

# Sclérose latérale amyotrophique et expositions professionnelles

Période : mars 2010 à février 2011

Audrey BLANC-LAPIERRE et Isabelle BALDI

Université Bordeaux 2 – LSTE EA 3672 – Bordeaux

**Mots clés : Exercice physique, Facteurs de risque professionnels, Hypoxie, Plomb, Sclérose Latérale Amyotrophique**

La Sclérose latérale amyotrophique (SLA<sup>(1)</sup>) est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des neurones moteurs centraux et périphériques. En Europe, l'incidence annuelle est estimée à 2 à 3 cas pour 100 000 habitants (Logroscino *et al.*, 2010). C'est une affection mortelle et incurable : le décès survient en moyenne dans les trois à cinq ans suivant le diagnostic et est dû, dans la grande majorité des cas, à un trouble respiratoire, aggravé par une surinfection bronchique (Rowland *et al.*, 2001). La génétique ne permettrait d'expliquer qu'une part limitée (5 à 10 %) des cas de SLA (Wijesekera *et al.*, 2009). L'hypothèse étiologique selon laquelle il existerait des interactions gène-environnement reste aujourd'hui la plus plausible. Les facteurs environnementaux suspectés sont nombreux (pesticides, plomb, mercure, activité physique intense, traumatismes crâniens, tabagisme, champs électromagnétiques), aucun jusqu'à présent n'a été retenu avec certitude (Sutedja *et al.*, 2009; Johnson *et al.*, 2009). Nous présentons dans cette note deux études cas-témoins étudiant les relations entre la survenue de SLA et des facteurs d'hypoxie tissulaire en lien avec le travail (Vanacore *et al.*, 2010), puis avec la concentration sanguine en plomb (Fang *et al.*, 2010).

## Effort physique au travail, hypoxie et risque de sclérose latérale amyotrophique : résultats d'une étude basée sur les certificats de décès

Vanacore N, Cocco P, Fadda D, Dosemeci M. Job strain, hypoxia and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from a death certificate study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010; 11: 430-434.

### Analyse

Cette étude trouve sa justification dans divers constats cliniques et expérimentaux : des réponses anormales à l'hypoxie ont été observées chez des patients atteints de SLA ; de plus, des polymorphismes de gènes impliqués dans la réponse à l'hypoxie ont été trouvés associés à la maladie. L'objectif de cette étude cas-témoins était de tester l'hypothèse d'un risque de décès par SLA plus élevé pour les professionnels exerçant leur activité dans des conditions d'hypoxie tissulaire intermittente, tels que les pompiers, les athlètes de haut niveau et divers professionnels ayant une forte activité physique.

Les cas et les témoins ont été identifiés à partir des certificats de décès dans 24 états américains, entre 1984 et 1998 (décès après l'âge de 25 ans). Les causes initiales de décès (codées selon la CIM<sup>(2)</sup>) retenues dans l'étude étaient les suivantes : « Maladies du neurone moteur » pour les cas, toute autre maladie pour les témoins, à part les maladies psychiatriques, neurologiques, cérébro-vasculaires et les athéroscléroses non spécifiques. Les cas (N = 14 628) et les témoins (N = 58 512, soit quatre par cas) ont été appariés selon la région, l'origine ethnique, le sexe, l'âge (par tranche de 5 ans) et l'année de décès. Le classement de l'activité physique au travail a été effectué à partir des professions et secteur d'activité codés selon la classification du bureau de recensement des USA de 1980. L'analyse a été réalisée séparément chez les hommes et les femmes, ajustée sur l'âge,

le statut marital, le lieu de résidence (rural/urbain) et le statut socio-économique (SSE). Les témoins étaient plus souvent non mariés, avaient plus souvent un SSE élevé et habitaient plus fréquemment en zone urbaine. L'activité physique n'apparaissait associée à un risque plus élevé de SLA ni chez les hommes, ni chez les femmes. Les athlètes professionnels (6 cas chez des hommes) présentaient un risque augmenté de SLA (OR = 1,81), non significatif (IC 95 % : 0,69 - 4,78). Les professions de lutte contre l'incendie (OR : 1,95; IC 95 % : 1,28 - 3,07), et en particulier les pompiers (OR : 1,96; IC 95 % : 1,22 - 3,23), avaient un risque significativement doublé de décès par SLA. Chez les pompiers, ce risque était légèrement plus élevé pour les décès à un âge inférieur à 65 ans.

### Commentaire

Jusqu'à présent, les études s'intéressant aux pompiers n'avaient pas rapporté de risque augmenté de SLA. Les pompiers sont exposés à la fois à des conditions anaérobiques, à des activités physiques importantes, et aux traumatismes, qui sont autant de facteurs pouvant entraîner des hypoxies tissulaires. Cependant, les résultats de cette étude montrent qu'un effort physique intense ne semble pas, à lui seul, expliquer ce risque plus élevé, puisque d'autres professions impliquant un exercice physique intense ne sont pas associées à un excès de risque de SLA.

L'effectif important confère à cette étude une grande puissance statistique, qui constitue sa principale force. Sa principale limite est que les professions indiquées dans les certificats de décès sont généralement les plus récentes, ou celles exercées le plus longtemps au cours de la carrière des sujets. On ne dispose ni de la liste exhaustive des emplois, ni de la durée ou de la description du travail effectué. De plus les codes de professions utilisés ne

permettaient pas de cibler tous les professionnels exposés, comme par exemple les alpinistes, les guides de montagne ou les plongeurs. Les activités de loisir n'ont pas non plus été recueillies. Ce manque d'information sur l'exposition affecte *a priori* indifféremment les cas et les témoins, et donc susceptible de conduire à une sous-estimation de l'association. Certains facteurs de confusion (antécédents familiaux, tabac...) n'étaient pas non plus disponibles pour l'analyse. Le SSE étant estimé sur la base des métiers exercés, on peut suspecter un phénomène de sur-ajustement sur le SSE pour l'analyse du risque dans certaines professions. Une sous-estimation de l'association SLA-effort physique violent peut être envisagée du fait que la profession retenue est souvent la dernière, et que certains patients atteints de SLA et ayant une profession nécessitant des efforts physiques importants ont dû changer de métier au début de la maladie.

La définition de la maladie à partir des certificats de décès peut également avoir entraîné des erreurs de classement, compte tenu des imprécisions entachant cette source. Cependant la fiabilité des diagnostics portés sur les certificats de décès peut être considérée comme acceptable pour des pathologies chroniques létales telles que la SLA. Les codes CIM retenus (« Maladie du neurone moteur ») ne garantissent cependant pas une homogénéité dans les cas étudiés car cette catégorie regroupe des SLA « classiques » aussi bien que d'autres pathologies atypiques.

### Association entre la plombémie et le risque de sclérose latérale amyotrophique

Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M, Keller J, Oddone EZ, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2010; 171: 1126-1133.

#### Analyse

L'hypothèse d'un lien entre l'exposition au plomb et la SLA est ancienne, étayée par plusieurs études, mais qui reposaient généralement sur des estimations indirectes de l'exposition. Le plomb sanguin peut provenir soit d'expositions environnementales récentes, soit d'un relargage de plomb osseux. Tout remodelage osseux, lié à l'âge (déminéralisation) ou à l'activité physique (diminuée au fur et à mesure que la SLA progresse), peut s'accompagner de variations des concentrations sanguines en plomb. De plus, le polymorphisme K59N du gène de la déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD2) influencerait la toxico-cinétique du plomb et pourrait modifier l'effet de cette exposition.

Afin de confirmer les résultats d'une précédente étude (Kamel *et al.*, 2005), les auteurs ont mis en place une nouvelle étude cas-témoins pour 1) étudier l'association entre la plombémie et le risque de SLA dans une population différente et plus large 2) explorer l'influence du remaniement osseux et des polymorphismes de l'ALAD sur cette association.

Les cas provenaient du registre national des vétérans américains ayant développé une SLA, décrits par ailleurs (Allen *et al.*, 2008).

Les vétérans atteints d'une maladie du motoneurone (ou leurs proches) ont été invités à compléter un questionnaire, et ont fourni un échantillon de sang. Des neurologues ont expertisé les dossiers médicaux pour vérifier les critères diagnostiques correspondant aux codes CIM des maladies du neurone moteur. Le registre comporte au total 1998 vétérans dont 1167 ayant fourni des données biologiques. Pour cette étude, 200 cas avec données biologiques (dont 163 SLA, 30 cas d'atrophie musculaire progressive et 7 cas de sclérose latérale primaire) ont été inclus dans ces analyses. Ils étaient représentatifs de la population du registre selon les principales caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, race...). Les témoins ont été sélectionnés parmi les vétérans d'une autre étude sur le rôle des expositions environnementales et génétiques dans la SLA (GENEVA 2006), non atteints de maladie neurologique, et appariés sur l'âge, le sexe, la race (appariement de fréquence). Parmi les 10 000 témoins éligibles, 359 ont été contactés, 252 ont accepté de participer à l'étude et 229 ont donné un échantillon de sang. Après exclusion des femmes et des personnes de type non caucasien, en vue d'homogénéiser la population, les effectifs analysés étaient de 184 cas et 194 témoins. La plombémie a été réalisée en aveugle du statut cas/témoin à partir des échantillons sanguins. Des marqueurs plasmatiques de la formation (PINP<sup>(4)</sup>) et de la résorption (CTX<sup>(5)</sup>) osseuses ont également été dosés. L'étude du polymorphisme génétique de l'ALAD a été réalisée à partir de l'ADN, sanguin pour les cas, et salivaire pour les témoins. Les analyses de régression logistique non conditionnelles ont été ajustées sur l'âge (et sur les marqueurs de remaniement osseux pour certains modèles).

Après ajustement sur l'âge, les plombémies étaient statistiquement plus élevées chez les cas (moyennes : 24,1 µg/L [7,2 - 75,8] vs 17,6 µg/L [3,2 - 69,0],  $p < 0,0001$ ). Bien que la différence soit statistiquement significative, les valeurs de la plombémie dans les deux groupes étaient dans les limites de ce qui est habituellement observé dans la population générale. Les CTX étaient significativement plus élevés chez les cas, aucune différence n'était observée pour les PINP. Cependant, les valeurs de la CTX et de la PINP n'étant pas influencées par le délai du prélèvement par rapport au diagnostic de la maladie, la diminution de la mobilité avec l'évolution de la maladie ne semble pas expliquer cette élévation de CTX chez les cas. Un doublement de la plombémie était associé à un risque de SLA presque doublé (OR = 1,9 [1,3 - 2,7]), après ajustement sur l'âge et les CTX. L'association entre plomb et SLA était plus marquée chez les sujets caractérisés par une faible résorption osseuse ou une forte formation osseuse, mais les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives (n = 180 cas). L'exclusion des cas de pseudo-SLA ne modifiait pas les associations observées (analyses portant sur 151 cas). Le polymorphisme K59N du gène de l'ALAD ne modifiait pas la relation entre le plomb et la SLA (n = 182 cas).

Les auteurs concluent qu'il existe une association entre plomb et SLA qui persiste après prise en compte du remaniement osseux et des susceptibilités génétiques aux effets du plomb.

### Commentaire

Il s'agit d'une étude basée sur des protocoles de dosages toxicologiques rigoureux, avec une analyse statistique appropriée. Cependant, les critères de sélection des 359 témoins ne sont pas explicites. Les études précédentes sur cette question avaient le plus souvent estimé l'exposition cumulée au plomb à partir d'indicateurs indirects basés sur des questionnaires. Dans cette étude, l'utilisation de dosages biologiques peut apparaître comme une avancée. Le plomb a une demi-vie de 27 ans dans les os et de 40 jours dans le sang ([http://www.inrs.fr/htm/plombemie\\_-\\_plomb\\_sanguin.html](http://www.inrs.fr/htm/plombemie_-_plomb_sanguin.html)). À l'état d'équilibre, le plomb sanguin (Pbs) ne représente que 1 à 2 % de la dose interne ; 5 à 10 % sont contenus dans les tissus mous et chez l'adulte, près de 95 % du plomb présent dans l'organisme sont dans l'os. La plombémie dépend donc 1) de la charge osseuse, 2) des expositions externes des semaines précédentes, et 3) du taux de renouvellement osseux impacté par l'âge et par certaines maladies telles que la SLA. C'est pourquoi les auteurs de cette étude insistent sur l'absence probable d'exposition externe actuelle dans cette population constituée de personnes âgées, et sur le fait que la déminéralisation ne suffit probablement pas à expliquer l'élévation de la plombémie chez les cas, puisqu'elle persiste après ajustement sur les marqueurs de la déminéralisation.

Les valeurs des plombémies ne variaient pas en fonction du génotype K59N. Cependant le génotype ALAD 2 était peu représenté, et seule une interaction d'un facteur multiplicatif 2 pouvait être détectée avec une puissance de 80 %. L'influence d'autres gènes aurait pu être étudiée, comme par exemple le gène de l'hématochromatose : cette maladie, caractérisée par une absorption intestinale excessive de fer, pourrait avoir un effet similaire vis-à-vis du plomb.

Même si l'étude indique qu'il y a une association entre élévation de la plombémie et risque de SLA chez les vétérans de l'armée US, les données présentées ne permettent pas d'affirmer que cette association ait un caractère causal. En effet, les militaires sont exposés au plomb parce qu'ils utilisent des armes à feu et des munitions dont les amorces libèrent du plomb et parce qu'ils peuvent recevoir des projectiles de plomb. Mais ils sont également susceptibles d'avoir fait des exercices physiques violents ou d'avoir été exposés aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pendant la guerre du Golfe, expositions également suspectées d'être des facteurs de risque pouvant expliquer un taux élevé de SLA chez les vétérans (Weisskopf *et al.*, 2005).

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études apportent des éléments nouveaux dans la recherche des causes environnementales de la SLA : l'une suggère un rôle possible de l'hypoxie, et l'autre de l'exposition cumulée au plomb. Cependant, ces études présentent certaines limites, dont la plupart sont propres au schéma d'étude cas-témoin, malgré tout le mieux adapté à la recherche des causes d'une maladie assez rare comme la SLA. Les principales limites concernent la reconstitution des expositions passées : expositions principales pour Vanacore *et al.* (2010) expositions à des facteurs de confusion pour Fang *et al.* (2010) Les deux études présentées sont néanmoins très inégales en termes de fiabilité de la mesure des expositions ciblées : Vanacore *et al.* (2010) se sont basés sur les intitulés des emplois principaux, Fang *et al.* (2010) ont eu recours à la biométrie, particulièrement préconisée lorsqu'on s'intéresse à l'exposition au plomb. Des études cas-témoin nichées dans des cohortes professionnelles (pompiers ou vétérans américains) permettraient une meilleure prise en compte des facteurs d'exposition et des tiers facteurs.

### Lexique

- (1) SLA : neuropathie relativement fréquente d'étiologie inconnue caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones moteurs du cortex cérébral, de la corne antérieure de la moelle épinière et du tronc cérébral.
- (2) CIM : classification internationale des maladies.
- (3) ALAD : déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique. Le plomb interfère avec la synthèse de l'hème en inhibant l'ALAD, l'hème synthétase et, à un moindre degré, la coproporphyrinogène décarboxylase. L'ALAD est très précocement inhibée : la diminution de son activité est déjà décelable alors que la plombémie est inférieure à 100 µg/L. (ref : [http://www.inrs.fr/htm/plombemie\\_-\\_plomb\\_sanguin.html](http://www.inrs.fr/htm/plombemie_-_plomb_sanguin.html))
- (4) PINP : peptide amino-terminal du procollagène de type 1.
- (5) CTX : télopeptides C-terminal du collagène de type 1.

### Publications de référence

- Allen KD, Kasarskis EJ, Bedlack RS *et al.* The National Registry of Veterans with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2008 ; 30: 180-190.
- Kamel F, Umbach DM, Hu H *et al.* Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2005 ; 2: 195-201.
- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O *et al.* Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 ; 81: 385-390.

**Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML et al.** Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology*. 2005; 64: 32-37.

## Revue de la littérature

**Callaghan B, Feldman D, Gruis K et al.** The association of exposure to lead, mercury, and selenium and the development of amyotrophic lateral sclerosis and the epigenetic implications. *Neurodegener Dis*. 2011; 8 : 1-8.

**Johnson FO, Atchison WD.** The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*. 2009 ; 30: 761-765.

**Rowland LP, Shneider NA.** Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1688-1700.

**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.

**Wijesekera LC, Leigh PN.** Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 ; 4 : 3.

## Autres publications identifiées

**Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O et al.** Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010 ; 11: 289-292.

*Cette équipe retrouve une association significative entre la survenue de SLA et la durée d'activité physique (professionnelle ou liée aux loisirs), bien qu'il s'agisse d'une étude pilote portant sur un effectif réduit (61 cas et 112 témoins).*

**Furby A, Beauvais K, Kolev I et al.** Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol*. 2010 ; 257: 792-798.

*Cette étude cas-témoin prospective (108 cas de SLA sporadiques) en population rurale met en évidence un triplement du risque de SLA associé à une activité agricole (augmentation significative), avec une prédominance de formes bulbaires.*

**Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J et al.** Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita*. 2010 ; 46: 284-287.

*Bien que la puissance statistique de cette étude soit limitée (41 cas), les auteurs retrouvent un risque plus élevé de SLA associé à une exposition professionnelle aux pesticides.*

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Amyotrophic lateral sclerosis, Nervous system diseases, Neurodegenerative diseases, Occupational exposures.