

Facteurs de risque de maladies neuro-dégénératives en milieu professionnel

Période : février 2010 à août 2010

Audrey BLANC-LAPIERRE et Isabelle BALDI

Université Bordeaux 2 – LSTE EA 3672 – Bordeaux

Mots clés : Épidémiologie, Exposition professionnelle, Maladies neuro-dégénératives

Les principales expositions professionnelles mises en cause dans l'apparition des maladies neuro-dégénératives sont les pesticides, les solvants, les métaux lourds et les champs électromagnétiques (Santibáñez, Bolumar, García, 2007; Hug, Röösl, Rapp, 2006; Lai *et al.*, 2002; Sutedja *et al.*, 2009). Nous porterons dans cette note une attention particulière à l'exposition aux pesticides, que de nombreuses études associent au risque de maladie de Parkinson (Brown *et al.*, 2006), et pour laquelle des suspicions existent concernant un lien avec la maladie d'Alzheimer.

La relation entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson a été initialement évoquée après la découverte de cas de parkinsonismes chez des consommateurs de substances illicites, contaminées par le MPTP, dont la structure est proche de certains herbicides, tels que le paraquat, un des herbicides les plus utilisés au monde. L'hypothèse aujourd'hui la plus vraisemblable est que le développement de la maladie de Parkinson s'explique par une conjonction de facteurs environnementaux et de facteurs de susceptibilité génétique (Klein et Schlossmacher, 2006).

Facteurs de risque professionnels de la maladie de Parkinson en population générale (étude cas-témoins)

Firestone JA, Lundin JI, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Longstreth WT Jr, Checkoway H. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med.* 2010; 53: 217-223.

Analyse

L'objectif de ce travail était d'étudier les associations entre le type d'emploi occupé (et les expositions professionnelles associées) et la maladie de Parkinson à partir d'une étude cas-témoins menée dans l'ouest de l'état de Washington. Les patients atteints de maladie de Parkinson ont été identifiés prospectivement entre 1992 et 2006 par le Group Health Cooperative et par l'université de Washington (Firestone *et al.*, 2005) à partir de bases informatisées contenant le diagnostic et la consommation médicamenteuse. Le diagnostic a été confirmé par des neurologues sur la base de la présence d'au moins 2 des 4 signes cardinaux (lenteur des mouvements, tremblement au repos, rigidité en roue dentée et instabilité posturale), dont au moins la lenteur des mouvements ou le tremblement au repos. Les causes identifiées de maladie de Parkinson (prise d'haloperidol ou de metoclopramide dans l'année précédant l'apparition des symptômes, traumatisme crânien, tumeur du cerveau, encéphalite, accidents vasculaires cérébraux multiples...) représentaient des critères d'exclusion. Les témoins ont été tirés au sort dans les mêmes populations selon un appariement de fréquence sur l'âge et le sexe; ils devaient être indemnes de maladie neurodégénérative. Les données sur l'exposition (calendrier professionnel, exposition à des toxiques)

ont été recueillies lors d'entretiens en face à face. L'exposition aux toxiques retenue était celle déclarée par les sujets, après avoir vérifié que les résultats ne différaient pas considérablement lorsque l'exposition était estimée par des hygiénistes industriels à partir des calendriers professionnels. L'étude a permis d'inclure 404 cas (taux de participation : 70 %) et 526 témoins (taux de participation : 60 %), d'un âge médian de 70 ans, et avec une majorité d'hommes (62 %). Les cas étaient moins fréquemment fumeurs que les témoins. Les facteurs d'ajustement étaient l'âge, l'origine ethnique et le statut tabagique. Les hommes et les femmes ont été analysés séparément. Aucune association significative n'était mise en évidence dans les analyses portant sur les neuf grandes catégories d'emplois. En secteur agricole, certains intitulés d'emplois *a priori* associés par les auteurs à une plus forte probabilité d'exposition aux pesticides présentaient des risques supérieurs à 1, mais non statistiquement significatifs. Ceux-ci étaient globalement plus élevés chez les femmes. Concernant les autres secteurs, les hommes médecins et les femmes techniciennes médicales et dentaires présentaient des élévations de risque, toutefois non statistiquement significatives. Pour la catégorie professionnelle « administration, informatique et ventes », l'association apparaissait presque significative. Aucun risque significativement augmenté n'a été mis en évidence en lien avec une exposition à des toxiques (pesticides, solvants ou métaux). Seules des élévations de risque non significatives étaient observées pour les femmes ayant manipulé des pesticides ou des solvants, et pour les hommes ayant manipulé conjointement du plomb et du cuivre pendant plus de vingt ans, mais chaque fois sur des effectifs très limités. L'analyse portant sur six pesticides spécifiques n'a mis en évidence qu'une élévation

de risque non significative pour le parathion chez les hommes. Cependant seuls six d'entre eux mentionnaient une exposition à cette substance (5 cas, 1 témoin).

Commentaire

Comme le précisent les auteurs, l'étude n'apporte pas d'argument fort en faveur de l'association entre des expositions professionnelles aux pesticides et la survenue de la maladie de Parkinson, contrairement à de nombreuses autres publications antérieures. Une catégorie particulièrement associée à une élévation de risque (non significative) est celle des médecins, ce lien est mis par les auteurs sur le compte possible d'expositions biologiques. Pour expliquer les nombreux autres résultats négatifs, les auteurs soulignent le manque de puissance de leurs analyses. Ils rappellent aussi la possibilité d'un biais de sélection en raison de l'apparition de symptômes infra-cliniques précoces pouvant détourner les sujets de certains emplois, notamment ceux comportant une charge physique importante. Ceci expliquerait l'association retrouvée pour les emplois caractérisés par un travail de bureautique ne nécessitant pas d'efforts physiques importants (« administration, informatique et ventes »). Ils rappellent également que le schéma cas-témoins, bien qu'adapté à l'étude des maladies rares, réduit le nombre de sujets pour chaque catégorie d'emploi et rend donc les résultats particulièrement sensibles à tout biais de classification, même non différentiel. Or le diagnostic de la maladie de Parkinson affirmé sur les symptômes ne dispose d'une spécificité que de 80 %. De la même manière la mesure rétrospective de l'exposition, basée sur le déclaratif, est soumise à des biais de classement. L'auto-déclaration des pesticides utilisés au cours de la vie professionnelle est sans nul doute également entachée d'imprécision.

De nombreuses études antérieures ont mis en évidence les insuffisances des analyses portant sur les seuls intitulés d'emplois, notamment en milieu agricole (MacFarlane, Glass D, Fritschi L, 2009). Ainsi, cet article démontre une fois de plus la nécessité de disposer d'informations précises non seulement sur les emplois, mais également sur les tâches réalisées pour progresser dans les connaissances sur le lien entre pesticides et maladies neuro-dégénératives.

L'exposition professionnelle aux pesticides augmente le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer

Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA. Cache County Study Investigators. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology*. 2010; 74: 1524-1530.

Analyse

Le nombre d'études portant sur le lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer reste plus limité que celui sur la maladie de Parkinson. L'objectif de ce travail est d'estimer les effets des expositions professionnelles aux pesticides dans une cohorte

prospective incluant les habitants d'une zone agricole de l'Utah (Cache County), mise en place pour l'étude de troubles cognitifs (Breitner *et al.*, 1999). Les sujets étaient âgés de 65 ans et plus en 1995 (N = 5 092). En dehors de l'évaluation cognitive (comportant le MMSE⁽¹⁾), un questionnaire sur la démence a été réalisé. Les cas de démences ont été identifiés à partir des résultats aux tests et questionnaires, et confirmés après examen clinique à l'aide des critères du DSM III. À l'inclusion, un questionnaire a été complété en face à face pour recueillir l'histoire professionnelle, avec des détails pour tout emploi occupé plus de 5 ans, en particulier sur les expositions aux pesticides (fréquence et durée d'utilisation), globalement et pour quatre types de pesticides spécifiques: OP⁽²⁾, carbamates, OC⁽³⁾, et bromure de méthyle. Le modèle de Cox a été utilisé pour estimer le risque de survenue de démence en fonction de l'exposition aux pesticides, avec ajustement sur l'âge à l'inclusion, le sexe, le niveau d'études, et la présence de l'allèle APOE4⁽⁴⁾ ainsi que sur les résultats au MMSE à l'inclusion. Après exclusion des démences prévalentes, des décès avant le premier suivi, des perdus de vue, des refus et des patients avec données manquantes (principalement concernant l'exposition), l'échantillon analysé était constitué de 3 084 sujets (dont 40 % rapportant un emploi principal en agriculture), incluant 572 sujets exposés aux pesticides (dont 316 aux OP, 256 aux OC, 25 aux carbamates et 28 aux méthyl-bromides). Les sujets exposés étaient principalement des hommes (87,8 % alors que la cohorte en comportait 45,7 %), ne différant pas sur l'âge ni sur le statut APOE4 et peu sur le niveau d'études et sur les performances cognitives à l'inclusion, vis-à-vis de l'ensemble de la population d'étude. Cinq cents cas incidents de démences ont été diagnostiqués dont 344 cas d'Alzheimer seuls ou associés. Les résultats montraient des augmentations significatives de risques d'apparition de démence (+ 38 %) et d'Alzheimer (+ 42 %) avec une exposition aux pesticides. L'exposition aux OP apparaissait plus spécifiquement liée à la survenue de la maladie d'Alzheimer (augmentation significative de 53 %). Les analyses menées séparément pour les expositions aux OP et les OC retrouvaient des élévations de risque comparables à celles observées pour tous types de pesticides confondus, et de la même manière légèrement plus marquées pour la maladie d'Alzheimer que pour la démence en général.

Commentaire

Compte tenu du faible nombre d'études disponibles sur ce sujet, les résultats obtenus dans cette cohorte sont particulièrement intéressants. Ils confirment l'élévation de risque de maladie d'Alzheimer en lien avec l'exposition aux pesticides suspectée dans les études antérieures. Cette cohorte présente l'avantage d'un effectif important, d'un schéma prospectif avec une période de suivi qui est maintenant de 7,2 ans en moyenne, sur une population relativement homogène (niveau d'éducation, accès aux soins, style de vie). Plus de deux sujets sur cinq ont été exclus de l'analyse, un biais de sélection n'est donc pas écarté, bien que la proportion des non-répondants soit réduite (10 %). Le recueil des données, réalisé par un entretien en face à face aux différents suivis, apparaît plutôt fiable, à la fois sur le diagnostic

de la maladie d'Alzheimer – qui ne peut cependant être certain qu'à titre *post mortem* - et sur les données d'exposition, qui ne devraient pas avoir été trop entachées de biais de mémorisation compte tenu de leur recueil antérieur à la survenue de la démence. Cependant ces données n'ont été traitées que globalement et de manière qualitative (exposés/non exposés) sans prendre en compte la fréquence et la durée d'utilisation des pesticides, pourtant relevées dans cette étude, mais pour lesquelles les données manquantes étaient nombreuses. De plus, les analyses spécifiques n'ont porté que sur deux familles de pesticides, ne permettant pas de cibler des matières actives en particulier, et ne prenant pas en compte l'ensemble des autres familles auxquelles ces sujets ont nécessairement été exposés. Certaines familles de pesticides (OP, carbamates) sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Or de tels inhibiteurs sont utilisés dans le traitement symptomatique précoce de la maladie d'Alzheimer pour augmenter la transmission cholinergique. Il aurait donc été intéressant de discuter ce paradoxe. Cet article confirme la nécessité d'explorer plus en avant l'hypothèse du rôle des pesticides dans la maladie d'Alzheimer, et devrait être complété à la fois par des analyses ultérieures dans cette même cohorte, permettant au fil des ans de disposer d'un plus grand nombre de cas, et par d'autres études s'appuyant sur une caractérisation plus fine des expositions aux pesticides.

Interaction entre le gène ABCB1 et l'exposition professionnelle aux insecticides organochlorés dans la maladie de Parkinson

Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, Lorient MA, Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010; 67: 739-745.

Analyse

Les auteurs de cet article ont récemment publié les résultats d'une étude cas-témoins mettant en cause les OC dans la survenue de la maladie de Parkinson (Elbaz *et al.*, 2009). Ils étudient à présent le rôle que pourraient jouer des polymorphismes d'un gène (ABCB1) dans la survenue de la maladie, ainsi que celui de l'interaction entre ces polymorphismes et l'exposition professionnelle aux OC. Le gène ABCB1 code pour la glycoprotéine P impliquée dans le processus de détoxification de composés endogènes et exogènes, avec laquelle certains pesticides dont les OC pourraient interagir. Les cas étaient des patients âgés de 18 à 75 ans ayant demandé pour la 1^{re} fois la prise en charge de leur parkinsonisme (cliniquement vérifié sur la base de deux signes cardinaux et après exclusion de cause identifiée) en Affection de Longue Durée auprès de la MSA⁽⁵⁾ entre février 1998 et août 1999. Trois témoins par cas appariés sur l'âge, le sexe et la région de résidence, ont été sélectionnés parmi l'ensemble des affiliés à la MSA ayant demandé un remboursement pour une dépense de santé entre 1998 et 2000. Des informations sur l'histoire professionnelle et l'exposition aux pesticides des sujets au travail ou pour le jardinage ont été recueillies par auto-questionnaire, puis complétées en face à face par des questions plus détaillées sur les utilisations de pesticides pour les utilisateurs

professionnels. La cohérence des données sur l'exposition a été revue par un panel d'experts afin de classer les sujets en exposés/non exposés pour le travail et le jardinage séparément. Une durée cumulée (en heures au cours de la vie, tronquée au moment du diagnostic) et une intensité d'exposition ont été calculées pour 3 catégories (insecticides, herbicides et fongicides) et 50 familles de pesticides. Les analyses ont été menées chez les sujets dont les deux parents étaient européens, et ajustées sur le statut tabagique et les résultats au MMSE. Les analyses portant sur l'interaction entre les polymorphismes et les OC ont été limitées aux hommes et ajustées sur les expositions au cours du jardinage. Le classement des sujets concernant l'exposition aux OC a été réalisé soit en excluant les données manquantes, soit en leur imputant des valeurs. Enfin, des analyses de sensibilité ont été menées en excluant ou ajustant sur la base des métaboliseurs lents pour la CYP2D6, précédemment montrés par la même équipe comme associés à un risque accru de maladie de Parkinson. Les distributions des 2 polymorphismes étaient globalement similaires chez les 207 cas et les 482 témoins, et comparables à celles observées dans des populations de type européen. Parmi les hommes pour lesquels des informations étaient disponibles sur l'utilisation de pesticides (soit 101 cas et 234 témoins), les associations entre exposition aux OC et maladie de Parkinson étaient environ 3 fois plus élevées ($p < 0.05$) chez les porteurs d'un phénotype correspondant à une fonction altérée de la glycoprotéine (étudiées séparément pour les 2 polymorphismes). L'analyse restreinte sur les cas a permis d'estimer avec plus de précision l'interaction gène-environnement, qui a été retrouvée significative pour le phénotype variant de l'allèle G2677 (A, T) et l'exposition aux OC (en oui/non et en heures d'exposition cumulées).

Commentaire

Cette étude permet d'avancer sur l'hypothèse intéressante d'une possible interaction entre les facteurs d'environnement et les facteurs génétiques et met en évidence certaines associations. Mais elle révèle aussi la difficulté de disposer de données de qualité sur l'ensemble des paramètres utiles à cette approche. Malgré des questionnaires successifs et des efforts spécifiquement développés pour reconstituer les expositions, une proportion importante de données concernant l'exposition aux OC manque dans cette étude, et des difficultés d'appariement surgissent lorsque l'ensemble des éléments sont pris en compte simultanément. Ainsi, alors que 923 sujets ont été inclus dans l'étude initialement, seuls 335 ont pu entrer dans l'analyse concernant l'interaction entre polymorphismes et pesticides, soit 36 %. Même si des méthodes d'imputation ont été mises en œuvre pour pallier cette difficulté, il n'est au final pas très facile de se représenter de quelle manière les différentes estimations ont pu influencer les résultats obtenus, et un biais de mémorisation n'est pas à exclure. D'autre part, l'exposition conjointe à plusieurs familles de pesticides, qui constitue la règle en milieu agricole, pose problème pour discerner des effets spécifiques. Les OC ont vraisemblablement été utilisés par la majorité des agriculteurs de la génération concernée par l'étude (âge moyen 65 ans en

1999), ce qui laisse penser que ce paramètre d'exposition n'est pas très discriminant en oui/non par rapport à une variable appréciant globalement l'exposition aux pesticides. La définition de classes d'exposition sur la base de paramètres affectant les niveaux d'exposition (matériel utilisé, caractéristiques de la culture et de l'exploitation, port d'équipement de protection...) aurait permis d'évaluer si l'effet était effectivement observé chez les plus exposés. Les OP, comme d'autres pesticides, représentent une famille d'insecticides également suspectée d'altérer la fonction de la glycoprotéine P et pourraient donc également expliquer une part de l'interaction gène-environnement mise en évidence. Cet article ouvre des pistes de recherche d'avenir concernant la maladie de Parkinson, notamment pour mieux comprendre la relation entre pesticides et glycoprotéine P et la fonctionnalité des polymorphismes ABCB1.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Parmi les 3 études présentées dans cette note, seule l'étude portant sur le lien entre profession et maladie de Parkinson en population générale n'apporte pas de résultats concluants. Ceci s'explique certainement pour une bonne part par la limite inhérente à l'utilisation des intitulés d'emplois pour estimer les expositions à des substances, en plus de la nature rétrospective de l'étude et de sa faible puissance. Les deux autres études ciblant l'exposition aux pesticides, en population générale pour l'une et en population agricole pour l'autre, apportent des éléments nouveaux sur les relations entre l'exposition aux pesticides et la survenue de maladies neurodégénératives. La première renforce les suspicions concernant le rôle des pesticides dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, et la troisième souligne la difficulté et l'intérêt d'étudier les interactions gène-environnement.

Lexique

- (1) MMSE: Mini Mental Status Examination: test permettant d'évaluer simultanément plusieurs fonctions cognitives.
- (2) OP: Organophosphorés.
- (3) OC: Organochlorés.
- (4) APOE4: allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E qui a été démontré significativement lié à une augmentation de risque de la maladie d'Alzheimer.
- (5) MSA: Mutualité Sociale Agricole: organisme mutualiste qui gère le régime obligatoire de protection sociale du monde agricole et rural en France.

Publications de référence

- Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, et al.** APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology*. 1999; 53: 321-331.
- Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, et al.** Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009; 66: 494-504.
- Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, et al.** Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol*. 2005; 62: 91-95.
- MacFarlane E, Glass D, Fritschi L.** Is farm-related job title an adequate surrogate for pesticide exposure in occupational cancer epidemiology? *Occup Environ Med*. 2009; 66: 497-501.

Revue de la littérature

- Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, et al.** Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 156-164.
- Hug K, Rössli M, Rapp R.** Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases-recent epidemiological studies. *Soz Präventivmed*. 2006; 51: 210-220.
- Klein C, Schlossmacher MG.** The genetics of Parkinson disease: Implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2: 136-146.
- Lai BC, Marion SA, Teschke K, et al.** Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002; 8: 297-309.
- Santibáñez M, Bolumar F, García AM.** Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2007; 64: 723-732.
- Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al.** Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10: 302-309.

Autres publications identifiées

- Mackenzie Ross SJ, Brewin CR, Curran HV, et al.** Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol*. 2010; 32: 452-459.
- Article portant sur les troubles neuro-psychologiques donc non directement concerné par la thématique de cette note.*

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

CNS diseases, Neurodegenerative diseases, Neurological syndrome, Professional diseases, Professional exposure, Work health.