représentaient des facteurs liés à la maladie avec un OR respectif de 3,918 ; IC95 % [2,404–6,386] et 2,937 ; IC95 % [1,349–6,397]. Le [tableau IV](#) montre les facteurs de risque professionnels après ajustement (ORa) à l'histoire familiale de MP, notion de traumatisme crânien, tabagisme et tabac à priser. Un risque élevé a été retrouvé pour le travail dans l'agriculture et le travail dans l'administration publique avec respectivement un ORa = 2,688 ; IC95 % [1,720–4,201] et ORa = 2,156 ; IC95 % [1,055–4,404]. L'exposition professionnelle aux pesticides représentait le risque le plus élevé (ORa = 5,123 ; IC95 % [3,014–8,709]) suivie par l'exposition aux solvants (ORa = 3,468 ; IC95 % [1,542–7,802]). Par ailleurs, le travail dans la construction constituait un facteur de protection (ORa = 0,443 ; IC95 % [0,245–0,801]).

## Discussion

La présente enquête multicentrique réalisée dans l'ouest de l'Algérie a montré une relation significative entre le risque de

**Tableau II****Comparaison entre cas et témoins des facteurs de risque non professionnels de la MP.**

	Cas n (%)	Témoin n (%)	OR, IC95 %	p
<i>Habitat rural</i>	142 (44,23)	141 (43,78)	1,018 [0,746–1,390]	0,909
<i>Histoire familiale de MP</i>	51 (15,88)	11 (3,41)	5,340 [2,728–10,454]	0,000
<i>Notion de traumatisme crânien dans le passé</i>	19 (5,91)	5 (1,55)	3,989 [1,471–10,817]	0,003
<i>Tabagisme</i>	101 (31,46)	122 (37,88)	0,753 [0,543–1,043]	0,087
<i>Tabac à priser</i>	44 (13,71)	56 (17,40)	0,755 [0,491–1,159]	0,197
<i>Consommation de café</i>	262 (81,62)	274 (85,10)	0,778 [0,513–1,180]	0,237
<i>Consommation de thé</i>	174 (54,20)	185 (57,45)	0,877 [0,642–1,197]	0,407
<i>Type d'eau consommée</i>				
Eau de puits	139 (43,30)	132 (40,99)	1,099 [0,804–1,504]	0,553
Eau de source	117 (36,4)	106 (32,91)	1,169 [0,844–1,618]	0,347
Eau de rivière	51 (15,9)	45 (13,97)	1,163 [0,753–1,795]	0,496

MP : maladie de Parkinson ; OR : odds ratio ; IC95 % : intervalles de confiance à 95 %.

développer la MP et la notion de traumatisme crânien avec perte de connaissance dans le passé et l'histoire familiale de MP. Cette association a été retrouvée par d'autres auteurs [17,18]. Des facteurs liés au mode de vie peuvent influencer la survenue de la maladie de Parkinson. Le fait de résider en milieu rural ne semblait pas corrélér au risque de développer la maladie, contrairement à d'autres auteurs qui ont retrouvé une association positive [19]. Le type d'eau consommée pourrait également influencer la survenue de la maladie de Parkinson. Il s'agit de la consommation d'eau de puits, qui a été corrélée positivement à la maladie par certains auteurs [20–22]. Nous n'avons pas retrouvé une telle association dans notre enquête. Une relation statistiquement significative a été retrouvée entre le travail dans l'administration publique (ORa = 2,156 [1,055–4,404]), sans toutefois pouvoir donner une explication, et dans le secteur de l'agriculture (ORa = 2,688 [1,720–4,201]) et le risque de la MP. Les agriculteurs réalisaient le plus souvent la culture concomitante de céréales, d'arbres fruitiers (agrumes, vigne) et l'élevage d'ovins et/ou de bovins. Il est donc probable qu'ils manipulaient différentes familles

de pesticides (herbicides, insecticides, fongicides. . .). Le travail dans l'agriculture comme facteur de risque a été rapporté par plusieurs auteurs [23,24]. Une enquête réalisée dans 5 départements français a mis en évidence une augmentation de la prévalence de la MP avec le type de l'activité agricole exercée en l'occurrence la culture d'arbres fruitiers et de céréales utilisant des quantités importantes d'insecticides [25]. Une relation inverse entre le travail dans le domaine de la construction et le risque de MP a été retrouvée. L'exposition professionnelle aux pesticides a été significativement liée à la MP, (ORa = 5,123 [3,014–8,709]), sans toutefois pouvoir identifier les substances manipulées. Plusieurs auteurs ont mis en évidence le rôle des pesticides dans la survenue de la MP [24,26–31]. Dans une étude cas-témoins réalisée dans 5 pays d'Europe (Écosse, Italie, Suède, Roumanie et Malte), la notion de traumatisme crânien avec perte de connaissance, l'histoire familiale de MP et l'exposition aux pesticides ont été corrélés positivement à la MP [32]. Dans une revue de la littérature, les auteurs ont estimé que lors d'une exposition chronique aux pesticides, le risque était multiplié par 2 de

**Tableau III****Comparaison des cas et témoins des facteurs de risque professionnels de la MP (OR, IC95 %).**

	Cas n (%)	Témoins n (%)	OR, IC95 %	p
<i>Secteurs d'activité</i>				
Agriculture	85 (26,48)	46 (14,28)	2,161 [1,451–3,219]	0,000
Construction	22 (6,85)	43 (13,35)	0,477 [0,278–0,818]	0,006
Service aux entreprises	20 (6,23)	32 (9,93)	0,602 [0,337–1,077]	0,085
Industrie manufacturière	20 (6,23)	14 (4,34)	1,462 [0,725–2,947]	0,286
Administration publique	29 (9,03)	13 (4,03)	2,361 [1,204–4,629]	0,010
Éducation	11 (3,42)	8 (2,48)	1,393 [0,553–3,509]	0,480
<i>Exposition professionnelle</i>				
Pesticides	77 (23,98)	24 (7,45)	3,918 [2,404–6,386]	0,000
Solvants	25 (7,78)	9 (2,80)	2,937 [1,349–6,397]	0,005
Métaux	12 (3,73)	14 (4,34)	0,854 [0,389–1,877]	0,695

MP : maladie de Parkinson ; OR : odds ratio ; IC95 % : intervalles de confiance à 95 %.

**Tableau IV****Facteurs professionnels associés à la MP après ajustement (ORa, IC95 %).**

Exposition	ORa, IC95 %	p
Pesticides	5,123 [3,014–8,709]	0,000
Solvants	3,468 [1,542–7,802]	0,003
Agriculture	2,688 [1,720–4,201]	0,000
Administration publique	2,156 [1,055–4,404]	0,035
Construction	0,443 [0,245–0,801]	0,007

MP : maladie de Parkinson ; ORa : facteurs de risque professionnels après ajustement ; IC95 % : intervalles de confiance à 95 %.

Chaque exposition a été ajustée séparément à l'âge, genre, notion de traumatisme crânien, histoire familiale de MP, tabagisme et tabac à priser. Toutes les variables ont été dichotomisées (oui/non).

développer la MP [33,34]. Différents types de pesticides ont été incriminés comme facteur étiologique de la MP. Il s'agit du rotenone et du paraquat [35], et la combinaison paraquat-maneb ou autres dithiocarbamates [36,37]. Les mécanismes de cette neurotoxicité restent à déterminer [38]. Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer le rôle toxique des pesticides (stress oxydatif, interférence avec le transport de la dopamine, et le dysfonctionnement mitochondrial, phénomènes inflammatoires) [39,40]. L'exposition aux solvants a été corrélée positivement à la MP (ORa = 3,468 [1,542–7,802]). Plusieurs auteurs ont rapporté cette association. Mais aucun solvant n'a été spécifiquement identifié comme facteur étiologique certain dans le développement de la MP [41]. Une étude récente réalisée chez les jumeaux a montré une association significative entre l'exposition au trichloréthylène, perchlorethylène et tétrachlorure de carbone et la MP [42]. Les limites de cette enquête cas-témoins sont liées tout d'abord au biais de mémoire, à l'impossibilité de quantifier l'exposition aux différentes substances potentiellement neurotoxiques et la méconnaissance des produits utilisés (appel à la mémoire et l'impossibilité de lecture des étiquettes sur l'emballage des produits manipulés) parmi la population d'étude. Aussi, dans notre population d'étude, peu de femmes exerçaient une activité professionnelle ce qui a réduit la population exposée aux facteurs professionnels.

## Conclusion

Dans cette enquête, les facteurs liés au mode de vie tels que le tabagisme, la consommation de café, d'eau de puits, de source ou de rivière ne jouent pas de rôle dans la MP. Cependant, une relation positive a été retrouvée entre le fait d'avoir un cas familial de MP ou un traumatisme crânien dans le passé et la survenue de la MP. Concernant les facteurs professionnels, le travail dans le domaine de l'agriculture et l'exposition aux solvants ont été également corrélés positivement au risque de développement de la MP. L'exposition aux pesticides représente le facteur de risque le plus important. Il est nécessaire

de renforcer la protection des agriculteurs par le renforcement de la réglementation. La MP a été reconnue ayant une origine professionnelle chez les agriculteurs en France, en raison de l'évidence de la relation de cause à effet rapportée par de nombreux auteurs. D'autres études sont nécessaires afin de faire reconnaître cette maladie en maladie professionnelle en Algérie et afin de préciser les agents spécifiques et les mécanismes pathogéniques impliqués dans la survenue de la maladie.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence and distribution of Parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology* 1999;52:1214–20.
- [2] Wirdefeldt K, Adami H, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26:S1–58.
- [3] Khandhar SM, Marks WJ. Epidemiology of Parkinson's disease. *Dis Mon* 2007;53:200–5.
- [4] Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:141–64.
- [5] de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525–35.
- [6] Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord* 2013;28(1):8–13.
- [7] Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015–22.
- [8] Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, et al. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. *Brain Pathol* 2013;23:28–33.
- [9] Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007;262:37–44.
- [10] Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, et al. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:169–74.
- [11] Caudle WM, Guillot TS, Lazo CR, et al. Industrial toxicants and Parkinson's disease. Review. *Neurotoxicology* 2012;33:178–88.
- [12] Langston JW, Ballard PA, Tetrad JW, et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979–80.
- [13] Tanner CM. Advances in environmental epidemiology. *Mov Disord* 2010;25(Suppl. 1):S58–62.
- [14] Belarbi S, Hecham N, Lesage S, et al. LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:676–9.
- [15] Lesage S, Patin E, Condroyer C, et al. Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans. *Hum Mol Genet* 2010;19(10):1998–2004.
- [16] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.



- [17] Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, et al. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a new England-based case-control study. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 1999;88(6):742–9.
- [18] Bower JH, Maraganore DM, Peterson BJ, et al. Head trauma preceding PD: a case-control study. *Neurology* 2003;60(10):1610–5.
- [19] Tanner CM. Influence of environmental factors on the onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:215.
- [20] Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, et al. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(12):1912–8.
- [21] Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:1218–21.
- [22] Wong GF, Gray CS, Hassanein RS, et al. Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991;48:287–9.
- [23] Tanner CM, Ross GW, Sarah A, et al. Occupation and risk of Parkinsonism. A multicenter case-control study. *Arch Neurol* 2009;66(9):1106–13.
- [24] Kamel F, Tanner CM, Umbach DM, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007;165:364–74.
- [25] Moisan F, Spinosi J, Dupupet J-L, 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.
- [26] Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;60:197–203.
- [27] Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2009;66:494–504.
- [28] Baldi I, Lebaillly P, Mohammed-Brahim B, et al. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409–14.
- [29] Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008;8:6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-8-6>, <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/8/6>.
- [30] Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, et al. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Review Environ Int* 2012;46:30–43.
- [31] Tanner CM, Kame F, Ross GW, et al. Rotenone, Paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2011;119:866–72. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002839>.
- [32] Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and Parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007;64:666–72.
- [33] Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Review Neurotoxicology* 2012;33:947–71.
- [34] Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, et al. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21:435–40.
- [35] McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis* 2002;10:119–27.
- [36] Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, et al. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000;20:9207–14.
- [37] Costello S, Cockburn M, Bronstein J, et al. Parkinson's disease and residential exposure to Maneb and Paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009;169:919–26.
- [38] Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull* 2006;79and80:219–31.
- [39] Le Couteur DG, McLean AJ, Taylor MC, et al. Pesticides and Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 1999;53:122–30.
- [40] Gao HM, Hong JS, Zhang W, et al. Synergistic dopaminergic neurotoxicity of the pesticide rotenone and inflammogen lipopolysaccharide: relevance to the etiology of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2003;23:1228–36.
- [41] Lock EA, Zhang J, Checkoway H. Solvents and Parkinson disease: a systematic review of toxicological and epidemiological evidence. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;266:345–55.
- [42] Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, et al. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol* 2012;71:776–84.