



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Problématique des pathologies  
neurodégénératives en médecine du travail :  
Enquête auprès de 470 médecins.**

Présentée et soutenue publiquement le 8 Janvier 2015 à 18 heures  
au Pôle Formation par  
**Stéphanie Maertens - Wilczynski**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Frimat**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Fantoni-Quinton**

**Monsieur le Professeur Defebvre**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Nisse**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSAPS	Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ALD	Affection de longue durée
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APOE	Apolipoproteine E
BMAA	Cyanotoxine b-méthylamino-L-alanine
CEM	Champs électromagnétiques
CEM-EBF	Champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences
CEM-HF	Champs électromagnétiques hautes fréquences
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DDE	Dichlorodiphényl-dichloroethylene
DDT	Dichlorodiphényltrichloroethane
DGS	Direction générale de la santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
INRS	Institut national de recherche et de sécurité

Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
Mn	Manganèse
MND	Maladies neurodégénératives
MPP+	1-méthyl-4-phénylpyridinium
MPPP	1-méthyl-4-phényl-4-propionoxypiperidine
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
SEP	Sclérose en plaques
SLA	Sclérose latérale amyotrophique

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Synthèse des données de la littérature</b> .....	<b>3</b>
I. La maladie d'Alzheimer .....	4
A. Epidémiologie et aspect clinique.....	4
1. Epidémiologie.....	4
2. Clinique .....	6
3. Thérapeutique .....	6
B. Facteurs extra professionnels .....	8
1. Facteurs médicaux .....	8
a) Agents infectieux .....	8
b) Apnée du sommeil .....	8
c) Facteurs de risques cardiovasculaires.....	8
<i>i. Hypertension artérielle (HTA)</i> .....	8
<i>ii. Diabète</i> .....	9
<i>iii. Dyslipidémie</i> .....	10
d) Pathologies cardiaques .....	10
e) Traumatismes cérébraux .....	10
f) Syndrome dépressif.....	10
2. Indice de masse corporelle (IMC) et facteurs nutritionnels .....	11
3. Niveau d'éducation.....	11
4. Tabac .....	12
C. Facteurs professionnels ou environnementaux .....	13
1. Activité physique .....	13
2. Champs électromagnétiques (CEM) .....	14
3. Métaux.....	16
a) Plomb.....	16
b) Aluminium .....	17
c) Mercure.....	19
4. Pesticides .....	20
5. Solvants.....	22
6. Stress .....	23
II. La maladie de Huntington.....	25
A. Epidémiologie et aspect clinique.....	25
1. Epidémiologie.....	25

2. Clinique .....	26
3. Thérapeutique .....	27
B. Facteurs extra professionnels .....	27
1. Consommation de caféine.....	27
C. Facteurs professionnels.....	27
III. La maladie de Parkinson .....	28
A. Epidémiologie et aspect clinique.....	28
1. Epidémiologie.....	28
2. Clinique .....	29
a) Période de novo.....	31
b) Symptômes de la maladie installée .....	32
c) Symptômes de la maladie avancée .....	33
3. Thérapeutique .....	33
B. Facteurs extra professionnels .....	36
1. Facteurs génétiques.....	36
2. Facteurs médicaux .....	36
a) Infections virales.....	36
b) Traumatismes crâniens .....	36
c) Autres facteurs médicaux .....	37
3. Tabac .....	37
C. Facteurs professionnels.....	37
1. Champs électromagnétiques.....	37
2. Métaux et manganèse.....	39
3. Pesticides.....	42
4. Risques biologiques .....	45
5. Risques psychosociaux.....	46
6. Solvants.....	47
IV. Sclérose en plaques.....	48
A. Epidémiologie et aspect clinique.....	48
1. Epidémiologie.....	48
2. Clinique .....	48
3. Thérapeutique .....	49
B. Facteurs extra professionnels .....	50
1. Facteurs génétiques.....	50
2. Mois de naissance.....	50
3. Tabac .....	50
4. Ensoleillement, rayonnements ultraviolets et carences en vitamine D ..	51
5. Infections.....	52
C. Facteurs professionnels et environnementaux .....	52
1. Champs électromagnétiques.....	52
2. Vaccinations contre l'hépatite B et autres vaccins .....	53
3. Solvants organiques.....	54
4. Pesticides .....	55
5. Stress .....	56
V. Sclérose latérale amyotrophique.....	58
A. Epidémiologie et aspect clinique.....	58
1. Epidémiologie.....	58
2. Clinique .....	59
3. Thérapeutique .....	60
B. Facteurs extra professionnels .....	60
1. Infections virales.....	60
2. Le tabac.....	60

C. Facteurs professionnels et environnementaux .....	60
1. Activités militaires .....	61
2. Activité physique .....	61
3. Champs électromagnétiques.....	62
4. Cyanotoxine $\beta$ -methylamino-L-alanine (BMAA) .....	64
5. Métaux lourds.....	65
a) Plomb.....	65
b) Mercure.....	67
c) Sélénium .....	68
d) Autres métaux.....	69
6. Pesticides .....	70
7. Solvants.....	71
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>73</b>
I. Objectifs .....	73
A. Objectif principal.....	73
B. Objectifs secondaires .....	73
II. Population et méthode .....	73
A. Population .....	73
B. Méthode .....	74
1. Questionnaire .....	74
a) Maladies neurodégénératives et facteurs de risques professionnels connus : .....	75
b) Les maladies neurodégénératives en médecine du travail : .....	76
c) Recherche de facteurs de risques professionnels face à un cas de maladie neurodégénérative : .....	77
d) Maintien dans l'emploi et maladies neurodégénératives : .....	78
2. Diffusion du questionnaire.....	78
3. Analyses.....	79
<b>Résultats.....</b>	<b>81</b>
I. Caractéristiques de la population médicale ayant participé.....	81
A. Caractéristiques d'exercice .....	81
1. Expérience en médecine du travail .....	81
2. Cadre d'exercice .....	82
B. Présence au congrès national de médecine du travail 2014 .....	83
II. Les maladies neurodégénératives en médecine du travail.....	84
A. Nombre de patients atteints par une MND et suivis en médecine du travail.....	84
B. Evolution des maladies neurodégénératives en médecine du travail .....	88
C. Place des maladies neurodégénératives dans l'exercice quotidien du médecin du travail .....	88
D. Facteurs professionnels de MND connus des médecins du travail .....	90
1. Maladie d'Alzheimer .....	90
a) Facteurs de risque biologiques.....	92
b) Facteurs de risque chimiques.....	92
c) Facteurs de risque physiques .....	94
d) Facteurs de risque psychosociaux .....	94
2. La maladie de Huntington .....	97
3. La maladie de Parkinson.....	99
a) Facteurs de risque chimiques.....	101
b) Facteurs de risque physiques.....	104
c) Facteurs de risque psychosociaux.....	104
4. La sclérose en plaques .....	106
a) Facteurs de risque biologiques.....	108

---

b) Facteurs de risque chimiques.....	108
c) Facteurs de risque physiques.....	110
d) Facteurs de risque psychosociaux.....	110
5. Sclérose latérale amyotrophique.....	113
a) Facteurs de risque chimique.....	114
b) Facteurs de risque physiques.....	115
c) Facteurs de risque psychosociaux.....	116
E. Attitude des médecins du travail face à un cas de maladie neurodégénérative.....	118
1. Recherche de facteurs professionnels.....	118
2. Déclaration et réparation.....	119
III. Maintien dans l'emploi des salariés atteints par une maladie neurodégénérative.....	122
A. Actions de maintien dans l'emploi menées et répercussions potentielles	122
1. Actions de maintien dans l'emploi menées par les médecins du travail	122
2. Répercussions pour le salarié ou pour l'entreprise.....	124
B. Devenir des salariés atteints de MND dans l'entreprise.....	126
1. Inaptitude.....	126
2. Motifs de sortie de l'entreprise.....	126
<b>Discussion.....</b>	<b>129</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>138</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>140</b>
<b>Figures et tableaux.....</b>	<b>157</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>159</b>
Annexe 1 : Questionnaire.....	159
Annexe 2 : Récépissé de la déclaration effectuée auprès de la CNIL.....	181



## RESUME

**Contexte** Les maladies neurodégénératives (MND) constituent une thématique importante de santé publique d'où la mise en place en 2014 d'un Plan National visant à améliorer la prise en charge médicale des patients. Une approche multidisciplinaire est préconisée dans laquelle le rôle du médecin du travail est indispensable.

**Population et méthode** : Notre travail a consisté en une description de la problématique des MND dans l'exercice des médecins du travail. Nous nous sommes intéressés à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Huntington, à la maladie de Parkinson, à la sclérose en plaques (SEP) et à la sclérose latérale amyotrophique (SLA). L'enquête portait sur le nombre de cas rencontrés, sur les facteurs de risques connus et sur les actions conseillées de maintien dans l'emploi. Un questionnaire informatisé a été diffusé aux médecins du travail de la région Nord-Pas de Calais avec l'aide des médecins inspecteurs régionaux du travail et du Réseau Régional Santé Travail Maintien dans l'Emploi, ainsi qu'aux médecins inscrits au 33<sup>ème</sup> Congrès National de Santé au Travail de 2014.

**Résultats** : 470 médecins du travail ont participé à notre enquête. Bien que les MND ne constituent pas une problématique médicale majeure dans l'exercice quotidien des médecins du travail, la plupart d'entre eux (94,5%) y ont été confrontés au moins une fois. Leurs connaissances concernant les facteurs de risques professionnels de ces pathologies étaient incomplètes. En effet, ils ignoraient, pour 60,3% d'entre eux, que certaines nuisances peuvent avoir un lien avec la maladie d'Alzheimer. Concernant la maladie de Parkinson, ils étaient 12,3% et respectivement 59,4% et 72,3% pour la SEP et la SLA. Les actions de maintien dans l'emploi ne concernaient qu'une minorité des salariés atteints. La demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé a été conseillée uniquement pour 42,3% des salariés atteints par une MND. L'aménagement du temps de travail avec la mise en place d'une invalidité ou de prescriptions médicales modifiant les horaires de travail ne concernait qu'une minorité des salariés suivis (respectivement 8 et 11,5%).

**Conclusion** : Ce travail a permis de faire le point sur les facteurs de risque des MND, sur la nécessaire mise à jour des connaissances des médecins du travail et sur l'importance de leur rôle dans la prise en charge des patients en activité atteints par une MND en terme de prévention et de maintien dans l'emploi.

## INTRODUCTION

Les maladies neurodégénératives (MND) sont des pathologies chroniques progressives dont le pronostic est le plus souvent grave sans traitement curatif. Elles peuvent être rapidement responsables de handicap et de dépendance. C'est pourquoi elles constituent une thématique importante de santé publique ayant amené à la création d'un plan national pour améliorer leur prise en charge.

Le rôle du médecin du travail se voit, ainsi, renforcé dans le parcours médical des patients en âge de travailler, suivis pour une MND. Il s'articule autour de deux problématiques qui sont le dépistage d'éventuels facteurs de risques professionnels et le maintien dans l'emploi.

L'objectif de ce travail est d'évaluer grâce à un questionnaire, la représentation des MND dans l'exercice des médecins du travail. Nous avons également recherché les actions conseillées de maintien dans l'emploi.

Nous avons choisi de centrer notre travail sur cinq MND :

- La maladie d'Alzheimer,
- La maladie de Huntington,
- La maladie de Parkinson,
- La sclérose en plaques (SEP),
- La sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Après avoir rappelé les principaux facteurs de risque des MND, nous décrivons la méthode utilisée pour mener cette enquête auprès des médecins du travail ainsi que les résultats obtenus.

En dernier lieu, nous discuterons ce travail.

## SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Les MND sont des pathologies d'évolution progressive liées à la dégénérescence et à la mort des neurones. Les lésions peuvent être diffuses ou limitées à certaines zones du système nerveux. Les mécanismes sont multiples mais l'agrégation intra ou extracellulaire de protéines est une caractéristique commune.

Les tableaux cliniques sont variables avec pour certaines MND, une perturbation des fonctions cognitives au premier plan comme dans la maladie d'Alzheimer. Pour d'autres, les anomalies motrices sont prédominantes comme dans la sclérose latérale amyotrophique ou dans la maladie de Parkinson. Cependant le plus souvent, plusieurs types de symptômes sont intriqués. Le pronostic des MND est sombre puisque l'évolution se fait le plus fréquemment vers un état grabataire jusqu'au décès.

Pour certaines, des facteurs génétiques sont mis en cause (formes héréditaires). Toutefois, elles surviennent le plus souvent de manière isolée (formes sporadiques), ce qui n'exclut pas l'implication de facteurs génétiques.

Les nouvelles techniques de recherche moléculaire ou génomique nous promettent des avancées dans les mécanismes de la pathogenèse de ces maladies (1). A ce jour, la contribution des facteurs génétiques et environnementaux dans leur survenue n'est encore que partiellement connue (1).

La maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la SLA sont les MND avec les prévalences les plus importantes (1). La maladie de Huntington touchant l'adulte jeune est la quatrième pathologie neurodégénérative par ordre de fréquence. Par ailleurs, la SEP est une maladie inflammatoire multifocale et démyélinisante du système nerveux central. Dans sa forme progressive, elle est considérée par certains auteurs comme une MND (2,3).

## I. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer a longtemps été considérée comme une affection psychiatrique. En 2004, elle est reconnue comme une maladie chronique et devient la 15<sup>ème</sup> affection de longue durée exonérante (ALD15). En 2007, elle est désignée « grande cause nationale » succédant à la problématique du cancer et du sida. Le 21 septembre 2012, lors du 14<sup>ème</sup> Comité de suivi, il est décidé de prolonger le Plan Alzheimer 2008-2012 (4).

De nombreuses maladies neurologiques sont classiquement regroupées sous le terme de « maladies apparentées » à la maladie d'Alzheimer telles que la dégénérescence lobaire frontotemporale ou les paralysies supra-nucléaires progressives. Moins fréquentes, elles sont à l'origine d'une symptomatologie proche. Elles sont, cependant, le plus souvent constatées dans les tableaux précoces (moins de 65 ans).

### A. Epidémiologie et aspect clinique

#### 1. Epidémiologie

L'incidence de la maladie d'Alzheimer est estimée, en 2013, à 8,8 nouveaux cas par an pour 1000 habitants en Europe de l'ouest et à 90160 nouveaux cas par an en France (4). La prévalence française est de 551000 personnes (4).

Depuis 10 ans, le nombre de reconnaissance d'ALD 15 « maladie d'Alzheimer et autres démences » ne cesse d'augmenter. En 2004, il était reconnu 50963 nouveaux cas contre 63219 en 2009 (5). Et entre 2007 et 2010, ont été accordées 14,6% de plus d'ALD15 (6). Cette forte progression, observée depuis les années 2000, est probablement expliquée par une meilleure connaissance de la pathologie aboutissant à une identification plus systématique dans les certificats de décès (5).

La maladie d'Alzheimer est une maladie de la personne âgée (7,8). Elle touche préférentiellement la femme (7,9) avec un sexe ratio à 2,76 en 2010 en France (6).

La prévalence française de la maladie chez les moins de 65 ans est estimée à 20000 cas. Et 1,9% des personnes atteintes auraient moins de 60 ans (10), ce qui représenterait 5 000 patients (11). Cependant, il ne s'agit que d'estimation puisque les données statistiques de cette population sont quasiment inexistantes.

Il existe deux formes de maladie d'Alzheimer.

La maladie est sporadique dans 99% des cas. Elle est alors le plus souvent d'apparition tardive, d'évolution lente et liée au polymorphisme génétique d'une protéine de transport des lipides, l'apolipoprotéine E (APOE) (12). L'allèle  $\epsilon 4$  de l'APOE est un facteur génétique majeur de susceptibilité (13). La prévalence de l'APOE4 dans la population globale est de 22% contre approximativement 60% chez les malades d'Alzheimer (14).

La forme familiale à transmission autosomique dominante de la maladie concerne moins de 1% des patients. Elle est liée à la mutation de gènes (amyloid- $\beta$  protein precursor, préséniline 1 et préséniline 2) impliqués dans la synthèse du peptide amyloïde (12).

En histologie, les lésions sont similaires qu'il s'agisse de la forme sporadique ou génétique (12). Il s'agit de l'accumulation d'agrégats extracellulaires de peptides  $\beta$ amyloïde, de dégénérescence neurofibrillaires, de plaques séniles et de dépôts intracellulaires de protéine tau (tubule associated unit) (12). Les conséquences de ce processus sont observables en imagerie puisque différentes du processus normal de vieillissement.

Bien que la recherche ait permis des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, il persiste encore de nombreuses inconnues.

L'étiologie de la maladie d'Alzheimer n'est pas totalement identifiée. De multiples facteurs environnementaux ou styles de vie, isolés ou concomitants tels que l'âge, l'histoire familiale, le phénotype sont suspectés d'avoir un rôle dans sa survenue.

## **2. Clinique**

La maladie d'Alzheimer est une MND progressive qui est définie par l'association d'un syndrome démentiel et, à l'examen histologique de cerveau, par l'existence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires et d'une perte neuronale (15).

Plus précisément, elle se caractérise par la détérioration durable et progressive des fonctions cognitives telles que des troubles mnésiques, une altération de la pensée abstraite, des troubles du jugement et des troubles du langage. Ces derniers succèdent aux troubles de la mémoire avec les perturbations des gestes volontaires et les perturbations de la reconnaissance visuelle ou auditive constituant le syndrome aphaso-apraxo-agnosique (12). Ils s'accompagnent très fréquemment de troubles psycho-comportementaux comme des changements de personnalité ou des perturbations de l'humeur (4). Des débuts agnosiques ou aphasiques sont plus fréquents chez les sujets jeunes (12). Son évolution est lente sur environ une vingtaine d'année.

Les critères diagnostiques ont fait l'objet d'un consensus et sont définis dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV) (tableau 1) (15).

## **3. Thérapeutique**

Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour (4). Des traitements symptomatiques sont parfois mis en place mais leur efficacité reste encore à l'étude. Les traitements spécifiques sont les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) et un antiglutamate (mémantine) (15). L'objectif de ce traitement est de ralentir l'évolution de la maladie.

Les expositions environnementales ou professionnelles à divers facteurs sont étudiées pour connaître leur rôle dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

**Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (15)**

<p>A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;</li> <li>2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. aphasie (perturbation du langage)</li> <li>b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)</li> <li>c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)</li> <li>d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).</li> </ol> </li> </ol>
<p>B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.</p>
<p>C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.</p>
<p>D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;</li> <li>2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;</li> <li>3. à des affections induites par une substance.</li> </ol>
<p>E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.</p>
<p>F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).</p>
<p>Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :</p> <p>Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.</p> <p>Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.</p>

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

## **B. Facteurs extra professionnels**

### **1. Facteurs médicaux**

#### **a) Agents infectieux**

La relation éventuelle de la maladie d'Alzheimer avec divers agents infectieux a souvent été discutée mais aucune donnée fiable ne permet à ce jour d'apporter une réponse formelle d'après l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (8). La presque totalité des travaux correspond à des études cas-témoins, qui ont étudié les liens entre la maladie d'Alzheimer et les herpes simplex virus, les herpes human Virus 6, le virus de la varicelle et du zona, les cytomégalovirus ou encore le *chlamydiae pneumoniae* (8).

#### **b) Apnée du sommeil**

L'existence d'un lien entre l'apnée du sommeil et la maladie d'Alzheimer est controversée (8). Les études portant sur les impacts du traitement de l'apnée du sommeil suggèrent une amélioration de la symptomatologie de la maladie d'Alzheimer (16). Cependant elles manqueraient de puissance pour faire l'objet d'un consensus (8).

#### **c) Facteurs de risques cardiovasculaires**

##### *i. Hypertension artérielle (HTA)*

Le lien entre l'HTA et la maladie d'Alzheimer est incertain contrairement à celui avec les démences vasculaires. En 2000, une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS  $\geq$  160 mmHg) en milieu de vie, est associée à un plus faible poids cérébral et à davantage de plaques séniles dans le néocortex et l'hippocampe (17).



Une augmentation de la pression artérielle diastolique ( $PAD \geq 95$  mmHg) est liée à une présence plus importante de dégénérescence neurofibrillaire dans l'hippocampe (17). D'après l'Inserm, en 2007, ces résultats sont en accord avec une bonne part de la littérature qui montre une association entre pression artérielle élevée (mesurée de 20 à 30 années avant l'évaluation cognitive) et l'incidence des démences ou du déclin des fonctions cognitives (8).

En période plus tardive de la vie, l'impact de l'HTA sur la maladie d'Alzheimer est moins clair avec une augmentation du risque chez les patients dont les mesures sont les plus hautes, mais également chez les patients dont les mesures sont les plus basses, formant une courbe en U du risque (8). Des mécanismes différents sont mis en avant pour expliquer ces phénomènes tels que la diminution de la perfusion cérébrale pour les pressions basses et la rigidification artérielle ou l'athérosclérose pour les pressions élevées (8).

Le lien entre hypertension et maladie d'Alzheimer est donc fortement suspecté mais il fait encore l'objet de désaccord. En 2011, une méta-analyse ne retrouvait pas d'augmentation de l'incidence de la maladie chez les patients hypertendus. Il était simplement retrouvé une tendance pour les patients traités pour une hypertension en milieu de vie (18).

## *ii. Diabète*

Une étude a compilé plusieurs méta-analyses pour extraire un risque attribuable à la population pour plusieurs facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer dont le diabète. Il était faible à 2,9% IC95% [1,3–4,7] (19).

Les études antérieures semblent rapporter un lien constant entre le diabète et la survenue de la maladie (8). Une méta-analyse de 2010 retrouvait une augmentation significative de développer la maladie avec un OR à 1,54 IC95% [1,33-1,79] (20). Une autre, de 2012, calculait un méta-risque à 1,46 IC95% [1.20-1.77] (21).

### *iii. Dyslipidémie*

Le cholestérol est suspecté d'avoir un rôle dans la formation des plaques amyloïdes rencontrées dans la maladie d'Alzheimer (8). Cependant, les études sur les niveaux de cholestérol et les démences sont contradictoires. Il semblerait que les niveaux élevés en milieu de vie soient particulièrement à risque, comme pour l'HTA (8).

### **d) Pathologies cardiaques**

L'Inserm incrimine spécifiquement la fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque. Cependant, les études seraient contradictoires (8). L'hypothèse émise pour expliquer ce lien est l'hypoperfusion cérébrale chronique. Ces résultats sont en concordance avec ceux d'études récentes (22)

### **e) Traumatismes cérébraux**

L'augmentation du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer suite à un traumatisme crânien est suspectée depuis les années 1980 dans des études de cas-témoins avec des résultats variables. En 1991, Mortimer et al. publient une méta-analyse portant sur la maladie d'Alzheimer et les traumatismes crâniens compliqués d'une perte de connaissance initiale (23). Les résultats de 11 études cas-témoins ont été compilés pour obtenir un risque relatif de survenue de la maladie à 1,82 IC95% [1,26-2,67] (23). En 2003, une nouvelle méta-analyse a permis l'étude des résultats de 15 études (24). Parmi elles, 8 étaient référencées dans la précédente méta-analyse. Les conclusions étaient similaires avec un OR à 1,58 IC95% [1,21-2,06]. Chez les hommes, il était estimé à 2,29 IC95% [1,47-2,06] et à 0,91 ICC95% [0,56-1,47] chez les femmes (24). Pour expliquer cette différence, les auteurs émettent l'hypothèse que les hormones féminines auraient un effet protecteur.

Les causes des traumatismes (accident de travail ou domestique) n'étaient pas spécifiées.

### **f) Syndrome dépressif**

La dépression est suspectée être un facteur de risque modifiable de la maladie d'Alzheimer depuis la méta-analyse de 2006 qui retrouvait un risque cumulé à 1,90

IC95% [1,55-2,33] (25). Une récente étude confirme ces résultats en mettant en cause plus précisément les syndromes dépressifs survenant après 50 ans avec un méta-risque à 1,65 IC95% [1,42-1,92] (26).

## 2. Indice de masse corporelle (IMC) et facteurs nutritionnels

L'éventuelle relation entre le poids et le risque de maladie d'Alzheimer est exploré depuis les années 1990 (8). La méta-analyse la plus récente portant sur le lien entre la survenue de la maladie et l'IMC est parue en 2011 et portait sur 25694 sujets (27). La maigreur, le surpoids et l'obésité était des facteurs de la maladie d'Alzheimer (27) :

- les IMC inférieurs à 18 kg/m<sup>2</sup> en milieu de vie sont associés à une augmentation du risque de survenue de la maladie : méta-risque à 1,96 IC95% [1,32-2,92],
- les IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en milieu de vie sont associés à une augmentation du risque de survenue de la maladie : méta-risque à 1,35 IC95% [1,19-1,54],
- les IMC supérieurs à 30 kg/m<sup>2</sup> en milieu de vie sont associés à une augmentation du risque de survenue de la maladie : méta-risque à 2,04 IC95% [1,59-2,62].

Ces résultats concordent avec ceux des études antérieures (8).

L'hyperhomocystéinémie, facteur de risque cardiovasculaire serait également un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (28).

L'association d'une carence en vitamine B12, en vitamine B6 ou en folates et le risque de maladie d'Alzheimer incidente reste incertaine (8). Les études testant les intérêts des suppléments vitaminiques dans la maladie d'Alzheimer ne sont pas en faveur de ces traitements (8,29).

## 3. Niveau d'éducation

L'Inserm, dans son rapport de 2007 sur les facteurs influençant la maladie d'Alzheimer rappelle que le niveau d'éducation évalué par le nombre d'années d'éducation formelle ou le plus haut niveau d'études atteint, est lié à un risque majoré

de développer la maladie avec, dans certains cas, une relation dose réponse (8). Les études ne sont cependant pas toutes concordantes.

Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un haut niveau d'étude ont une grande capacité de réserve cérébrale qui leur permettrait d'exprimer leur maladie différemment. Il est également soulevé la possibilité d'un biais diagnostique : les patients avec un bas niveau d'étude sont ceux qui ont de moins bon résultats aux tests neuropsychologiques et qui sont le plus facilement repérés et diagnostiqués (8).

Une récente étude a cherché à évaluer le risque attribuable à la population pour chaque facteur de risque à partir des méta-analyses existantes. Les résultats concernant l'association entre le faible niveau d'éducation et la maladie d'Alzheimer, étaient positifs avec un risque attribuable à 19,1% IC95% [12,3–25,6] (19).

Par ailleurs, était évoqué le rôle protecteur du réseau social et des activités sociales. Cependant, les études ne sont pas toutes unanimes et l'hypothèse d'un biais avec l'arrêt de ces activités à un stade pré symptomatique ne peut être écarté (8).

#### **4. Tabac**

Les études longitudinales rapportées par l'Inserm mettent en évidence un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer chez les fumeurs. L'une d'entre elle retrouvait une relation dose-réponse. Pour une autre, cette association survenait uniquement chez les sujets non porteurs de l'allèle APOE4 (8).

Les études scientifiques ont donc identifié plusieurs facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer comme le syndrome dépressif, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'obésité, les traumatismes cérébraux ou le tabac (14). D'autres facteurs seraient protecteur tels que l'activité physique, l'activité mentale, l'éducation, l'utilisation de statines ou d'anti-inflammatoires, la consommation modérée d'alcool ou de café et le respect du calendrier vaccinal (14).

## **C. Facteurs professionnels ou environnementaux**

À partir de données de neurotoxicité, sont suspectées des relations entre différents domaines d'activité professionnelle et les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, SLA). Toutefois, la littérature n'apporte que relativement peu d'informations sur les relations entre expositions professionnelles et risque de maladie d'Alzheimer (8).

### **1. Activité physique**

L'Inserm rapporte plusieurs études de bonne qualité qui mettent en évidence une diminution du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer chez les patients de plus de 65 ans (population générale) pratiquant une activité physique régulière et soutenue (8). Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'impact de la charge physique des postes de travail ou à celui de l'activité physique avant l'âge de 65 ans.

En 2007, Rovio et al. ont comblé ce manque. Ils ont suivi 1449 individus âgés de plus de 65 ans faisant partie de la cohorte « Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia » (CAIDE) (30). Au cours des suivis antérieurs, les patients répondaient à un auto-questionnaire concernant la charge physique de leur poste de travail. 48 d'entre eux se sont vus découvrir la maladie. L'analyse statistique n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre l'activité physique au poste de travail et la survenue de la maladie. L'OR était à 0,46 IC95% [0,10–2,17] (30).

A notre connaissance, l'impact de l'activité physique dans le travail n'a pas été étudié dans d'autres études.

## 2. Champs électromagnétiques (CEM)

Les CEM sont suspectés avoir un rôle dans de nombreuses maladies neurodégénératives. Les études s'y intéressant sont encore peu nombreuses mais en augmentation.

En 2011, le groupe de travail de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) sur les effets sanitaires des radiofréquences n'a recensé aucune étude concernant le lien entre ces CEM et la maladie d'Alzheimer ou une autre forme de démences, chez l'Homme (31). Malgré les études expérimentales, il conclut donc que les preuves sont insuffisantes pour confirmer l'existence d'un effet des radiofréquences sur la maladie d'Alzheimer (31).

Depuis, une récente revue de la littérature a analysé, en 2013, 15 études portant sur les expositions professionnelles aux CEM d'extrêmes basses fréquences (CEM-EBF) de patients suivis pour une maladie d'Alzheimer (32). Ils citaient en particulier une enquête de mortalité de 2007 (33). La mortalité d'un groupe de 83997 employés de l'ancienne centrale électrique Generating Electricity Board d'Angleterre et du Pays de Galles, a été étudiée pour la période entre 1973 et 2004. L'incidence de la maladie d'Alzheimer était similaire au taux national. Et il n'a pas été retrouvé de lien entre les expositions professionnelles aux CEM et la survenue de la maladie (1,10 avec IC95% [0,90-1,33]) (33).

De plus, une méta-analyse de 2013, a compilé 20 études portant sur cette thématique. Le méta-risque était calculé à 1,27 IC95% [1,15-1,4] et était lié à l'intensité des CEM (34). Elle confirmait les résultats d'une précédente étude de 2007.

En effet, une méta-analyse a compilé, en 2007, 14 articles portant sur le lien entre les expositions professionnelles aux CEM et la survenue de la maladie d'Alzheimer (35). Les nuisances professionnelles étaient recueillies à partir d'interview ou extrapolées à partir de l'intitulé du poste. L'intensité des CEM était prise en compte dans toutes ces études à partir de matrices emplois expositions ou

d'avis d'experts. Les résultats étaient hétérogènes mais, le risque global augmentait de façon significative (35) :

- pour les études cas-temoins, le méta-risque était à 2,03 IC95% [1,38–3,00],
- pour les études de cohorte, le méta-risque était à 1,62 IC95% [1,16–2,27].

Il n'a pas été retrouvé, dans cette étude, d'effet dose réponse(35).

Les études épidémiologiques et plusieurs méta-analyses sont donc en faveur de l'existence d'une association entre l'exposition aux CEM-EBF et la survenue de la maladie d'Alzheimer. Les installateurs ou réparateurs électriques, les opérateurs de centrales, les électriciens, les réparateurs d'équipements électriques ou électroniques, les techniciens de lignes téléphoniques, les soudeurs, les charpentiers semblent être particulièrement à risque dans ce contexte bien que le mécanisme d'action ne soit pas élucidé (9,32).

Concernant les expositions environnementales, Frei et al. (36) ont recherché, en 2013, s'il existait un lien entre la proximité de la ligne haute tension pourvoyeuse de CEM-EBF et la survenue de la maladie d'Alzheimer. Ils ont suivi 20575 patients atteints entre 1994 et 2010. Grace aux adresses archivées par le service public danois, ils ont comparé les distances entre les lignes hautes tensions et les habitations des patients à celles des 113217 témoins. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du risque de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant vécu à moins de 50 mètres de ces lignes pendant au moins 5 ans (risque à 1,04 IC95% [0,69-1,5]) (36). Ces résultats étaient cohérents avec ceux de l'étude suisse de Huss et al. parue en 2009 avec une méthodologie similaire (37). Les expositions d'une durée de 10 années étaient, en revanche, liées à une augmentation du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer (risque à 1,78 IC95% [1,07-2,96]). Et pour celles de plus de 15 ans, le risque était à 2,00 IC95% [1,21-3,33] (37).

Cependant, d'autres études mettent en évidence un rapport complètement différent entre la survenue de la maladie d'Alzheimer et l'exposition aux CEM. En effet, une étude expérimentale de 2010 a été la première à rapporter que l'exposition aux CEM-HF (champs électromagnétiques hautes fréquences) émis par des

téléphones mobiles était associée à des effets bénéfiques sur la maladie d'Alzheimer (9,38). D'autres études ont par la suite confirmé ces résultats et ont proposé un début d'explication : les CEM-HF réduiraient la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène (9). D'autres études sont encore nécessaires pour élucider les mécanismes physiopathologiques (9).

### **3. Métaux**

#### **a) Plomb**

Il est connu depuis des décennies que le plomb est un neurotoxique, en particulier lors du développement du système nerveux. L'exposition professionnelle au plomb est un facteur de risque d'altération des fonctions cognitives chez l'adulte (39,40) avec un ralentissement psychomoteur, des troubles de la mémoire et de l'attention, une altération des capacités visuoconstructives et d'apprentissage (39).

Le lien entre ce type d'exposition et l'incidence de la maladie d'Alzheimer est également recherché. En 1991 est publié une méta-analyse compilant 4 études comparant les nuisances professionnelles des patients atteints par la maladie à celles des témoins. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque global (méta-risque à 0,71 IC95% [0,36-1,41]) (41).

Depuis, peu d'études portant sur l'exposition professionnelle au plomb ont été publiées. Dernièrement, une étude comparant les plombémies de 89 cas à 118 témoins n'a pas retrouvé d'association entre les taux sanguins et la survenue de la maladie (42).

Les quelques études épidémiologiques réalisées ne montrent donc pas d'augmentation du risque de maladie d'Alzheimer chez les professionnels exposés au plomb, bien que le métal soit mis en cause dans certaines altérations cognitives.

Au contraire, les études expérimentales mettent en avant des processus cellulaires pouvant indiquer l'existence d'une association. Une étude *in vitro* suggère que le plomb est un facteur de risque, à travers son action sur les astrocytes (agrégation des glucose-regulated protein GRP78) similaire aux dommages rencontrés dans la maladie d'Alzheimer (43). Une autre précise que le plomb perturbe la méthylation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) altérant l'expression de



gènes liés à la maladie d'Alzheimer (44). Les études expérimentales animales vont dans le même sens (14,45).

Le lien entre les expositions environnementales au plomb et la survenue de la maladie n'est, également, pas établi.

### **b) Aluminium**

L'aluminium est un élément naturellement présent dans la croûte terrestre. L'Homme est ainsi exposé par contact direct avec les sols, l'air, l'eau de source et l'ingestion d'aliments provenant de la terre. L'apport alimentaire est la principale voie de contamination environnementale avec l'absorption d'eau de distribution (46).

En raison de ses nombreuses propriétés physico-chimiques (basse densité, grande malléabilité, grande ductilité, bonne conductivité électrique et chimique, résistance à la corrosion, à la traction, etc.), l'aluminium est un métal très utilisé pour des applications diverses et variées dans l'industrie du bâtiment et des transports, dans l'agroalimentaire, l'emballage, la fabrication d'ustensiles de cuisine, en pharmacie, chirurgie, en cosmétologie ainsi que dans le traitement des eaux d'alimentation (46).

L'aluminium est suspecté, depuis les années 1970, avoir un impact sur la survenue de la maladie d'Alzheimer (46). En 2000, l'Inserm publie les résultats du suivi, à 8 ans, de la cohorte PAQUID constituée de 3777 personnes âgées de plus de 65 ans (47). Cette étude a mis en évidence un risque accru de démences, notamment de type Alzheimer, chez les sujets exposés à des concentrations en aluminium dans l'eau de distribution supérieure à 0,1 mg/l avec un risque relatif pour la maladie d'Alzheimer à 2,14 IC95% [1,21-3,80] (47). C'est dans ce contexte que la Direction générale de la santé (DGS) a saisi le 12 septembre 2000 l'Institut de veille sanitaire (l'InVS) et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). En 2003, l'InVS rend donc une synthèse des données épidémiologiques sur les risques sanitaires de l'aluminium. Les premières études citées sont des études cas-témoins. L'une d'elles a comparé les professions de 198 patients atteints par la maladie d'Alzheimer à 340 témoins (dont 164 étaient atteints d'une autre démence) (48). Les expositions professionnelles étaient obtenues par un entretien direct avec des proches des sujets selon un questionnaire standardisé. Une relation entre ces nuisances et la maladie d'Alzheimer n'a pas été mise en évidence puisque l'OR était

à 0,98 IC95% [0,53-1,75] (48). Une autre a comparé les professions de 89 cas à 89 témoins. Dans cette étude, les données professionnelles étaient renseignées grâce à l'interview des conjoints des sujets suivis. Le risque de maladie d'Alzheimer était augmenté en cas d'exposition à l'aluminium mais les résultats n'étaient pas significatifs (49). Enfin, l'InVS s'est appuyé sur une étude de cohorte de 2133 travailleurs employés au moins 1 an dans une usine de production d'aluminium. Elle rapportait un excès non significatif de décès par maladies neurodégénératives (SMR = 2,39 ; IC95% [0,88-5,21] (50). De plus, cet excès doit être contrebalancé par le fait qu'aucun décès n'ait été constaté dans les secteurs de l'usine exposant le plus à l'aluminium. Et, les certificats médicaux de décès manquaient le plus souvent de précisions (50). En conclusion, l'InVS précise que les études s'intéressant au rôle des expositions professionnelles à l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer ont une portée limitée (46).

Depuis la parution de cette synthèse, peu de nouvelles données sur les expositions professionnelles ont été publiées.

En 2007, Gibbs et al. publient une enquête de mortalité portant sur 3 alumineries québécoises. Il est retrouvé une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer (en comparaison à la population québécoise) (51). Plus récemment, une enquête de mortalité portant sur 17089 salariés d'une fonderie d'aluminium entre 1950 et 2004 mettait en évidence une augmentation de la mortalité par la maladie d'Alzheimer (52). Une autre étude s'est dernièrement intéressée à la mortalité de mineurs d'or australiens (53). 647 des 1894 mineurs suivis auraient inhalé des poussières d'aluminium en prévention de la silicose. Il était trouvé une augmentation non significative de la mortalité par la maladie d'Alzheimer chez ces travailleurs exposés aux poussières d'aluminium OR à 1,38 IC95% [0,69-2,75] (53)..

Plusieurs agences nationales (entre autre l'Anses et l'Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé (AFSAPS) aujourd'hui Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et internationales (Organisation Mondiale de la Santé OMS) ont étudié les risques engendrés par l'exposition environnementale à l'aluminium. La contamination se fait essentiellement par ingestion d'aliments ou d'eau contaminée (principalement le chocolat et les crustacés et mollusques (31) ou par contact avec des produits cosmétiques

contenant des particules ou nanoparticules du métal (produits déodorants et anti transpirants (54). Bien qu'il n'y ait pas de consensus, les résultats semblent indiquer un effet de l'exposition à l'aluminium dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. Le suivi à 15 ans de la cohorte PAQUID, a permis de comparer les quantités d'aluminium absorbée (calculées à partir des mesures dans l'eau de bouteille et de distribution) quotidiennement chez les 364 sujets atteints par la maladie d'Alzheimer à celles des 1313 sujets non atteints (55). Il est apparu que, lorsque l'ingestion était supérieure à 0,1mg/jour, les patients avaient plus de risque de développer la maladie puisque le risque relatif était à 3,35 IC95% [1,49-7,52] (55). C'est donc pour limiter l'absorption du métal que ces institutions ont préconisé de réduire les quantités d'aluminium dans les produits cosmétiques à 0,6% de la composition (54) et dans l'eau de distribution à 200 µg/l (56). Toutefois, une très récente revue de la littérature concluait qu'il n'y avait pas de preuve convaincante de l'existence d'une association entre la maladie d'Alzheimer et l'exposition environnementale à l'aluminium par ingestion d'aliments ou d'eau contaminé ou par utilisation d'anti transpirants (57).

### **c) Mercure**

L'intérêt pour le mercure est plus récent. Ce sont les expositions extra professionnelles qui sont principalement étudiées avec, en particulier, les apports alimentaires ou les apports par les dispositifs et soins médicaux (vaccins et amalgames dentaires) (8). Une revue de la littérature parue en 2010, a analysé 106 articles scientifiques portant sur l'ensemble des sources possibles de mercure (58). Les auteurs concluent que les résultats sont en faveur d'un lien entre l'imprégnation au mercure et la survenue de la maladie. Cependant, les études ne seraient pas assez puissantes pour en faire un lien épidémiologique fort (58).

Le rôle des expositions professionnelles au mercure dans la survenue de la maladie d'Alzheimer a fait l'objet de très peu d'étude contrairement à son impact sur les troubles cognitifs (avec des tests neuropsychomoteurs) ne permettant pas d'en extraire une conclusion claire (58).

#### 4. Pesticides

Les pesticides sont largement utilisés depuis les années 50. Aux Etats-Unis, plus de mille milliard de kilogrammes de pesticide sont utilisés chaque année (59).

L'exposition aux pesticides a été largement étudiée comme facteur de risque de la maladie de Parkinson. Bien que son association avec la maladie d'Alzheimer ou avec les démences apparentées a fait l'objet de peu d'études, elle constitue le facteur pour lequel le lien apparaît comme le plus fort (7).

L'Inserm dans son rapport de 2013 sur les pesticides et leurs effets sur la santé humaine a répertorié une dizaine d'études (8). Cinq d'entre elles étaient des études cas-témoins dont les méthodologies étaient discutables. Une seule trouvait une élévation significative du risque de maladie d'Alzheimer, de l'ordre du doublement, pour les expositions aux pesticides avec un OR à 2,17 IC95% [1,25-3,70]. Elle comportait, également, des faiblesses méthodologiques : effectif faible avec 33 cas et 30 témoins et le moyen de recueil des expositions n'était pas précisé (8).

Puis l'Inserm a analysé 3 cohortes prospectives. Les caractéristiques des expositions étaient alors recueillies avant l'apparition des troubles de mémoire. Ces 3 études ont mis en évidence une augmentation du risque de survenue de la maladie chez les personnes exposées aux pesticides.

De façon plus précise, le groupe de travail de l'Inserm s'est appuyé sur une étude française de 2001 qui a suivi 1112 hommes et 1670 femmes pendant 6 ans (60). Les informations professionnelles étaient recueillies lors d'interviews en début d'étude puis des matrices emplois expositions étaient appliquées. Environ 21% des sujets étaient exposés aux pesticides. Le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer était calculé à 2,39 IC95% [1,02-5,63] chez les hommes (60). Pour les femmes, les résultats n'étaient pas significatifs (60).

Une étude canadienne a également fait l'objet d'une analyse (61). En 6 années, 36 patients se sont vus diagnostiquer une maladie d'Alzheimer parmi les 1763 sujets suivis (61). Lors d'entretiens, après recueil des expositions professionnelles, ils ont retrouvé une augmentation significative du risque de survenue chez les patients ayant exercé comme agriculteur avec un risque relatif à 2,59 IC95% [1,05-6,40] (61). Les fumigants étaient plus particulièrement mis en cause puisque les personnes exposées avaient un risque relatif à 4,35 OR95% [1,05-17,90] (61). Cependant, les durées ou les modes d'expositions n'étaient pas explicités.

Enfin, l'Inserm s'est intéressé à une étude de cohorte américaine de 3084 sujets suivis pendant 10 ans (59). Un historique des expositions professionnelles était complété au début de l'enquête avec des questions précises sur les types de produits et sur les fréquences d'utilisation. 572 patients dont 40% d'entre eux étaient agriculteurs, ont travaillé avec des pesticides (28). A l'issue du suivi, 344 patients souffraient de la maladie d'Alzheimer (59). D'après les analyses statistiques, les sujets exposés aux pesticides avaient un risque de survenue de la maladie augmenté de 42% (1,42 OR95% [1,06-1,91]) (59). Pour les organochlorés, les calculs n'étaient pas significatifs (1,49 IC95% [0,99-2,24]) (59). Pour les anciens salariés exposés aux organophosphorés le risque était à 1,53 IC95% [1,05-2,23] (59).

En tenant compte de l'ensemble de ces études, l'Inserm a conclu en 2013 que la présomption d'un lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer était moyenne (8).

En 2011, une étude environnementale andalouse comparait les prévalences des régions à fortes utilisations, aux régions à faibles utilisations de pesticides. Elle a montré une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer pour la population de ces régions utilisatrices avec un OR à 1,65 IC95% [1,52-1,80] (62).

Plus récemment, des chercheurs ont fait des dosages sanguins de 11 organochlorés ou de leurs métabolites (aldrin, mirex,  $\alpha$ -chlordane,  $\gamma$ -chlordane, oxychlordane, *cis*-nonachlor, *trans*-nonachlor,  $\beta$ -hexachlorocyclohexane ( $\beta$ -HCH), hexachlorobenzène (HCB), 1,1,1-trichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) éthane (*p,p'*-DDT), 1,1-dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)éthylène (*p,p'*-DDE) afin de rechercher un lien avec la survenue de la maladie d'Alzheimer (63). Ces dosages ont été pratiqués dans un groupe de 2013 sujets d'une cohorte nationale canadienne dont 399 ont développé la maladie au cours des 10 années du suivi (63). Aucune information concernant la profession des sujets n'a été répertoriée. Les analyses statistiques n'ont pas retrouvé de lien entre les taux sanguins d'organochlorés et la survenue de la maladie d'Alzheimer. Au contraire, il est retrouvé une corrélation négative significative entre les dosages d'hexachlorobenzène, de *cis*-nonachlor et de 1,1,1-trichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)éthane et la prévalence de la maladie (63).

Une autre étude a comparé les dosages sanguins de dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et du métabolite du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) de

86 patients atteints par la maladie d'Alzheimer à ceux de 79 témoins (64). La moyenne des taux sanguins de DDE était à 2,64 ng/mg cholestérol chez les sujets ; pour les témoins la moyenne était à 0,69 ng/mg cholestérol (64). Un lien significatif était mis en évidence entre le taux sanguin de DDE et la prévalence de la maladie. Pour des taux entre 1,66 et 18,75 ng/mg cholestérol (3<sup>ème</sup> tertile) il est retrouvé un OR à 4,18 IC95% [2,54-5,82] en comparaison au tertile inférieur (0,09 à 0,26 ng/mg cholestérol) (64).

Concernant les démences apparentées, les études sur les classes de pesticides rapportaient une augmentation du risque non significative (59). Ces résultats suggèrent que les effets de l'exposition aux pesticides est spécifique de la maladie d'Alzheimer par rapport aux autres démences (59). L'exposition aux pesticides apparaît donc être le principal facteur de risque professionnel de la maladie d'Alzheimer (7).

## 5. Solvants

Le lien entre l'exposition professionnelle aux solvants et la survenue de la maladie d'Alzheimer est moins claire que celui concernant les pesticides. Les études sont le plus souvent, contradictoires.

Une méta-analyse de 1991 a analysé 11 études cas-témoins dont 3 rapportaient une exposition professionnelle. Il n'était pas retrouvé de lien entre la survenue de la maladie d'Alzheimer et l'exposition aux solvants avec un méta-risque à 0,76 IC95% [0,47-1,2] (41).

En 2007, une revue de la littérature a retrouvé 11 études portant sur l'association entre la maladie d'Alzheimer et les expositions professionnelles aux solvants (7). Seules 2 d'entre elles rapportaient un lien significatif. Elles portaient toutes les 2 sur la même population. Dans la première le risque était estimé 6,3 IC95% [2,2-18,1]. La deuxième reprenait uniquement les données professionnelles obtenues à l'aide d'une tierce personne afin de réduire les risques d'imprécisions. Les tests statistiques ont alors montré une tendance à l'augmentation des maladies d'Alzheimer en cas d'exposition (risque relatif à 1,77 IC95% [0,81-3,90]) (7). Pour les expositions de plus de 18 ans, les résultats étaient significatifs avec un risque à 2,62 IC95% [1,07-7,4] (7). Les auteurs concluent donc que le risque est faible.

Une autre étude cas-témoins a suivi 193 patients atteints par la maladie d'Alzheimer (65). Les expositions professionnelles étaient collectées par interrogatoire. L'exposition à un solvant au moins (benzène et le toluène, phénols et les alcools, cétones, d'autres solvants) était associée à une augmentation de survenue de la maladie avec un OR à 2,3 IC95% [1,1-4,7] et à 6,0 IC95% [2,1-17,2] pour les hommes uniquement (65).

Une étude cas témoins a spécifiquement recherché les solvants mis en cause. Les auteurs ont questionnés 156 patients atteints par la maladie d'Alzheimer sur leurs cursus professionnel puis les données étaient croisées avec une matrice emplois expositions (66). Ont été prises en compte les expositions aux solvants chlorés et aux dérivés pétroliers. Les analyses ont montré une association entre les perturbations des tests psychomoteurs et les expositions aux dérivés pétroliers. Lors de la prise en compte globale de l'exposition au white spirit, gasoil, fioul et kérosène, le risque de survenue de la maladie était estimé, après ajustement sur l'âge, le niveau éducatif et le sexe, à 8,0 (2,8–24) (66).

Les études sont donc encore peu nombreuses pour confirmer le rôle des solvants dans la maladie d'Alzheimer.

## 6. Stress

L'association entre les évènements générateurs de stress et la survenue ou l'aggravation de la maladie d'Alzheimer a également été étudiée.

Peu d'études portent sur le stress au travail. En 2012, une étude de cohorte a recherché l'impact des contraintes psychosociales (le soutien social, la latitude décisionnelle et la charge de travail) sur la maladie d'Alzheimer (67). Les auteurs ont recruté 10106 participants dont 5260 jumeaux. Parmi eux, 167 étaient atteints de la maladie d'Alzheimer. Les postes de travail ont été obtenus lors d'interviews téléphoniques, puis des matrices emplois expositions étaient appliquées pour évaluer les emplois les plus contraignants. Le seul lien significatif concernait les postes avec un faible soutien social (OR à 1,24 IC95% [1,05–1,45]) (67).

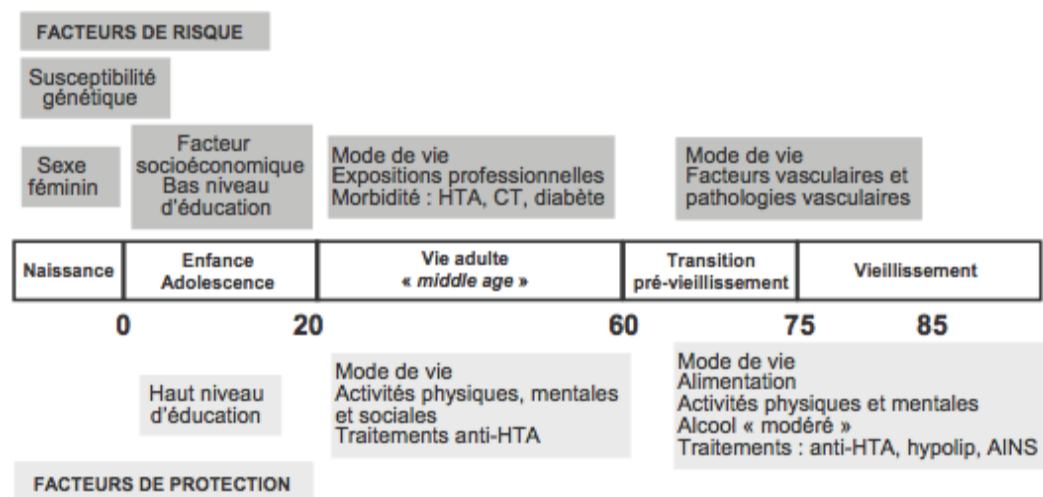
En 2004, une étude cas-témoins a suivi 108 patients avec une maladie d'Alzheimer et 229 témoins (68). Les contraintes psychosociales vécues durant la totalité de la carrière (collectif de travail, charge de travail, intérêt du travail, latitude

décisionnelle, charge mentale, soutien de la hiérarchie) étaient obtenues par interrogatoire et à l'aide de matrice emplois expositions. Les tests statistiques ont montré une relation négative significative entre les tâches de travail stimulantes et la survenue de la maladie. L'OR était à 0,3 IC95% [0,2-0,7] (68). Ont également été suggérées les tendances suivantes (68) :

- diminution de survenue de la maladie pour les patients ayant eu des postes avec une latitude décisionnelle importante,
- la charge mentale (avec les risques d'erreur) serait, au contraire, un facteur de risque.

De façon plus globale, les études ont montré une augmentation du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer chez les patients exposés à des facteurs de stress tels que la mort d'un parent (69,70). Ils provoqueraient également une accélération du déclin cognitif (69,70).

En conclusion, de multiples facteurs ont été étudiés pour leur rôle protecteur ou délétère dans la maladie d'Alzheimer. Fratiglioni et al., dans sa revue de la littérature, expliquent que l'entièreté de la vie est à prendre en compte et proposent un schéma étiologique (figure 1) (71).



**Figure 1 :** Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer (70)

CT : Cholestérol total

Hypolip : Hypolipémiant

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien



## II. La maladie de Huntington

### A. Epidémiologie et aspect clinique

La maladie de Huntington appelée également chorée de Huntington, est une maladie neurodégénérative d'origine génétique (presque exclusivement), autosomique dominante à pénétrance complète. Elle est due à une expansion de triplets CAG dans le gène IT15 localisé sur le bras court du chromosome 4 dans sa partie terminale (4p16). Il code pour la synthèse de la huntingtine une protéine dont la fonction n'est pas totalement élucidée (72). Elle pourrait avoir un rôle protecteur contre l'apoptose pour les cellules cérébrales (4). Le phénotype de la maladie n'apparaît qu'après 35 répétitions du trinuécléotide.

Certains tableaux cliniques sont similaires à celui de la maladie de Huntington mais ne sont pas dus à la même mutation génétique. Il s'agit de la Huntington-Disease-like 2 consécutive à une mutation du gène JPH3 codant pour la junctophiline (72).

#### 1. Epidémiologie

La maladie de Huntington est une maladie rare. Avant 1993, sa prévalence était estimée entre 3 et 5 pour 100000 habitants pour les pays européens (72). En 2014, elle est de 7 pour 100000 habitants en France en 2014 (73).

Par ailleurs, son incidence est de 0,38 nouveaux cas pour 100000 habitants, par an en France (4).

L'âge de survenue de la symptomatologie varie entre 30 et 40 ans (72).

Plusieurs facteurs génétiques semblent avoir un impact dans l'âge de survenue de la symptomatologie. Est principalement incriminé le nombre de répétition CAG selon une corrélation inverse (72).

Dans 1 à 3% des cas, il n'existe pas d'antécédent familial (4).

## 2. Clinique

La dégénérescence touche en premier lieu le striatum. Elle précède l'apparition de la symptomatologie.

La chorée est au premier plan de la symptomatologie. Elle est définie par une succession de mouvements spontanés excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers. Elle est, initialement, peu présente et peut disparaître après des phases de repos. Elle est majorée par le stress, la fatigue ou l'émotion comme beaucoup de symptômes neurologiques. Son évolution se fait vers une aggravation progressive jusqu'à une phase de plateau.

Les troubles moteurs sont marqués par la présence d'une dystonie, principalement du tronc, du visage et des membres, d'une bradykinésie surtout dans les formes tardives. Il en résulte des troubles de la marche, des troubles de la posture et une éventuelle ataxie cérébelleuse. Dans le même temps, les patients présentent des troubles oculomoteurs, une dysarthrie progressivement évolutive rendant le discours inintelligible, des fausses routes. Les patients atteints par la maladie de Huntington présentent également des signes dysautonomiques tels que des troubles vésicosphinctériens, une hypersudation, une hypersialorrhée et une hypertension orthostatique. Les troubles du langage sont marqués par des mouvements anormaux bucco-linguo-faciaux et oro-respiratoires à l'origine de sons interférents mal articulés et d'une variation du volume vocal. S'ajoutent à cela des difficultés d'ouverture de la bouche, une protrusion de la langue et une apraxie bucco-faciale. En plus de ces troubles moteurs, les patients présentent des troubles de l'accès lexical et un déclin cognitif global participant à expliquer les troubles du langage.

Les troubles cognitifs sont marqués par des troubles de l'attention et des fonctions exécutives. En particulier, il est observé une labilité attentionnelle, des troubles de la concentration et de la planification ainsi qu'une perte d'initiative. Ils peuvent précéder l'apparition des signes moteurs. Les troubles de la mémoire épisodique apparaissent de façon précoce. La mémoire rétrograde avec le rappel des faits passés est longtemps préservée.

Enfin, la symptomatologie de la maladie de Huntington est marquée par l'apparition de troubles psychiatriques dans 35 à 75% des cas : dépression le plus fréquemment, manie et états hypomanes, psychose, hallucinations (4). Les troubles

de la personnalité s'aggrave avec l'évolution clinique de même que l'impulsivité. 60% des patients présentent des conduites hétéro-agressives ou auto-agressives (72).

L'évolution est progressive sur 10 à 20 ans.

### **3. Thérapeutique**

Aujourd'hui, aucun traitement curatif n'est disponible. Le traitement est exclusivement symptomatique.

## **B. Facteurs extra professionnels**

### **1. Consommation de caféine**

Une étude multicentrique rétrospective menée sur 80 patients atteints par la maladie de Huntington s'est intéressée à l'impact des consommations quotidiennes de caféine. Une consommation supérieure à 190mg par jour, avant les premiers symptômes, serait associée à une survenue précoce de la symptomatologie (après ajustement sur le nombre de répétition CAG) (74). Il s'agirait du seul facteur environnemental accélérant l'apparition de la symptomatologie (74).

## **C. Facteurs professionnels**

A notre connaissance, peu d'études scientifiques ont recherché les facteurs professionnels ou environnementaux pouvant provoquer ou accélérer l'apparition de la maladie de Huntington chez l'Homme.

Seul le rôle des CEM a été exploré. Ils auraient un rôle neuroprotecteur. En effet, d'après les études expérimentales animales, ils induiraient une réduction des lésions cellulaires causées par le stress oxydatif (9).

### **III. La maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson a été explicitement référencée pour la première fois dans une monographie en 1817. Elle reprenait la description clinique faite par le Docteur James Parkinson. Elle était alors nommée « paralysie agitante » (75).

Les syndromes parkinsoniens peuvent être classés en trois grandes classes : la maladie de Parkinson idiopathique, les parkinsonismes secondaires dont on peut déterminer le mécanisme étiologique et les parkinsonismes « plus » qui se caractérisent par des symptômes atypiques par rapport au tableau clinique de la maladie de Parkinson idiopathique et dont l'étiologie reste en partie indéterminée (75).

Seule une minorité de syndromes parkinsoniens ou de maladies de Parkinson est expliquée par des facteurs uniques. La cause est dans la plupart des cas multifactorielle faisant intervenir de multiples facteurs de risque et de protection qu'ils soient génétiques ou environnementaux (76).

#### **A. Epidémiologie et aspect clinique**

##### **1. Epidémiologie**

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer en terme de fréquence en France (4).

La maladie de Parkinson idiopathique est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien (76,77).

En France, son incidence est comprise entre 10 et 20 pour 100000 personnes par année (76,77). La prévalence est estimée à 241 pour 100000 personnes, en l'an 2000 (78). Cela représenterait 150000 patients en France (4).

En 2009, 15494 personnes ont eu la reconnaissance ALD 16 « maladie de Parkinson » (5). L'âge moyen des patients en ALD 16 est de 76 ans (4).

Le risque vie entière de la maladie de Parkinson a été estimé comme étant de 2% chez les hommes et 1,3% chez les femmes (77).

L'âge de début moyen est de 55 ans (79). La maladie de Parkinson est dite précoce quand elle touche un patient dans sa quatrième décennie et représente alors 10% des cas (79). Sa prévalence est estimée à 15 pour 100000 habitants, en Europe (73). Cependant les données épidémiologiques sont sous évaluées du fait de l'existence de cas non diagnostiqués.

La fréquence de la maladie de Parkinson augmente après l'âge de 60 ans (77).

En 2000, la prévalence française était de 1245 pour 100000 personnes après 65 ans et de 2356 pour 100000 pour les 80 à 84 ans (prévalence maximale) (78). L'âge moyen des patients traités, en France, pour une maladie de Parkinson était de 75 ans en 2012 (80).

La mortalité due à la maladie de Parkinson est estimée entre 0,8 et 3,5 pour 100 habitants (79). Cependant les certificats de décès ne sont pas considérés comme une source fiable car plusieurs études ont montré que la maladie de Parkinson y est souvent négligée (77). Une étude a d'ailleurs montré que dans 1 cas sur 2, la maladie n'apparaissait pas sur le certificat de décès de patients parkinsoniens (77).

L'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes à tous les âges (77). En France en 2012, les hommes sont plus fréquemment reconnus en ALD16 (52% d'hommes et 48% de femmes) (80).

## **2. Clinique**

Les études anatomopathologiques ont permis d'ordonner chronologiquement le processus pathologique. La première région touchée est la région bulbopontine. Ensuite il y a une atteinte de la substance noire et des régions amygdalolimbiques. Elles sont contemporaines de l'émergence et du développement de la symptomatologie clinique. Les signes moteurs apparaîtraient après une perte 50 à 60% des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta impliqués

dans la régulation de l'activité des noyaux gris centraux. La pathologie s'étend ensuite à l'ensemble du néocortex avec le développement des troubles moteurs et non moteurs notamment cognitivo-comportementaux (75).

La perte des neurones dopaminergiques est progressive et s'étend sur plusieurs décades. La perte neuronale est estimée à 5% par décade (75). La mort des neurones se fait de manière asynchrone mais pas aléatoirement. Elle semble être corrélée à leur contenu en mélanine et inversement proportionnelle à la présence d'un tissu astrocytaire dense (75).

Le stress oxydatif est un des facteurs impliqué dans la pathogénie de la maladie de Parkinson (9).

La maladie de Parkinson est un diagnostic clinique, à évoquer devant l'association de trois symptômes cardinaux :

- Une rigidité extrapyramidale
- Un tremblement de repos
- Une akinésie ou ralentissement à l'initiation d'un mouvement

Ces symptômes sont asymétriques et le plus souvent associés.

Les malades atteints de la maladie de Parkinson peuvent présenter également des signes non moteurs tels que des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil paradoxal, une anosmie et un déclin cognitif d'apparition initiale ou retardée.

La symptomatologie clinique est précédée par une phase pré-symptomatique d'une durée estimée entre 4 et 7 ans (75). Elle peut être marquée par des symptômes discrets, subjectifs et peu spécifiques tels que des troubles de l'olfaction, une constipation, des modifications de l'humeur, des troubles du comportement moteur du sommeil paradoxal. Cette phase est définie par un déficit significatif de la captation striatale de fluorodopa à l'imagerie en tomographie par émission de positon (75).

Aujourd'hui, la thérapeutique et la pratique neurologique conduisent à distinguer 3 phases évolutives, dont la clinique, la démarche diagnostique et la prise en charge médicale diffèrent. Cependant, leurs frontières sont floues. La période de début de la maladie ou période « de novo » est la première de ces phases. Elle se prolonge par

la « période de lune de miel ». On retrouve ensuite la phase de maladie avancée ou phase de « déclin ».

### **a) Période de novo**

Cette phase correspond au stade I et II de Hoehn et Yahr (75). Les premiers signes sont généralement intermittents ce qui rend difficile la datation du début de la maladie. Le tremblement est le motif principal de consultation. Il est le plus souvent intermittent et discret, unilatéral ou asymétrique et touchant les extrémités (mains et pieds, la région péribuccale avec les lèvres ou le menton). Il est présent lors du relâchement musculaire partiel ou après une phase de sensibilisation comme le calcul mental ou la marche. Il disparaît lors du mouvement ou de la contraction musculaire volontaire et parfois lors du relâchement musculaire complet (signe du « fauteuil colonial » (75)). Il est alors qualifié de « demi-repos ». Dans ce cas, il est pathognomonique de la maladie de parkinson. Les patients peuvent également présenter une rigidité plastique ou extrapyramidale, asymétrique, prédominant aux extrémités touchées par les tremblements. Elle est homogène et continue évoquant un tuyau de plomb cédant par à-coups réalisant ainsi le « phénomène de la roue dentée ». S'ajoute à ces signes un ralentissement à l'initiation d'un mouvement ou akinésie. Elle s'accompagne d'une bradykinésie et d'une hypokinésie. Des modifications posturales découlent de la rigidité des groupes musculaires fléchisseurs. Lors de la station debout, le patient adopte une posture dite en triple flexion : tête et tronc incliné en avant, avant-bras en flexion et pronation et genoux fléchis. Les troubles de la coordination posture-mouvement sont peu marqués au début de la maladie touchant surtout l'écriture (micrographie). La parole peut être monotone avec une intensité faible. La gestuelle du visage et des membres supérieurs est rapidement réduite (hypomimie et perte du ballant du bras). Il est retrouvé à la marche une hésitation au démarrage et au demi-tour ainsi qu'une diminution de l'amplitude du pas.

Les manifestations douloureuses ou anxio-dépressives ne sont pas rares dans ce contexte. L'apparition des troubles psychiques précède de plusieurs années les premiers signes moteurs (75).

Le diagnostic de maladie de Parkinson ne sera confirmé que par l'amélioration clinique dans les suites de la prise en charge thérapeutique.

## **b) Symptômes de la maladie installée**

Cette étape se caractérise par l'apparition de signes axiaux, de manifestations dysautonomiques et de troubles des fonctions exécutives moins bien corrigées par la thérapeutique. Cette période voit se développer également des symptômes nouveaux liés au traitement lui-même.

Les symptômes propres à la maladie se caractérisent par l'aggravation des troubles posturaux avec une attitude générale en semi-flexion et des déformations articulaires des extrémités : « main d'écrivain » ou pied en varus équin, orteils en griffe. A la marche, il apparaît une absence de déclenchement du premier pas (« freezing » (75)) ou une abasie trépidante. La démarche est lente avec une diminution de la longueur du pas. A ce stade, la dysautonomie reste discrète. Les troubles les plus fréquents sont la sialorrhée, constipation et une hypotension orthostatique et postprandiale.

L'efficacité du traitement peut être fluctuante avec des réapparitions intermittentes des symptômes. L'akinésie de fin de dose est une fluctuation prévisible avec une réapparition des signes avant la prise médicamenteuse suivante. L'akinésie nocturne ou du réveil résulte de l'absence de prise médicamenteuse depuis la veille. Certaines fluctuations d'activité sont imprévisibles et surviennent malgré l'adaptation des prises médicamenteuses telles que l'akinésie postprandiale survenant à heure fixe dans la journée. Le phénomène « on/off » est marqué par des changements brutaux d'un état parkinsonien sévère à un état non parkinsonien en quelques minutes ou secondes. Des dyskinésies peuvent survenir également en milieu de dose ou en début et fin de dose (dyskinésie bi phasique) (75). Ces mouvements anormaux involontaires peuvent être des mouvements choréiformes ou pseudo-balliques. Au cours des périodes off, le patient peut présenter des signes non moteurs comme des douleurs abdominales, des mictions impérieuses, des bouffées vasomotrices, une élévation de la tension artérielle ou des modifications de l'humeur. Dans des stades plus évolués, peut survenir des hallucinations, le plus souvent visuelles, d'horaires vespéraux et critiquées. Des épisodes confusionnels brutaux y sont parfois associés. Ils sont souvent déclenchés par des événements intercurrents (infections, traumatisme ou autre).



### **c) Symptômes de la maladie avancée**

Le stade de la maladie avancée est marqué par un déclin moteur avec des troubles de l'équilibre et des troubles de la marche (freezing ou festination). La station debout est impossible sans un soutien et le levé d'une chaise doit être assisté. Les déformations articulaires peuvent être majeures touchant majoritairement les extrémités et le rachis réalisant des postures de type camptocormie. La voix est à peine audible avec des troubles articulatoires, une accélération du débit et une réduction de la gamme tonale (75). Au cours de cette phase de la maladie, des troubles de déglutition apparaissent avec une altération du temps buccal et pharyngé marqué par une insuffisance du temps du processus de propulsion, un déficit de protection des voies aérienne.

En parallèle au déclin moteur, le déclin cognitif s'accroît réduisant les interactions avec l'équipe soignante et les proches. La démence parkinsonienne n'est pas spécifique.

La démarche diagnostique de la maladie de Parkinson a été décrite par la société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB) (75). Elle se déroule en 3 étapes (tableau 2).

### **3. Thérapeutique**

Le principal axe du traitement de la maladie de Parkinson est le traitement médicamenteux symptomatique. Il vise à restaurer la transmission dopaminergique. Les symptômes moteurs sont considérablement améliorés par le traitement, il s'agit d'ailleurs d'un élément entrant dans l'établissement du diagnostic. Il est efficace avec un bon contrôle moteur le plus souvent pendant une période de 4 ou 5 ans.

Le traitement de référence est la lévodopa (dihydroxyphénylalanine) ou L-dopa. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine. Un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase (DDC) est toujours associé afin de limiter les effets secondaires périphériques (nausées, vomissements, hypotension orthostatique).

**Tableau 2 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique selon la Société britannique de la maladie de Parkinson (75)**

<p><b>Première étape : diagnostic d'un syndrome parkinsonien</b></p>	<p>Bradykinésie + au moins l'un des trois symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rigidité</li> <li>- tremblement de repos (4 à 6 Hz)</li> <li>- instabilité posturale non ataxique</li> </ul>
<p><b>Deuxième étape : exclusion des diagnostics autres que la maladie de Parkinson idiopathique</b></p>	<p><u>Absence de symptômes atypiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- crises oculogyres</li> <li>- rémission prolongée</li> <li>- signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution</li> <li>- paralysie supranucléaire du regard</li> <li>- signes cérébelleux</li> <li>- dysautonomie sévère précoce</li> <li>- démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie</li> <li>- signe de Babinski</li> <li>- réponse négative à une posologie suffisante de L-dopa</li> </ul> <p><u>Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de maladie de Parkinson idiopathique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux avec progression en « marche d'escalier » du syndrome parkinsonien, de traumatismes crâniens répétés, d'encéphalite certaine</li> <li>- traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes</li> <li>- existence de plus d'un autre cas dans la famille proche</li> <li>- existence d'une tumeur cérébrale ou d'hydrocéphalie communicante sur la scanographie cérébrale</li> <li>- exposition au MPTP</li> </ul>
<p><b>Troisième étape : critères de diagnostic positif de la maladie de Parkinson idiopathique (trois ou plus sont nécessaires)</b></p>	<p>début unilatéral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence d'un tremblement de repos</li> <li>- aggravation progressive</li> <li>- asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la dopathérapie (amélioration de 70 % à 100 %)</li> <li>- mouvements anormaux involontaires sous dopathérapie d'intensité sévère</li> <li>- réponse positive à la dopathérapie durant 5 ans ou plus</li> <li>- évolution clinique sur 10 ans ou plus</li> </ul>

Les autres familles de médicaments antiparkinsoniens sont (77) :

- Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) : toujours prescrits en association avec la lévodopa afin de prolonger son action.
- Agonistes dopaminergiques : En alternative à la lévodopa chez les patients de moins de 70 ans et surtout avant 60 ans permettant de retarder la mise sous lévodopa. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques sans passer par la synthèse de la dopamine.
- Piribédil : il s'agit d'agoniste dopaminergique.
- Anticholinergiques : utilisant en particulier dans les formes de maladie de Parkinson avec un tremblement important. Ils ont des effets secondaires importants en particulier cognitifs et sont donc réservés à des cas particuliers.
- Amantadine : traitement exceptionnellement utilisé.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) sont utilisés comme traitement neuroprotecteur. En particulier, la rasagiline permettrait de ralentir la maladie. Ils ont une action dopaminergique modérée par inhibition du métabolisme de la dopamine.

La stimulation cérébrale profonde est indiquée chez les patients jeunes présentant des complications motrices invalidantes avec le traitement médicamenteux.

L'étiologie de la maladie de Parkinson est encore mal connue. Elle semble être multifactorielle (8). Nous avons recherché les facteurs pouvant avoir un impact sur la maladie de Parkinson. Dans un premier temps, nous citerons les facteurs extra-professionnels puis nous nous intéresserons aux facteurs professionnels et environnementaux.

## **B. Facteurs extra professionnels**

### **1. Facteurs génétiques**

Il est aujourd'hui démontré qu'il existe certaines formes génétiques rares de la maladie de Parkinson (8). 13 gènes sont associés à une transmission mendélienne de la maladie. La symptomatologie survient alors précocement puisque cette forme mendélienne concernerait 50% des patients de moins de 40 ans (8). D'autres gènes de susceptibilité sont soupçonnés avoir un rôle dans les formes sporadiques (8).

### **2. Facteurs médicaux**

#### **a) Infections virales**

Les infections virales sont suspectées avoir un rôle dans la survenue de la maladie de parkinson ou de syndromes parkinsoniens depuis la pandémie de grippe de 1918. Il est toujours controversé aujourd'hui (81). Le virus de la grippe, le coxsackie virus, le virus responsable de l'encéphalite japonaise B ou de l'encéphalite équine de l'Ouest, et le virus de l'immunodéficience acquise (VIH) sont soupçonnés, dans la littérature scientifique, avoir un lien avec cette MND. Ils induiraient des encéphalopathies pouvant se compliquer de syndromes parkinsoniens (81).

#### **b) Traumatismes crâniens**

Les traumatismes crâniens auraient un impact sur la survenue de la maladie de Parkinson. Une méta-analyse publiée en 2013, a analysé 23 études (22 études cas-témoins et une étude de cohorte). Le risque combiné était calculé à 1,57 IC95% [1,35-1,83] prouvant l'existence d'un lien entre les traumatismes avec perte de connaissance et la maladie de Parkinson (82). Les causes de survenue (accident de la voie publique, accident de travail, accident sportif...) de ces chocs n'étaient explicitées.

La boxe est fréquemment soupçonnée être un facteur de risque de la maladie de Parkinson. Cependant les études ne retrouvent pas de lien significatif (83,84).

### **c) Autres facteurs médicaux**

Il a également été suspecté un impact du diabète sur le développement de la maladie de Parkinson. Cependant les études étaient contradictoires. Et lorsqu'un lien était positif, il restait faible, d'après une récente revue de la littérature (85).

Les troubles du sommeil (mouvements oculaires rapides), les perturbations de l'odorat, les symptômes dépressifs et l'anxiété seraient, d'après la revue de la littérature de Wirdefeldt et al., liés à la survenue de la maladie de Parkinson ou de syndrome parkinsonien (85). Toutefois, il ne s'agirait pas de facteurs de risques mais de symptômes précoces précédant l'apparition des troubles moteurs (85).

### **3. Tabac**

Le rôle protecteur du tabac dans la maladie de Parkinson est suspecté depuis plusieurs années (8). Il existerait uniquement pour les patients de moins de 75 ans. Pour les plus de 75 ans, il s'agirait d'un facteur aggravant. Cependant les études sont discordantes (79).

Plusieurs explications sont envisagées : la nicotine augmenterait la synthèse de dopamine ou aurait un rôle « IMOA-B like » ; les fumeurs décèderaient plus rapidement que les non fumeurs et leur prévalence serait donc moindre ou la personnalité pré morbide du parkinsonien inclurait la caractéristique d'être non fumeur (79).

## **C. Facteurs professionnels**

### **1. Champs électromagnétiques**

Contrairement à la maladie d'Alzheimer, il n'y a pas de consensus sur l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux CEM (9). Les études rétrospectives et les enquêtes de mortalité ne sont pas concluantes.

Dans son expertise sur les radiofréquences et santé, l'Anses ne s'est pas intéressée à la maladie de Parkinson, les études scientifiques étant trop peu nombreuses (86). Elle ne citait qu'une seule étude de cohorte danoise de 420095 utilisateurs de téléphones mobiles dont la première utilisation de l'appareil se situait

entre 1982 et 1995 (87). En 1995, 46,9% de la population possédait ce type de téléphone. La cohorte a été suivie jusqu'en 2003. Le risque d'hospitalisation pour maladie de Parkinson était significativement moindre pour les patients utilisateurs à 0,8 (avec IC95% [0,7-0,9]) (87). Pour les utilisations de plus de 10 années, correspondant aux effets à long terme, le risque était nul à 1,1 IC95% [0,8-1,5] (87).

Dernièrement, une étude de cohorte a étudié la survenue des MND et en particulier de la maladie de Parkinson chez 73051 salariés d'une centrale électrique anglaise entre 1952 et 1982 (88). Aucun lien, positif ou négatif, n'a été retrouvé (88).

Une autre étude cas-témoins de 2014 n'a pas mis en évidence de lien entre l'exposition aux CEM-EBF et la survenue de la maladie. Elle comparait les caractéristiques professionnelles (obtenues par interview téléphonique puis croisées avec des matrices emplois expositions) de 444 patients hospitalisés pour maladie de Parkinson à celles de 876 témoins (89). Que l'analyse porte sur l'intensité des CEM, sur les postes de travail exposants ou sur le risque de choc électrique, l'association avec la maladie de Parkinson n'a pas été mise en évidence (89).

Ces résultats sont en accord avec la majorité des études antérieures (9). Seules quelques-unes ont montré une association. En 2002, une étude de mortalité a permis d'étudier les professions (connues grâce à une base de données nationale) de 1477 patients décédés dans l'état du Colorado avec une maladie de Parkinson (90). Plusieurs méthodes d'évaluation de l'exposition aux CEM ont là aussi été utilisées avec l'aide de matrices emplois expositions. Ces patients étaient plus fréquemment affectés à des postes de travail potentiellement exposants (OR à 1,76 IC95% [1,17-2,65] (90). De plus, un effet dose a été suspecté avec l'intensité des CEM (90).

Concernant l'exposition environnementale aux CEM, une large étude de cohorte de 2009 a suivi 4,7 millions de personnes en Suède (37). Les auteurs ont comparé les distances entre les lignes électriques haute-tensions et l'habitation des patients atteints par la maladie de Parkinson à celles de témoins. Il n'a pas été trouvé d'association entre la survenue de la maladie et le fait d'avoir vécu pendant au moins 5 ans à moins de 50 mètre d'une de ces lignes (OR à 0,83 IC95% [0,46-1,49] (37).

Par ailleurs, quelques études se sont intéressées à la stimulation magnétique transcranienne répétée. Ces champs magnétiques semblent soulager les patients en diminuant la symptomatologie motrice (9). Bien qu'il ne s'agisse pas vraiment de CEM-EBF ces études renforcent l'hypothèse des études expérimentales qui retrouvent un rôle protecteur des CEM-EBF et des CEM-HF chez les souris présentant des lésions similaires à celles de la maladie de Parkinson (9).

En conclusion les preuves épidémiologiques montrant une corrélation entre la maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle ou environnementale aux CEM manquent (9).

## **2. Métaux et manganèse**

Les effets sanitaires des métaux ont fait l'objet de nombreuses études scientifiques. Dans le développement de la maladie de Parkinson ou de syndrome parkinsonien, seule l'exposition au manganèse (Mn) apparaît avoir un impact fort. Pour les autres métaux (plomb fer, cuivre, zinc, mercure...) les liens sont faibles et les études contradictoires (85).

Le Mn est un élément métallique. Il est principalement rencontré dans la sidérurgie pour produire du ferromanganèse (alliage de dioxyde de manganèse, d'oxyde de fer et de carbone) utilisé pour produire des aciers de dureté, de rigidité et de résistance supérieure. Il peut également être présent dans des alliages d'aluminium (pour ses propriétés anticorrosives) ou de cuivre (pour ses propriétés de coulabilité). C'est également un constituant des consommables pour la soudure à l'arc (91). Certains composés du manganèse sont utilisés comme pesticides ou anti-détonants dans l'essence ou dans la fabrication de piles sèches (92).

Le système nerveux central est un organe cible pour le manganèse. Il s'accumule dans le striatum et le pallidum, structures nerveuses réceptrices des neurones dopaminergiques de la substance noire. Les lésions observées sont donc différentes des lésions typiques de la maladie de Parkinson, où ce sont les neurones dopaminergiques même qui sont altérés (91).

L'impact du Mn sur les fonctions motrices et psychiques est connu depuis 1837 (91). Ces manifestations sont aujourd'hui bien documentées et le rôle du Mn dans la

survenue de syndrome parkinsonien est admis et constitue le manganisme. Le tableau clinique présente des similitudes avec la maladie de Parkinson idiopathique. Cependant, la symptomatologie survient plus précocement (une à deux années après le début de l'exposition), le tremblement de repos est moins fréquent et d'apparition plus tardive et la réponse pharmacologique à la lévodopa est absente ou temporaire (91). En 2005, un panel international d'expert a proposé des critères diagnostiques résumés dans le tableau 3. La symptomatologie est irréversible.

L'alcoolisme, la carence en fer et les maladies hépatiques sont des facteurs de risque du manganisme favorisant l'accumulation du manganèse dans le système nerveux central (92).

**Tableau 3 : Critères diagnostic du manganisme professionnel (92)**

Critères	Manganisme cliniquement possible	Manganisme cliniquement probable	Manganisme cliniquement certain
Source identifiable et documentée d'exposition au Mn	√	√	√
Au moins une manifestation neurologique : tremblement, bradykinésie, rigidité ou instabilité posturale	√	√	√
Symptômes et signes cliniques de perturbations neuropsychologiques, principalement de la fonction motrice	√	√	√
Perturbations neuropsychologiques liées aux noyaux gris centraux		√	√
Réponse pharmacologique à la DOPA absente ou transitoire		√	√
Exclusion d'autres maladies neuropsychologiques liées aux noyaux gris centraux, telles que maladie de Parkinson, syndromes de parkinsonisme secondaire ou parkinsonisme atypique		√	√
Données histopathologiques ou Scintigraphie à la fluoro-DOPA normale (une scintigraphie anormale n'exclurait pas le diagnostic)			√



Le syndrome parkinsonien résultant d'une exposition professionnelle au Mn fait l'objet depuis 1957 d'un tableau de maladie professionnelle. Il s'agit du tableau 37 du régime général s'intitulant « maladies professionnelles engendrées par le bioxyde de manganèse » (tableau 4). Peu de salariés sont concernés par cette reconnaissance. En effet, 11 salariés l'ont obtenue entre 1991 et 2012 ; alors que sont exposés entre 14 et 18 millions de travailleurs par an.

Il n'y a pas de valeur limite d'exposition professionnelle fixée réglementairement pour le Mn. La valeur moyenne d'exposition (sur 8 heures) admise est à 1 mg/m<sup>3</sup> (93). Dans sa revue de la littérature, Lison rapportait que l'exposition au Mn à des concentrations atmosphériques inférieures à 1mg/m<sup>3</sup> pourrait avoir un impact sur la survenue du manganisme (91). Cependant les études semblaient contradictoires (91). En effet, une récente méta-analyse a compilé 13 articles scientifiques portant sur le lien entre la survenue de syndrome parkinsonien et l'exposition professionnelle au Mn chez des soudeurs. Il a été retrouvé une association négative avec un OR à 0,86 IC95% [0,80–0,92] (94). L'hypothèse d'un effet travailleur sain est avancée pour expliquer ce résultat ainsi que la possibilité de facteurs confondants négatifs tels que le tabac.

**Tableau 4 : Tableau 39 du régime général : Maladies professionnelles engendrées par le bioxyde de manganèse**

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Syndrome neurologique du type parkinsonien.	1 an	Extraction, concassage, broyage, tamisage, ensachage et mélange à l'état sec du bioxyde de manganèse, notamment dans la fabrication des piles électriques. Emploi du bioxyde de manganèse pour le vieillissement des tuiles. Emploi du bioxyde de manganèse pour la fabrication du verre. Broyage et ensachage des scories Thomas renfermant du bioxyde de manganèse.

### 3. Pesticides

En 2013, l'Inserm a fait une synthèse des données de la littérature portant sur les effets sanitaires des pesticides

Le lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides est suspecté depuis les années 1980. A cette époque, il était retrouvé une augmentation des cas de syndrome parkinsonien chez des toxicomanes s'injectant du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) (8). En 1947, le MPTP était synthétisé, testé comme antiparkinsonien chez l'animal puis rapidement abandonné. Une molécule très voisine la 1-méthyl-4-phényl-4-propionoxypiperidine (MPPP) était par la suite utilisée par les toxicomanes du fait de ses propriétés narcotiques. Il a été montré que les consommateurs de MPPP pouvaient avoir été exposés au MPTP lors de problèmes de synthèse de la drogue. Les études s'intéressant à cette population ont montré qu'il s'agissait d'un réel facteur de risque avec l'apparition de symptômes 2 années après l'intoxication. Les études animales démontrent que le MPTP traverse la barrière hémato encéphalique et est transformé en MPP<sup>+</sup> (1-méthyl-4-phénylpyridinium) (75). Il s'introduit dans les neurones dopaminergiques grâce au système de la recapture de dopamine et se lie à la neuromélanine (75). Il est ensuite capté par les mitochondries puis va exercer son action toxique en bloquant la chaîne respiratoire et provoquer la production des radicaux libres puis la mort cellulaire. Le MPTP est donc toxique par inhibition des fonctions des mitochondries des neurones dopaminergiques (95).

Or le paraquat, herbicide non sélectif largement utilisé dans le monde, a une structure moléculaire analogue à celle du MPP<sup>+</sup>. Ce sont donc la similarité entre les 2 molécules et l'observation accidentelle de syndromes parkinsoniens chez des toxicomanes qui ont motivé les études sur le rôle de l'exposition aux pesticides dans la maladie de Parkinson (8).

En 2013, l'Inserm a retrouvé 10 études épidémiologiques ou toxicologiques récentes sur l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (8). L'ensemble de ces études conclue à l'existence d'un lien générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie. Le rôle spécifique de chacune des familles est difficile à étudier en raison des co-expositions et justifie donc la poursuite des recherches scientifiques (8).

L'Inserm s'appuie également sur les résultats de 3 méta-analyses publiées entre 2000 et 2012 (8). La première trouvait un lien significatif avec un OR à 1,94 IC95% [1,49-2,53] (96). Une autre, avec l'analyse de 12 études, mettait en évidence une association significative (avec une OR à 1,28 IC95% [1,03-1,59]) entre la maladie de Parkinson et les postes de travail exposant aux pesticides (97). La dernière a recherché l'impact des pesticides (avec 40 études) mais également celui des différentes familles telles que les herbicides (avec 15 études), les insecticides (avec 15 études) et les fongicides (avec 9 études) (89). Dans cette étude, le risque de maladie de Parkinson était 1,62 fois plus élevé (IC95% [1,40-1,88]) chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie (89). Les méta-risques étaient moindres mais significatifs lors d'expositions aux herbicides (risque relatif à 1,40 IC95% [1,08-1,81]) ou aux insecticides (risque relatif à 1,50 IC95% [1,07-2,11]) (89). Les résultats concernant les fongicides n'étaient pas significatifs (89).

De plus, en 2009, une étude française portant sur 224 patients atteints par la maladie d'Alzheimer et affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) a montré qu'il existait une association entre la survenue de la maladie et l'exposition aux pesticides (OR=1,8 IC95% [1,1-3,1]) avec une relation dose réponse en fonction du nombre d'années d'utilisation ( $p < 0,001$ ) (98).

Concernant les herbicides, les études portant spécifiquement sur le paraquat sont contradictoires, tout comme celles portant sur l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique(8). Cependant, une étude de 2011 de l'Agricultural Health Study avec 110 cas et 358 témoins, rapportait une augmentation du risque de maladie chez les agriculteurs exposés au paraquat avec un OR à 2,5 IC95% [1,4-4,7] (99).

Les organochlorés (insecticides) sont spécifiquement mis en cause dans les études scientifiques (8,89,98). L'étude française de 2009 a permis de montrer un lien significatif entre ces composés et la maladie de Parkinson (OR à 1,9 IC95% [1,1-3,5]). Le risque variait avec le nombre d'années d'utilisation traduisant une relation dose réponse (98).

Les études portant spécifiquement sur le rôle des fongicides sont encore peu nombreuses et contradictoires. Elles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'association d'après l'Inserm (8).

Les études plus récentes vont dans le même sens. En effet, une méta-analyse de juillet 2013 retrouvait une association positive entre l'utilisation de pesticides (professionnelle ou non) et la maladie de Parkinson avec un méta-risque à 1,42 IC95% [1,32-1,52] (100). Pour les expositions professionnelles uniquement, il était à 1,49 IC95% [1,34-1,66] (100).

Au total, le lien générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson est mis en évidence dans de nombreuses études (8). De plus, certaines études rapportent l'existence d'une relation dose réponse(8).

En outre, le métier d'agriculteur est spécifiquement mis en cause dans la survenue de la maladie de Parkinson. Une méta-analyse a montré que les patients suivis pour cette pathologie travaillaient plus souvent dans une exploitation agricole que les témoins, après analyse de 11 études cas-témoins. L'OR était à 1,42 IC95% [1,05-1,91] (101). Les études plus récentes vont dans le même sens (8). L'Inserm rapporte que certaines activités seraient particulièrement à risque telles que les grandes cultures et les cultures céréalières, l'élevage, l'horticulture, ou les cultures de légumes et de fruits (8).

L'ensemble de ces données scientifiques a servi de socle à la construction, en 2012, d'un nouveau tableau de maladies professionnelles dans le régime agricole. Il s'agit du tableau 58 (tableau 5).

Quelques études ont porté spécifiquement sur l'impact d'une exposition environnementale aux pesticides (8). Costello et al. ont, en particulier, évalué l'exposition environnementale aux pesticides des lieux de vie (travail et domicile) grâce à un système d'information géographique. Etaient considérés comme exposés les lieux situés dans un rayon de 500 mètres autour des zones de traitement. Ils ont montré que les sujets exposés au paraquat et au manèbe (fongicide) étaient à risque de développer une maladie de Parkinson (OR IC95% [1,13-2,73]) (102). En revanche, il n'existait pas d'association en cas d'exposition à un seul des deux pesticides faisant suspecter un effet synergique (8). De plus, une méta-analyse rapportait en 2001 que l'habitat rural était un facteur de risque de la maladie de Parkinson (OR cumulé à 1,56 IC95% [1,17-2,07]) (101).

**Tableau 5 : Tableau 58 du régime agricole : Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides<sup>1</sup>**

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

<sup>1</sup> Le terme 'pesticides' se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Le polymorphisme génétique est suspecté d'avoir un rôle dans l'association existante entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. Certaines études se sont intéressées aux gènes impliqués dans le métabolisme ou le transport des xénobiotiques (ABCB1, GSTP, CYP2D6, PON1) (8). Notamment, l'une d'entre elles a montré que le lien entre l'exposition aux organochlorés et la maladie de Parkinson était 3 fois plus élevée ( $p < 0,05$ ) chez les porteurs du phénotype G2677 du gène ABCB1 (95). Cependant, les études ne sont pas unanimes imposant la poursuite de la recherche à plus grande échelle (8).

#### 4. Risques biologiques

A notre connaissance, trois études ont montré que les professions de santé et d'enseignement seraient liées à la maladie de Parkinson. L'exposition de ces catégories professionnelles au risque biologique avec en particulier le risque d'infection serait responsable de ce lien (85).

En 1999, une étude cas-témoins a comparé l'activité professionnelle de 414 patients suivis pour une maladie de Parkinson à celle de 6659 témoins (103). Une association positive était retrouvée pour les métiers de l'enseignement (OR à 2,50 IC95% [1,67-3,74]) et pour les métiers de soins (OR à 2,07 IC95% [1,34-3,20]) (103).

Une autre étude allait dans le même sens. Les professions des 202 patients avec une maladie de Parkinson étaient confrontées à celles des 202 témoins. Il a été

trouvé une relation entre la survenue de la maladie et les activités d'enseignement (OR à 2,0 IC95% [1,1-3,6]) (104). Pour les médecins le risque de maladie de Parkinson était multiplié par 8,6 IC95% [1,0-74,5] (lorsque l'information concernant leur profession était obtenue par interrogatoire téléphonique) (104).

La dernière étude a examiné le travail de 2249 patients suivis pour une maladie de Parkinson ou un syndrome parkinsonien dans plusieurs centres hospitaliers américains (105). Les fréquences d'emplois observées étaient rapportées à celle attendue en population générale régionale. Les médecins ou dentistes et les enseignants étaient significativement plus représentés chez les patients parkinsoniens (respectivement OR à 9,6 IC95% [6,9-13] et OR à 2,1 IC95% [1,8-2,4]) (105).

Cependant l'ensemble de ces études ne permet pas d'établir avec certitude un lien entre la maladie de Parkinson et les activités professionnelles d'enseignement ou médicales (85).

## **5. Risques psychosociaux**

Récemment, l'impact des contraintes psycho organisationnelles dans la survenue de la maladie de Parkinson a fait l'objet d'une étude (la seule portant sur cette thématique à notre connaissance).

En 2014, Valdés et al. se sont interrogés sur la complexité des postes de travail. Dans une cohorte suédoise de 28778 jumeaux, 433 cas de maladie de Parkinson ont été identifiés (106). Les cursus laboris étaient obtenus en début de suivi et pour chacune des professions, un score de complexité était calculé en fonction de trois types de contrainte : travail avec des données (à synthétiser, analyser, coordonner...), travail avec une équipe (négocier, former, superviser...) et travail avec des objets (travailler avec précision, conduire, manipuler...). Les tâches de travail complexes avec de la manipulation de données ou d'équipe étaient associées à une augmentation du risque de survenue de la maladie de Parkinson avec respectivement des risque de 1,07 IC95% [1,02-1,04] et 1,10 IC95% [1,1-1,21] (106). D'après les auteurs, ces résultats permettraient d'expliquer l'augmentation de la fréquence de la maladie dans certaines professions (avocats, médecins, enseignants...) (106). Il apparaît donc nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine.

## 6. Solvants

Tout comme pour les CEM, le lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux solvants est moins étudié que pour les autres MND.

En 2013, une méta-analyse a analysé 89 études portant sur la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides et aux solvants (107). Le risque de survenue de la maladie pour les patients exposés aux solvants, calculé à partir de ces études était positif à 1,58 IC95% [1,23–2,04] (107). Les sources d'exposition étaient soit environnementales soit professionnelles (107). Les auteurs concluent toutefois que de nouvelles études prospectives ou cas-témoins sont nécessaires pour affirmer l'existence d'une relation de cause à effet.

Plus récemment, une récente enquête de mortalité s'est intéressée à l'impact sanitaire de la contamination par des solvants (essentiellement du trichloréthylène et du benzène) des sources d'eau potable de camps militaires aux Etats-Unis (108). Les taux de trichloréthylène étaient 20 fois supérieures aux normes américaines (5µg/l). Les causes de mortalité survenant dans la cohorte de 4647 travailleurs exposés à l'eau contaminée étaient comparées à celles survenant dans le groupe témoins constitué de 4690 travailleurs d'un camp militaire sans contamination des sources d'eau (108). Le risque de maladie de Parkinson était augmenté mais de façon non significative avec un ratio de mortalité à 3,13 IC95% [0,76-12,81] (108).

Les études chez l'Homme sont donc contradictoires ne permettant pas de conclure sur le rôle des solvants dans la survenue de la maladie de Parkinson contrairement aux études expérimentales (85,109).

De nombreux facteurs sont mis en cause dans la survenue de la maladie de Parkinson ou des syndromes parkinsoniens. La différence entre ces deux entités est parfois complexe puisque insuffisamment décrite dans les études portant sur ces facteurs de risques. Sont incriminés principalement les expositions aux pesticides et au Mn. D'autre part, la consommation de caféine et l'activité physique seraient des facteurs protecteurs (85). Aucun lien n'est retrouvé entre la maladie de Parkinson et la consommation d'alcool, les activités d'imprimerie, les expositions au formaldéhyde ou aux fumées de diesel... (85).

## **IV. Sclérose en plaques**

La SEP est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. Elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère chez l'adulte jeune (110).

### **A. Epidémiologie et aspect clinique**

#### **1. Epidémiologie**

La SEP affecte, selon l'HAS en 2006, entre 70000 et 90000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100000 habitants (110). Plus récemment, la prévalence française est évaluée entre 60 et 143 cas pour 100000 habitants avec une incidence variant entre 5,9 et 8,2 pour 100000 habitants (111). Comme dans de nombreux pays, cette dernière augmente depuis les années 1990 puisqu'elle était alors mesurée entre 3,0 et 4,6 pour 100000 (111).

L'âge de début moyen est de 30 ans (entre 20 et 40 ans) avec une prépondérance féminine (sex ratio à 2,6) (110,111).

La SEP est une maladie auto-immune touchant la gaine de myéline. La gaine de myéline est la cible des phénomènes inflammatoires avec une atteinte primitive ou secondaire de l'axone. Sa pathogenèse est multifactorielle avec une implication de la génétique et de l'environnement (112). Les signes cliniques sont variés puisque les plaques de démyélinisation peuvent toucher l'ensemble des zones myélinisées du système nerveux central.

#### **2. Clinique**

Les manifestations cliniques initiales sont variables et peu spécifiques. Dans un tiers des cas, la pathologie est révélée par une névrite optique rétrobulbaire (NORB) avec une baisse de l'acuité visuelle, une douleur périorbitaire à la mobilisation, une dyschromatopsie. Dans 20% des cas, la pathologie se révèle par une symptomatologie sensitive avec des douleurs neuropathiques. Le déficit moteur



initial peut également être un mode d'entrer dans la maladie avec une monoparésie, paraparésie et plus rarement une hémiparésie.

Il est fréquemment retrouvé des troubles de la motricité avec une fatigabilité anormale à la marche et une spasticité (4). Des troubles de la sensibilité peuvent être retrouvés : paresthésies (fourmillement, démangeaisons, diminution de la sensibilité épi critique) (4). Environ 30% des patients atteints de SEP présentent également des troubles cognitifs (troubles de la mémoire à court terme, trouble de la concentration) (4). Cependant, il ne s'agit pas d'une démence.

Elle évolue selon 3 formes :

- SEP rémittente : avec une évolution par poussée. Les symptômes vont apparaître sur quelques semaines puis disparaître en laissant des séquelles d'importance variable (4). Environ 20% des patients présentent des formes bénignes dénuées de traces après quelques poussées (4).
- SEP secondaire progressive : avec une évolution de façon continue après une période de plusieurs années marquées par des poussées suivies de rémission. La moitié des patients connaissent ce mode évolutif après 10 ans en moyenne (4).
- SEP d'emblée progressive : le handicap s'accroît de façon régulière dès le début, sans poussée. Cette forme représente environ 15% des SEP (4). Elle est souvent révélée après 40 ans (4).

### **3. Thérapeutique**

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif.

Lors des poussées, les corticoïdes à forte dose permettent d'accélérer la récupération. Les immunomodulateurs (interférons  $\beta$  ou l'acétate de glatiramère) et les immunosuppresseurs (mitoxantrone, natalizumab, fingolimob...) sont les traitements de fond. Ils ont pour objectif de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap.

## **B. Facteurs extra professionnels**

Il est aujourd'hui établi que la SEP est une maladie complexe dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans sa survenue.

### **1. Facteurs génétiques**

La SEP n'est pas une maladie héréditaire. Cependant, il existe des facteurs génétiques favorables à son développement, sous l'influence d'autres facteurs (notamment environnementaux). Plusieurs membres d'une même famille peuvent être touchés (113). Ainsi lorsqu'un membre de la famille est atteint, les parents au premier degré ont entre 10 et 25 fois plus de risque de développer la maladie (114). La prédisposition génétique à la SEP résulte de l'association de plusieurs variants génétiques. Un total de 29 variants génétiques associés à la maladie sont aujourd'hui connus et d'autres sont encore suspectés. La plupart de ces gènes jouent un rôle dans l'immunité. L'un d'entre eux est le gène HLA (Human Leucocyte Antigen situé sur le chromosome 6) (113). Il est impliqué dans la reconnaissance des cellules du "soi" par le système immunitaire. D'autres gènes codent pour des récepteurs de l'interleukine 2 et de l'interleukine 7 des médiateurs chimiques du système immunitaire (113).

### **2. Mois de naissance**

Une récente méta-analyse confirme les données antérieures de la littérature scientifique, qui suspectaient l'existence d'un lien entre le mois de naissance et la SEP (115,116). Il est montré que les enfants nés en avril ou mai ont un risque plus important de SEP que ceux nés en octobre ou en novembre (115)

### **3. Tabac**

Il est reconnu que le tabac est un facteur de risque de survenue de SEP. Une méta-analyse de 2011 a permis de calculer que le risque relatif de développer la maladie est de 1,52 (avec IC95% [1,39-1,66]  $p < 10^{-19}$ ) chez les fumeurs (117). Il semblerait qu'il soit également un facteur d'aggravation (117). Ces résultats sont en concordance avec les études antérieures (118).

#### 4. Ensoleillement, rayonnements ultraviolets et carences en vitamine D

La prévalence et l'incidence de la SEP sont variables selon les régions du monde. La maladie est rare dans les zones tropicales et fréquente dans les zones tempérées telles que l'Europe du nord, l'Amérique du Nord, l'Australie ou la Nouvelle Zélande (116). Il est donc suspecté un risque différent en fonction de la latitude. Une méta-analyse de 2011 a permis de le confirmer (119). En effet, l'étude de 650 taux de prévalence au niveau mondial a mis en évidence qu'ils sont corrélés à la latitude (coefficient de corrélation à 1,04 avec  $p < 0.001$ ) (119). Les prévalences augmentent de 4,09 cas pour 100000 habitants, avec un IC95% [2,80-5,39] pour les hommes et de 7,19 cas pour 100000 habitants, avec un IC95% [4,84-9,53] pour les femmes, à chaque variation de latitude de 1 degré (119). Il persiste cependant quelques exceptions géographiques probablement les conséquences de facteurs génétiques et culturels.

A l'échelle de la France, il existerait également une différence de la prévalence en fonction de la latitude. En effet, une étude portant sur les salariés du régime de la mutualité sociale agricole (MSA) rapporte que la prévalence de la SEP est significativement plus importante dans les régions du nord (environ 100 pour 100000) par rapport aux régions du sud de la France (environ 50 pour 100000) (120).

Les expositions aux ultraviolets et les carences en vitamine D sont les principales hypothèses avancées pour expliquer ces variations. En effet, les études scientifiques montrent que l'ensoleillement diminue le risque de survenue de la SEP. Une étude française, réalisée en 2011, retrouve une association forte entre l'exposition aux UVB et la prévalence de la SEP ( $r = - 0,80$  avec  $p < 0,001$ ) (121). Il semblerait que les expositions aux ultraviolets avant la puberté soient plus particulièrement soupçonnées tel que le rapporte la revue de la littérature de Miller et al. (122). Les carences en vitamine D, vitamine liposoluble synthétisée à 90% dans le revêtement cutané sous l'effet des rayonnements ultraviolets (123), sont également mises en cause dans la variation des SEP en fonction des zones géographiques (122). Ce lien a été confirmé dans une étude prospective de 2006 comparant 148 cas de SEP à 296 témoins. Un taux sérique de 25-hydroxy-vitamine D supérieur à 99,2nmol/l était associé à une diminution du risque de survenue de SEP par rapport aux taux sériques inférieurs à 63,3 nmol/l (OR à 0,38 IC95% [0,19-

0,75] (124) pour des valeurs observées en population générale française (95<sup>ème</sup> percentile) entre 25 et 137,5nmol/l (123).

## **5. Infections**

Les infections virales ou bactériennes sont des facteurs d'aggravation de la SEP (125). Elles favorisent les poussées inflammatoires. Elles sont également soupçonnées d'être un facteur de risque de survenue de la maladie (126). Sont particulièrement mises en causes les maladies infantiles (rougeole, rubéole, varicelle), les infections à chlamydia pneumoniae ou à epstein barr virus (EBV) (116).

A notre connaissance, il n'a jamais été rapporté de cas de SEP consécutive à une infection reconnue en maladie professionnelle.

## **C. Facteurs professionnels et environnementaux**

### **1. Champs électromagnétiques**

Dans son rapport sur les effets sanitaires des radiofréquences, l'Anses citait 2 études portant sur la SEP (86). En 2009, une étude de cohorte danoise s'est intéressée aux impacts de l'utilisation du téléphone portable (87). Elle ne montrait pas de relation avec le risque de SEP (87).

En 2012, Poulsen et al. ont poursuivi l'étude de cette cohorte (127). Il était retrouvé une augmentation du risque de développer une SEP chez les femmes utilisatrices depuis plus de 10 ans (risque relatif à 2,1 IC95% [1,1-4]) (127). Malgré une cohorte de taille importante, cet effet ne reposait que sur 9 patientes (127).

D'après l'Anses, aucune étude expérimentale ne portait, en 2013, sur le lien entre radiofréquences et SEP (86).

A partir de ces données, l'Anses concluait que le niveau de preuve était insuffisant pour confirmer un éventuel effet des radiofréquences sur l'apparition de la SEP chez l'Homme (86).

Des études environnementales ont également cherché à établir un lien. En 2009, Huss et al. ont analysé les causes de décès en fonction de la distance séparant l'habitation de ces sujets aux lignes hautes tensions. Il n'était pas retrouvé de d'association (37). De même, en 2013, Frei et al. ont poursuivi cette étude mais aucun lien significatif n'a été mis en évidence (36).

## **2. Vaccinations contre l'hépatite B et autres vaccins**

La vaccination contre l'hépatite B est obligatoire pour les professionnels de santé depuis la loi du 18 janvier 1991 (128). Elle est recommandée par le ministère de la santé pour les nourrissons, les enfants et les préadolescents depuis 1994 (129). Des cas de SEP sont apparus dans les suites de ce programme de vaccination de masse faisant suspecter un lien.

La commission nationale de pharmacovigilance a effectué, en septembre 2001, une revue de la littérature nationale et internationale. Les résultats des études analysées n'ont pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes et la vaccination contre l'hépatite B (130). Elle précise que la réalisation d'études supplémentaires n'apparaît de ce fait, pas justifiée. L'analyse des données épidémiologiques sur l'hépatite B confrontées à celles de la pharmacovigilance (0 à 0,3 cas de SEP pour 100000 doses vaccinales distribuées), ne remet donc pas en cause la balance bénéfice / risque de la vaccination (130).

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par l'intermédiaire du Comité Consultatif Mondial sur la sécurité des vaccins a affirmé que l'analyse des données émanant des déclarations spontanées et des études épidémiologiques ne confirme pas l'existence d'un lien de cause à effet entre le vaccin anti-hépatite B et la SEP (131). L'explication la plus plausible, d'après eux, est qu'il s'agit d'une coïncidence due au grand nombre de doses de vaccin anti-hépatite B administrées, la plupart à des individus de la tranche d'âge dans laquelle la maladie survient initialement. Il est d'ailleurs recommandé de poursuivre la vaccination universelle des nourrissons et des adolescents contre l'hépatite B (131).

Une autre revue de la littérature parue en 2012 a tenté de clarifier le lien entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de maladies démyélinisantes (112). Parmi les 13 articles scientifiques, une seule retrouve un risque significatif de

survenue de SEP, trois années après la vaccination avec un OR à 3,1 IC95% [1,5-6,3] (112). Pour les autres, les résultats ne sont pas en faveur d'un lien ou ils ne sont pas significatifs. L'impact de la vaccination sur l'âge de survenue a également été recherché et, de la même façon, il n'a pas été trouvé d'association (112).

Dans le même temps, Farez et Correale se sont intéressés à cette question et ont élargi leur recherche aux autres vaccins (132). Leur méta-analyse regroupe un total de 37 études scientifiques. Il n'est pas mis en évidence d'augmentation du risque de survenue de SEP quelque soit le vaccin étudié (contre l'influenza, la poliomyélite, la rubéole, rougeole et les oreillons (ROR), la fièvre typhoïde, l'hépatite B, le BCG). En particulier, le méta-risque calculé est de 1,00 IC95% [0,74-1,37] lorsque l'analyse se concentre sur le vaccin contre l'hépatite B (132). Les seules vaccinations ayant un impact sur la SEP seraient les vaccins contre la diphtérie et le tétanos. Le risque de survenue de la maladie apparaît diminuer après ces injections : OR à 0,60 [0,40-0,90] pour le vaccin contre la diphtérie et OR à 0,68 [0,54-0,84] pour le vaccin contre le tétanos (132).

De plus, les études réalisées chez l'enfant n'établissent aucun lien entre cet acte et la survenue de la pathologie selon la revue de la littérature de Schütze et al. (129).

Ainsi en l'état actuel des connaissances médicales, il n'existe pas de preuve scientifique d'association statistique entre vaccination contre l'hépatite B et survenue de SEP ou aggravation d'une SEP antérieure. Tout au plus, il existe une incertitude médicale (129). C'est sur celle-ci que s'appuie la voie jurisprudentielle pour indemniser les dommages liés à une vaccination contre l'hépatite B (129).

### **3. Solvants organiques**

En 2012, une méta-analyse a permis de synthétiser les données scientifiques sur le lien entre l'exposition aux solvants organiques et les maladies auto-immunes, en particulier, avec la SEP (133). Ont été analysées 33 études scientifiques, études de cohorte et études cas-témoins. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation du risque de MND lors d'exposition aux solvants organiques. Le méta-risque était de 1,54 IC95% [1,25-1,92] (133). Pour la SEP, 15 études étaient compilées. Il était également retrouvé un lien entre ces toxiques et la survenue de la maladie avec un OR à 1,53 IC95% [1,03-2,29] (133). Les expositions aux solvants

organiques étaient professionnelles ou environnementales. Les auteurs précisent que le type d'exposition était défini de façon rétrospective par questionnaire ce qui pourrait induire un biais (133). Ces résultats sont en concordance avec ceux d'une précédente méta-analyse (134). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés.

Depuis, les données scientifiques vont dans le même sens. Une étude cas-témoins (227 cas pour 907 témoins) italienne a mis en évidence une augmentation de la survenue de SEP chez les salariés d'entreprises chimiques ou de manufactures de chaussures, exposés aux solvants, avec respectivement un OR à 1,71 IC90% [1,03-2,85] et un OR à 2,34 IC90% [1,06-5,20] (135).

Dernièrement, après une revue de la littérature portant sur le lien entre exposition aux solvants et SEP, Langrand et al. ont conclu qu'il existait des preuves scientifiques de ce lien (136). Ces auteurs estiment qu'elles sont limitées mais suffisantes pour contre indiquer la poursuite de l'activité professionnelle exposante (136).

#### **4. Pesticides**

Une étude australienne s'est intéressée en 2012 aux postes de travail favorisant la survenue de SEP. Les activités professionnelles, recueillies par hétéro questionnaire de 276 patients atteints de SEP ont été comparées à celles des 538 témoins. Il a été trouvé une augmentation non significative du risque de SEP chez les agriculteurs exerçant depuis plus de 6 ans avec un OR à 1,95 [0,77-4,97] (137).

Une récente étude comparant les activités professionnelles de 227 patients suivis pour une SEP à 907 témoins, retrouve des résultats concordants. En effet, le risque de SEP est augmenté de près de 150% chez les agriculteurs (OR à 2,47 IC90% [1,03-5,91]) (135). Une autre, réalisée en 2013, suspecte également l'existence d'un lien entre l'activité d'agriculteur et la SEP. En effet, en analysant les caractéristiques des 389 malades suivis pour cette pathologie entre 2002 et 2011 par le service de sécurité sociale du Danemark, il est apparu qu'ils étaient plus fréquemment agriculteurs ou jardiniers avec un OR à 2 IC95% [1,2-3,0] (138).

L'étude de Parron et al. évoque, en 2011, l'existence d'un lien entre l'exposition environnementale aux pesticides et la survenue de SEP (62).

Cependant le lien entre la SEP et l'exposition aux pesticides est bien moins étudié que le lien constaté avec les solvants, et ne permet pas d'établir un consensus. D'autant plus que les solvants peuvent être mis en cause dans cette relation puisqu'ils servent de diluants ou d'adjuvants dans la composition de certains produits phytosanitaires (139).

## 5. Stress

Le stress est suspecté d'être un facteur d'aggravation depuis la découverte de la SEP. Une méta-analyse le confirme en 2004 et permet de préciser que le stress quotidien est plus délétère que les événements traumatiques générateurs de stress (140). Les résultats récents vont dans le même sens. En effet, Burns et al. avec le suivi d'une cohorte de 121 patients atteints de SEP, a mis en évidence que les facteurs de stress négatifs majeurs (correspondant des événements avec une menace physique pour le patient ou sa famille) sont des facteurs de risque d'apparition de nouvelles lésions cérébrales visibles à l'imagerie par résonance magnétique avec un OR à 1,77 IC95% [1,18-2,64] (141). Les facteurs de stress vécus de façon positive semblent être, au contraire, protecteur avec un OR à 0,53 IC95% [0,30-0,91] (141). De façon plus précise, il apparaît que la durée des situations de stress soit particulièrement en cause.

L'étude de Mitsonis et al. s'est intéressée au risque de survenue de poussées inflammatoires chez 26 femmes atteintes par la SEP (142). Elles ont été interrogées sur le stress ressenti, à l'aide d'un questionnaire ouvert et d'un questionnaire standardisé validé, pendant 56 semaines en moyenne. Il est ressorti que les événements stressants de plus de 4 semaines, sont liés à la survenue de poussées inflammatoires avec un OR à 3,03 IC95% [1,01-9,13] (142). Plus ces patientes étaient confrontées à des situations de stress plus ce risque augmentait. L'OR est calculé à 16,12 IC95% [2,92-88,74] à partir de 3 de ces situations (142). Il semble donc y avoir un effet cumulatif. La sévérité ou le type de stress ne sont pas, dans cette étude, liés à l'aggravation de la symptomatologie (142).

Il semble donc que les situations de stress sont liées à l'aggravation de la maladie. Cependant, les situations de stress sont plus fréquentes lorsque les conséquences de la maladie sont plus importantes créant ainsi un biais (143). Ceci peut être du, notamment, aux syndromes dépressifs fréquemment rencontrés chez les patients suivis pour SEP (144).



Aujourd'hui, les scientifiques cherchent à savoir si le stress peut être un facteur de risque de survenue de la SEP. En 2014, une étude danoise a étudié l'impact de facteurs stressants survenus dans l'enfance. Il est retrouvé un lien faible mais significatif puisque le risque relatif était à 1,11 IC95% [1.03-1.20] (145).

Il est cependant difficile de différencier s'il s'agit d'un facteur causal ou d'un facteur déclenchant (116). D'autres études retrouvent des résultats similaires. Une étude de cohorte a mis en évidence que le stress (divorce ou mort d'un enfant ou d'une épouse) est un facteur de risque de SEP (145). En 2012, une autre étude a recherché les facteurs de stress (mort d'un proche, perte de travail, problème dans le couple, conflit interpersonnel...) survenus dans les 6 mois précédant la survenue de la maladie chez 109 patients nouvellement diagnostiqués. Ces facteurs étaient retrouvés chez 47,70% d'entre eux (144).

Au total, le stress et les solvants sont les principaux facteurs professionnels mis en cause dans la SEP. D'autres facteurs sont suspectés d'avoir un impact sur la SEP. Cependant les études sont discordantes rendant ces liens faibles.

En particulier, le mercure est mis en cause par certains auteurs dans la survenue de la maladie. Une méta-analyse de 2007 a montré que ce lien était faible et non significatif (146). Le rôle des anesthésiques est également exploré. Lors d'exposition professionnelle (donnée obtenue par questionnaire) il n'est pas retrouvé d'augmentation du risque de SEP dans une récente étude comparant 1798 cas à 3907 témoins (147). L'OR était à 1,0 IC95% [0,7-1,3] (147). Les enquêtes antérieures n'avaient pas permis de statuer sur les effets des anesthésiques sur la SEP comme le rappellent les auteurs (147).

Il est important de rappeler que la SEP est une maladie de l'Homme jeune. Les expositions à des toxiques n'ont un impact sur la survenue de la maladie que si elles surviennent précocement (114).

## V. Sclérose latérale amyotrophique

La SLA, également connue sous le nom de maladie de Charcot ou maladie de Lou Gehrig, est une maladie progressive qui engage le pronostic vital à court terme avec une survie médiane à 36 mois.

### A. Epidémiologie et aspect clinique

#### 1. Epidémiologie

La prévalence mondiale est de 4 à 6 pour 100000 habitants (148). L'incidence est comprise entre 1,5 et 2,5 pour 100000 habitants par an (149). Elle atteint préférentiellement les hommes âgés en moyenne de 64 ans (ratio homme-femme à 1,5/1) (149). Il existe également des formes juvéniles pouvant survenir entre 20 et 30 ans (150,151).

En France, l'HAS estime que le SLA affecte entre 4500 et 6000 patients en 2007, avec une incidence annuelle de 4 à 6 pour 100000 habitants (152). Plus récemment, entre 2000 et 2011, une étude a calculé l'incidence de survenue de la SLA dans la région du Limousin, à 2,58 pour 100000 personnes – années avec IC95% [2,27-3,56] (153). Chez les moins de 65 ans, elle diminuait à 1,32 personnes – années avec un IC95% [1,03-1,61] (153). Le sex-ratio était à 1,3 et pour les moins de 65 ans à 1,1 (153). Dernièrement, en 2014, la prévalence est estimée à 5,2 cas pour 100000 habitants (73). Les études de registres de décès, mentionnées dans la revue de Soriani et Desnuelle, mettent en évidence une augmentation de l'incidence au cours du temps (149).

Les formes familiales représentent 10% des SLA avec une hétérogénéité phénotypique et génétique. La mutation du gène de la superoxydedismutase 1 (SOD1) est retrouvée dans 20% de ces formes familiales (149). La SOD1 est une enzyme qui permet la réduction du stress oxydatif en favorisant la transformation de l'ion superoxyde en hydrogène. D'autres mutations génétiques sont également suspectées d'être en lien avec la survenue de formes familiales de SLA telles que les mutations C9orf72, TARDBP et FUS (154).

Dans les formes sporadiques, les plus fréquentes, plusieurs gènes de susceptibilité ont été identifiés : les gènes SOD1, FUS et TARDBP. Il s'agit donc d'une maladie polygénique à pénétrance variable (155). Cependant, leur rôle pathogène reste mal compris. Le consensus scientifique est, aujourd'hui, en faveur d'une interaction gène/environnement dans l'apparition des cas sporadiques. Il est suspecté que les habitudes de vie et les expositions professionnelles ou environnementales jouent un rôle dans leur survenue (154).

## 2. Clinique

La SLA est la conséquence d'une dégénération des motoneurones centraux (cortico-spinaux), des motoneurones périphériques (spinaux et bulbaires) et des motoneurones innervant les muscles striés.

Elle se manifeste par des troubles de la motricité volontaire, un syndrome pyramidal avec des réflexes ostéotendineux vifs et diffusés, une spasticité, un signe de Babinski et des rires et pleurs spasmodiques. L'atteinte des motoneurones périphériques se traduit par un syndrome de dénervation motrice avec un déficit musculaire, une amyotrophie musculaire et des fasciculations. Le pronostic vital est engagé par l'atteinte des muscles respiratoires.

Les patients atteints de SLA ne présentent pas de troubles sensitifs, de syndrome cérébelleux, de troubles sphinctériens, de troubles dysautonomiques ou de troubles oculomoteurs.

Bien que les troubles moteurs soient au premier plan, des troubles comportementaux et cognitifs sont également rapportés (149). Il apparaît aujourd'hui que 50% des patients présentent des troubles cognitifs modérés caractérisés par un déficit léger des fonctions exécutives (149). La SLA est également associée dans 5% des cas à une dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) pouvant correspondre à une démence frontotemporale, à une aphasie non fluente ou à une démence sémantique (149).

L'évolution est progressive et rapidement létale. La médiane de survie est de 48 mois, en 2007, avec des extrêmes de 6 mois et de 15 ans (152).

### **3. Thérapeutique**

Une seule molécule a aujourd'hui l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de fond de la SLA. Il s'agit du riluzole. Prescrit à la phase précoce, il permet de ralentir l'évolution de la maladie. Le reste du traitement est fonction de la symptomatologie présentée.

## **B. Facteurs extra professionnels**

Notre travail s'intéressant plus particulièrement aux facteurs de risque professionnels et environnementaux, nous ne ferons que citer les facteurs extra professionnels impliqués dans la survenue de SLA.

### **1. Infections virales**

Plusieurs agents viraux sont mis en cause dans la survenue de la SLA avec, en particulier les entérovirus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C. Toutefois ce lien n'est pas clairement établi et rapporté principalement dans des études de cas tel que signalé dans la revue de la littérature de Bastos et al. (151).

### **2. Le tabac**

La toxicité de la fumée de tabac est due à ses multiples composants reconnus comme ayant un rôle dans la survenue de la SLA : les métaux, le formaldéhyde et les pesticides (155). La méta-analyse de Wang et al. montre qu'il existe une relation dose réponse avec la durée et le nombre de paquet-années (156).

## **C. Facteurs professionnels et environnementaux**

L'existence d'une éventuelle cause toxique est difficile à mettre en évidence. En effet, la SLA est une maladie rare avec une prévalence et une incidence. Le suivi de cohorte professionnelle n'apparaît donc pas être un moyen efficace pour mettre en évidence l'impact des toxiques sur la survenue de la maladie. Le risque lié à aux

expositions professionnelles est donc le plus souvent extrapolé à partir d'enquêtes environnementales.

### **1. Activités militaires**

Le lien entre les activités militaires et la survenue de SLA fait l'objet de recherche depuis que plusieurs études de cohorte ont rapporté une augmentation de la mortalité due à cette MND chez les vétérans de la Guerre du Golf comme le rappelle la revue de la littérature de Beard et Kamel (157). Elle met en évidence, à travers l'analyse de 30 articles scientifiques, l'existence d'une association entre le déploiement dans le Golf Persique et la survenue de SLA. Les études portant sur l'activité militaire sont cependant contradictoires(157). De plus, aucun toxique ou nuisance auquel sont exposés ces professionnels n'est un facteur de risque de SLA.

En résumé, le lien entre l'activité militaire et la survenue de SLA est possible mais non certain(157).

### **2. Activité physique**

L'activité physique est suspectée d'être un facteur de risque de SLA depuis qu'une étude de mortalité a retrouvé une augmentation de la prévalence de la maladie chez des footballeurs italiens comme le rapportent Al-Chalabi et Leigh(158). Cette première étude a conduit, par la suite, les scientifiques à s'intéresser au rôle de l'activité physique ou sportive dans la survenue de la SLA.

Une étude de cohorte portant sur 7325 footballeurs suivis entre 1970 et 2001 a montré une augmentation du risque de SLA avec un ratio standardisé de mortalité à 6,5 IC95% [2,1-15,1]. Il semblait exister un effet dose réponse puisque le risque passe de 3,5 IC95% [0,4-12,7] pour ceux ayant joué moins de 5 années, à 15.2 IC95% [3,1-44,4], pour ceux ayant joué plus de cinq années(159). Cependant certains auteurs pointent les faiblesses méthodologiques (telles que le manque de population témoin) et l'absence d'explication physiopathologique(158).

Une très récente revue de la littérature a fait la synthèse de 37 études s'intéressant à cette problématique (160). Il est apparu que les études portant sur le travail physique étaient contradictoires. Elles ne permettaient pas d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'un lien avec la survenue de SLA. Concernant la pratique du football, les 9 études citées laissent à penser que ce sport peut être un facteur de

risque de SLA (160). Cependant elles manquent de rigueur scientifique pour que ce lien soit certain.

Les études s'intéressant à l'activité physique, professionnelle ou sportive, ne mettent pas en évidence un lien fort avec la maladie. Au contraire, une récente étude cas-témoins européenne évoque son rôle protecteur (161). En effet, il est apparu lors de la comparaison des 635 sujets atteints aux 1166 témoins, une diminution du risque de SLA chez les Hommes ayant pratiqué une activité physique au moins une fois par mois. L'OR était à 0,65 avec IC95% [0,48-0,89] (161).

### **3. Champs électromagnétiques**

Les CEM-EBF ou radiofréquences, ont des fréquences comprises entre 3 et 300kHz. En 2008, l'Inserm précisait qu'il n'est pas aisé d'avoir une vision synthétique des expositions professionnelles aux CEM (162). Il est impératif de prendre en compte le fait que toute personne travaillant dans un environnement où il existe un câblage électrique est exposée à un champ électromagnétique, dont le niveau dépendra de la densité du câblage électrique, du nombre de sources, de la distance du sujet à ces sources... Les professions les plus exposées sont (162) :

- opérateurs et agents de maintenance des centrales électriques,
- monteurs de lignes électriques, électriciens intervenant sur les transformateurs électriques...
- agent travaillant à proximité d'installations de fortes puissances (moteurs électriques, soudures électriques, fours électriques de toutes sortes...).

Le récent rapport de l'ANSES (86) portant sur les risques sanitaires de ces radiofréquences a permis de rechercher les effets non cancérogènes des CEM au travers d'une revue de la littérature. Après la synthèse d'études expérimentales et épidémiologiques, il est rapporté que le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à un éventuel effet des radiofréquences sur l'apparition de la SLA chez l'Homme.

Ces résultats sont confirmés dans le rapport de 2014 de l'Autorité suédoise de Sécurité des Radiations(163). Les études analysées sont principalement des études cas – témoins. Par exemple, Frei et al. (36) ont suivi 2990 cas de SLA au Danemark entre 1994 et 2010. Ils ont recherché s'il existait un lien avec la proximité de la ligne

haute tension pourvoyeuse de CEM-EBF. Les adresses postales (valables au moins pendant 5 ans) étaient archivées informatiquement depuis 1974. Elles ont permis d'estimer cette distance au cours des 20 années précédant le diagnostic. Il n'était pas retrouvé d'augmentation significative du risque de SLA chez les sujets ayant vécu à moins de 50 mètres de ces lignes. Une autre étude parue en 2012 s'est intéressée aux facteurs environnementaux et professionnels ayant pu influencer la survenue de la SLA (164). 110 patients atteints ont été suivis entre janvier 2008 et janvier 2011. Les renseignements concernant les expositions durant les 10 années précédant le diagnostic étaient obtenus par hétéro questionnaire. Il n'était pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie du motoneurone chez les patients exposés aux CEM. Enfin, dans une récente méta-analyse, Vergara et al.(34) ont travaillé sur 21 articles parus entre 1983 et 2011. Le méta-risque calculé, concernant les CEM, était faible mais significatif :  $RR=1,26$  IC95% [1,1-1,44]. L'Autorité suédoise de Sécurité des Radiations précise en 2014 que cette méta-analyse est la plus complète et que ces résultats sont cohérents avec les revues précédentes (163).

Une importante méta-analyse, parue en 2012, a recherché le lien entre l'exposition professionnelle aux CEM-EBF et la survenue de SLA (165). Parmi les 70 articles retrouvés, 9 études cas-témoins et 8 études de cohorte étaient analysées. Lorsque la totalité de ces études a été compilée, le risque de SLA était multiplié par 1,29 (IC95% [1,02-1,62]). Le calcul du méta-risque était non significatif lors de la prise en compte, uniquement des études de cohorte :  $OR=1,16$  IC95% [0,80-1,69]. Les études basées sur l'intitulé du poste de travail mettaient en évidence que le poste d'électricien est un facteur de risque. Ces résultats n'étaient pas confirmés par les études basées sur des matrices d'expositions professionnelles.

Les mécanismes cellulaires ne sont pas clairement identifiés mais les études expérimentales semblent accuser le rôle oxydatif des CEM-EBF (165). Les cellules s'enrichiraient en espèces réactives de l'oxygène provoquant des lésions de l'ADN et déclenchant l'apoptose cellulaire (155). Les recherches sur ce sujet continuent puisque l'exposition environnementale CEM-EBF a fortement augmentée ces 10 dernières années. Il est donc important de clarifier le lien existant entre ces champs électromagnétiques et la survenue de la SLA.

Le risque de survenue de SLA est augmenté chez les électriciens, les employés des industriels de l'électricité ou de centrales électriques, les installateurs ou

réparateurs de réseaux électriques, les électrotechniciens, les conducteurs de trains, les installateurs ou les réparateurs de téléphones et les utilisateurs d'équipements électriques (soudeurs...) d'après de nombreuses études citées dans la revue de Trojsi et al. (155). La première étude montrant cette augmentation date de 1989 (166). Plusieurs hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer cette augmentation par , notamment, le rôle des métaux lourds (en particulier le plomb), des polychlorobiphényles (utilisés comme isolant), des chocs électriques ou des champs électromagnétiques extrêmes basses fréquences (CEM-EBF) (155). Une revue de littérature de 2009 analysant 13 articles, rappelle que bien que le lien entre la SLA et les postes d'électricien est constant (32). Les apprentis électriciens sont les plus exposés aux chocs électriques, d'après une nouvelle matrice emploi exposition (167), suivis par les aides mécaniciens, les opérateurs de levage et les opérateurs d'installations électriques.

#### **4. Cyanotoxine $\beta$ -methylamino-L-alanine (BMAA)**

La maladie neurodégénérative touchant les indiens Chamorro de l'île de Guam du Pacifique ouest, décrite au début des années 1950, comportait des symptômes en lien avec la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la SLA. Elle est connue aujourd'hui sous le nom de SLA - Parkinson - démence.

Les taux d'incidence et de mortalité étaient estimés entre 50 et 100 pour 100000 habitants par an (149) soit 100 fois supérieurs à l'incidence moyenne mondiale des années 1950 (168). L'incidence a progressivement diminué puis s'est normalisée.

La neurotoxine BMAA est produite par des cyanobactéries. Présente dans les graines du cycas *rumphii* (arbuste à graine de la famille des Cycadaceae), elle est suspectée d'être à l'origine de cette augmentation. L'ingestion de farine produite à partir de ces graines a longtemps été mise en cause. Cependant, le rôle des chauves-souris herbivores, de la famille des Pteropustokudae et des *Pteropus mariannus*, se nourrissant principalement des fruits du cycas, apparaît être plus convaincant. Les indiens Chamorro consommaient la viande de ces animaux où il y avait bioaccumulation de BMAA (169). En raison de la surconsommation, ces espèces ont disparu dans les années 1960, pouvant expliquer la diminution du nombre de cas de SLA - Parkinson - démence et la normalisation de son incidence dans cette région (168).



Des études plus récentes s'intéressent au rôle de la BMAA dans la survenue de maladies neurodégénératives. En 2009, Pablo et al. ont analysé, post mortem, la teneur en BMAA de cerveaux de 13 patients décédés de SLA, de 12 décédés de la maladie d'Alzheimer et de 8 décédés de la maladie de Huntington (170). Il est retrouvé la présence de la neurotoxine dans les tissus des patients décédés de SLA et de la maladie d'Alzheimer. Les analyses sur les tissus cérébraux des sujets atteints de la maladie de Huntington ou chez les sujets témoins sont négatives ; la BMAA n'a pas pu être retrouvée. Cette étude suggère donc un effet possible de la BMAA dans la survenue des maladies neurodégénératives et en particulier dans la SLA.

De plus, les auteurs d'une étude portant sur l'existence d'un cluster de SLA dans le sud de la France, mettent en lien la surreprésentation de la maladie avec une consommation importante de fruit de mer dans lesquels est retrouvé la cyanotoxine BMAA (171). Avec le même objectif d'identifier le rôle de la BMAA dans la survenue de la SLA, les résultats d'une importante étude multicentrique française doivent être publiés prochainement(154). Cela apparaît d'autant plus important qu'il est prouvé que la toxine BMAA est ubiquitaire puisque produite par plus de 90% des cyanobactéries (155,172).

De plus, Trojsi et al. (155)rapportent que plusieurs études ont exploré les facteurs de susceptibilité génétique face à la toxine BMAA sans identifier de gènes impliqués. Il semblerait que l'absorption, la distribution et le métabolisme des cyanotoxines définis génétiquement jouent un rôle dans le processus neurodégénératif.

## **5. Métaux lourds**

Le rôle des métaux dans la survenue de SLA est étudié en se concentrant principalement sur le plomb, le mercure et le sélénium pour lesquels un risque est rapporté dans les études épidémiologiques.

### **a) Plomb**

Plusieurs métaux sont mis en cause dans la survenue de la SLA. Le rôle du plomb fait partie des plus étudiés. Cependant les études sont contradictoires.

D'après Soriani et Desnuelle (149) la plupart des travaux scientifiques semblent indiquer un lien entre l'imprégnation par le plomb et la survenue de SLA bien que certaines études n'aient pas trouvé de relation. Ils citent, en particulier, une étude longitudinale prospective chez 95 patients SLA qui montre que l'exposition au plomb est un facteur de risque significatif de développer la maladie (les données concernant les expositions étaient recueillies par auto-questionnaire) (149,173).

Kamel et al. (174) rapporte en 2002, dans une étude cas-témoins, que les patients suivis pour une SLA déclarent plus souvent avoir travaillé dans un poste potentiellement exposant au plomb (fonderie, peinture ou décapage de peinture, soudeur ou travail en champ de tir) (OR=1,9 IC95% [1,1-3,3]). Il existe un effet dose-réponse avec la durée d'exposition cumulée vie entière :

- lors d'une exposition entre 1 et 399 jours : OR = 1,6 IC95% [0,6-3,9],
- lors d'une exposition entre 400 et 1999 jours : OR = 1,9 IC95% [0,8-4,3],
- lors d'une exposition de plus de 2000 jours : OR = 2,3 IC95% [1,1-4,9].

Les résultats biologiques confirment cette tendance puisque une augmentation de plombémie de 10µg/l entraîne une augmentation du risque de SLA de 1,9 (IC95%[1,4-2,6]) pour des plombémies mesurées inférieure 10µg/l (limite inférieure de quantification) à 140 µg/l. Les recherches sur le plomb osseux vont dans le même sens.

Une autre étude cas-témoins menée par Kamel et al., parue en 2005, confirme ces résultats. Il est retrouvé un lien significatif entre la durée d'exposition professionnelle au plomb et le risque de survenue de la maladie. La plombémie est également corrélée à l'apparition de la SLA (175).

Une étude cas – témoins (176) menée entre 2003 et 2007 sur 184 vétérans de l'armée américaine exposés au plomb et atteints de SLA, rapporte que lorsque la plombémie double, le risque de SLA est multiplié par 1,9 avec IC95%[1,3-2,7]. Les plombémies mesurées s'échelonnent entre 7,2 et 75,8 µg/l chez les sujets suivis pour une SLA (3,2 à 6,9 µg/l chez les témoins).

Une étude épidémiologique de 2008 met en évidence l'existence d'un cluster dans la population habitant à proximité d'une fonderie de plomb au Etats Unis (dans un rayon de 1,5 km de l'usine) (177).

Paradoxalement, une revue de la littérature scientifique rapporte que 3 études (expérimentales et cas – témoins) montrent un effet protecteur du plomb chez les sujets atteints de SLA (178). La plus récente, une étude de survie de 110 cas de SLA a rapporté que le temps de vie avec la maladie est significativement proportionnel au taux de plomb osseux (179). Les auteurs tentent d'expliquer ces résultats par le fait que les facteurs associés à une meilleure survie seraient également associés à une augmentation de l'imprégnation au plomb. Il est également évoqué la possibilité que le plomb ait un effet toxique sur les neurones moteurs mais qu'il stimulerait d'autres mécanismes ralentissant ainsi leur mort cellulaire. Enfin, ils ont suggéré que le plomb, en augmentant la survie, apparaît plus fréquemment dans les enquêtes épidémiologiques faisant de lui un facteur de risque. Cependant aucune de ces 3 hypothèses n'est confirmée.

Ces résultats posent question puisque de nombreuses études scientifiques assurent que le plomb est un neurotoxique et non un agent neuroprotecteur (155).

### **b) Mercure**

Le rôle du mercure dans la survenue de la SLA a été suspecté suite à la parution d'études de cas parues dans les années 1990 tel que le rapporte une revue de la littérature de 2009 (178). Schwartz et al.(180) font part, en 1996, du cas d'une infirmière qui a présenté des symptômes comparables à ceux de la SLA, 3 ans après un accident avec un thermomètre au mercure ayant diffusé des particules du métal dans les tissus mous de sa main. Le traitement chélateur n'a eu aucun effet sur la symptomatologie ou sur son évolution. Plus récemment, Praline et al. citent le cas d'une femme de 81 ans suivie pour une SLA (181). Elle présentait des signes biologiques d'intoxication massive au mercure (mercure sanguin à 13,4 µg/l pour une valeur observée en population générale française en 2012 : 95<sup>ème</sup> percentile à 5 µg/l (182). L'intoxication au mercure a été attribuée à l'appareil de physiothérapie fonctionnant au mercure et prescrit pour un lymphœdème du membre supérieur. Dans ce cas également, le traitement chélateur n'a pas permis d'amélioration ou de ralentissement de la maladie.

Cependant, les quelques études cas – témoins rétrospectives ne confirment pas ces tendances (183,184). Elles présentent cependant des limites méthodologiques.

La contamination de l'alimentation par le mercure est également suspectée d'avoir un rôle dans la survenue de SLA mais là aussi, les études sont contradictoires comme rapporté dans la revue de Johnson et Atchison (178).

### c) Sélénium

L'hypothèse de la neurotoxicité du métal est fondée sur l'existence de clusters de SLA dans des régions où l'alimentation est riche sélénium. Une étude américaine rapporte une augmentation du risque de survenue de SLA chez des fermiers du Dakota, région sélénifère (185). Une autre étude avait rapporté également une multiplication par 4,22 IC95% [1,15-10,80] de l'incidence de la SLA dans une région du nord de l'Italie où l'eau potable était fortement chargée en sélénium (186). Plus récemment, ces résultats sont confirmés par une étude cas – témoin. Elle a mis en évidence que la consommation d'eau dont la teneur du métal est supérieure ou égale à 1 µg/l, est associée à une augmentation du risque de SLA (RR=5,4 IC95% [1,1-26]) (187).

Les études sont parfois contradictoires. Une étude menée sur le même cluster italien que précédemment n'a pas retrouvé de lien entre la survenue de SLA et l'exposition au sélénium (RR=0,31 IC95% [0,00-90,22]) (188). L'imprégnation au métal était dosée dans les cheveux.

Dernièrement, Vinceti et al. (189) ont rapporté que la concentration de sélénium inorganique dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients de cette région du nord de l'Italie était significativement supérieure à celle des témoins. Il est mis en évidence que le risque relatif de SLA est de 3,9 IC95% [1,2-30] lorsque le dosage du sélénium augmente de 0,1µg/l (concentration médiane chez les patients atteints de SLA de 0,051µg/l). Cette étude montre également une corrélation négative entre la SLA et la concentration de sélénium organique liée aux sélénoprotéines dans le LCR. Les auteurs précisent qu'il est difficile d'expliquer ces résultats. Ils rapportent que certaines études expérimentales ont bien mis en évidence le rôle neuroprotecteur du sélénium lié aux sélénoprotéines, cependant, chez l'Homme les résultats ne sont pas cohérents. En conclusion, ils estiment que cette étude confirme que le sélénium joue un rôle dans l'apparition de la SLA.

Une revue de la littérature de 2009 a compilé 3 études scientifiques sur l'impact de l'exposition professionnelle aux métaux dans la survenue de la SLA ; 47 autres, portant sur cette thématique étaient exclues pour des raisons de méthodologie (190).

Ces 3 études ont exploré le rôle du plomb, du cadmium, du mercure, de l'aluminium, du chrome, du manganèse, du sélénium et des expositions multiples aux métaux. Les résultats étaient discordants et non significatifs en dehors de ceux concernant les patients exposés professionnellement au sélénium. L'augmentation du risque de survenue de SLA était calculée à 5,72 avec IC95% [1,46-15,57] (191).

Les études expérimentales et animales, citées dans une récente revue de la littérature, confirment qu'une exposition au sélénium est pourvoyeuse de lésions musculaires ou cérébrales (SNC) impliquées dans le mécanisme pathogène de la SLA (155).

A notre connaissance, les études scientifiques ne se sont pas intéressées aux effets sanitaires à long terme d'une exposition professionnelle chronique au sélénium.

#### **d) Autres métaux**

Le rôle de métaux tels que le cadmium, l'aluminium, le cobalt, le cuivre, le fer, le zinc ou le manganèse, a également été recherché. Néanmoins, les études sont peu nombreuses et il s'agit le plus souvent d'études de faible niveau de preuve (étude de cas).

L'impact du zinc et du cuivre dans la SLA est encore étudié. Les études expérimentales et animales citées par Trojsi et al. (155) montrent que le zinc contribue à la production d'espèces réactives de l'oxygène responsables de la mort cellulaire des neurones moteurs du cordon spinal. Lors d'apport modéré, le zinc semble être un neuro protecteur chez les souris porteuses de la mutation génétique SOD1 G83A (facteur de risque de SLA) (155). De plus, il apparaît que le cuivre libéré des SOD1 déficientes aurait un rôle dans l'activation de l'apoptose neuronale. Ceci explique pourquoi les chélateurs du cuivre sont expérimentés dans le traitement de la SLA.

Les études concernant le risque lié aux métaux dans la survenue de la SLA sont encore floues d'autant plus qu'elles présentent de nombreuses faiblesses. En effet, les patients ont le plus souvent été exposés à plusieurs toxiques (métaux, solvants...). Il est donc difficile de faire la différence entre ces co-expositions. De

plus, nous pouvons reprocher à certaines études l'absence de recherche des expositions professionnelles et certaines méthodes de dosages qui apparaissent aujourd'hui non pertinentes. Il s'agit le plus souvent d'études rétrospectives, un biais de mémorisation n'est donc pas à exclure.

En résumé, plusieurs métaux ont été mis en cause dans la survenue de la SLA mais les études sont contradictoires et insuffisantes pour permettre d'établir une preuve scientifique solide. Une récente revue de la littérature parue en 2010 conclu que l'intoxication par le plomb, le mercure ou le sélénium ne suffit pas pour induire la maladie (192). Les auteurs émettent l'hypothèse que le polymorphisme génétique pourrait jouer un rôle dans la survenue de la SLA chez les patients exposés aux métaux.

## 6. Pesticides

Deux méta-analyses ont analysés le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de la SLA. Certaines études étaient reprises dans chacune des méta-analyses. Toutefois toutes les références n'étaient pas similaires.

Kamel et al. (193) ont recherché les articles scientifiques parus jusqu'en décembre 2011. Ils ont retenu 8 études où les risques relatifs de survenue de SLA étaient calculés entre 1,1 et 4,7. Le méta-risque en résultant était de 2 IC95% [1,4-3,1]. Malek et al. (194) ont retenu 6 études scientifiques s'intéressant au lien entre la SLA et l'exposition aux pesticides parmi les 82 articles portant sur cette thématique en mai 2011. Ils ont permis, de la même façon, de prouver l'existence de ce lien puisque le méta-risque retrouvé était à 1,88 IC95% [1,36-2,61] chez les hommes. Chez la femme, il n'a pas été retrouvé de lien significatif OR=1,31 IC95% [0,69-2,47] probablement en raison d'un nombre trop restreint d'études.

Il est important de préciser que dans la plupart des enquêtes, les informations concernant l'exposition aux pesticides étaient obtenues par auto ou hétéro questionnaire. Les professions exposantes, les produits mis en cause, la durée ou l'intensité des expositions n'étaient parfois pas rapportées.

Ces 2 méta-analyses n'ont pas pu calculer le risque lié aux différentes classes de pesticides. En effet, les études de ce type sont trop peu nombreuses avec principalement des études de cas portant sur des intoxications aiguës. Elles citent

cependant l'enquête de mortalité de Burns et al. (195) qui met en évidence une augmentation de la mortalité suite à une SLA chez les anciens salariés d'une entreprise chimique fabricant un herbicide, l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique. Le risque relatif était mesuré à 3,45 (IC95% [1,10 to 11,11]).

Avec le suivi de la cohorte américaine (Agricultural Health Study) constituée de 52394 agriculteurs et 32345 conjoints, Kamel et al. (193) n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de SLA lors de l'utilisation de certains pesticides. Une tendance est néanmoins décelable concernant les organochlorés qui semblent être associés à la SLA (OR=1,6 IC95% [0,8-3,5]).

Dans une récente revue de la littérature, Trosji et al.(155)citent plusieurs études qui explorent le rôle de certains gènes dans la survenue de la SLA chez les sujets exposés aux pesticides. Ces gènes de prédisposition ne seraient pas encore identifiés.

Enfin, l'INSERM dans sa récente expertise collective sur les pesticides et leurs effets sur la santé (8) confirme que les résultats sont contradictoires et estime donc que la présomption du lien entre exposition aux pesticides et SLA est faible.

L'habitat rural a également été suspecté d'avoir un rôle dans la survenue de la SLA. En 2010, Furby et al. ont montré avec leur étude portant sur le suivi de 108 cas de SLA et de 122 témoins, que le fait de vivre à la campagne n'était pas un facteur de risque (196). Cependant cette étude montre qu'être agriculteur entraîne une augmentation du risque de survenue de SLA avec une OR à 2,88 IC95%[1,27-6,53] (196). Cette relation peut résulter, d'après les auteurs, de l'existence de multiples facteurs confondants tels que l'utilisation de pesticides ou l'activité. Ces résultats sont parfaitement concordants avec ceux d'une précédente étude italienne (197)

## 7. Solvants

Sutedja et al. dans leur revue de la littérature de 2009, ont retrouvé 5 études s'intéressant spécifiquement au lien entre la SLA et l'exposition professionnelle aux solvants(190). Parmi ces 5 études, une seule rapportait une augmentation significative du risque de SLA. Celles portant sur le benzène et les hydrocarbures aromatiques ne retrouvaient pas de lien significatif (190). Une récente étude cas-témoins allait dans le même sens(198). Elle comparait les cursus professionnel des

66 patients SLA à ceux de 66 témoins. Il n'état pas retrouvé de lien entre l'exposition aux solvants et la survenue de la maladie (198).

D'autre part, une étude de cohorte a permis de mettre en évidence le rôle du formaldéhyde, agent chimique dangereux, dans la survenue de la SLA(199). Dans cette importante cohorte de 414493 hommes et 572736 femmes, suivie par la société américaine de cancérologie, 617 décès dus à la SLA sont rapportés entre 1989 et 2004. Les auteurs, Weisskopf et al. (199), ont mis en évidence une augmentation de la mortalité en rapport avec une maladie du motoneurone chez les sujets exposés aux formaldéhydes (information obtenue par auto-questionnaire en début de suivi) : OR = 2,47 [1,58 – 3,86]. Il semble exister un effet dose réponse puisque l'OR augmente en fonction du nombre d'années d'exposition pour atteindre 4,1 lorsque l'exposition est supérieure à 10 années.



## **MATERIELS ET METHODES**

### **I. Objectifs**

#### **A. Objectif principal**

L'objectif principal de ce travail est d'estimer l'importance des maladies neurodégénératives dans l'exercice des médecins du travail effectuant ou ayant effectué du suivi systématique de salariés.

#### **B. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Faire un état des lieux des connaissances des médecins du travail concernant les facteurs professionnels pouvant être impliqués dans la survenue de maladies neurodégénératives,
- Identifier les actions de maintien dans l'emploi menées pour les salariés atteints par une maladie neurodégénérative et leurs impacts.

### **II. Population et méthode**

#### **A. Population**

Les critères d'inclusion des médecins dans notre enquête sont les suivants :

- Etre qualifié en médecine du travail (Diplôme d'Etude Spécialisées, Certificat d'Etude Spéciales, capacité),
- Etre en cours de formation en médecine du travail et exerçant au sein d'un service de santé au travail avec un effectif propre (médecins collaborateurs),

- Avoir effectué un suivi systématique de salariés en tant que médecin du travail ou de prévention, quelque soit le mode d'exercice (service interentreprises, service autonome, fonction publique hospitalière, fonction publique d'état, fonction publique territoriale, mutualité sociale agricole).

Le fait de n'avoir jamais pratiqué de suivi systématique de salarié en tant que médecin du travail est le seul facteur d'exclusion pour les médecins qualifiés en médecine du travail.

## **B. Méthode**

### **1. Questionnaire**

Nous avons choisi d'orienter notre travail autour de cinq groupes de maladies neurodégénératives :

- La maladie d'Alzheimer et les maladies neurodégénératives apparentées,
- La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens,
- La SEP et les maladies démyélinisantes,
- La SLA et les maladies du motoneurone,
- Les chorées de Huntington.

Un questionnaire informatisé a été élaboré (annexe 1). Il s'agit d'un auto questionnaire destiné aux médecins du travail. Il est constitué de quatre parties intitulées :

- Maladies neurodégénératives et facteurs de risques professionnels connus,
- Les maladies neurodégénératives en médecine du travail,
- Recherche des facteurs de risques professionnels face à un cas de maladie neurodégénérative,
- Maintien dans l'emploi et maladies neurodégénératives.

**a) Maladies neurodégénératives et facteurs de risques professionnels connus :**

Cette partie, en début de questionnaire, a pour objectif de recenser les facteurs professionnels susceptibles d'influer sur les maladies neurodégénératives connus par les médecins du travail. Ils sont interrogés pour chacune des 5 pathologies neurodégénératives.

Pour l'analyse descriptive, les risques sont regroupés en grandes classes :

- Risques biologiques,
- Risques chimiques,
- Risques physiques,
- Risques psychosociaux.

De façon plus précise, les risques biologiques correspondent aux effets néfastes sur la santé des salariés exposés à des agents biologiques tels que les virus ou les bactéries. Le risque chimique est défini comme l'ensemble des situations dangereuses impliquant des produits chimiques, dans les conditions d'utilisation et/ou d'exposition (200). Le risque physique comprend l'ensemble des phénomènes physiques tels que le bruit, les vibrations, les rayonnements... auxquels sont exposés les travailleurs et qui peuvent avoir un impact sur la santé humaine. Les risques psychosociaux sont définis comme les risques pour la santé mentale, physique et sociale, engendrés par les conditions d'emploi et les facteurs organisationnels et relationnels susceptibles d'interagir avec le fonctionnement mental (201).

Parmi les agents chimiques, nous avons essayé de regrouper les produits par classes telle que les métaux, les pesticides ou les solvants.

Les pesticides sont des agents chimiques dangereux fréquemment mis en cause dans la survenue des maladies neurodégénératives. Les grandes familles sont, entre autres (194) :

- Organophosphorés,
- Carbamates,

- Organochlorés,
- Fongicides,
- Fumigants.

La base de données portant sur les solvants de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) nous a permis de proposer également un classement des molécules par famille.

Après nous être intéressés aux facteurs de risque professionnels connus, nous avons questionné les médecins du travail sur leur présence à la deuxième thématique du 33<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail de 2014 qui portait sur les pathologies neurodégénératives. En effet, la présence à cette thématique pouvait expliquer une meilleure connaissance des facteurs évalués.

#### **b) Les maladies neurodégénératives en médecine du travail :**

Nous avons cherché à estimer l'importance de la problématique des maladies neurodégénératives dans l'exercice quotidien des médecins du travail.

Nous avons demandé aux médecins d'estimer le nombre total de salariés atteints qu'ils ont suivis dans leur carrière pour chacune des cinq maladies neurodégénératives. A partir de ces informations, nous avons calculé un nombre moyen de cas par année d'exercice pour chacune des pathologies. Afin d'avoir des données exploitables, nous exprimerons ces résultats en nombre de cas pour 10 années d'expérience en médecine du travail.

Nous avons exclu de l'analyse les résultats des médecins ayant suivi un nombre total de salariés atteints par une MND, supérieur à 100. Au vu de l'incidence et de la prévalence de ces pathologies, un tel chiffre ne nous semble pas réaliste et provient plus vraisemblablement d'une activité réalisée dans le cadre du système de soins telle que la médecine générale.

Par ailleurs, les médecins sont questionnés sur l'évolution au fil de leur carrière de médecin du travail, de la fréquence des cas de MND diagnostiqués chez les actifs sous leur surveillance.

Enfin, nous leur avons demandé d'effectuer un classement des problématiques médicales les plus fréquemment observées dans leur exercice global de médecin du travail. Les types de pathologies à classer sont les suivantes :

- Cancers,
- Maladies cardiovasculaires,
- Maladies cutanées,
- Maladies de l'appareil de reproduction,
- Maladies de l'appareil urinaire,
- Maladies digestives Maladies hématologiques,
- Maladies métaboliques et/ou endocriniennes,
- Maladies neurodégénératives,
- Maladies psychiatriques ou troubles psychiques ou conduites addictives,
- Maladies pulmonaires,
- Troubles musculo-squelettiques.

Afin de séparer les rangs de classement qui parfois étaient proches, nous avons calculé un score. Pour chaque médecin ayant répondu, une note entre 1 et 12 était attribuée aux problématiques médicales. La plus présente dans l'exercice médical obtenait la notation maximale de 12 et la moins présente celle de 1. Le score définitif pour chacune des pathologies était obtenu grâce à la somme de ces notes.

### **c) Recherche de facteurs de risques professionnels face à un cas de maladie neurodégénérative :**

L'objectif de cette partie du questionnaire est d'identifier l'attitude des médecins du travail en termes de recherche de facteurs étiologiques, face à la survenue de MND chez des salariés exposés à des risques professionnels. Elle est donc destinée, uniquement, aux médecins ayant suivi au moins un salarié atteint par une MND.

Nous les avons interrogés sur leur connaissance en matière de lien entre les facteurs professionnels auxquels les salariés sont exposés et la survenue d'une

MND. Nous souhaitions savoir si ce lien était recherché de façon systématique et s'il était évoqué par d'autres intervenants que le médecin du travail. Lorsque l'association entre les nuisances professionnelles et les MND n'était pas explorée, nous avons cherché à en connaître les raisons. Enfin, nous avons recherché la fréquence avec laquelle les médecins du travail conseillent de faire une déclaration de maladie professionnelle pour une de ces pathologies.

#### **d) Maintien dans l'emploi et maladies neurodégénératives :**

La dernière partie de cette enquête a pour objectif de décrire le devenir professionnel des salariés atteints par une MND. Elle est donc adressée uniquement aux médecins ayant suivi au moins un salarié dans cette situation.

Les actions de maintien dans l'emploi les plus fréquemment menées sont recherchées. Pour chacune d'entre elles, le médecin devait renseigner le nombre de salariés concernés. Nous nous sommes également intéressés aux répercussions possibles pour les carrières de ces salariés et pour leurs entreprises.

Puis, nous avons cherché à connaître le devenir des salariés atteints de MND au sein de leur entreprise. Pour ce faire, lorsque les salariés ont quitté leur entreprise, nous souhaitions connaître le mode de sortie. Le nombre de procédure d'inaptitude a également été recherché.

## **2. Diffusion du questionnaire**

Le questionnaire une fois informatisé a été mis en ligne sur internet. Il a été réalisé à l'aide du logiciel Lime Survey et hébergé gratuitement sur le site de l'Association Nationale des Internes en Médecine du Travail (ANIMT).

Les médecins du travail ont été invités à répondre à notre enquête par mail. Un texte introductif expliquait le contexte et les objectifs de l'enquête. Puis les médecins étaient invités à répondre à l'enquête par l'intermédiaire d'un lien internet.

L'enquête a été diffusée en deux vagues quasi simultanées.

Les médecins inspecteurs régionaux de travail (MIRT) de la région Nord-Pas-de-Calais nous ont apporté leur aide en diffusant notre enquête aux 435 médecins du travail de la région en activité, de la fonction publique hospitalière, de la fonction publique d'état ou territoriale, des services autonomes, des services interentreprises ou de la mutualité sociale agricole. Cependant, nous avons constaté que le listing des adresses mails des médecins de la direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (DIRECCTE) était incomplet ou non à jour. Pour y pallier, nous avons diffusé notre questionnaire avec l'aide du Réseau Régional Santé Travail Maintien dans l'Emploi (STME) des régions du Nord-Pas-de-Calais et de la Picardie, aux médecins du travail de leur secteur.

Le nombre précis de médecins du travail des régions Nord-Pas-de-Calais et Picardie ayant effectivement reçu le courriel de sollicitation ne nous est donc malheureusement pas connu.

Dans le même temps, notre invitation a été diffusée à l'ensemble des 1760 médecins du travail s'étant inscrits au 33<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail.

Nous n'avons pu savoir la proportion de médecins des régions du Nord-Pas de Calais et de la Picardie ayant déjà reçu la sollicitation.

### **3. Analyses**

Les réponses au questionnaire sont totalement anonymes. La période de recueil s'est étendue entre le 15 juin et le 1<sup>er</sup> novembre 2014. Une déclaration a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour l'exploitation des données (annexe 2).

Les logiciels Excel 2008 et Prism6 de GraphPad sont utilisés pour le recueil des données et pour l'obtention des résultats descriptifs.

Certains questionnaires sont renseignés uniquement de façon partielle. Les données ont toutefois été intégrées dans l'analyse statistique expliquant l'effectif moindre de notre population pour certaines questions.

Sont exclus de l'analyse les résultats rapportant un nombre total de salariés suivis supérieur à 100. Au vu de l'incidence et de la prévalence de ces pathologies,

un tel chiffre par ne nous semble pas réaliste. Il est plus vraisemblable que ces résultats proviennent d'un suivi de patient dans un exercice professionnel du système de soins tel que la médecine générale...



## RESULTATS

### I. Caractéristiques de la population médicale ayant participé

677 médecins se sont connectés à notre questionnaire informatique :

- 269 médecins ont répondu à la totalité du questionnaire (soit 39,7% des connectés).
- 201 médecins ont répondu de façon partielle au questionnaire (soit 29,7% des connectés),
- 207 médecins n'ont répondu à aucune question (soit 30,6% des connectés),

Un total de 470 médecins adonc participé au moins de façon partielle à notre enquête et la majorité d'entre eux (57,1%)l'a complétée dans sa totalité.

Pour la suite de notre analyse nous nous concentrerons sur ces 470 médecins.

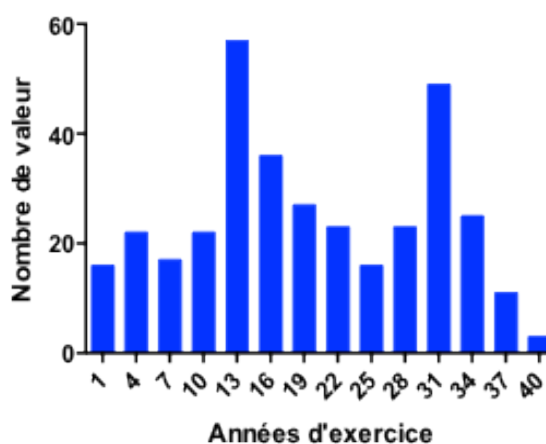
#### A. Caractéristiques d'exercice

##### 1. Expérience en médecine du travail

Les 347 médecins ayant répondu à ce groupe de questions, ont débuté leur exercice entre 1974 et 2014. Ils avaient entre 6 mois et 40 ans d'expérience et 7 d'entre eux avaient cessé leur activité de médecin du travail.

La durée médiane d'activité était à 18 ans et la moyenne à 19,4 ans.

La répartition des médecins en fonction de leur durée d'exercice est décrite dans la figure 2.



**Figure 2 : Répartition des médecins du travail par nombre d'années**

## 2. Cadre d'exercice

Les médecins participants exerçaient ou avaient exercé en service interentreprises pour la majorité d'entre eux (71,6%). Leur répartition par cadre de suivi systématique en médecine du travail est décrite dans le tableau 6.

9 médecins n'ayant jamais fait de suivi systématique de salariés (soit 2,8%) ont été exclus de la suite de l'enquête.

45,6% des médecins ayant participé à notre enquête exerçaient sur la région Nord-Pas de Calais Picardie (119 sur les 261 qui ont répondu).

**Tableau 6 : Cadre d'activité des médecins du travail (n=356)**

	Nombre de médecins	Pourcentage de médecins
Services interentreprises	255	71,6
Services autonomes	107	30,1
Fonction publique hospitalière	56	15,7
Fonction publique d'Etat	48	13,5
Fonction publique d'état	53	14,9
Mutualité sociale agricole	14	3,9
Médecine de prévention dans les armées	3	0,8

## B. Présence au congrès national de médecine du travail 2014

Parmi les 468 médecins ayant répondu 213 ont assisté, au moins en partie, à la deuxième thématique du congrès national de médecine du travail 2014 qui portait sur les pathologies neurodégénératives (soit 45,5%).

Cette thématique était divisée en trois temps. La répartition des médecins dans ces temps de conférence est décrite dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Répartition des médecins ayant assisté à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail (n=468)**

	Nombre de médecins	Pourcentage de médecins
1 <sup>ère</sup> session sur les actualités des MND	158	33,8
2 <sup>ème</sup> session sur les Facteurs de risque des MND	137	29,3
3 <sup>ème</sup> session sur le maintien dans l'emploi des salariés atteints par une MND	157	33,5
Thématique complète avec les 3 sessions	60	12,8

## **II. Les maladies neurodégénératives en médecine du travail**

### **A. Nombre de patients atteints par une MND et suivis en médecine du travail**

349 médecins ont répondu à la question portant sur le nombre de salariés suivis au cours de leur exercice de médecin du travail et atteints par une MND. Les données de 2 médecins ont été exclues car supérieures au nombre maximal de suivis défini dans le chapitre portant sur la méthode de l'étude.

La répartition des cas de MND par médecin du travail est synthétisée dans le tableau 8 et dans la figure 3.

Nous avons constaté que les médecins ont été confrontés à peu de cas et qu'ils ont le plus souvent suivi, dans leur carrière, 1 seul malade atteint par une MND (figure 3).

5,5% de notre population n'ont jamais été confrontés à cette problématique. Les pathologies les moins souvent rencontrées étaient la maladie de Huntington et les SLA. Respectivement 83,0% et 69,2% des médecins n'avaient jamais suivi de salariés atteints par ces pathologies. La grande majorité des médecins interrogés, 85,0%, a été amenée à suivre des salariés atteints par la SEP et 66,6% ont suivi des salariés atteints par la maladie de Parkinson.

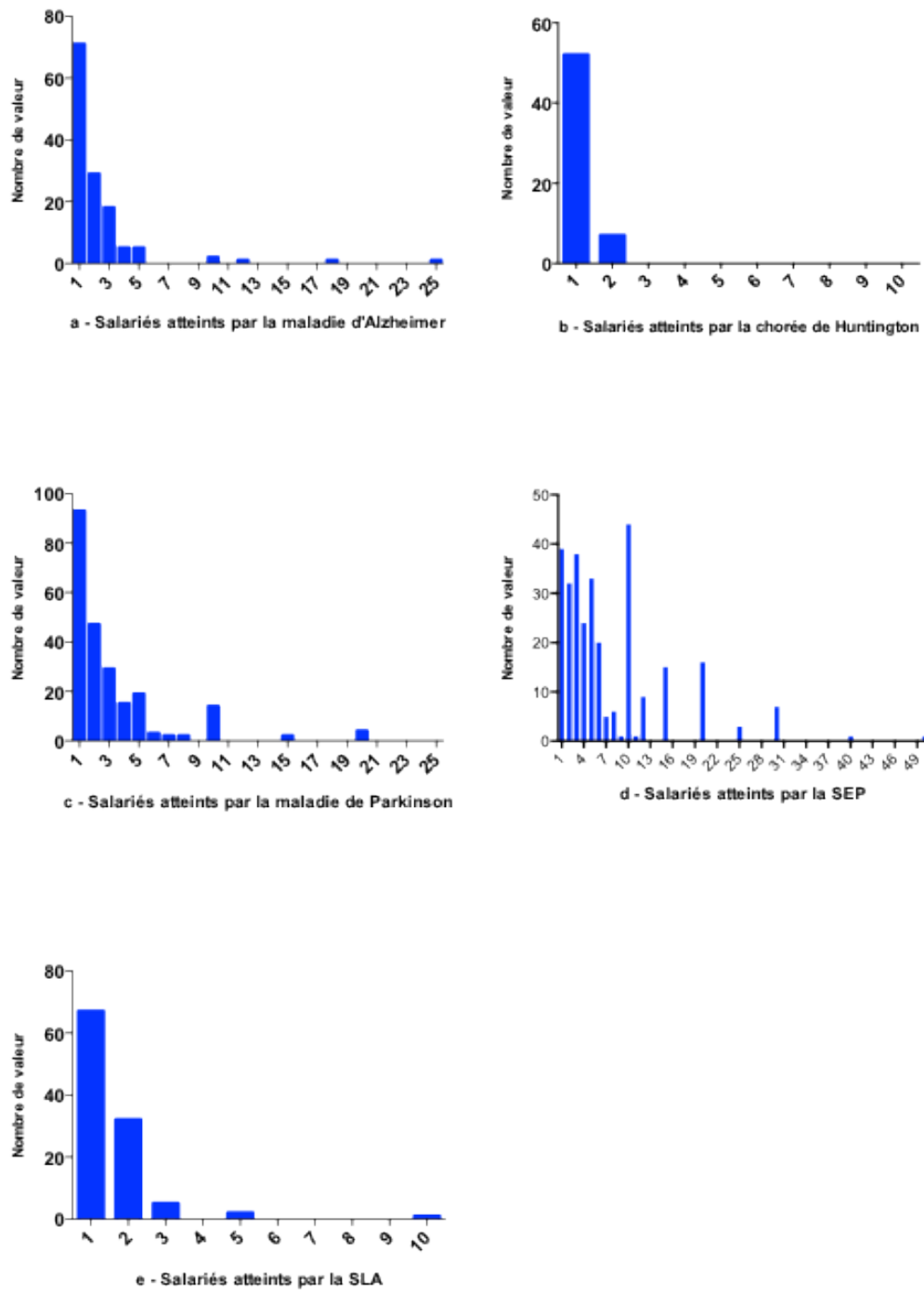
Il apparaît que les médecins du travail sont le plus souvent confrontés à la SEP. En effet, ils déclarent avoir suivi dans leur exercice un total cumulé de 2187 salariés atteints par cette pathologie. Pour les autres MND les totaux sont de :

- 757 salariés atteints par la maladie de Parkinson,
- 303 salariés atteints par la maladie d'Alzheimer,

- 166 salariés atteints par la SLA,
- 66 salariés atteints par la chorée de Huntington.

**Tableau 8 : Suivi des MND en médecine du travail (n=347)**

	Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées	Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens	SEP et maladies démyélinisantes	SLA et maladies du motoneurone	Chorée de Huntington	Les 5 MND
Nb de médecins interrogés ayant suivi un ou plusieurs salariés atteint(s) par une de ces MND	133	231	295	107	59	328
Pourcentage des médecins interrogés	38,3	66,6	85,0	30,8	17,0	94,5
Nb de médecins interrogés n'ayant jamais suivi de salarié atteint par une de ces MND	214	116	52	240	288	19
Pourcentage des médecins interrogés	61,7	33,4	15,0	69,2	83,0	5,5
Nombre médian de salariés suivis	0	1	4	0	0	6
Nombre moyen de salariés suivis	0,9	2,2	6,3	0,5	0,2	10,0
Nombre maximal de salariés suivis	25	30	50	10	2	73



**Figure 3 :** Répartition du nombre de salariés atteints par une MND par médecin du travail.

- a – Concernant les salariés atteints par la maladie d’Alzheimer*
- b – Concernant les salariés atteints par la chorée de Huntington*
- c – Concernant les salariés atteints par la maladie de Parkinson*
- d – Concernant les salariés atteints par la SEP*
- e – Concernant les salariés atteints par la SLA*

Par la suite, nous avons recherché le nombre moyen et médian de cas rencontré par les médecins du travail au cours de leur exercice. La SEP est la maladie la plus rencontrée : 4,2 salariés atteints tous les 10 ans d'exercice par médecin en moyenne et 2,5 salariés en valeur médiane. Pour les autres MND nous avons calculé :

- Maladie de Parkinson :  
En moyenne, 1,5 salariés atteints tous les 10 ans d'exercice par médecin du travail,  
En valeur médiane, 0,6 salariés atteints tous les 10 ans d'exercice par médecin du travail,
- Maladie d'Alzheimer :  
En moyenne, 1,2 salariés atteints tous les 10 ans d'exercice par médecin du travail,
- SLA :  
En moyenne, 0,4 salariés atteints tous les 10 ans d'exercice par médecin du travail,
- Chorée de Huntington :  
En moyenne, 0,02 salariés atteints tous les 10 d'exercice par médecin du travail.

Les valeurs médianes pour la maladie d'Alzheimer, la SLA, et la maladie de Huntington étaient nulles. En effet, la plupart des médecins du travail, plus de 50%, n'y a jamais été confronté.

Lorsque l'on cumule toutes les causes de MND, nous retrouvons que les médecins du travail suivent, en moyenne, 7,5 salariés atteints pour 10 années d'exercice. Le nombre médian de salariés atteints par une MND suivis en médecine du travail est de 4 pour 10 années d'exercice.

## B. Evolution des maladies neurodégénératives en médecine du travail

Un total de 344 médecins du travail a répondu à l'interrogation portant sur l'évolution de la fréquence de survenue de MND dans la population de travailleurs dont ils assurent le suivi. 39,2% d'entre eux, ne se sont pas prononcés. Seuls 5 médecins estimaient que la fréquence de ces pathologies était en augmentation.

Les réponses obtenues sont reprises dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Evolution de la fréquence de survenue des MND selon les médecins du travail interrogés (n=344)**

Evolution de la fréquence de survenue	Effectif	Pourcentage
En diminution	82	23,8
Stable	122	35,5
En augmentation	5	1,5
Ne sait pas	135	39,2

## C. Place des maladies neurodégénératives dans l'exercice quotidien du médecin du travail

Nous avons demandé aux médecins de classer les préoccupations médicales proposées par ordre d'importance dans leur exercice global de médecin du travail. Nous avons obtenu 342 classements.

Les troubles musculo-squelettiques sont la principale problématique des médecins interrogés avec un score global de 3776. Cette problématique est classée en tête par 219 médecins (soit 64,0%). Viennent ensuite les maladies psychiatriques et les maladies cardiovasculaires avec des scores respectifs de 3364 et 3192.



La préoccupation médicale constituée par les maladies de l'appareil reproducteur est la moins présente dans le quotidien du médecin du travail. Elle est classée en dernière position par 173 médecins (soit 50,6%) avec un score de 774.

La problématique des maladies neurodégénératives n'apparaît pas être une préoccupation importante dans l'exercice global des médecins du travail (tableau 10). Son score est moyen à 1287. Néanmoins, elle est considérée par 12 médecins (soit 3,5%) comme importante puisque classée dans les 3 premières positions.

Les scores obtenus pour l'ensemble des préoccupations sont décrits dans le tableau 11.

**Tableau 10 : Positionnement des MND dans l'exercice quotidien du médecin du travail (n=306)**

		Effectif	Pourcentage
Préoccupation médicale principale	Position 1	2	0,7
	Position 2	2	0,7
	Position 3	8	2,6
	Position 4	11	3,6
	Position 5	16	5,2
	Position 6	25	8,2
	Position 7	28	9,2
	Position 8	29	9,5
	Position 9	43	14,1
	Position 10	49	16,0
	Position 11	51	16,7
Préoccupation médicale mineure	Position 12	42	13,7

**Tableau 11 : Préoccupations médicales par ordre d'importance décroissant**

Préoccupations médicales proposées	Score	Classement
Troubles musculo-squelettiques	3821	1
Maladies psychiatriques	3376	2
Maladies cardiovasculaires	3192	3
Maladies endocriniennes et/ou métaboliques	2774	4
Cancers	2633	5
Maladies pulmonaires	2295	6
Maladies cutanées	2235	7
Maladies digestives	1815	8
Maladies neurodégénératives	1304	9
Maladies de l'appareil urinaire	1262	10
Maladies hématologiques	1157	11
Maladies de l'appareil reproducteur	775	12

## D. Facteurs professionnels de MND connus des médecins du travail

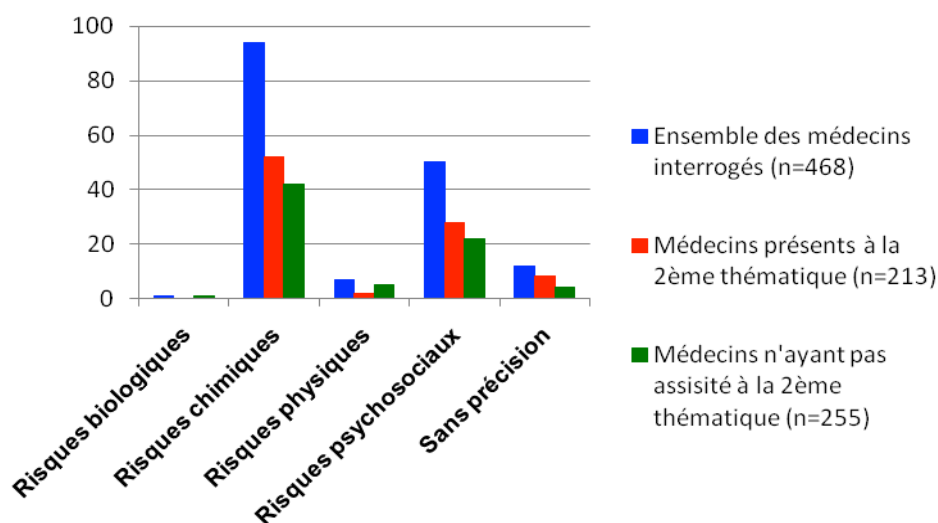
### 1. Maladie d'Alzheimer

Au total, 401 réponses ont été obtenues concernant les facteurs professionnels liés à la maladie d'Alzheimer. 159 médecins estimaient que certains facteurs professionnels pouvaient influencer sur la maladie (soit 39,7%). Ils avaient pour la plupart assisté aux communications sur les MND du 33<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail (81 médecins soit 51,6%). La majorité des médecins interrogés, 60,3%, répondent donc qu'aucune exposition professionnelle ne peut être responsable ou aggraver la maladie d'Alzheimer.

Pour ces 159 médecins, les facteurs professionnels ayant un lien avec la maladie d'Alzheimer sont multiples. Les 4 grandes catégories de risque citées se répartissaient comme suit (figure 4) :

- Facteurs de risque biologiques : pour 1 médecin (soit 0,6%),
- Facteurs de risque chimiques : pour 94 médecins (soit 59%),
- Facteurs de risque physiques : pour 7 médecins (soit 4,4%),
- Facteurs de risque psychosociaux : pour 50 médecins (soit 31,4%).

En revanche, 12 d'entre eux ne pouvaient préciser leur nature (soit 7,5%).



**Figure 4 : Facteurs professionnels en lien avec la maladie d'Alzheimer d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail**

Les catégories de risque incriminées par les médecins du travail étaient les mêmes qu'ils aient assisté ou non aux conférences de la 2<sup>ème</sup> thématique du 33<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail (figure 5). Les facteurs de risques chimiques et psychosociaux étaient plus fréquemment cités par les médecins qui ont bénéficié des informations dispensées sur les MND lors du congrès. Parmi les 213 médecins ayant assisté aux conférences sur les MND, 13,1% ont cité les facteurs de risques psychosociaux contre seulement 8,6% pour ceux qui n'y ont pas assisté (soit 22 des 255). Concernant les facteurs de risque chimiques, ils étaient 24,4% à les incriminer parmi les médecins ayant suivi la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès contre 16,4% pour ceux qui ne l'ont pas suivi. Pour les autres catégories de risques, ils étaient (tableau 12) :

- Facteurs de risque biologiques :  
Cités par aucun médecin ayant assisté à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès,  
Cités par 1 médecin n'ayant pas assisté à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès,
- Facteurs de risque physiques :

Cités par 2 médecins ayant assisté à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès (soit 0,9%),

Cités par 5 médecins n'ayant pas assisté à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès (soit 2%).

**Tableau 12 : Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2<sup>ème</sup> thématique du 33<sup>ème</sup> congrès national de santé au travail**

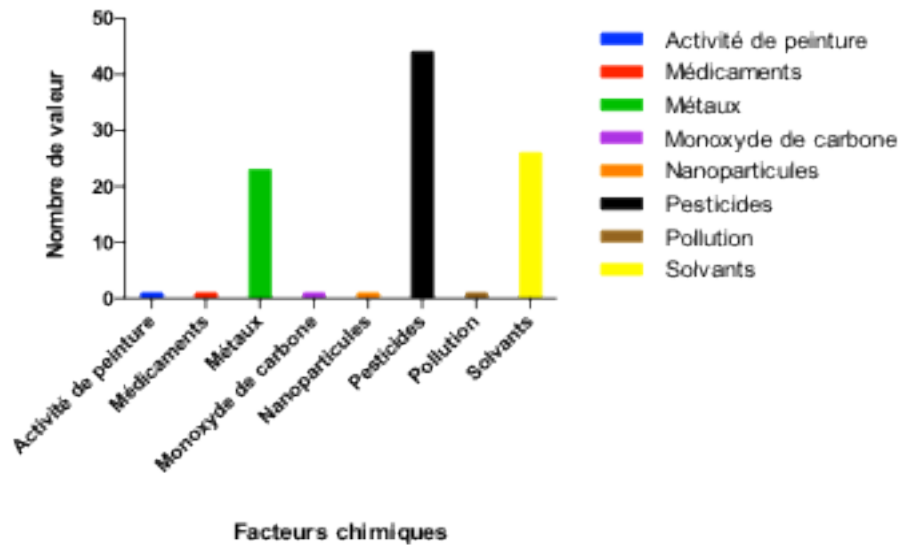
Facteurs de risque cités	Effectif parmi les médecins ayant assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=213)	Pourcentage	Effectif parmi les médecins n'ayant pas assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=255)	Pourcentage
Facteurs de risque biologiques	0	0	1	0,4
Facteurs de risque chimiques	52	24,4	42	16,5
Facteurs de risque physiques (CEM)	2	0,9	5	2
Facteurs de risque psychosociaux	28	13,1	22	8,6
Sans précision	8	3,7	4	1,6

#### a) Facteurs de risque biologiques

Un seul médecin estime que l'exposition au risque biologique pourrait avoir un lien avec la maladie d'Alzheimer. L'agent biologique pouvant être en cause n'a pas été précisé.

#### b) Facteurs de risque chimiques

94 médecins du travail rapportent l'existence d'une association entre certains produits chimiques et la maladie d'Alzheimer ou les maladies apparentées. Les produits cités sont repris figure 5.



**Figure 5 :** Facteurs professionnels chimiques pouvant avoir un lien avec la maladie d'Alzheimer selon les médecins du travail interrogés.

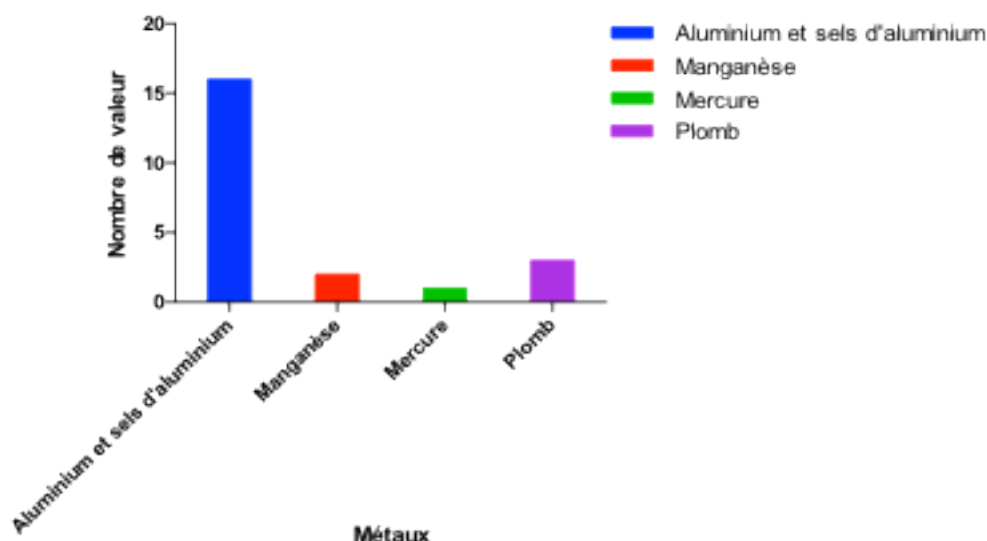
Les pesticides sont le plus souvent mis en cause. Parmi les 159 médecins ayant répondu que des facteurs professionnels pouvaient être responsables ou aggraver la maladie d'Alzheimer, 27,7% estiment que l'exposition aux pesticides est un facteur de risque (soit 44 médecins). Certains d'entre eux ont précisé les classes dont il s'agissait :

- Herbicides pour 2 médecins ou 1,2% d'entre eux,
- Insecticides pour 5 médecins ou 3,1% d'entre eux,
- Fongicides pour 1 médecin ou 0,6% d'entre eux.

De façon plus précise, ont été mis en cause :

- Les organophosphorés pour 2 médecins ou 1,2% d'entre eux,
- Le paraquat pour 1 médecin ou 0,6% d'entre eux,
- Le DDT pour 1 médecin ou 0,6% d'entre eux.

14,5% de ces médecins du travail (ou 23 des 159 médecins) ont incriminé les métaux avec principalement l'aluminium ou les sels d'aluminium. La répartition des métaux pouvant être responsable ou pouvant aggraver la maladie d'Alzheimer selon les médecins interrogés est reprise figure 6.



**Figure 6 : Métaux en lien avec la maladie d'Alzheimer d'après les médecins du travail interrogés.**

Parmi les 159 médecins ayant affirmé que des facteurs professionnels pouvaient être responsables ou aggraver la maladie d'Alzheimer, 16,3% (soit 26 des 159 médecins) considèrent les solvants comme un facteur de risque. Seules les classes des hydrocarbures aromatiques et hydrocarbures aliphatiques ont été citées par un médecin pour chacune.

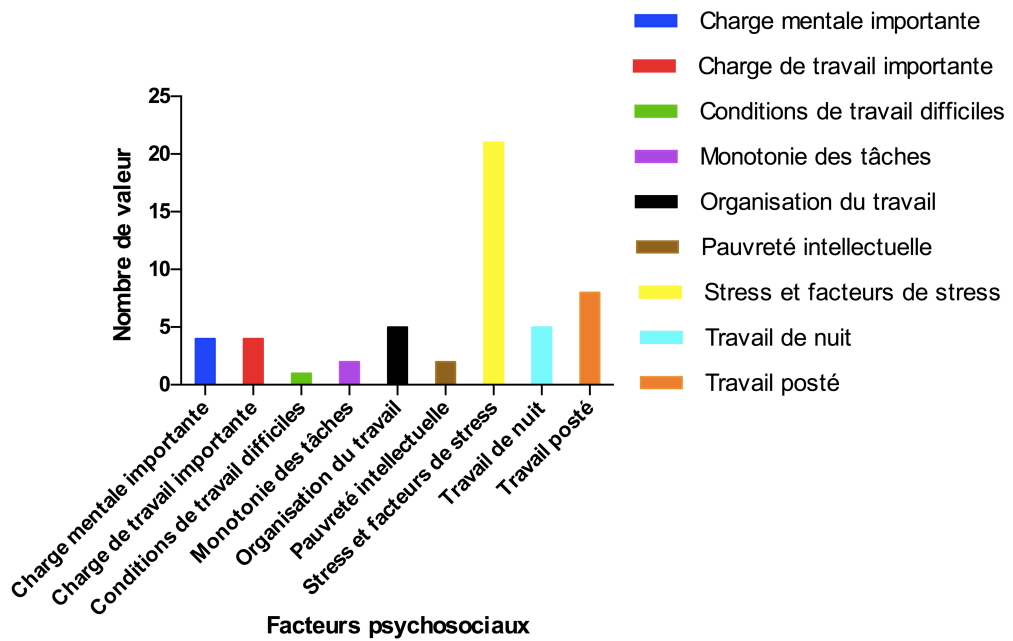
### c) Facteurs de risque physiques

Les CEM sont le seul facteur de risque physique pouvant aggraver ou être responsable de la maladie d'Alzheimer d'après 7 des 159 médecins (soit 4,4%) ayant répondu que certains facteurs professionnels pouvaient influencer sur cette pathologie.

### d) Facteurs de risque psychosociaux

Parmi ces 159 médecins, 50 (soit 31,4%) ont rapporté que certains facteurs psychosociaux jouaient un rôle dans la maladie d'Alzheimer avec en particulier les facteurs de stress mentionnés par 21 médecins (soit 13,2%). Ils sont repris dans la figure 7.

Une synthèse des facteurs professionnels suspectés de provoquer ou d'aggraver la maladie d'Alzheimer figure dans le tableau 13.



**Figure 7 : Facteurs psychosociaux en lien avec la maladie d’Alzheimer d’après les médecins du travail interrogés**

**Tableau 13 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la maladie d'Alzheimer**

Facteurs de risque cités	Nombre de fois où le risque est cité	Pourcentage parmi les médecins ayant répondu que certains facteurs professionnels ont un impact sur la maladie d'Alzheimer (n=159)	Pourcentage parmi les médecins ayant participé à l'étude (n=470)
<b>Facteurs de risque biologiques</b>	1	0,6	0,2
<b>Facteurs de risque chimiques</b>			
Activités de peinture	1	0,6	0,2
Médicaments	1	0,6	0,2
Monoxyde de carbone	1	0,6	0,2
Nanoparticules	1	0,6	0,2
Pollution	1	0,6	0,2
<b>Métaux</b>	23	14,5	4,9
Aluminium et sels d'aluminium	16	10,1	3,4
Manganèse	2	1,3	0,4
Mercure	1	0,6	0,2
Plomb	3	1,9	0,6
<b>Pesticides</b>	44	27,7	9,4
Bipyridiliums	1	0,6	0,2
Fongicides	1	0,6	0,2
Herbicides	1	0,6	0,2
Insecticides	2	1,3	0,4
Organochlorés	1	0,6	0,2
Organophosphorés	2	1,3	0,4
<b>Solvants</b>	26	16,4	5,5
Hydrocarbures aliphatiques	1	0,6	0,2
Hydrocarbures aromatiques	1	0,6	0,2
<b>Total des facteurs de risque chimiques</b>	94	59,1	20,0
<b>Facteurs de risque physiques (CEM)</b>	7	4,4	1,5
<b>Facteurs de risque psychosociaux</b>			
Charge mentale importante	4	2,5	0,9
Charge de travail importante	4	2,5	0,9
Conditions de travail difficiles	1	0,6	0,2
Monotonie des tâches de travail	2	1,3	0,4
Organisation délétère du travail	5	3,1	1,1
Pauvreté intellectuelle	2	1,3	0,4



Stress	21	13,2	4,5
Travail de nuit	5	3,1	1,1
Travail posté	8	5,0	1,7
<b>Total des facteurs de risque psychosociaux</b>	50	31,4	10,6
<b>Sans précision</b>	12	7,5	2,6

## 2. La maladie de Huntington

Au total, 398 médecins ont répondu à la question portant sur les facteurs professionnels liés aux chorées de Huntington. Seulement 39 médecins (soit 9,8%) estimaient que certains facteurs professionnels pouvaient influencer sur cette maladie dont 64% avaient assisté à la thématique sur les MND du 33<sup>ème</sup> congrès de médecine du travail. La grande majorité des médecins interrogés, soit 90,2%, répond donc qu'aucune exposition professionnelle ne peut être responsable ou aggraver la maladie de Huntington.

Pour ces 39 médecins, les risques susceptibles d'avoir un lien avec cette pathologie sont (figure 8) :

- Risques chimiques : pour 10 médecins (soit 25,6%),
- Risques psychosociaux : pour 14 médecins (soit 35,9%).

Les risques biologiques ou physiques n'étaient pas cités.

Enfin, 12 d'entre eux (soit 30,8%) pensaient que certains facteurs professionnels peuvent aggraver ou provoquer des chorées de Huntington sans pouvoir préciser lesquels.

Les médecins du travail qui ont assisté à la thématique sur les MND du congrès citaient plus fréquemment les facteurs de risque psychosociaux.

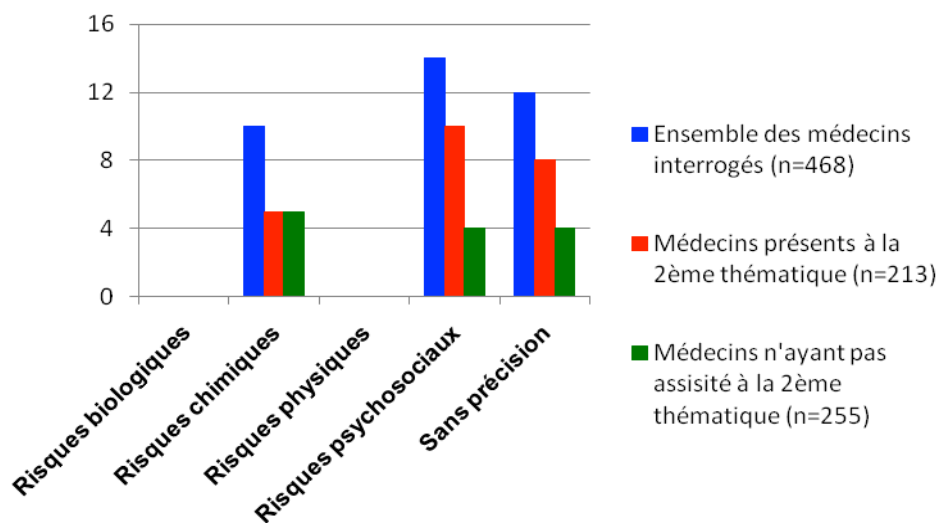
Parmi les risques chimiques, l'exposition aux métaux ou au mercure était incriminée par 2 médecins (soit 5,1%) ; les solvants par 3 médecins (soit 7,7%) et les pesticides par 1 seul médecin (soit 5,13%).

Parmi les risques psychosociaux, le stress est considéré comme le principal facteur d'aggravation de la maladie. Il est cité par 8 médecins soit 20,5% de ceux qui

ont confirmé que certaines expositions professionnelles avaient un lien avec cette pathologie. Les autres facteurs rapportés étaient, chacun, évoqués par un seul médecin du travail (soit 2,56%) :

- Les conditions de travail difficiles,
- L'organisation de travail délétère,
- Le travail posté.

L'ensemble des risques mis en cause est repris dans le tableau 14.



**Figure 8 :** Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail

**Tableau 14 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec les chorées de Huntington.**

Facteurs de risque cités	Nombre de fois où le risque est cité	Pourcentage parmi les médecins ayant répondu que certains facteurs professionnels ont un impact sur les chorées de Huntington (n=39)	Pourcentage parmi les médecins ayant participé à l'étude (n=470)
<b>Facteurs de risque biologiques</b>	0	0,0	0,0
<b>Facteurs de risque chimiques</b>			
<b>Métaux</b>	2	5,1	0,4
<b>Pesticides</b>	1	2,6	0,2
<b>Solvants</b>	3	7,7	0,6
<b>Total des facteurs de risque chimiques</b>	10	25,6	
<b>Facteurs de risque physiques</b>	0	0,0	0,0
<b>Facteurs de risque psychosociaux</b>			
Conditions de travail difficiles	1	2,6	0,2
Organisation délétère du travail	1	2,6	0,2
Stress	8	20,5	1,7
Travail posté	1	2,6	0,2
<b>Total des facteurs de risque psychosociaux</b>	14	35,9	3
<b>Sans précision</b>	12	30,8	2,6

### 3. La maladie de Parkinson

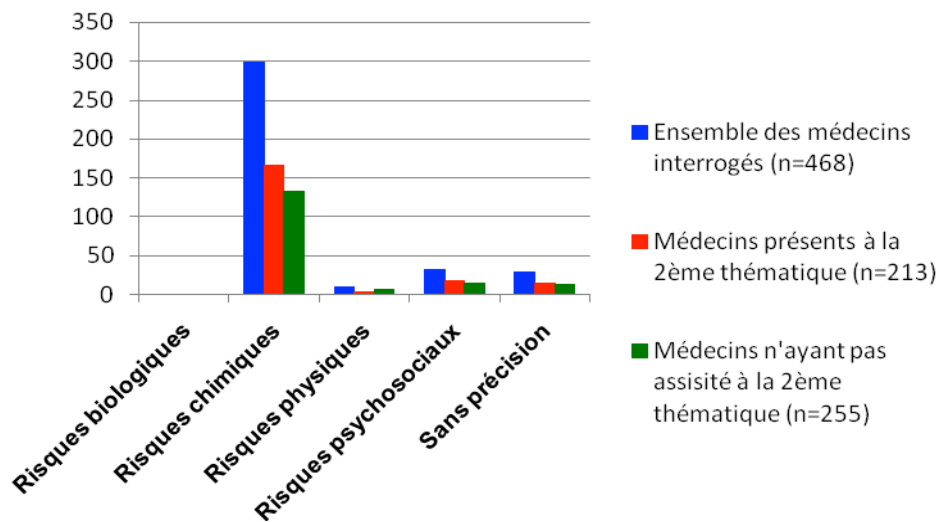
Parmi les 407 réponses obtenues, la plupart des médecins (87,7% soit 356 médecins) pensent que certains facteurs professionnels peuvent aggraver ou être responsables de la maladie de Parkinson. Pour 54,1% d'entre eux, ils avaient assisté à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès de médecine du travail de 2014.

Les classes de risques citées par ces 356 médecins, étaient (figure 9) :

- Facteurs de risque biologiques : non mis en cause
- Facteurs de risque chimiques : pour 299 médecins (soit 83,3%),
- Facteurs de risque physiques : pour 9 médecins (soit 2,5%),
- Facteurs de risque psychosociaux : pour 32 médecins (soit 7,8%).

28 médecins (soit 7,9%) ont répondu « oui » à la question : « Pensez-vous que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver la maladie de Parkinson ? », sans pouvoir préciser lesquels.

Les effectifs en fonction de la présence ou non au congrès sont présentés dans le tableau 15.



**Figure 9 :** Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail

**Tableau 15 : Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2<sup>ème</sup> thématique du 33<sup>ème</sup> congrès national de santé au travail**

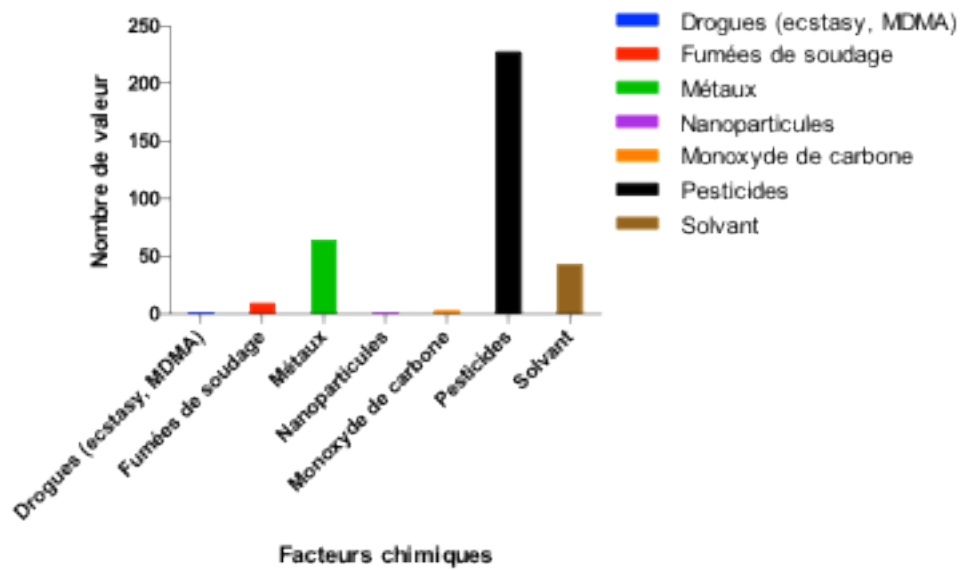
Facteurs de risque cités	Effectif parmi les médecins ayant assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=213)	Pourcentage	Effectif parmi les médecins n'ayant pas assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=255)	Pourcentage
Facteurs de risque biologiques	0	0,0	0	0,0
Facteurs de risque chimiques	167	78,4	132	51,8
Facteurs de risque physiques (CEM)	3	1,4	6	2,4
Facteurs de risque psychosociaux	18	8,5	14	5,5
Sans précision	15	7,0	13	5,1

#### a) Facteurs de risque chimiques

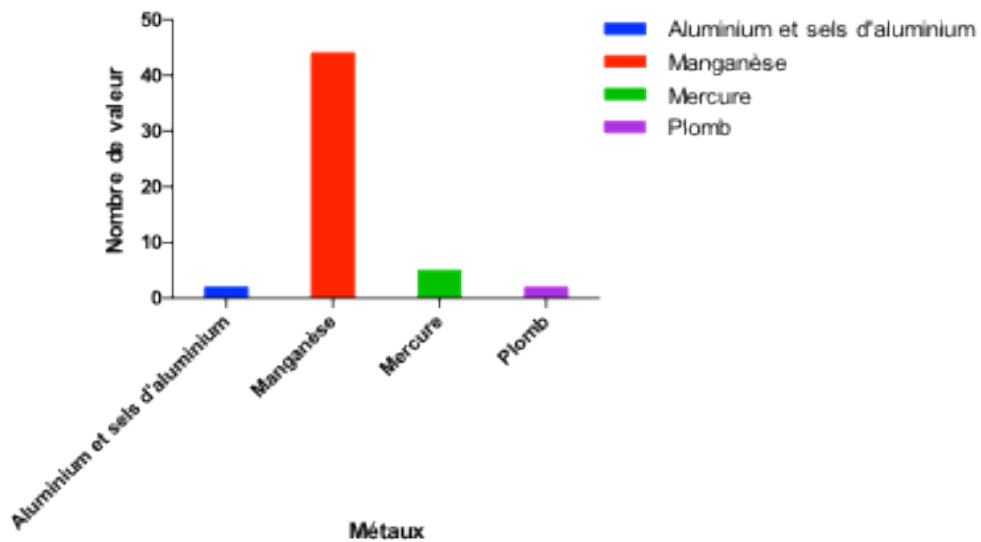
Parmi ces 356 médecins du travail, 299 confirment l'existence d'une association entre certains produits chimiques et la maladie de Parkinson. Ils ont assisté pour la plupart (55,9%), aux conférences sur les MND lors du congrès (figure 9).

Les produits cités sont repris figure 10.

Concernant les métaux, 64 médecins (soit 18,0% de la population estimant que certains facteurs professionnels peuvent influencer sur cette pathologie) pensent qu'ils peuvent avoir un lien avec les syndromes parkinsoniens ou la maladie de Parkinson. Les métaux mis en causes sont repris dans la figure 11. L'exposition au manganèse était le plus souvent citée.



**Figure 10 :** Facteurs professionnels chimiques en lien avec la maladie de Parkinson selon les médecins interrogés



**Figure 11 :** Métaux en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés

L'exposition aux solvants est considérée comme un facteur de risque de la maladie de Parkinson par 43 médecins du travail (soit 12,1% de la population certifiant que certains facteurs professionnels peuvent influencer sur cette pathologie). Seulement 9 d'entre eux ont précisé les familles chimiques ou les substances mises en causes. Il s'agit de :

- Alcool pour 1 médecin (soit 0,3%),
- Esters pour 1 médecin (soit 0,3%),
- Hydrocarbures aliphatiques pour 1 médecin (soit 0,3%),
- Hydrocarbures aromatiques pour 1 médecin (soit 0,3%),
- Hydrocarbures halogénés pour 7 médecins (soit 2,0%) avec plus particulièrement le perchloroéthylène pour 3 d'entre eux (soit 0,8%) et le trichloroéthylène pour 5 d'entre eux (soit 1,4%).

Les pesticides sont très largement mis en cause puisque cités par 233 médecins soit 65,4% des médecins affirmant que certaines expositions professionnelles peuvent avoir un lien avec cette pathologie et 77,9% de la population ayant spécifiquement incriminé les produits chimiques. Les catégories les plus fréquemment incriminées sont :

- Herbicides pour 9 médecins soit 2,5% des 356 médecins affirmant que certaines expositions professionnelles peuvent avoir un lien avec la maladie de Parkinson,
- Insecticides pour 16 médecins soit 4,5%.

Certains médecins ont également précisé les familles chimiques plus particulièrement impliquées dans la maladie de Parkinson :

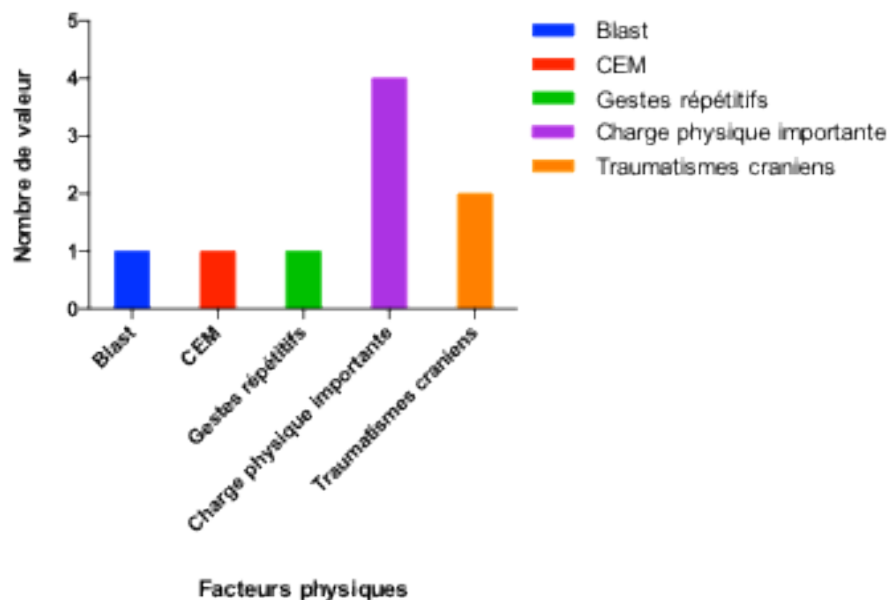
- Organochlorés pour 7 médecins soit 2,0%,
- Organophosphorés pour 2 médecins soit 0,6%,
- Pyridines-Bipyridiliums pour 1 médecin soit 0,3%.

Parmi les autres facteurs chimiques, les fumées de soudage sont mises en cause par 9 médecins soit 2,5%. Les intoxications au monoxyde de carbone sont également citées par 3 médecins (soit 0,8%). Enfin, les drogues avec l'ecstasy et les nanoparticules sont incriminées de façon respectives par 1 médecin.

### b) Facteurs de risque physiques

Les facteurs physiques sont mis en cause uniquement par 9 médecins soit 2,2% des 407 médecins interrogés ou 2,5% des 356 médecins pour qui les expositions professionnelles peuvent avoir un lien avec la maladie de Parkinson. Il est mentionné (figure 12) :

- Blast pour 1 médecin (soit 0,3%),
- CEM pour 1 médecin (soit 0,3%),
- Gestes répétitifs pour 1 médecin (soit 0,3%),
- Charge physique importante pour 4 médecins (soit 1,1%),
- Les traumatismes crâniens pour 2 médecins (soit 0,6%).



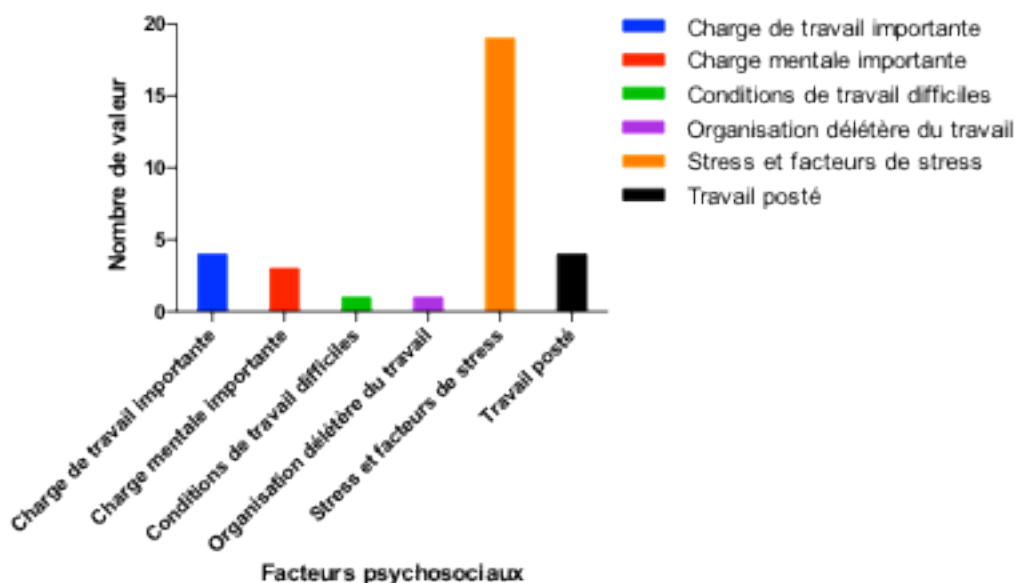
**Figure 12 :** Facteurs physiques en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés

### c) Facteurs de risque psychosociaux

Les facteurs de risque psychosociaux sont suspectés de provoquer ou d'aggraver la maladie de Parkinson par 32 médecins du travail soit 7,9% des médecins interrogés et 9% des médecins affirmant que certaines expositions professionnelles influent sur cette pathologie. Le stress et les facteurs de stress sont le plus souvent cités par 19 médecins (soit 5,3%). L'ensemble des facteurs incriminés est repris dans la figure 13.



Une synthèse des facteurs professionnels suspectés de provoquer ou d'aggraver la maladie de Parkinson figure dans le tableau 16.



**Figure 13 :** Facteurs psychosociaux en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés

**Tableau 16 :** Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la maladie de Parkinson

Facteurs de risques cités	Nombre de fois où le risque est cité	Pourcentage parmi les médecins ayant répondu que certains facteurs professionnels ont un impact sur la maladie de Parkinson (n=356)	Pourcentage parmi les médecins ayant participé à l'étude (n=470)
<b>Facteurs de risque biologiques</b>	0	0,0	0,0
<b>Facteurs de risque chimiques</b>			
Drogues (ecstasy, MDMA)	1	0,3	0,2
Fumées de soudage	9	2,5	1,9
<b>Métaux</b>	64	18,0	13,6
Aluminium et sels d'aluminium	2	0,6	0,4
Manganèse	44	12,4	9,4
Mercure	5	1,4	1,1
Plomb	2	0,6	0,4

Monoxyde de carbone	3	0,8	0,6
Nanoparticules	1	0,3	0,2
<b>Pesticides</b>	<b>233</b>	<b>65,4</b>	<b>49,6</b>
Herbicides	9	2,5	1,9
Insecticides	16	4,5	3,4
Organochlorés	7	2,0	1,5
Organophosporés	2	0,6	0,4
Pyridines-Bipyridiliums	1	0,3	0,2
<b>Solvants</b>	<b>43</b>	<b>12,1</b>	<b>9,1</b>
Alcools	1	0,3	0,2
Esters	1	0,3	0,2
Hydrocarbures aliphatiques	1	0,3	0,2
Hydrocarbures aromatiques	1	0,3	0,2
Hydrocarbures halogénés	7	2,0	1,5
<b>Total des facteurs de risque chimiques</b>	<b>299</b>	<b>84,0</b>	<b>63,6</b>
<b>Facteurs de risque physiques</b>	<b>9</b>	<b>2,5</b>	<b>1,9</b>
Blast	1	0,3	0,2
CEM	1	0,3	0,2
Gestes répétitifs	1	0,3	0,2
Charge physique importante	4	1,1	0,9
Traumatismes crâniens	2	0,6	0,4
<b>Total des facteurs de risque physiques</b>	<b>9</b>	<b>2,5</b>	<b>1,9</b>
<b>Facteurs de risque psychosociaux</b>			
Charge de travail importante	4	1,1	0,9
Charge mentale importante	1	0,3	0,2
Conditions de travail difficiles	1	0,3	0,2
Organisation délétère du travail	1	0,3	0,2
Stress et facteurs de stress	19	5,3	4,0
Travail posté	4	1,1	0,9
<b>Total des facteurs de risque psychosociaux</b>	<b>32</b>	<b>9,0</b>	<b>6,8</b>
<b>Sans précision</b>	<b>28</b>	<b>7,9</b>	<b>6,0</b>

#### 4. La sclérose en plaques

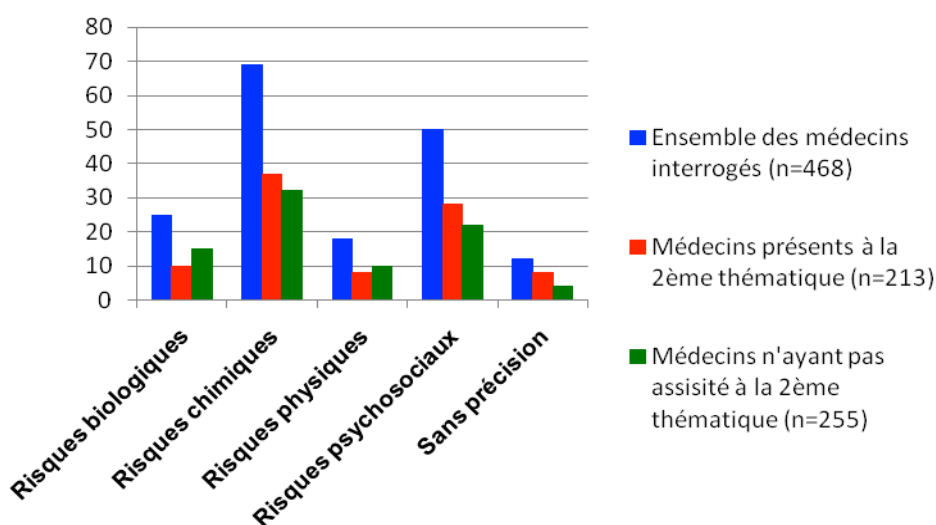
397 réponses ont été obtenues à la question portant sur les facteurs de risques professionnels pouvant être responsables ou aggraver la SEP. Parmi les 397 réponses obtenues, 161 médecins du travail (soit 40,6%) estiment que certains facteurs de risques professionnels peuvent être responsables ou aggraver la SEP. La majorité (236 soit 59,4%) pensent donc que cette maladie ne peut avoir de lien avec des facteurs de risque professionnels.

Les classes de risques citées par ces 161 médecins, sont (figure 14) :

- Facteurs de risque biologiques : pour 25 médecins (soit 15,5%),
- Facteurs de risque chimiques : pour 69 médecins (soit 42,9%),
- Facteurs de risque physiques : pour 18 médecins (soit 11,2%),
- Facteurs de risque psychosociaux : pour 50 médecins (soit 31,1%).

De plus, 12 médecins (soit 7,5%) confirment que certaines expositions professionnelles ont un lien avec la SEP mais n'ont pas précisé lesquelles.

Les médecins qui ont assisté à la thématique du congrès portant sur les MND étaient plus nombreux à incriminer, à juste titre, les facteurs chimiques (respectivement 53,6% et 56%). Les facteurs de risque cités par les médecins du travail ayant assistés ou non à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès sont repris dans le tableau 17.



**Figure 14 :** Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail

**Tableau 17 : Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2<sup>ème</sup> thématique du 33<sup>ème</sup> congrès national de santé au travail**

Facteurs de risque cités	Effectif parmi les médecins ayant assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=213)	Pourcentage	Effectif parmi les médecins n'ayant pas assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=255)	Pourcentage
Facteurs de risque biologiques	10	4,7	15	5,9
Facteurs de risque chimiques	37	17,4	32	12,5
Facteurs de risque physiques (CEM)	8	3,8	10	3,9
Facteurs de risque psychosociaux	28	13,1	22	8,6
Sans précision	8	3,8	4	1,6

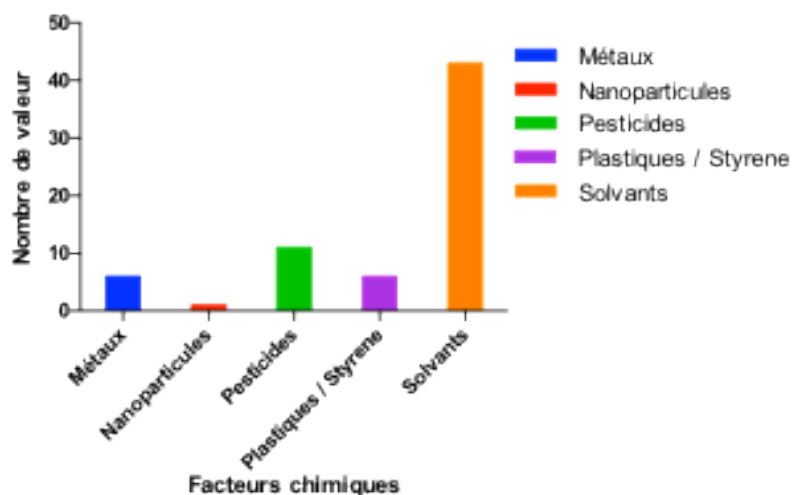
#### a) Facteurs de risque biologiques

Un total de 25 médecins a évoqué le lien entre la SEP et les facteurs biologiques. Le risque vaccinal était largement incriminé puisque cité par 15 médecins (soit 9,3%). 9 d'entre eux ont mis en cause plus spécifiquement le vaccin contre l'hépatite B. L'exposition à des agents viraux (sans plus de précision sur leur nature) est également soupçonnée être un facteur de risque de SEP pour 5 médecins (soit 3,1%).

#### b) Facteurs de risque chimiques

Pour 69 médecins, les agents chimiques sont un facteur de risque professionnel de SEP. Les catégories de produits citées sont reprises dans la figure 15.

Parmi les 161 médecins confirmant que certains facteurs de risques professionnels peuvent avoir un lien avec la SEP, 6 mettent en cause l'exposition aux métaux (soit 3,7%). L'aluminium et le mercure ont été cités par un médecin soit 0,6% de façon respective.



**Figure 15 :** Facteurs professionnels chimiques en lien avec la SEP selon les médecins interrogés

L'exposition aux nanoparticules est rapportée par un médecin comme facteur de risque. Cependant, la nature des nanoparticules incriminées n'était pas précisée.

Concernant l'exposition aux pesticides, 11 médecins (soit 6,8% des 161) pensent qu'elle peut être responsable ou aggraver une SEP. Aucune famille de phytosanitaire n'a été mise en avant.

6 médecins (soit 3,7%) ont évoqué l'association entre exposition aux matières plastiques, plus précisément au styrène, et la SEP.

L'exposition aux solvants est le facteur de risques le plus souvent cité. Il est cité par 43 médecins du travail (soit 26,7% des médecins confirmant que certains facteurs professionnels peuvent avoir un lien avec la SEP). Peu d'entre eux ont précisé la famille chimique incriminée puisque les hydrocarbures aromatiques, les hydrocarbures halogénés et les solvants pétroliers n'ont été mentionnés qu'une fois chacun.

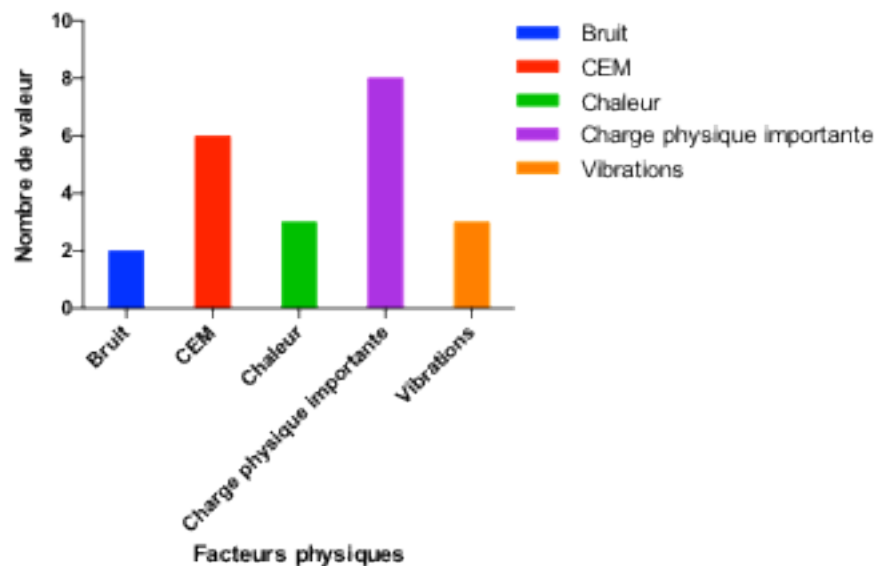
### c) Facteurs de risque physiques

Les facteurs physiques sont mis en cause par 18 des 161 médecins ayant répondu que certains facteurs professionnels peuvent influencer sur la SEP. Il en est fait mention (figure 16) :

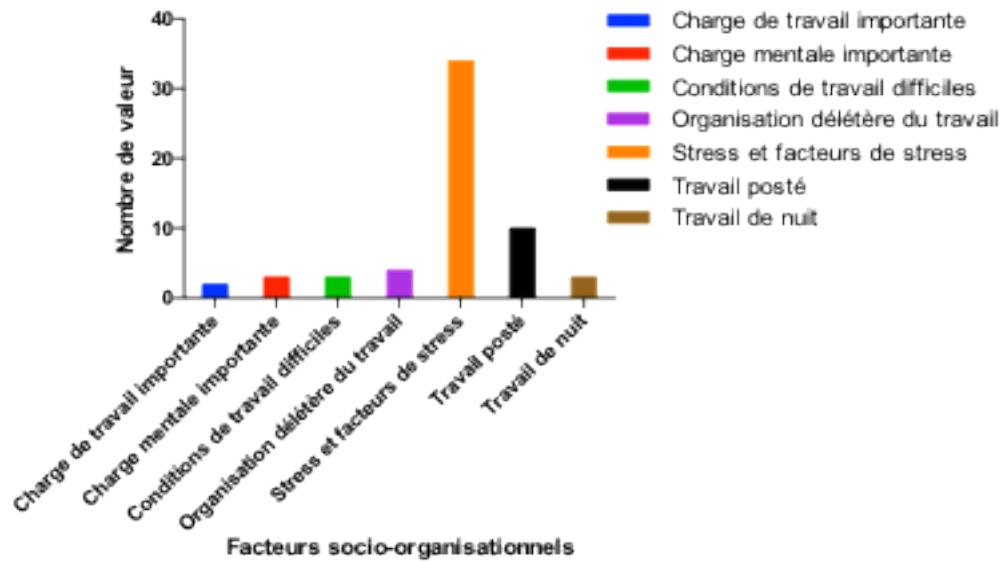
- Bruit par 2 médecins (soit 1,2%),
- CEM par 6 médecins (soit 3,7%),
- Chaleur par 3 médecins (soit 1,9%),
- Charge physique importante par 9 médecins (soit 5,0%),
- Vibrations pour 3 médecins (soit 1,9%).

### d) Facteurs de risque psychosociaux

Les facteurs de risque psychosociaux sont suspectés de provoquer ou d'aggraver la SEP par 50 médecins du travail, 31,1% des médecins affirmant que certaines expositions professionnelles influent sur cette pathologie. Le stress est principalement incriminé : par 34 médecins (soit 21,1%). L'ensemble des facteurs mis en cause est repris dans la figure 17.



**Figure 16 :** Facteurs physiques en lien avec la SEP d'après les médecins du travail interrogés



**Figure 17 :** Facteurs psychosociaux en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés

L'entièreté des facteurs professionnels pouvant avoir un lien avec la SEP, d'après les médecins du travail interrogés, figurent dans le tableau 18.

**Tableau 18 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la SEP**

Facteurs de risques cités	Nombre de fois où le risque est cité	Pourcentage parmi les médecins ayant répondu que certains facteurs professionnels ont un impact sur la SEP (n=161)	Pourcentage parmi les médecins ayant participé à l'étude (n=470)
<b>Facteurs de risque biologiques</b>			
Vaccinations	15	9,3	3,2
Contamination virale	5	3,1	1,1
Total des facteurs de risque biologiques	25	15,5	5,3
<b>Facteurs de risque chimiques</b>			
<b>Métaux</b>			
Aluminium et sels d'aluminium	1	0,6	0,2
Mercure	1	0,6	0,2
Nanoparticules	1	0,6	0,2
<b>Pesticides</b>	11	6,8	2,3
<b>Solvants</b>			
Hydrocarbures aromatiques	1	0,6	0,2
Hydrocarbures halogénés	1	0,6	0,2
Solvants pétroliers	1	0,6	0,2
<b>Total des facteurs de risque chimiques</b>	69	42,9	14,7
<b>Facteurs de risque physiques</b>			
Bruit	2	1,2	0,4
CEM	6	3,7	1,3
Chaleur	3	1,9	0,6
Charge physique importante	8	5,0	1,7
Vibrations	3	1,9	0,6
<b>Total des facteurs de risque physiques</b>	18	11,2	3,8
<b>Facteurs de risque psychosociaux</b>			
Charge de travail importante	2	1,2	0,4
Charge mentale importante	3	1,9	0,6
Conditions de travail difficiles	3	1,9	0,6
Organisation délétère du travail	4	2,5	0,9
Stress et facteurs de stress	34	21,1	7,2
Travail posté	10	6,2	2,1
Travail de nuit	3	1,9	0,6
<b>Total des facteurs de risque psychosociaux</b>	50	31,1	10,6
<b>Sans précision</b>	12	7,5	2,6



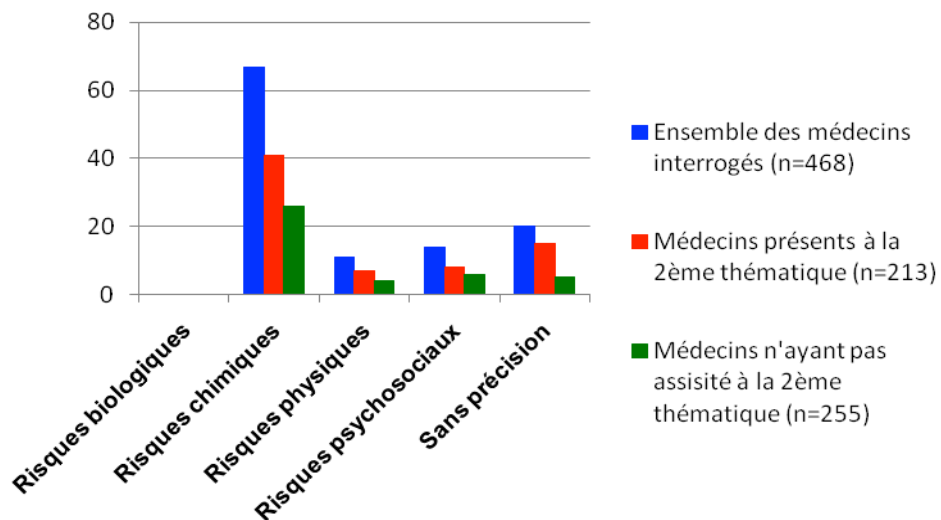
## 5. Sclérose latérale amyotrophique

Parmi les 397 médecins ayant répondu, 287 (soit 72,3%) ignorent que certains facteurs professionnels peuvent être liés à la SLA. Seuls 110 médecins (soit 27,7%) ont donc répondu que certaines expositions professionnelles peuvent avoir un impact sur cette pathologie. La plupart d'entre eux (61,8%) ont suivi les conférences sur les MND du congrès national de médecine du travail de 2014.

Ces 110 médecins ont précisé les facteurs incriminés que nous avons classés ci-dessous (figure 18) :

- Facteurs de risque biologiques : non mis en cause
- Facteurs de risque chimiques : pour 68 médecins (soit 61,8%),
- Facteurs de risque physiques : pour 11 médecins (soit 10,0%),
- Facteurs de risque psychosociaux : pour 14 médecins (soit 18,2%).

20 de ces 110 médecins (soit 18,2%) n'ont pas pu préciser quels étaient les nuisances professionnelles en cause.



**Figure 18 :** Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail

Les médecins du travail qui ont assisté aux conférences portant sur les MND lors de 33<sup>ème</sup> congrès national de la spécialité étaient plus nombreux à estimer qu'il existe un lien entre la SLA et certaines nuisances chimiques. Ils étaient également plus nombreux à estimer que les contraintes physiques peuvent être associées à la survenue ou à l'aggravation de la SLA.

Les facteurs de risque cités par les médecins du travail ayant assistés ou non à la 2<sup>ème</sup> thématique du congrès sont repris dans le tableau 19.

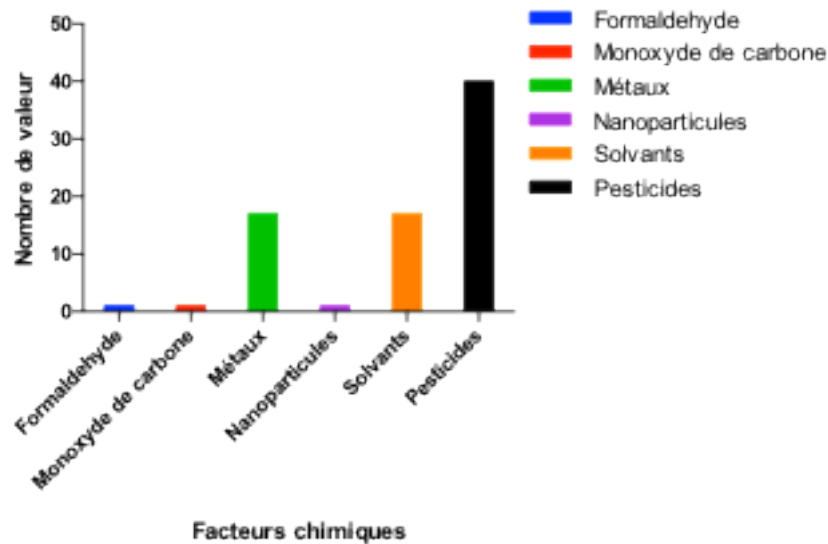
**Tableau 19: Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2<sup>ème</sup> thématique du 33<sup>ème</sup> congrès national de santé au travail**

Facteurs de risque cités	Effectif parmi les médecins ayant assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=213)	Pourcentage	Effectif parmi les médecins n'ayant pas assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès (n=255)	Pourcentage
Facteurs de risque biologiques	0	0,0	0	0,0
Facteurs de risque chimiques	41	19,2	26	10,2
Facteurs de risque physiques (CEM)	7	3,3	4	1,6
Facteurs de risque psychosociaux	8	3,8	6	2,4
Sans précision	15	7,0	5	2,0

#### a) Facteurs de risque chimique

68 médecins du travail confirment l'existence d'une association entre certains agents chimiques et la SLA. Les produits cités sont repris dans la figure 19.

Les métaux sont mis en cause uniquement par 17 médecins soit 15,5% des médecins qui savent que certains facteurs professionnels peuvent avoir un impact sur la SLA. Le métal le plus souvent incriminé est le plomb. Il est cité par 9 médecins (soit 8,2%). Sont également soupçonnés le mercure et le bronze de façon respective par un médecin.



**Figure 19 : Facteurs professionnels chimiques en lien avec la SLA selon les médecins interrogés**

Concernant les solvants, la proportion de médecins les mettant en cause est la même que précédemment. En effet, 17 médecins les ont cités soit 15,5%. Plus particulièrement, 3 médecins suspectent les hydrocarbures halogénés (soit 2,7%), un autre, les hydrocarbures aromatiques et un dernier, le disulfure de carbone qui est un solvant particulier.

Les pesticides constituent le premier facteur de risque professionnel de la SLA selon les médecins du travail interrogés. Ils sont cités par 40 des 110 médecins soit 36,4%. Les familles n'ont pas été précisées.

D'autres agents chimiques sont cités comme étant des facteurs de risque de la SLA dont le formaldéhyde, le monoxyde de carbone et les nanoparticules. Ils ont chacun été mis en cause par un seul médecin.

### **b) Facteurs de risque physiques**

10% des médecins affirmant que certaines nuisances professionnelles peuvent avoir un impact sur la SLA mettent plus particulièrement en cause les facteurs physiques. Les CEM et la charge physique importante sont incriminés dans les

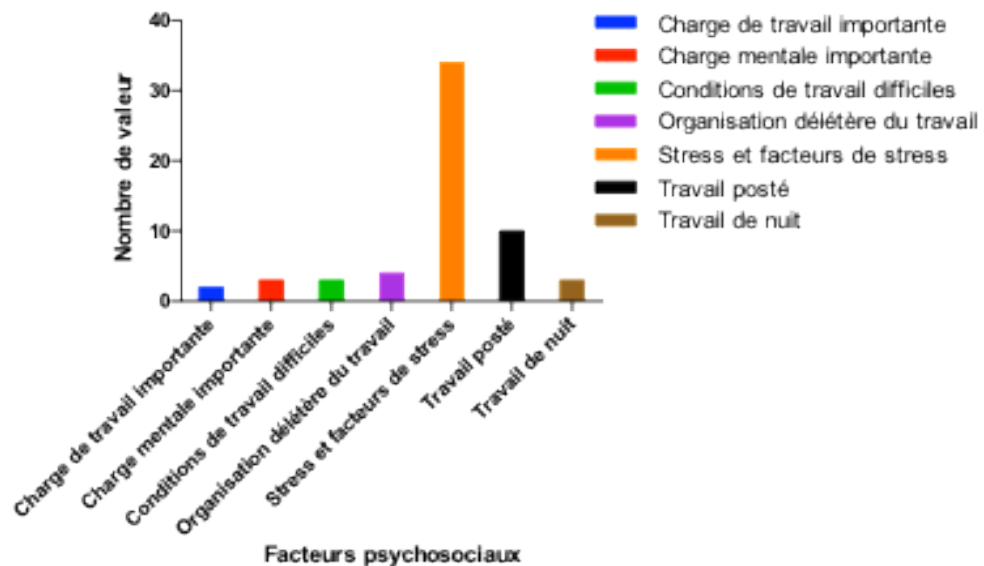
même proportions : par 6 médecins soit 5,5%. Les traumatismes crâniens sont également soupçonnés par un seul médecin.

### c) Facteurs de risque psychosociaux

14 médecins estiment que certains facteurs organisationnels peuvent aggraver ou être responsables de la SLA. Les situations à risques d'après eux sont reprises dans la figure 20.

Les situations de stress sont mises en cause par 5 médecins (soit 4,5%). Ont été ensuite incriminées les conditions de travail difficiles sans davantage de précisions (pour 3 médecins soit 2,7%). Les autres facteurs rapportés étaient cités dans des proportions moindres.

L'entièreté des facteurs professionnels pouvant avoir un lien avec la SLA d'après les médecins du travail interrogés figure dans le tableau 20.



**Figure 20 :** Facteurs psychosociaux en lien avec la SLA d'après les médecins du travail interrogés

**Tableau 20 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la SLA**

Facteurs de risques cités	Nombre de fois où le risque est cité	Pourcentage parmi les médecins ayant répondu que certains facteurs professionnels ont un impact sur la SLA (n=110)	Pourcentage parmi les médecins ayant participé à l'étude (n=470)
<b>Facteurs de risque biologiques</b>	0	0,0	0,0
<b>Facteurs de risque chimiques</b>			
Formaldéhyde	1	0,9	0,2
Monoxyde de carbone	1	0,9	0,2
<b>Métaux</b>	17	15,5	3,6
Bronze	1	0,9	0,2
Mercure	1	0,9	0,2
Plomb	9	8,2	
Nanoparticules	1	0,9	0,2
<b>Pesticides</b>	40	36,4	8,5
<b>Solvants</b>	17	15,5	3,6
Hydrocarbures aromatiques	1	0,9	0,2
Hydrocarbures halogénés	3	2,7	0,6
Solvants particuliers (disulfure de carbone)	1	0,9	0,2
<b>Total des facteurs de risque chimiques</b>	68	61,8	14,5
<b>Facteurs de risque physiques</b>			
CEM	6	5,5	1,3
Charge physique importante	6	5,5	1,3
Traumatismes crâniens	1	0,9	0,2
<b>Total des facteurs de risque physiques</b>	11	10,0	2,3
<b>Facteurs de risque psychosociaux</b>			
Charge mentale importante	2	1,8	0,4
Conditions de travail difficiles	3	2,7	0,6
Organisation délétère du travail	1	0,9	0,2
Stress et facteurs de stress	5	4,5	1,1
Travail posté	1	0,9	0,2
Travail de nuit	2	1,8	0,4
<b>Sans précision</b>	20	18,2	4,3

## E. Attitude des médecins du travail face à un cas de maladie neurodégénérative

### 1. Recherche de facteurs professionnels

290 médecins ont répondu au groupe de questions portant sur la recherche de facteurs professionnels devant un cas de MND.

Les facteurs de risque des MND sont recherchés par la majorité des médecins du travail. En effet, 187 des 290 médecins (soit 64,5%) ont toujours ou presque toujours étudié les nuisances professionnelles auxquelles les salariés sont exposés. En revanche, 45 médecins (soit 15,5%) ne les recherchent jamais ou presque jamais.

Lorsqu'un lien a été évoqué entre les expositions professionnelles et la survenue de la MND, le médecin du travail en était le plus souvent à l'origine (pour 101 médecins parmi les 161 réponses obtenues, soit 62,7%). Les médecins spécialistes et les patients eux-mêmes sont régulièrement à l'origine de la suspicion (pour 28% des médecins interrogés). Les autres acteurs ayant suspecté ce lien sont inscrits dans le tableau 21.

**Tableau 21 : Acteurs ayant évoqué un lien entre les facteurs professionnels et la survenue de la MND selon les médecins du travail interrogés (n=161)**

	Effectif	Pourcentage
Médecin du travail	101	62,7
Médecin spécialiste	46	28,6
Patient	45	28,0
Service de pathologies professionnelles	21	13,0
Médecin traitant	12	7,5
CHSCT ou les délégués du personnel	4	2,5
Toxicologue	1	0,6
Association de patient	1	0,6

Lorsque le lien entre les facteurs professionnels et la survenue de la maladie professionnelle n'était pas systématiquement recherché, c'était principalement parce que les salariés n'étaient exposés à aucune nuisance selon 178 des 261 médecins interrogés (soit 67,4%). 118 médecins (soit 44,7%) mettent également en cause le manque d'information et de formation sur les facteurs de risque professionnels de ces pathologies. Etaient également déplorés :

- Le manque d'information sur les nuisances auxquelles sont exposés les salariés par 54 médecins soit 22,0%,
- Le manque d'information sur les facteurs de risques non professionnels des MND par 54 médecins soit 20,4%,
- Le diagnostic trop tardif de la maladie par 2 médecins soit 0,8%.

## 2. Déclaration et réparation

Nous avons par la suite recherché la fréquence avec laquelle les médecins du travail ont proposé une déclaration en maladie professionnelle. Cette démarche confirme, alors, le lien existant entre les nuisances professionnelles et la MND.

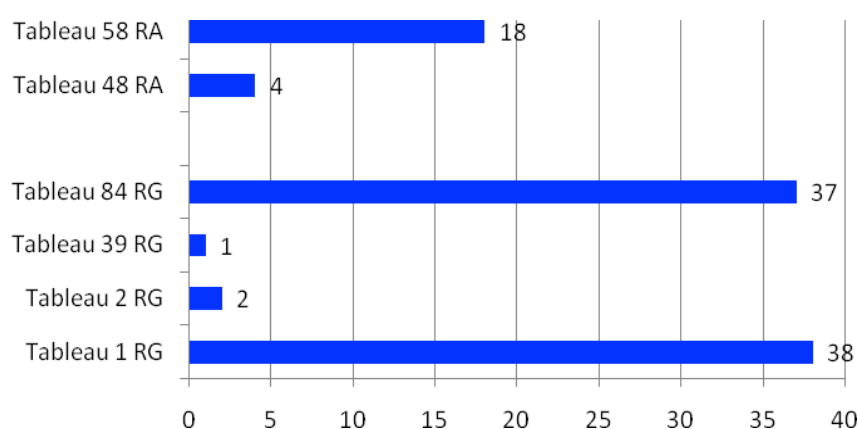
Les tableaux cités par les médecins du travail permettant de reconnaître une MND en pathologie professionnelle, sont les suivants (figure 21) :

- Tableau 1 du RG intitulé « affections dues au plomb et à ses composés » : pour 38 salariés (soit 1,2% des salariés suivis),
- Tableau 2 du RG intitulé « maladies professionnelles causées par le mercure et ses composés » : pour 2 salariés (soit 0,07% des salariés suivis),
- Tableau 39 du RG intitulé « Maladies professionnelles engendrées par le bioxyde de manganèse » : pour 1 seul salarié (soit 0,03% des anciens salariés suivis),
- Tableau 84 du RG intitulé « Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel » : pour 37 salariés (soit 1,2% des salariés suivis),
- Tableau 48 du RA intitulé « Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel : hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leur mélanges, hydrocarbures halogénés liquides, dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques, alcools, glycols, éthers de glycols, cétones, aldéhydes,

éthers aliphatiques et cycliques (dont la tétrahydrofurane), esters, diméthylformamide et diméthylacétamide, acétonitrile et propionitrile, pyridine, diméthylsulfoxyde » : pour 4 salariés (soit 0,1% des salariés suivis),

- Tableau 58 du RA intitulé « Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides » : pour 37 salariés (soit 0,6% des salariés suivis).

Aucun autre tableau n'est mis en cause par les médecins du travail interrogés.



**Figure 21 : Nombre de déclarations conseillées par les médecins du travail (parmi les 3044 salariés atteints par une MND et suivis par les 290 médecins ayant répondu)**

Cependant les MND sont peu reprises dans les tableaux de maladies professionnelles obligeant les médecins à faire des déclarations hors tableau avec un passage devant le Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles. 8 d'entre eux ont, donc, eu recours à cette démarche pour :

- 4 salariés avec une maladie d'Alzheimer (soit 0,13% des salariés suivis),
- 8 salariés avec une maladie de Parkinson (soit 0,26% des salariés suivis),
- 4 salariés avec une SEP (soit 0,13% des salariés suivis),
- 1 salarié avec une SLA (soit 0,03% des salariés suivis).

Aucun médecin n'a conseillé à un de ses salariés atteints par la maladie de Huntington d'effectuer cette démarche.



De plus, 13 des 290 médecins interrogés, ont préconisé de faire une déclaration en maladie à caractère professionnel. Cette reconnaissance, n'aboutissant à aucune indemnisation, a été proposée à :

- 2 salariés avec une maladie d'Alzheimer (soit 0,07% des salariés suivis),
- 14 salariés avec une maladie de Parkinson (soit 0,46% des salariés suivis),
- 20 salariés avec une SEP (soit 0,66% des salariés suivis),
- 2 salariés avec une SLA (soit 0,07% des salariés suivis).

Elle n'a jamais été conseillée aux salariés atteints par la chorée de Huntington.

Le tableau 22 reprend les déclarations conseillées par pathologie neurodégénérative.

**Tableau 22 : Déclarations conseillés par MND et pourcentage par rapport au nombre de salariés atteints**

Maladie ayant fait l'objet d'une déclaration	Nombre	%
Maladie de Parkinson	58	8,9
SEP	24	1,3
Maladie d'Alzheimer	6	2,2
SLA	3	2,1
Maladie de Huntington	0	0,0

### **III. Maintien dans l'emploi des salariés atteints par une maladie neurodégénérative**

#### **A. Actions de maintien dans l'emploi menées et répercussions potentielles**

##### **1. Actions de maintien dans l'emploi menées par les médecins du travail**

269 médecins ont répondu aux questions portant sur le maintien dans l'emploi. Les médecins confrontés aux MND dans leur exercice, ont pour la plupart, conseillé de faire une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) (tableau 23). En effet, 73,2% des médecins disent l'avoir mise en place. Les deux autres actions les plus fréquemment organisées par les médecins du travail sont la demande d'un temps partiel thérapeutique pour 57,6% d'entre eux et l'instauration de restrictions sur certaines tâches de travail pour 69,5%. La demande de mise en invalidité est fréquemment effectuée puisque 48,7% des médecins du travail précisent l'avoir fait pour un de leur salarié.

Les démarches en vue d'une reconversion professionnelle, telles que la demande de formation et le bilan de compétences, sont moins fréquentes et organisées uniquement par 13 et 15% des médecins du travail.

**Tableau 23 : Effectif médical pour chacune des actions de maintien menées et pourcentage par rapport au nombre de médecin ayant répondu (n=269)**

	Effectif	Pourcentage
Demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé	197	73,2
Restriction sur certaines tâches de travail	187	69,5
Mise en place d'un temps partiel thérapeutique	155	57,6
Aménagement ergonomique du poste de travail	135	50,2
Réorganisation des activités	132	49,1
Demande d'invalidité	131	48,7
Modification des horaires de travail	129	48,0
Intervention du SAMETH	100	37,2
Aménagement des locaux, parking... pour faciliter l'accessibilité	94	34,9
Changement de poste spécifique	90	33,5
Sollicitation de l'Agefiph ou du Fiphfp	79	29,4
Bilan avec un assistant social	50	18,6
Création d'un poste de travail spécifique	46	17,1
Aide pour l'employeur liée à la reconnaissance de la lourdeur du handicap	46	17,1
Intervention d'un ergonome (hors SAMETH)	45	16,7
Réalisation d'un bilan de compétences	41	15,2
Demande de formation	35	13,0
Appareillage spécifique (prothèse, chaussures orthopédiques...)	18	6,7
Autre aménagement	16	5,9
Aménagement du poste de travail avec mise en place du télétravail	3	1,1

Nous avons ensuite exclu de nos analyses les médecins n'ayant pas précisé le nombre de salariés concernés pour chacune des actions menées afin de comparer les effectifs salariaux pour chacune des actions, aux effectifs globaux de salariés atteints de MND suivis par les médecins du travail interrogés. Les résultats sont repris dans le tableau 24. La demande de RQTH reste la première démarche mise en place. Elle concerne 42,3% des salariés atteints par une MND. Nous pouvons donc en déduire que la demande de RQTH n'a pas été faite pour la majorité de ces salariés (57,7%). La demande d'invalidité auprès de la sécurité sociale concerne 8% de ces salariés.

**Tableau 24 : Nombre de salariés concernés par les actions de maintien dans l'emploi par rapport au nombre total de salariés atteints par une MND suivis par les médecins du travail interrogés (n=269).**

	Effectif concerné	Effectif global	%
Demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé	687	1626	42,3
Restriction sur certaines tâches de travail	435	1583	27,5
Mise en place d'un temps partiel thérapeutique	345	1763	19,6
Réorganisation des activités	311	1983	15,7
Aménagement ergonomique du poste de travail	265	1967	13,5
Modification des horaires de travail	221	1930	11,5
Intervention du SAMETH	200	2158	9,3
Demande d'invalidité	160	1990	8,0
Sollicitation de l'Agefiph ou du Fiphfp	173	2271	7,6
Changement de poste spécifique	136	2104	6,5
Aucune action de maintien dans l'emploi menée	150	2631	5,7
Aménagement des locaux, parking... pour faciliter l'accessibilité	107	2046	5,2
Bilan avec un assistant social	109	2351	4,6
Réalisation d'un bilan de compétences	86	2470	3,5
Intervention d'un ergonomiste (hors SAMETH)	62	2389	2,6
Aide pour l'employeur liée à la reconnaissance de la lourdeur du handicap	51	2429	2,1
Demande de formation	49	2439	2,0
Création d'un poste de travail spécifique	34	2323	1,5
Appareillage spécifique (prothèse, chaussures orthopédiques...)	22	2563	0,9
Autre aménagement	15	2663	0,6
Aménagement du poste de travail avec mise en place du télétravail	3	2569	0,1

## 2. Répercussions pour le salarié ou pour l'entreprise

268 médecins ont répondu à ce groupe de questions. Parmi les répercussions dans l'entreprise, la sensibilisation au handicap est la plus fréquente. Elle est observée pour 15,3 des salariés atteints et est citée par 36,6% des médecins du travail. La surcharge de travail des collègues est la première conséquence négative rapportée.

19% des médecins du travail interrogés n'ont observé aucune répercussion pour les entreprises des salariés suivis pour une MND.

Concernant les répercussions du maintien dans l'emploi des salariés atteints par une MND, la perte de perspective d'évolution est la conséquence la plus fréquente (rapportée par 41% des médecins interrogés). 25% de ces salariés seraient bloqués dans leur carrière du fait de leur pathologie..

Seuls 17,5% des médecins du travail n'ont observé aucune répercussion pour leurs salariés atteints d'une MND.

Les conséquences pour les salariés atteints de MND ou pour leur entreprise est synthétisé dans le tableau 25.

**Tableau 25 : Répercussions pour l'entreprise ou pour les salariés atteints de MND.**

	Effectif médical	%	Effectif salarial	%
<b>Pour l'entreprise :</b>				
Sensibilisation au handicap au sein de l'entreprise	98	36,6	413	15,3
Surcharge de travail des collègues	75	28,0	377	14,0
Connaissance des structures de maintien dans l'emploi dans l'entreprise	63	23,5	298	11,1
Renforcement du collectif	39	14,6	184	6,8
Souffrance des collègues de travail	39	14,6	161	6,0
Conflit entre les collègues	29	10,8	98	3,6
Aménagement des conditions de travail pour l'ensemble du personnel	16	6,0	77	2,9
Désorganisation de l'entreprise	14	5,2	56	2,1
Perte financière pour l'entreprise	11	4,1	33	1,2
Non, aucune répercussion pour leur(s) entreprise(s)	51	19,0		
<b>Pour les salariés atteints de MND :</b>				
Perte des perspectives d'évolution	110	41,0	674	25,0
Rétrogradation	18	6,7	79	2,9
Perte de salaire	26	9,7	78	2,9
Conflit avec la hiérarchie	26	9,7	72	2,7
Sanction disciplinaire	4	1,5	4	0,1
Non, aucune répercussion pour leur(s) carrière(s)	47	17,5		

L'effectif médical correspond au nombre de médecins du travail ayant observé les répercussions parmi les médecins du travail qui ont répondu au questionnaire (n=268).

L'effectif salarial correspond au nombre de salariés atteints par une MND concerné par ces répercussions parmi l'effectif global de salariés atteints de MND suivis par les médecins du travail interrogés (n=2691).

## **B. Devenir des salariés atteints de MND dans l'entreprise**

### **1. Inaptitude**

A terme, le devenir dans l'entreprise des salariés atteints par un MND peut être mis en cause.

Effectivement, 136 des 268 médecins interrogés et ayant suivi, au moins, un salarié atteint par une MND, ont réalisé une procédure d'inaptitude pour un de leurs salariés (soit 49,3%). Il apparaît que 412 procédures ont été mises en place soit 15,3% des 2688 salariés suivis.

### **2. Motifs de sortie de l'entreprise**

Nous avons recherché si les salariés atteints par une MND avaient quitté leur entreprise et quels en étaient les motifs.

52,6% des médecins ayant suivi des salariés atteints de MND ont vu certains de leurs salariés atteints par une MND quitter l'entreprise du fait de leur pathologie neurologique. Le motif de départ le plus courant apparaît être le licenciement puisque cité par 25,9% des médecins. Le licenciement pour impossibilité de reclassement est le motif de licenciement le plus fréquent. Il est rapporté par 62 médecins du travail (soit 23,3%). La mise en retraite est également un motif de départ fréquent puisque citée par 20,7% des médecins.

Les différents motifs de départ des entreprises sont repris dans le tableau 26.

**Tableau 26 : Motifs de sortie des entreprises des salariés atteints par une MND selon les médecins du travail interrogés (n=266).**

Motifs de sortie de l'entreprise	Effectif (n=266)	%
Ont quitté leur entreprise	140	52,6
Décès	9	3,4
Démission	7	2,6
Fin du contrat	5	1,9
Licenciement	69	25,9
Licenciement économique	5	1,9
Licenciement pour motif personnel :		
Licenciement disciplinaire pour faute	2	0,8
Licenciement pour motif personnel non fautif :		
Licenciement pour impossibilité de reclassement suite à une inaptitude médicale	62	23,3
Licenciement pour absences répétées et prolongées	1	0,4
Licenciement pour insuffisance professionnelle	3	1,1
Licenciement pour refus du salarié des modifications des conditions de travail proposées	0	0,0
Mise en retraite ou préretraite	55	20,7
Rupture conventionnelle	9	3,4
Autre	48	18,0

Nous avons ensuite exclu de nos analyses les médecins n'ayant pas précisé le nombre de salariés concernés pour chacun des motifs de sortie cités afin de pouvoir comparer les effectifs salariaux pour chacune des modalités de sortie aux effectifs globaux de salariés atteints de MND suivis par les médecins du travail interrogés. Les résultats sont présentés dans le tableau 27. Lorsque les salariés atteints par une MND sont amenés à quitter leur entreprise, la mise en retraite ou en préretraite est le principal motif de sortie pour 11% d'entre eux. Le licenciement est le deuxième motif par ordre de fréquence pour 10,4% des salariés avec plus particulièrement le licenciement pour impossibilité de reclassement suite à une inaptitude médicale (8,6% des salariés).

**Tableau 27 : Répartition des salariés atteints par une MND pour chaque motif de sortie de l'entreprise**

	Effectif concerné	Effectif global	%
Ont quitté leur entreprise	352	1613	21,8
Décès	6	1612	0,6
Démission	4	1545	0,3
Fin du contrat	8	1539	0,5
Licenciement	137	1321	10,4
Licenciement économique	6	1321	0,5
Licenciement pour motif personnel			
Licenciement disciplinaire pour faute	2	1321	0,2
Licenciement pour motif personnel non fautif			
Licenciement pour impossibilité de reclassement suite à une inaptitude médicale	113	1321	8,6
Licenciement pour absences répétées et prolongées	2	1321	0,2
Licenciement pour insuffisance professionnelle	0	1321	0,0
Licenciement pour refus du salarié des modifications des conditions de travail proposées	0	1321	0,0
Mise en retraite ou préretraite	149	1359	11,0
Rupture conventionnelle	33	1577	2,1

Notre chapitre de résultats étant à présent clos, nous allons pouvoir aborder la discussion de notre travail.



## DISCUSSION

### Discussion de la méthode : avantages et limites

Notre travail comporte des limites méthodologiques. La première concerne le mode de diffusion du questionnaire. Il n'existe pas à notre connaissance de liste fiable recensant l'ensemble des médecins du travail en exercice au niveau régional ou national. Nous n'avons donc pas pu estimer le taux de participation. Pour pallier à cela, nous avons choisi de diffuser notre questionnaire aux médecins s'étant inscrits au 33<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail dont une des thématiques portait sur les MND. Cela a pu biaiser les données concernant les connaissances des médecins sur les facteurs de risque.

Les maladies prises en compte dans notre enquête étaient au nombre de 5 avec la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, la SEP et la SLA. Leur choix est fondé sur l'étude des prévalences et incidences ainsi que sur les impacts en termes de handicap. C'est pour ces raisons que nous avons choisi d'incorporer dans notre enquête la SEP, maladie inflammatoire qui ne fait pas partie selon certains auteurs, des MND (4). Or, elle constitue la première cause de handicap du sujet jeune dans les pays industrialisés (202). De plus, cette pathologie est spécifiquement intégrée dans le Plan National sur les maladies neurodégénératives 2014-2019, confirmant ainsi l'intérêt de l'avoir prise en compte (203). La question de l'intégration de la maladie de Huntington, maladie rare (4), peut également être soulevée. Nous avons estimé que, s'agissant d'une pathologie neurodégénérative de l'adulte jeune avec des répercussions sur l'activité professionnelle, il était nécessaire qu'elle figure dans notre travail. La maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la SLA sont les MND les plus fréquemment rencontrées dans la population générale, rendant le questionnement sur ces pathologies indispensables.

Nous n'avons pas pu obtenir de statistiques précises quant aux actions de maintien dans l'emploi pour chacune des MND. Pour obtenir des données exploitables, nous aurions eu besoin de renseignements précis pour chacun des

salariés suivis, obligeant les médecins du travail à faire des recherches dans les dossiers médicaux. L'adhésion des médecins aurait alors été très probablement moindre. Toutefois, au vu des recommandations de la HAS (110,204) et des plans nationaux (203), concernant le rôle du médecin du travail dans la prise en charge des salariés atteints par une MND, il semble important que des indicateurs précis soient évalués, nécessitant la mise en place d'études scientifiques complémentaires.

Ce travail comporte toutefois de nombreux avantages. Tout d'abord il s'agit d'une enquête originale car les données sur cette thématique sont quasi inexistantes. Le nombre de médecins du travail ayant rempli le questionnaire était conséquent et bien qu'il ne soit pas possible de calculer le pourcentage de réponse dans la mesure où il ne nous a pas été permis de quantifier le nombre de médecins effectivement contactés, on peut estimer que l'échantillon est probablement de l'ordre de 25 %.

Enfin, le fait d'avoir pu colliger les informations après le congrès national de médecine du travail nous permet d'évaluer l'intérêt pour la mise à jour des connaissances des médecins, d'avoir abordé une telle thématique à l'occasion d'une conférence nationale.

### Discussion des résultats

Les médecins du travail sont de plus en plus confrontés, d'après les données de la littérature scientifique, à la problématique des MND. En effet, l'incidence de ces pathologies est en augmentation depuis plusieurs dizaines d'années et elles affectent parfois des sujets jeunes qui sont encore insérés dans le monde du travail. Ceci est confirmé dans notre enquête puisque la quasi-totalité des 470 médecins du travail interrogés (94,5%) a suivi au moins un salarié atteint par une MND.

Cependant, il semble que la question des MND reste discrète dans le quotidien du médecin du travail. En effet, les médecins ayant participé à l'enquête ont suivi, en moyenne, 7,5 salariés atteints tous les 10 ans d'exercice. De plus, ils considèrent que la problématique des MND est une problématique mineure dans leur exercice, en comparaison à celle posée par les troubles musculosquelettiques ou les maladies

psychiatriques. Effectivement, en 2012, 54015 malades ont obtenu une reconnaissance en maladie professionnelle pour un trouble musculo-squelettique. Cette même année, aucun syndrome parkinsonien n'était reconnu au titre du tableau 39 du régime général.

La plupart des médecins du travail ayant répondu (60%) estime, à tort, que la prévalence et l'incidence des MND est stable ou en diminution. Les études épidémiologiques françaises et internationales rapportent, au contraire, une augmentation constante de ces pathologies depuis plusieurs années. Une meilleure prise en charge médicale avec un diagnostic facilité est mise en avant, par certains auteurs, pour expliquer ce phénomène.

Les médecins ayant participé à l'enquête ont suivi majoritairement des salariés atteints par la SEP. Les autres MND rencontrées (par nombre décroissant de cas) étaient la maladie de Parkinson puis la maladie d'Alzheimer, la SLA et enfin la maladie de Huntington. Or les prévalences de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer sont supérieures à celle de la SEP en France. Cependant, cette dernière touche des adultes jeunes, ce qui explique que les médecins du travail y soient plus souvent confrontés.

Concernant les facteurs de risques professionnels avérés ou suspectés des ces pathologies, il apparaît que les médecins du travail semblent peu informés des données scientifiques actuelles.

Ainsi, pour la maladie d'Alzheimer, la grande majorité des médecins du travail (60,3%) ignore que certaines nuisances professionnelles ont un impact sur la survenue de la maladie d'Alzheimer. Les pesticides pour lesquels une forte suggestion de relation tend à émerger ne sont cités que par 9,4% de l'ensemble des médecins ayant participé à l'enquête. Bien que leur rôle soit encore incertain, les expositions aux solvants étaient fréquemment suspectées d'avoir un lien avec cette pathologie.

De plus, seulement 16 médecins ont cités l'aluminium comme facteur de risque et moins de 5, le plomb et le mercure. Les CEM ont été cités uniquement par 7 médecins, le risque biologique avec le risque infectieux uniquement par un seul médecin et aucun n'a évoqué l'impact des activités physiques.

Pour la maladie de Huntington, les médecins du travail ont répondu en majorité, qu'aucun facteur professionnel ne pouvait l'aggraver ou en être responsable, ce qui apparaît légitime au vue des maigres données de la littérature scientifique.

La majorité des médecins du travail (87,7%) semble connaître les liens entre certaines expositions professionnelles et la maladie de Parkinson ou les syndromes parkinsoniens. Cependant, 12,3% des médecins ayant répondu au questionnaire ignorent tout facteur de risque professionnel en dépit du fait que deux tableaux de maladies professionnelles spécifiques existent.

Les principaux facteurs de risque rapportés étaient en cohérence avec les données de la littérature actuelle (exposition aux pesticides et au manganèse). Toutefois, la charge physique de travail était fréquemment incriminée, à tort. De même, le stress était suspecté d'avoir un lien avec cette maladie. Or aucune étude scientifique ne l'a démontré. Alors que la charge mentale pouvant correspondre à la complexité des tâches de travail est mentionnée par moins de 5 médecins.

En ce qui concerne la SEP, peu de médecins (40%) estiment que certaines expositions professionnelles ont un rôle dans sa survenue ou son aggravation. Ils mettent toutefois en cause les facteurs de risques professionnels pour lesquels il y a le plus de données scientifiques telles que les solvants, les pesticides ou les facteurs de stress.

La vaccination contre l'hépatite B est citée par 15% d'entre eux comme facteur de risque alors que les données médicales actuelles n'ont pas fait la preuve d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la maladie.

La majorité des médecins du travail participants (72%) ignore que certaines expositions professionnelles sont des facteurs de risque de survenue ou d'aggravation de la SLA. Toutefois, les nuisances les plus traitées dans la littérature scientifique (plomb, mercure, pesticides, activité physique importante ou CEM) étaient les plus citées par les médecins interrogés.

Les expositions au formaldéhyde et au mercure ont été mises en cause par seulement un seul médecin et les activités militaires facteurs de risque controversé, par aucun.

Nous pouvons observer qu'il existe de nombreuses confusions dans les facteurs de risques professionnels liés aux MND. Par exemple, il est suspecté par les médecins interrogés un lien entre les traumatismes crâniens et la SLA alors qu'ils

sont incriminés dans la maladie d'Alzheimer. De plus, l'exposition au manganèse est citée, à tort, comme facteur de risque de cette dernière. Or, les données de la littérature scientifique rapportent une association entre le métal et la survenue de la maladie de Parkinson, d'ailleurs reprise dans un tableau de maladie professionnelle alors que seulement 9,4% de l'ensemble des médecins participants font référence à ce lien.

De plus, certains facteurs sont mis en cause dans la survenue de plusieurs MND sans qu'il y ait, à notre connaissance, de preuve scientifique telle que l'exposition aux nanoparticules. La nano toxicologie fait encore partie du domaine de la recherche expérimentale. Nous n'avons pas trouvé d'étude épidémiologique portant sur les expositions professionnelles aux nanoparticules. De plus, les études scientifiques actuelles portent le plus souvent sur les avancées thérapeutiques pouvant résulter de l'utilisation de ce type de matériaux (205).

Enfin, de multiples facteurs psychosociaux sont mis en cause par les médecins du travail dans l'aggravation ou la survenue des MND. Il y a cependant peu d'études portant spécifiquement sur cette thématique. La fatigue est un symptôme rencontré dans plusieurs maladies comme la SEP et peut également être un facteur d'aggravation d'une symptomatologie neurologique (206). Il paraît donc légitime d'être vigilant quant aux facteurs générateurs de fatigue tels que certains facteurs socio-organisationnels.

Les médecins du travail qui ont assisté à la 2<sup>ème</sup> thématique du 33<sup>ème</sup> congrès national de la spécialité, étaient mieux informés sur les facteurs de risque des MND. En effet, ils citaient plus fréquemment les catégories de risque mises en causes dans la littérature scientifique, alors qu'ils étaient moins nombreux à participer à l'enquête.

Dans l'ensemble, les médecins du travail interrogés ne sont que partiellement informés des facteurs de risque des MND avec des imprécisions principalement sur les pathologies avec une prévalence moindre telle que la SLA ou la maladie de Huntington. Ils sont effectivement 44,7% à déplorer ce manque d'information. Cependant, il semble impératif que les médecins du travail connaissent ces facteurs puisqu'il est aujourd'hui admis que les MND découlent d'interactions gène – environnement, imposant aux médecins une vigilance particulière afin de faire

émerger des facteurs suspectés et de protéger les salariés dont ils assurent la surveillance.

L'atteinte de sujets jeunes, la prolongation de la vie active ainsi que l'augmentation du nombre de malades, font des médecins du travail et des équipes de santé au travail de nouveaux acteurs de la prise en charge des patients atteints par une MND. En effet dès 2006, la HAS préconisait le maintien des malades de la SEP, à leur poste de travail le plus longtemps possible avec au besoin une adaptation du poste (110). Elle implique donc le médecin du travail dans la prise en charge de ces patients. Cette volonté était également présente pour les patients atteints par la maladie de Parkinson avec, en plus, un rôle dans le dépistage de causes toxiques (204). Le maintien dans l'emploi et la prévention de la désinsertion professionnelle sont donc aujourd'hui des enjeux importants dans le suivi des patients atteints par ce type de pathologies. Ils constituent un axe stratégique du plan national sur les MND rédigé conjointement par le ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes et le ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (203). Dans ce cadre et pour atténuer les conséquences économiques des MND et aider au maintien d'un parcours professionnel, il est préconisé la réalisation des mesures suivantes (203) :

- « Accorder une priorité au maintien dans l'emploi (avec adaptation du projet professionnel, du poste de travail, des conditions de travail, etc...) »,
- « Soutenir la personne malade avec l'aide de son médecin, et le cas échéant du centre expert (ou du réseau) qui assure son suivi dans sa démarche auprès de son employeur et de la médecine du travail ainsi que de la MDPH »,
- « Améliorer la pertinence et la réactivité de la réponse apportée à la personne malade en situation professionnelle par la médecine du travail »,
- « Faciliter l'accès aux droits de manière réactive pour la personne malade ainsi qu'une mobilisation rapide et efficace des dispositifs existants pour éviter les pertes de chance dans le parcours professionnel »,
- « Responsabiliser l'entreprise dans toutes ses composantes sur l'objectif de maintien dans l'emploi ou la réinsertion professionnelle ».

Afin d'observer la réalité de ces mesures, nous avons tenté, dans notre enquête, d'évaluer les actions de maintien dans l'emploi menées et de répertorier les conséquences pour les patients et leurs entreprises.

La demande de RQTH est la première mesure pouvant contribuer au maintien dans l'emploi citée en termes de fréquence. Elle ne concerne cependant que 42,3% des salariés atteints par une MND suivis en médecine du travail. La restriction d'aptitude concernant certaines tâches de travail est la deuxième mesure mise en avant par les médecins, pour uniquement 27,5% des patients. La troisième est la demande d'un temps partiel thérapeutique.

Dans notre enquête, l'aménagement durable du temps de travail avec la mise en place d'une invalidité ou de prescriptions médicales modifiant des horaires de travail ne concerne qu'une minorité des salariés suivis (respectivement 8 et 11,5%). Or, cette mesure apparaît être une condition nécessaire pour la prolongation de l'activité professionnelle. En effet, une récente étude socio-économique portant sur de malades Alzheimer jeunes, réalisée conjointement par le centre national de référence pour les malades d'Alzheimer du Nord-Pas de Calais et le centre de la mémoire de ressource et de recherche du CHRU de Lille, a montré que le taux d'emploi de ces patients de moins de 60 ans était faible, de l'ordre de 5% (10) (contre 23% pour la population générale française de plus de 60 ans (207)). Les 42,5% des patients interrogés (n=42) déclaraient qu'ils souhaitaient travailler s'ils en avaient la possibilité en précisant que l'aménagement du temps de travail était une condition indispensable (10).

Bien que la discrimination pour état de santé est interdite en France (article L. 1132-1 du code du travail (208)), nous avons pu constater que les conséquences professionnelles dues à la maladie sont multiples pour le salarié atteint. La plus fréquente est la perte de perspective d'évolution, pour 25% des salariés et pour 41% des médecins interrogés. La perte de salaire, la rétrogradation, les conflits avec la hiérarchie et les sanctions disciplinaires sont moins fréquentes mais présentes. De plus, nous avons montré que certains salariés atteints par une MND ont été sanctionnés pour faute ou ont subi un licenciement disciplinaire. Ces conséquences peuvent être liées au fait que les premiers troubles causés par les MND sont interprétés comme des signes d'incompétences (11). C'est pourquoi il est important

que la pathologie soit identifiée le plus tôt possible et que des restrictions ou des aménagements de poste soient mis en place.

Ces résultats sont concordants avec les études portant sur les patients atteints par une SEP. A la phase précoce de la maladie, il est montré que le principal handicap est social avec une perte de revenus et une perte d'emploi dans la moitié des cas (202). Une étude canadienne de 2009, a montré que 6,3% des patients pré symptomatiques porteurs de la mutation génétique responsable de la maladie de Huntington, sont victimes de discrimination professionnelle (209).

Pour les entreprises, la première répercussion du maintien dans l'emploi d'un salarié atteint par une MND est, dans notre enquête, positive puisqu'il s'agit d'une meilleure sensibilisation au handicap (rapportée par 36,6% des médecins).

La symptomatologie liée aux MND peut mettre en cause l'aptitude au poste de travail. Une récente étude, portant sur les inaptitudes prononcées par 321 médecins du travail du Nord-Pas de Calais, rapporte que 1,9% des inaptitudes sont liées à une MND (210). Nous avons retrouvé, dans notre étude, qu'une procédure d'inaptitude a été initiée pour 15,3% des salariés suivis. Un licenciement pour impossibilité de reclassement est alors fréquemment observé puisqu'il concerne 8,6% des salariés.

D'après notre enquête, plus de 20% des salariés ont quitté leur entreprise. Bien que la part exacte des départs dus à la pathologie neurodégénérative soit inconnue, ces résultats semblent en dessous de ceux des études publiées. En effet, la revue de la littérature de Créange et Labauge évalue un taux de perte d'emploi, toutes causes confondues, à 46% pour les patients présentant une forme rémittente de SEP et à 85% pour ceux présentant une forme progressive (202). En 2012, une méta-analyse a retrouvé un taux d'employabilité entre 28 et 57% pour les patients atteints par la SEP, sans distinction entre les formes (211). Une autre comparant les caractéristiques socioprofessionnelles de 1432 patients parkinsoniens à 1135 témoins a mis en évidence que la maladie de Parkinson était associée à une probabilité d'emploi réduite (OR à 0,30 IC95% [0,25-0,37]) (212).

Nos résultats sont du même ordre que ceux d'une étude plus large sur les restrictions globales d'activité (limitation depuis au moins 6 mois dans les activités habituelles à cause d'un problème de santé). Elle a montré que les personnes se déclarant limitées sont pour 25,3% d'entre elles au chômage contre 7,5% pour celles



ne présentant pas de restriction d'activité (213). Une étude cas-témoins s'intéressant à l'emploi de patients atteints par la SEP a montré que le risque de perte d'emploi était lié à la charge physique du travail (seul significatif), aux horaires de travail rigides, à la nécessité de précision manuelle, et aux journées de plus 8 heures (214). Le seul facteur favorisant le maintien dans l'emploi était le fait d'être salarié de la fonction publique (214). Celle portant sur la maladie de Parkinson a montré que le soutien des employeurs était associé à une plus grande probabilité d'emploi (212).

En revanche, certains auteurs évoquent la possibilité que le travail aurait des effets bénéfiques. En effet, une étude portant sur 44 patients atteints par la SEP a rapporté une corrélation positive entre le nombre d'heures travaillées et les fonctions mnésiques (coefficient de corrélation à 0,54 avec  $p=0,05$ ) (215).

Le maintien dans l'emploi est donc, aujourd'hui, un enjeu important pour les salariés atteints par une MND faisant du médecin du travail un acteur essentiel de la prise en charge de ces patients.

## CONCLUSION

Notre travail a consisté en une description de la problématique des MND dans l'exercice des médecins du travail. Nous avons montré que bien que les MND ne constituent pas une problématique médicale majeure dans l'exercice quotidien du médecin du travail, la plupart d'entre eux y ont été confrontés. Leurs connaissances concernant les facteurs de risques professionnels de ces pathologies étaient incomplètes et les actions conseillées de maintien dans l'emploi ne portaient que sur une minorité des salariés atteints.

Les MND constituent une thématique prioritaire de santé publique. Dans le cadre d'une prise en charge globale des patients actifs atteints de MND, le rôle du médecin du travail est important à la fois au niveau du repérage des symptômes et de l'identification de facteurs de risques éventuels, mais aussi dans le cadre du maintien du salarié dans l'emploi.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Checkoway H, Lundin JI, Kelada SN. Neurodegenerative diseases. IARC Sci Publ. 2011;(163):407-419.
2. Dimitri D. Sclérose en plaques : maladie inflammatoire ou dégénérative ? Neurologie.com. 2009;1(4):105-109
3. Küçükali CI, Kürtüncü M, Coban A, Cebi M, Tüzün E. Epigenetics of Multiple Sclerosis: An Updated Review. Neuromolecular Med. 2014;1-14
4. Aquino JP, Berard A, Gaspard F, Kenigsberg PA, Mollard J, Simzac AB. Maladie d'Alzheimer et autres maladies neurodégénératives : périmètre de cohérence. Paris : Association France Alzheimer; 2013.
5. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France Rapport 2011 [En ligne]. 2011 [Consulté le 9 janvier 2014]. Disponible:  
[http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat\\_sante\\_2011.pdf](http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat_sante_2011.pdf)
6. Duport N, Boussac-zarebska M, Develay AE, Grémy I. Maladie d'Alzheimer et démences apparentées: taux d'ALD, de patients hospitalisés et de mortalité en France métropolitaine, 2007 et 2010. Bull Epidemiol Hebd. 2013;(30):361-368
7. 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(11):723-732.
8. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Pesticides. Effets sur la santé. Paris: Collection expertise collective, Inserm; 2013.
9. Consales C, Merla C, Marino C, Benassi B. Electromagnetic fields, oxidative stress, and neurodegeneration. Int J Cell Biol. 2012;(2012):1-16.
10. Bérard A, Fontaine R. ESEMAJ : étude socio-économique portant sur les malades Alzheimer jeunes [En ligne]. 2014 [consulté le 13/10/2014]. Disponible:  
<http://www.silvereco.fr/wp-content/uploads/2014/09/%C3%A9tude-socio-%C3%A9conomique-portant-sur-les-malades-Alzheimer-jeunes.pdf>
11. Association France Alzheimer. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées. Quand la personne est encore en activité professionnelle [Brochure]. Association France Alzheimer; 2014.
12. Lebon V, Duyckaerts C. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. EMC - Traité de Médecine Akos. 2014;9(2):1-8.

13. El Kadmiri N, Hamzi K, El Moutawakil B, Slassi I, Nadifi S. Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer (Revue). *Pathol Biol.* 2013;6(61):228-238.
14. Bakulski KM, Rozek LS, Dolinoy DC, Paulson HL, Hu H. Alzheimer's disease and environmental exposure to lead: the epidemiologic evidence and potential role of epigenetics. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(5):563-573.
15. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Saint-Denis: HAS; 2011.
16. Pan W, Kastin AJ. Can sleep apnea cause Alzheimer's disease? *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;47:656-669.
17. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging.* 2000;21(1):57-62.
18. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass.* 2011;22(5):646-659.
19. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-794.
20. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67(6):505-512.
21. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42(5):484-491.
22. Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(5):743-750.
23. Mortimer JA, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991;20(Suppl 2):S28-S35.
24. Fleminger S, Oliver D, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(7):857-862.
25. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(5):530-538.
26. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2013;202(5):329-335.

27. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2011;12(5):426-437.
28. Nazef K, Khelil M, Chelouti H, Kacimi G, Bendini M, Tazir M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for Alzheimer's disease in an Algerian population. *Arch Med Res*. 2014;45(3):247-250.
29. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):361-370.
30. Rovio S, Kåreholt I, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, et al. Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(9):874-882.
31. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 1. Maisons-Alfort: Edition scientifique; 2011.
32. Kheifets L, Bowman JD, Checkoway H, Feychting M, Harrington JM, Kavet R, et al. Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med*. 2009;66(2):72-80.
33. Sorahan T, Kheifets L. Mortality from Alzheimer's, motor neuron and Parkinson's disease in relation to magnetic field exposure: findings from the study of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2004. *Occup Environ Med*. 2007;64(12):820-826.
34. Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho Y-S, Mezei G. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *J Occup Environ Med*. 2013;55(2):135-146.
35. García AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):329-340.
36. Frei P, Poulsen AH, Mezei G, Pedersen C, Cronberg Salem L, Johansen C, et al. Residential distance to high-voltage power lines and risk of neurodegenerative diseases: a Danish population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):970-978.
37. Huss A, Spoerri A, Egger M, Rössli M. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol*. 2009;169(2):167-175.
38. Arendash GW, Sanchez-Ramos J, Mori T, Mamcarz M, Lin X, Runfeldt M, et al. Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):191-210.

39. Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI, Simon PD, Bandeen-Roche K, Gordon PB, et al. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. *Neurology*. 2000;55(8):1144-1150.
40. Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(11):689-694.
41. Graves AB, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, et al. Occupational exposures to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20(Suppl 2):S58-S61.
42. Park JH, Lee DW, Park KS, Joung H. Serum trace metal levels in Alzheimer's disease and normal control groups. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(1):76-83.
43. White LD, Cory-Slechta DA, Gilbert ME, Tiffany-Castiglioni E, Zawia NH, Virgolini M, et al. New and evolving concepts in the neurotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;225(1):1-27.
44. Bihagi SW, Zawia NH. Alzheimer's disease biomarkers and epigenetic intermediates following exposure to Pb in vitro. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(5):555-562.
45. Basha R, Reddy GR. Developmental exposure to lead and late life abnormalities of nervous system. *Indian J Exp Biol*. 2010;48(7):636-641.
46. Gourier-Fréry C, Fréry N, Berr C, Cordier S, Garnier R, Isnard H, et al. Aluminium Quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2003.
47. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(1):59-66.
48. Salib E, Hillier V. A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *Br J Psychiatry*. 1996;168(2):244-249.
49. Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med*. 1998;55(9):627-633.
50. Moulin JJ, Clavel T, Buclez B, Laffitte-Rigaud G. A mortality study among workers in a French aluminium reduction plant. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000;73(5):323-330.
51. Gibbs GW, Armstrong B, Sevigny M. Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 2: mortality of three cohorts hired on or before January 1, 1951. *J Occup Environ Med*. 2007;49(10):1105-1123.
52. Gibbs GW, Labrèche F, Busque MA, Duguay P. Mortality and cancer incidence in aluminum smelter workers: a 5-year update. *J Occup Environ Med*. 2014;56(7):739-764.

53. Peters S, Reid A, Fritschi L, De Klerk N, Musk AWB. Long-term effects of aluminium dust inhalation. *Occup Environ Med*. 2013;70(12):864-868.
54. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport d'expertise Évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques Saint-Denis: Afssaps; 2011.
55. Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):489-496.
56. Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique (6 février 2007).
57. Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IMF, et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44 Suppl 4:1-80.
58. Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H. Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(2):357-374.
59. Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JCS, et al. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology*. 2010;74(19):1524-1530.
60. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*. 2003;157(5):409-414.
61. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):590-597.
62. Parrón T, Requena M, Hernández AF, Alarcón R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 nov 2011;256(3):379-85.
63. Medehouenou TCM, Ayotte P, Carmichael PH, Kröger E, Verreault R, Lindsay J, et al. Plasma polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *Environ Int*. 2014;69:141-147.
64. Richardson JR, Roy A, Shalat SL, von Stein RT, Hossain MM, Buckley B, et al. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):284-290.



65. Kukull WA, Larson EB, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, et al. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1995;141(11):1059-1071.
66. Helou R, Jaecker P. Occupational Exposure to Mineral Turpentine and Heavy Fuels: A Possible Risk Factor for Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord extra.* 2014;4(2):160-171.
67. Andel R, Crowe M, Hahn EA, Mortimer JA, Pedersen NL, Fratiglioni L, et al. Work-related stress may increase the risk of vascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):60-67.
68. Seidler A, Nienhaus A, Bernhardt T, Kauppinen T, Elo AL, Frölich L. Psychosocial work factors and dementia. *Occup Environ Med.* 2004;61(12):962-971.
69. Wilson RS, Begeny CT, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Vulnerability to Stress, Anxiety, and Development of Dementia in Old Age. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(4):327-334.
70. Norton MC, Smith KR, Østbye T, Tschanz JT, Schwartz S, Corcoran C, et al. Early parental death and remarriage of widowed parents as risk factors for Alzheimer disease: the Cache County study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(9):814-824.
71. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol.* 2004;3(6):343-353.
72. Youssov K, Bachoud-Lévi AC. Maladie de Huntington : aspects diagnostiques actuels et applications pratiques. *EMC - Neurol.* 2008;5(1):1-13.
73. Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques, Les cahiers d'Orphanet, Série Maladies Rares [En ligne].2013[Consulté le 30 octobre 2013];(1):1-29. Disponible: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf)
74. Simonin C, Duru C, Salleron J, Hincker P, Charles P, Delval A, et al. Association between caffeine intake and age at onset in Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2013;58:179-182.
75. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi B, Renie L, Aurenty R. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *EMC - Neurol.* 2010;7(2):1-30.
76. Elbaz A, Moisan F. Maladie de Parkinson : une maladie à forte composante environnementale ? *Rev Neurol.* 2010;166(10):757-763.
77. Institut de veille sanitaire. 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.
78. Assurance Maladie. Prévalence des Affections de Longue Durée [En ligne]. Ameli; 2008 [mis à jour 2013; consulté le 16 octobre 2014]. Disponible:

<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>

79. Zagnoli F, Rouhart F. *Maladie de Parkinson*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer France; 2006.
80. Lajugie D, Bertin N, Chantelou ML, Vallier N, Weill A, Fender P, et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*. 2005;36(2):113-122.
81. Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ. Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(7):714-721.
82. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2013;28(9):1222-12229.
83. Bhidayasiri R, Chotipanich C, Joutsa J, Tepmongkol S, Wannachai N, Johansson J, et al. Boxing and Parkinson disease: a link or a myth? An 18F-FDOPA PET/CT study in retired Thai traditional boxers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):694-696.
84. Lolekha P, Phanthumchinda K, Bhidayasiri R. Prevalence and risk factors of Parkinson's disease in retired Thai traditional boxers. *Mov Disord*. 2010;25(12):1895-1901.
85. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(1):1-58.
86. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. *Radiofréquences et santé*. Maisons-Alfort: Editions scientifiques; 2013.
87. Schüz J, Waldemar G, Olsen JH, Johansen C. Risks for central nervous system diseases among mobile phone subscribers: a Danish retrospective cohort study. *PloS One*. 2009;4(2):e4389.
88. Sorahan T, Mohammed N. Neurodegenerative disease and magnetic field exposure in UK electricity supply workers. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(6):454-460.
89. 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):340-347.
90. Noonan CW, Reif JS, Yost M, Touchstone J. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28(1):42-48.
91. Lison D. Manganèse et ses composés. *EMC Pathologie Professionnelle et de l'environnement*. 2010; 1-10.

92. Ostiguy C, Asselin P, Malo S, Nadeau D, DeWals P. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle. Consensus d'un groupe international d'experts. R-416, 1-62. Québec: IRSST; 2005.
93. Institut national de recherche et de sécurité. Aide-Mémoire Technique ed 984 Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France [En ligne]. 2012 [Consulté le 19 juillet 2014].  
Disponible: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-984/ed984.pdf>
94. Mortimer JA, Borenstein AR, Nelson LM. Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease: Review and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(11):1174-1180.
95. Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, Lorient M-A, Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(6):739-745.
96. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*. 2000;21(4):435-440.
97. 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*. 1 oct 2012;46:30-43.
98. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4):494-504.
99. 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):866-872.
100. Allen MT, Levy LS. Parkinson's disease and pesticide exposure--a new assessment. *Crit Rev Toxicol*. 2013;43(6):515-534.
101. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res*. 2001;86(2):122-127.
102. 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):919-926.
103. Tsui JK, Calne DB, Wang Y, Schulzer M, Marion SA. Occupational risk factors in Parkinson's disease. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 1999;90(5):334-337.
104. Frigerio R, Elbaz A, Sanft KR, Peterson BJ, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology*. 2005;65(10):1575-1583.

105. Goldman SM, Tanner CM, Olanow CW, Watts RL, Field RD, Langston JW. Occupation and parkinsonism in three movement disorders clinics. *Neurology*. 2005;65(9):1430-1435.
106. Valdés EG, Andel R, Sieurin J, Feldman AL, Edwards JD, Långström N, et al. Occupational complexity and risk of Parkinson's disease. *PloS One*. 2014;9(9):e106676.
107. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(22):2035-2041.
108. Bove FJ, Ruckart PZ, Maslia M, Larson TC. Mortality study of civilian employees exposed to contaminated drinking water at USMC Base Camp Lejeune: a retrospective cohort study. *Environ Health*. 2014;(68):1-13.
109. Tanner CM, Goldman SM, Ross GW, Grate SJ. The disease intersection of susceptibility and exposure: Chemical exposures and neurodegenerative disease risk. *Alzheimers Dement*. 2014;10(Suppl 3):S213-S225.
110. Haute Autorité de Santé. Guide-Affection de longue durée Sclérose en plaques. Saint-Denis: HAS; 2006.
111. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev Neurol*. 2009;165(8-9):671-675.
112. Martínez-Sernández V, Figueiras A. Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production. *J Neurol*. 2013;260(8):1951-1959.
113. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Sclérose en plaques (SEP) [En ligne]. Inserm; 2014 [Consulté le 12 novembre 2014]. Disponible: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>
114. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):727-739.
115. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(4):427-432.
116. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. 2004;3(12):709-718.
117. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS One*. 2011;6(1):e16149.
118. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler*. 2007;13(5):610-615.

119. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van Der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132-1141.
120. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):707-709.
121. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. 2011;76(5):425-431.
122. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*. 2012;39(4):259-271.
123. Haute Autorité de Santé. Note de cadrage Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Saint-Denis: HAS; 2013.
124. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-2838.
125. Buljevac D, Hop WCJ, Reedeker W, Janssens ACJW, Van Der Meché FGA, Van Doorn PA, et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study. *BMJ*. 2003;327(7416):646.
126. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist*. 2011;17(6):659-676.
127. Harbo Poulsen A, Stenager E, Johansen C, Bentzen J, Friis S, Schüz J. Mobile Phones and Multiple Sclerosis – A Nationwide Cohort Study in Denmark. *PLoS one*. 2012;7(4):e34453.
128. Loi n°91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales (18 janvier 1991).
129. Schütze T, Bouvet R, Le Gueut M. Vaccination hépatite B et sclérose en plaques : de l'incertitude médicale à l'indemnisation des victimes. *Rev Neurol*. 2014;170(8-9):520-526.
130. Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques Département de Pharmacovigilance. Commission nationale de pharmacovigilance. 27 septembre 2011; Saint-Denis: afssaps; 2011.
131. Organisation Mondiale de la Santé. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20-21 June 2002. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002;77(47):389-394.
132. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-1206.

133. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*. 2012;7(12): e51506.
134. Landtblom AM, Flodin U, Söderfeldt B, Wolfson C, Axelson O. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. *Epidemiol*. 1996;7(4):429-433.
135. Oddone E, Scaburri A, Modonesi C, Montomoli C, Bergamaschi R, Crosignani P, et al. Multiple sclerosis and occupational exposures: results of an explorative study. *G Ital Med Lav Ergon*. 2013;35(3):133-137.
136. Langrand J, Villa AF, Garnier R. Exposition aux solvants et sclérose en plaques : conséquences sur l'aptitude. *Arch Mal Prof Environ*. 2014;75(3):S3.
137. Valery PC, Lucas RM, Williams DB, Pender MP, Chapman C, Coulthard A, et al. Occupational exposure and risk of central nervous system demyelination. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):954-961.
138. Horwitz H, Ahlgren B, Nærum E. Effect of occupation on risk of developing MS: an insurance cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(6).
139. Institut national de recherche et de sécurité. Dossier INRS Les solvants [En ligne]. 2010 [Consulté le 19 juillet 2014]. Disponible: <http://www.inrs.fr/default/dms/inrs/CataloguePapier/DOSSIERWEB/TI-DW-31/dw31.pdf>
140. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004;328(7442):731.
141. Burns MN, Nawacki E, Kwasny MJ, Pelletier D, Mohr DC. Do positive or negative stressful events predict the development of new brain lesions in people with multiple sclerosis? *Psychol Med*. 2014;44(2):349-359.
142. Mitsionis CI, Zervas IM, Mitropoulos PA, Dimopoulos NP, Soldatos CR, Potagas CM, et al. The impact of stressful life events on risk of relapse in women with multiple sclerosis: A prospective study. *Eur Psychiatry*. 2008;23(7):497-504.
143. Schwartz CE, Foley FW, Rao SM, Bernardin LJ, Lee H, Genderson MW. Stress and course of disease in multiple sclerosis. *Behav Med*. 1999;25(3):110-116.
144. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Tiric-Campara M, Nakicevic A, Osmanagic E, Salcic S, et al. Stress as provoking factor for the first and repeated multiple sclerosis seizures. *Mater Socio-Med*. 2012;24(3):142-147.
145. Nielsen NM, Pedersen BV, Stenager E, Koch-Henriksen N, Frisch M. Stressful life-events in childhood and risk of multiple sclerosis: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler*. 2014;20(12):1609-1615.
146. Aminzadeh KK, Etminan M. Dental amalgam and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Dent*. 2007;67(1):64-66.

147. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to anaesthetic agents does not affect multiple sclerosis risk. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):735-739.
148. Price DL, Wong PC, Borchelt DR, Pardo CA, Thinakaran G, Doan AP, et al. Sclérose latérale amyotrophique et maladie d'Alzheimer : leçons apprises de modèles cellulaires animaux. *Revue Neurologique.* 1997;153(8-9):484-495.
149. Soriani MH, Desnuelle C. Épidémiologie de la SLA. *Rev Neurol.* 2009;165(8-9):627-640.
150. Marin B, Kacem I, Diagana M, Boulesteix M, Gouider R, Preux PM, et al. Juvenile and adult-onset ALS/MND among Africans: incidence, phenotype, survival: a review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(3):276-283.
151. Bastos AF, Orsini M, Machado D, Mello MP, Nader S, Silva JG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes? *Neurol Int.* 2011;3(1):12-16.
152. Haute Autorité de Santé. Guide-Affection de longue durée Sclérose latérale amyotrophique Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Saint Denis: HAS; 2007.
153. Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol.* 2014;21(10):1292-1300.
154. Delzor A, Couratier P, Boumédiène F, Nicol M, Druet-Cabanac M, Paraf F, et al. Searching for a link between the L-BMAA neurotoxin and amyotrophic lateral sclerosis: a study protocol of the French BMAALS programme. *BMJ Open.* 2014;4(8):1-14.
155. Trojsi F, Monsurrò MR, Tedeschi G. Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: state of the art and research perspectives. *Int J Mol Sci.* 2013;14(8):15286-15311.
156. Wang H, O'Reilly ÉJ, Weisskopf MG, Logroscino G, McCullough ML, Thun MJ, et al. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol.* 2011;68(2):207-213.
157. Beard JD, Kamel F. Military Service, Deployments, and Exposures in Relation to Amyotrophic Lateral Sclerosis Etiology and Survival. *Epidemiol Rev.* 2014;(pii):mxu001.
158. Al-Chalabi A, Leigh PN. Trouble on the pitch: are professional football players at increased risk of developing amyotrophic lateral sclerosis? *Brain J Neurol.* 2005;128:451-453.
159. Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain J Neurol.* 2005;128:472-476.

160. Hamidou B, Couratier P, Besançon C, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS. *Eur J Epidemiol.* juill 2014;29(7):459-475.
161. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol.* 2014;75(5):708-716.
162. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cancer et Environment. Paris: Collection expertise collective, Inserm; 2008.
163. Stral sakerhets myndigheten SSM. Research 2014:16 Recent Research on EMF and Health Risk Ninth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields [En ligne]. SSM; 2014 [Consulté le 9 novembre 2014]. Disponible: <http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Publikationer/Rapport/Stralskydd/2014/SSM-Rapport-2014-16.pdf>
164. Das K, Nag C, Ghosh M. Familial, Environmental, and Occupational Risk Factors in Development of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *North Am J Med Sci.* 2012;4(8):350-355.
165. Zhou H, Chen G, Chen C, Yu Y, Xu Z. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(11):e48354.
166. Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol.* 1986;123(5):790-799.
167. Vergara XP, Kheifets L, Silva M, Bracken TD, Yost M. New electric-shock job exposure matrix. *Am J Ind Med.* 2012;55(3):232-240.
168. Cox PA, Sacks OW. Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology.* 2002;58(6):956-959.
169. Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology.* 2003;61(3):387-389.
170. Pablo J, Banack SA, Cox PA, Johnson TE, Papapetropoulos S, Bradley WG, et al. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.*;120(4):216-225.
171. Masseret E, Banack S, Boumédiène F, Abadie E, Brient L, Pernet F, et al. Dietary BMAA exposure in an amyotrophic lateral sclerosis cluster from southern France. *PloS One.* 2013;8(12):e83406.
172. Esterhuizen M, Downing TG. Beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) in novel South African cyanobacterial isolates. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2008;71(2):309-313.
173. Qureshi MM, Hayden D, Urbinelli L, Ferrante K, Newhall K, Myers D, et al. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7(3):173-182.



174. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiol Camb Mass*. 2002;13(3):311-319.
175. Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Taylor JA, et al. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2005;2(3-4):195-201.
176. Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M, et al. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010;171(10):1126-1133.
177. Turabelidze G, Zhu B-P, Schootman M, Malone JL, Horowitz S, Weidinger J, et al. An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Jefferson County, Missouri, 1998-2002. *Neurotoxicology*. 2008;29(1):81-86.
178. Johnson FO, Atchison WD. The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*. 2009;30(5):761-765.
179. Kamel F, Umbach DM, Stallone L, Richards M, Hu H, Sandler DP. Association of lead exposure with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect*. 2008;116(7):943-947.
180. Schwarz S, Husstedt I, Bertram HP, Kuchelmeister K. Amyotrophic lateral sclerosis after accidental injection of mercury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(6):698.
181. Praline J, Guennoc A-M, Limousin N, Hallak H, de Toffol B, Corcia P. ALS and mercury intoxication: a relationship? *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(10):880-883.
182. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Goullé J-P. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol*. 2013;37(7):401-405.
183. Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL, Smith R. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study. *Neuroepidemiology*. 1986;5(1):29-38.
184. Moriwaka F, Tashiro K, Doi R, Satoh H, Fukuchi Y. A clinical evaluation of the inorganic mercurialism--its pathogenic relation to amyotrophic lateral sclerosis. *Rinshō Shinkeigaku*. 1991;31(8):885-887.
185. Kilness AW, Hichberg FH. Amyotrophic lateral sclerosis in a high selenium environment. *JAMA*. 1977;237(26):2843-2844.
186. Vinceti M, Guidetti D, Pinotti M, Rovesti S, Merlin M, Vescovi L, et al. Amyotrophic lateral sclerosis after long-term exposure to drinking water with high selenium content. *Epidemiol Camb Mass*. 1996;7(5):529-532.
187. Vinceti M, Bonvicini F, Rothman KJ, Vescovi L, Wang F. The relation between amyotrophic lateral sclerosis and inorganic selenium in drinking water: a population-based case-control study. *Environ Health*. 2010;9(77):1-8.

188. Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Brätter P, Alber D, et al. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res.* 2002;89(2):116-123.
189. Vinceti M, Solovyev N, Mandrioli J, Crespi CM, Bonvicini F, Arcolin E, et al. Cerebrospinal fluid of newly diagnosed amyotrophic lateral sclerosis patients exhibits abnormal levels of selenium species including elevated selenite. *Neurotoxicology.* 2013;38:25-32.
190. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MHB, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(5-6):302-309.
191. Vinceti M, Nacci G, Rocchi E, Cassinadri T, Vivoli R, Marchesi C, et al. Mortality in a population with long-term exposure to inorganic selenium via drinking water. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(10):1062-1068.
192. Callaghan B, Feldman D, Gruis K, Feldman E. The association of exposure to lead, mercury, and selenium and the development of amyotrophic lateral sclerosis and the epigenetic implications. *Neurodegener Dis.* 2011;8(1-2):1-8.
193. Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MCR, et al. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology.* 2012;33(3):457-462.
194. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res.* 2012;117:112-119.
195. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med.* 2001;58(1):24-30.
196. Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain J-G, Sébille V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol.* 2010;257(5):792-798.
197. Govoni V, Granieri E, Fallica E, Casetta I. Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J Neurol.* 2005;252(11):1322-1327.
198. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Heiman-Patterson T, Lacomis D, Rana S, et al. Environmental and occupational risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *Neurodegener Dis.* 2014;14(1):31-38.
199. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(5):558-561.
200. Institut national de recherche et de sécurité. Dossier INRS Risque chimique [En ligne]. 2008 [Consulté le 19 juillet 2014]. Disponible: <http://www.inrs.fr/default/dms/inrs/CataloguePapier/DOSSIERWEB/TI-DW-44/dw44.pdf>

201. Askenazy P, Baudelot C, Brochard P, Brun JP, Cases C, Davezies P, et al. Mesurer les facteurs psychosociaux de risque au travail pour les maîtriser. Rapport du Collège d'expertise sur le suivi des risques psychosociaux au travail, faisant suite à la demande du Ministre du travail, de l'emploi et de la santé [En ligne]. 2011 [Consulté le 1 décembre 2014]. Disponible: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ministere/Publications/2011/114000201.pdf>
202. Créange A, Labauge P. Handicap social des formes précoces de sclérose en plaques. *Rev Neurol.* mars 2009;165:S167-S172.
203. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Plan Maladies Neurodégénératives 2014-2019 [En ligne]. Paris: 2014 [consulté le 10 décembre 2014]. Disponible: [http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_maladies\\_neuro\\_degeneratives\\_def.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf)
204. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins Maladie de Parkinson. Saint-Denis: HAS; 2014.
205. Iqbal A, Ahmad I, Khalid MH, Nawaz MS, Gan SH, Kamal MA. Nanoneurotoxicity to nanoneuroprotection using biological and computational approaches. *J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2013;31(3):256-284.
206. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Guillemin F. Reconsidérer l'apparition du handicap dès le début de la SEP : la fatigue. *Rev Neurol.* 2009;165:S135-S144.
207. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques Analyses. Emploi et chômage des 55-64 ans en 2012. DARES analyses. 2013;(083):1-17.
208. Article L1132-1. Code du travail (1 mai 2008).
209. Bombard Y, Veenstra G, Friedman JM, Creighton S, Currie L, Paulsen JS, et al. Perceptions of genetic discrimination among people at risk for Huntington's disease: a cross sectional survey. *BMJ.* 2009;338:1-8.
210. Leroyer A, Surquin M, Al Kadiri K, Buewaert V. Les maladies neurodégénératives dans les procédures d'inaptitude médicale en Nord-Pas-de-Calais. *Arch Mal Prof Environ.* 2014;75(3):S3.
211. Shahrbanian S, Auais M, Duquette P, Andersen K, Anderson K, Mayo NE. Does pain in individuals with multiple sclerosis affect employment? A systematic review and meta-analysis. *Pain Res Manag.* 2013;18(5):e94-e100.
212. Gustafsson H, Nordström P, Nilsson S, Nordström A. Parkinsons Disease: A population-based investigation of life satisfaction and employment. *J Rehabil Med.* 2014;47(1):45-51.
213. Bouvier G. L'approche du handicap par les limitations fonctionnelles et la restriction globale d'activité chez les adultes de 20 à 59 ans. Insee - France, Portrait Social-édition. 2009;125-142.

214. Verdier-Taillefer MH, Sazdovitch V, Borgel F, Césaro P, Kurtz A, Millet MF, et al. Occupational environment as risk factor for unemployment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1995;92(1):59-62.

215. Van Der Hiele K, Middelkoop HAM, Ruimschotel R, Kamminga NGA, Visser LH. A Pilot Study on Factors Involved with Work Participation in the Early Stages of Multiple Sclerosis. *PLoS one.* 2014;9(8):e105673.

## FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer (70)	24
Figure 2 : Répartition des médecins du travail par nombre d'années d'exercice (n=347)	82
Figure 3 : Répartition du nombre de salariés atteints par une MND par médecin du travail.	86
Figure 4 : Facteurs professionnels en lien avec la maladie d'Alzheimer d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail	91
Figure 5 : Facteurs professionnels chimiques pouvant avoir un lien avec la maladie d'Alzheimer selon les médecins du travail interrogés.	93
Figure 6 : Métaux en lien avec la maladie d'Alzheimer d'après les médecins du travail interrogés.	94
Figure 7 : Facteurs psychosociaux en lien avec la maladie d'Alzheimer d'après les médecins du travail interrogés	95
Figure 8 : Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail	98
Figure 9 : Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail	100
Figure 10 : Facteurs professionnels chimiques en lien avec la maladie de Parkinson selon les médecins interrogés	102
Figure 11 : Métaux en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés	102
Figure 12 : Facteurs physiques en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés	104
Figure 13 : Facteurs psychosociaux en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés	105
Figure 14 : Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail	107
Figure 15 : Facteurs professionnels chimiques en lien avec la SEP selon les médecins interrogés	109
Figure 16 : Facteurs physiques en lien avec la SEP d'après les médecins du travail interrogés	110
Figure 17 : Facteurs psychosociaux en lien avec la maladie de Parkinson d'après les médecins du travail interrogés	111
Figure 18 : Facteurs professionnels en lien avec la maladie de Huntington d'après les médecins du travail interrogés et en fonction de leur présence à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail	113
Figure 19 : Facteurs professionnels chimiques en lien avec la SLA selon les médecins interrogés	115
Figure 20 : Facteurs psychosociaux en lien avec la SLA d'après les médecins du travail interrogés	116
Figure 21 : Nombre de déclarations conseillées par les médecins du travail (parmi les 3044 salariés atteints par une MND et suivis par les 290 médecins ayant répondu)	120

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (15)	7
Tableau 2 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique selon la Société britannique de la maladie de Parkinson (75)	34
Tableau 3 : Critères diagnostic du manganisme professionnel (92)	40
Tableau 4 : Tableau 39 du régime général : Maladies professionnelles engendrées par le bioxyde de manganèse	41
Tableau 5 : Tableau 58 du régime agricole : Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides <sup>1</sup>	45
Tableau 6 : Cadre d'activité des médecins du travail (n=356)	82
Tableau 7 : Répartition des médecins ayant assisté à la 2 <sup>ème</sup> thématique du congrès national de médecine du travail (n=468)	83
Tableau 8 : Suivi des MND en médecine du travail (n=347)	85
Tableau 9 : Evolution de la fréquence de survenue des MND selon les médecins du travail interrogés (n=344)	88
Tableau 10 : Positionnement des MND dans l'exercice quotidien du médecin du travail (n=306)	89
Tableau 11 : Préoccupations médicales par ordre d'importance décroissant	90
Tableau 12 : Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2 <sup>ème</sup> thématique du 33 <sup>ème</sup> congrès national de santé au travail	92
Tableau 13 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la maladie d'Alzheimer	96
Tableau 14 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec les chorées de Huntington.	99
Tableau 15 : Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2 <sup>ème</sup> thématique du 33 <sup>ème</sup> congrès national de santé au travail	101
Tableau 16 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la maladie de Parkinson	105
Tableau 17 : Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2 <sup>ème</sup> thématique du 33 <sup>ème</sup> congrès national de santé au travail	108
Tableau 18 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la SEP	112
Tableau 19: Facteurs de risque cités par les médecins ayant assisté ou non à la 2 <sup>ème</sup> thématique du 33 <sup>ème</sup> congrès national de santé au travail	114
Tableau 20 : Synthèse des facteurs professionnels supposés être en lien avec la SLA	117
Tableau 21 : Acteurs ayant évoqué un lien entre les facteurs professionnels et la survenue de la MND selon les médecins du travail interrogés (n=161)	118
Tableau 22 : Déclarations conseillés par MND et pourcentage par rapport au nombre de salariés atteints	121
Tableau 23 : Effectif médical pour chacune des actions de maintien menées et pourcentage par rapport au nombre de médecin ayant répondu (n=269)	123
Tableau 24 : Nombre de salariés concernés par les actions de maintien dans l'emploi par rapport au nombre total de salariés atteints par une MND suivis par les médecins du travail interrogés (n=269).	124
Tableau 25 : Répercussions pour l'entreprise ou pour les salariés atteints de MND.	125
Tableau 26 : Motifs de sortie des entreprises des salariés atteints par une MND selon les médecins du travail interrogés (n=266).	127
Tableau 27 : Répartition des salariés atteints par une MND pour chaque motif de sortie de l'entreprise	128

## ANNEXES

### Annexe 1 : Questionnaire

#### Enquête sur les maladies neurodégénératives en médecine du travail

La prévalence des maladies neurodégénératives est en constante augmentation dans la population générale. En santé au travail, les médecins sont également de plus en plus souvent confrontés à ces pathologies du fait du vieillissement de la population active et de l'atteinte parfois de sujets jeunes.

Devant cette évolution, la communauté scientifique s'est emparée de cette problématique notamment en participant aux plans nationaux de recherche et en l'intégrant comme axe de réflexion lors du 33ème congrès national de médecine du travail qui s'est déroulé en juin 2014.

La présente enquête vise à évaluer l'importance de ces pathologies dans l'exercice des médecins du travail et les problématiques qu'elles engendrent. Elle servira à alimenter un travail de thèse.

Elle s'intéresse aux principaux groupes de maladies neurodégénératives :

- Maladie d'Alzheimer et maladies neurodégénératives apparentées
- Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens
- Sclérose en plaques et autres maladies démyélinisantes
- Sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone
- Chorée de Huntington

Nous vous remercions de votre participation à notre étude et ne manquerons pas de vous informer des résultats.

Il y a 62 questions dans ce questionnaire

#### Maladies neurodégénératives et facteurs de risques professionnels connus

##### **[ ] Pensez-vous que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver une maladie neurodégénérative ? \***

Choisissez la réponse appropriée pour chaque élément :

	Oui	Non
La maladie d'Alzheimer et maladies neurodégénératives apparentées	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sclérose en plaques et maladies démyélinisantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sclérose latérale amyotrophique et maladies du motoneurone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chorée de Huntington	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

##### **[ ] Vous pensez que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver la maladie d'Alzheimer. Pouvez-vous préciser lesquels ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '1 [Q1]' (Pensez-vous que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver une maladie neurodégénérative ? (La maladie d'Alzheimer et maladies neurodégénératives apparentées))

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Vous pensez que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver la maladie de Parkinson. Pouvez-vous préciser lesquels ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '1 [Q1]' (Pensez-vous que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver une maladie neurodégénérative ? (La maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens))

Veillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Vous pensez que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver la sclérose en plaques. Pouvez-vous préciser lesquels ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '1 [Q1]' (Pensez-vous que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver une maladie neurodégénérative ? (Sclérose en plaques et maladies démyélinisantes))

Veillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Vous pensez que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver la sclérose latérale amyotrophique. Pouvez-vous préciser lesquels ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '1 [Q1]' (Pensez-vous que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver une maladie neurodégénérative ? (Sclérose latérale amyotrophique et maladies du motoneurone))

Veillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Vous pensez que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver les Chorées de Huntington. Pouvez-vous préciser lesquels ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '1 [Q1]' (Pensez-vous que certains facteurs professionnels peuvent être responsables et/ou aggraver une maladie neurodégénérative ? (Chorée de Huntington))

Veillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Avez-vous assisté à la deuxième thématique concernant les maladies neurodégénératives lors du 33ème congrès national de médecine du travail le jeudi 5 juin dernier (en totalité ou en partie) ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :



- Oui  
 Non

**[ ] A quelle session de cette thématique avez-vous assisté ? \***

**Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**

La réponse était 'Oui' à la question '7 [QCongres]' (Avez-vous assisté à la deuxième thématique concernant les maladies neurodégénératives lors du 33ème congrès national de médecine du travail le jeudi 5 juin dernier (en totalité ou en partie) ?)

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Première session (9h à 10h30) sur les actualités des maladies neurodégénératives  
 Deuxième session (11h à 12h30) sur les facteurs de risques des maladies neurodégénératives  
 Troisième session (14h30 à 16h) sur le maintien dans l'emploi des salariés atteints de maladies neurodégénératives

## Les maladies neurodégénératives en médecine du travail

### **[ ] Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ? \***

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Service inter entreprises
- Service autonome
- Fonction publique hospitalière
- Fonction publique d'Etat
- Fonction publique territoriale
- Mutualité Sociale Agricole
- Aucune surveillance systématique (par exemple : uniquement des consultations de pathologies professionnelles, autre spécialité médicale, médecin conseil...)
- Autre type d'exercice de médecine du travail ou de prévention:

### **[ ] En quelle année avez-vous débuté votre exercice de médecin du travail ou de prévention (avec le suivi systématique de travailleurs) ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse n'était pas à la question '9 [Q26]' (Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ?)

Chaque entrée doit être entre 1900 et 2014

Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

### **[ ] Exercez-vous toujours en tant que médecin du travail ou de prévention (avec le suivi systématique de travailleurs) ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse n'était pas à la question '9 [Q26]' (Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ?)

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

**[ ] En quelle année avez-vous arrêté cet exercice ? \*****Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**

La réponse n'était pas à la question '9 [Q26]' (Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ?) et La réponse était 'Non' à la question '11 [Q7fin]' (Exercez-vous toujours en tant que médecin du travail ou de prévention (avec le suivi systématique de travailleurs) ?)

Chaque entrée doit être au plus de 2014  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans quel département exercez-vous ? \*****Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**

La réponse n'était pas à la question '9 [Q26]' (Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Au cours de votre exercice de médecin du travail ou de prévention, combien de salariés atteints d'une de ces pathologies pensez-vous avoir suivis ? \*****Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**

La réponse n'était pas à la question '9 [Q26]' (Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ?)

Veuillez écrire votre(vos) réponse(s) ici :

La maladie d'Alzheimer et maladies neurodégénératives apparentées	<input type="text"/>
La maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens	<input type="text"/>
Sclérose en plaques et maladies démyélinisantes	<input type="text"/>
Sclérose latérale amyotrophique et maladies du motoneurone	<input type="text"/>
Chorée de Huntington	<input type="text"/>

**[ ] Pensez-vous qu'il y a une évolution dans la fréquence de survenue de ces pathologies dans la population que vous suivez ? \*****Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**

La réponse n'était pas à la question '9 [Q26]' (Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ?)

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui, une augmentation importante
- Oui, une légère augmentation
- Non, pas d'évolution de la fréquence
- Oui, une légère diminution
- Oui, une diminution importante
- Je ne sais pas

**[ ] Classez les préoccupations suivantes par ordre croissant de la plus présente à la moins représentée dans votre exercice global de médecin du travail (activités de recherche, de visites médicales, d'action sur le milieu de travail...) : \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse n'était pas à la question '9 [Q26]' (Au cours de votre carrière professionnelle, dans quel cadre avez-vous assuré le suivi systématique de travailleurs ?)

Toutes les réponses doivent être différentes.

Numérotez chaque case dans l'ordre de vos préférences de 1 à 12

- Cancers
- Maladies cardiovasculaires
- Maladies cutanées
- Maladies de l'appareil de reproduction
- Maladies de l'appareil urinaire
- Maladies digestives
- Maladies hématologiques
- Maladies métaboliques et-ou endocriniennes
- Maladies neurodégénératives
- Maladies psychiatriques ou troubles psychiques ou conduites addictives
- Maladies pulmonaires
- Troubles musculo-squelettiques

**[ ]**

**Vous n'avez suivi aucun salarié atteint par une maladie neurodégénérative en tant que médecin du travail ou de prévention.**

**Vous nous pourrez donc pas répondre aux questions sur les actions de maintien dans l'emploi mises en place.**

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
([sum\(Q8\\_1.code, Q8\\_2.code, Q8\\_3.code, Q8\\_4.code, Q8\\_5.code\) == 0](#))

## Recherche de facteurs de risques professionnels face à un cas de maladie neurodégénérative

**[[Pour les salariés atteints par une maladie neurodégénérative que vous avez suivis, a-t-il été recherché un lien possible entre un facteur de l'environnement professionnel et la survenue de la maladie ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui systématiquement
- Oui presque toujours
- Parfois
- Presque jamais
- Jamais

**[[Quand ce lien n'a pas été recherché, pouvez-vous préciser pourquoi ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était supérieure ou égale à 'Oui presque toujours' à la question '18 [Q11]' (Pour les salariés atteints par une maladie neurodégénérative que vous avez suivis, a-t-il été recherché un lien possible entre un facteur de l'environnement professionnel et la survenue de la maladie ?)

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Manque d'information sur les facteurs de risques non professionnels des maladies neurodégénératives
- Manque d'information sur les facteurs de risques professionnels des maladies neurodégénératives
- Manque d'information sur les nuisances auxquelles sont exposées les salariés (très petite entreprise, pas de fiche de données de sécurité, pas de document unique...)
- Pas d'exposition professionnelle à des nuisances
- Autre:

**[[Quand un lien était évoqué, par qui l'était-il ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse n'était pas 'Jamais' à la question '18 [Q11]' (Pour les salariés atteints par une maladie neurodégénérative que vous avez suivis, a-t-il été recherché un lien possible entre un facteur de l'environnement professionnel et la survenue de la maladie ?)

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Vous, le médecin du travail
- Médecin traitant
- Suspicion du patient

- Service de pathologies professionnelles  
 Médecin spécialiste  
 CHSCT ou DP  
 Autre:

**[]Avez-vous déjà conseillé à un de vos salariés atteints par une maladie neurodégénérative de faire une déclaration de maladie professionnelle ? Si oui, quel type de déclaration avez-vous conseillé ? \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Maladie inscrite dans le tableau 1 du régime général (plomb)  
 Maladie inscrite dans le tableau 2 du régime général (mercure)  
 Maladie inscrite dans le tableau 39 du régime général (manganèse)  
 Maladie inscrite dans le tableau 84 du régime général (solvants organiques)  
 Maladie inscrite dans le tableau 12 du régime agricole (mercure)  
 Maladie inscrite dans le tableau 18 du régime agricole (plomb)  
 Maladie inscrite dans le tableau 48 du régime agricole (solvants organiques)  
 Maladie inscrite dans le tableau 58 du régime agricole (pesticides)  
 Maladie inscrite dans un autre tableau  
 Maladie hors tableau conformément à l'alinéa 4  
 Maladie à caractère professionnel  
 Maladie contractée en service  
 Non, je n'ai jamais conseillé de faire une déclaration de maladie professionnelle

**[]Pouvez-vous préciser de quel(s) tableau(x) il s'agissait (en précisant le nombre de fois où vous avez conseillé cette déclaration) ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était à la question '21 [Q14]' (Avez-vous déjà conseillé à un de vos salariés atteints par une maladie neurodégénérative de faire une déclaration de maladie professionnelle ? Si oui, quel type de déclaration avez-vous conseillé ?)

Veillez écrire votre réponse ici :

**[]Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 1 du régime général ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_1 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[[Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 2 du régime général ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_2 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[[Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 39 du régime général ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_3 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[[Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 84 du régime général ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_4 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[[Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 12 du régime agricole ? \***



**Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**  
(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_5 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veillez écrire votre réponse ici :

**[] Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 18 du régime agricole ? \***

**Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**  
(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_6 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veillez écrire votre réponse ici :

**[] Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 48 du régime agricole ? \***

**Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**  
(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_7 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veillez écrire votre réponse ici :

**[] Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre du tableau 58 du régime agricole ? \***

**Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :**  
(sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_8 == "Y")

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veillez écrire votre réponse ici :

**[] Pouvez-vous préciser pour chaque groupe de maladie neurodégénérative, combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre de l'annexe 4**

**Combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration au titre de l'annex 4 ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
 (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_9 == "Y")

Veuillez écrire votre(vos) réponse(s) ici :

- Pour la maladie d'Alzheimer et maladies neurodégénératives apparentées
- Pour la maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens
- Pour la sclérose en plaques et autres maladies démyélinisantes
- Pour la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone
- Pour la chorée de Huntington

**[ ]Pouvez-vous préciser pour chaque groupe de maladie neurodégénérative, combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration de maladie à caractère professionnel ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
 (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1) and (Q14\_10 == "Y")

Veuillez écrire votre(vos) réponse(s) ici :

- Pour la maladie d'Alzheimer et maladies neurodégénératives apparentées
- Pour la maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens
- Pour la sclérose en plaques et autres maladies démyélinisantes
- Pour la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone
- Pour la chorée de Huntington

**[ ]Pouvez-vous préciser pour chaque groupe de maladie neurodégénérative, combien de fois avez-vous conseillé de faire une déclaration en maladie contractée en service ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
 La réponse était à la question '21 [Q14]' (Avez-vous déjà conseillé à un de vos salariés atteints par une maladie neurodégénérative de faire une déclaration de maladie professionnelle ? Si oui, quel type de déclaration avez-vous conseillé ?)

Veuillez écrire votre(vos) réponse(s) ici :

- Pour la maladie d'Alzheimer et maladies neurodégénératives apparentées
- Pour la maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens
- Pour la sclérose en plaques et autres maladies démyélinisantes

Pour la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone

Pour la chorée de Huntington

**[]Pouvez-vous préciser pour les {sum(that.Q8.code)} salariés atteints par une maladie neurodégénérative que vous avez suivi la classe de profession à laquelle chacun appartenait au moment du diagnostic (d'après la Classification Internationale de Type des Professions, CITP) ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
 (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Veuillez écrire votre(vos) réponse(s) ici :

Professions militaires

Officiers des forces armées

Directeurs, cadres de direction et gérants

Sous-officiers des forces armées

Professions intellectuelles et scientifiques

Autres membres des forces armées

Professions intermédiaires

Employés de type administratif

Personnel des services directs aux particuliers, commerçants et vendeurs

Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche

Métiers qualifiés de l'industrie et de l'artisanat

Conducteurs d'installations et de machines, et ouvriers de l'assemblage

Professions élémentaires

La classification complète est disponible à l'adresse suivante :

<http://www.ilo.org/public/french/bureau/stat/isco/isco08/index.htm>

**[]Pouvez-vous préciser pour le salarié atteint par une maladie neurodégénérative que vous avez suivi la classe de profession à laquelle il appartenait au moment du diagnostic (d'après la Classification Internationale de Type des Professions, CITP) ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
 (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) == 1)

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Professions militaires
- Officiers des forces armées
- Directeurs, cadres de direction et gérants
- Sous-officiers des forces armées
- Professions intellectuelles et scientifiques
- Autres membres des forces armées
- Professions intermédiaires
- Employés de type administratif
- Personnel des services directs aux particuliers, commerçants et vendeurs
- Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche
- Métiers qualifiés de l'industrie et de l'artisanat
- Conducteurs d'installations et de machines, et ouvriers de l'assemblage
- Professions élémentaires

La classification complète est disponible à l'adresse suivante :

<http://www.ilo.org/public/french/bureau/stat/isco/isco08/index.htm>

### Maintien dans l'emploi et maladies neurodégénératives

**[ ] Concernant le maintien dans l'emploi des {sum(that.Q8.code)} salariés atteints par une maladie neurodégénérative que vous avez suivis, quelles actions ont été menées ?**

**Veillez préciser le nombre de salariés concernés pour chaque action menée. \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

<input type="checkbox"/> Non, il n'a été mené aucune action de maintien dans l'emploi	
<input type="checkbox"/> Réorganisation des activités	
<input type="checkbox"/> Restriction sur certaine(s) tâche(s) de travail	
<input type="checkbox"/> Modification des horaires	
<input type="checkbox"/> Temps partiel thérapeutique	
<input type="checkbox"/> Aménagement ou modification ergonomique du poste ou de l'outillage	
<input type="checkbox"/> Appareillage (prothèse, chaussures orthopédiques...)	
<input type="checkbox"/> Intervention du SAMETH	
<input type="checkbox"/> Intervention d'un ergonome (hors SAMETH)	
<input type="checkbox"/> Sollicitation de l'Agefiph ou du Fiphfp	
<input type="checkbox"/> Aménagement des locaux, parking... pour faciliter l'accessibilité	
<input type="checkbox"/> Création d'un poste spécifique	
<input type="checkbox"/> Changement de poste	
<input type="checkbox"/> Demande de RQTH	
<input type="checkbox"/> Demande d'invalidité	
<input type="checkbox"/> Réalisation d'un bilan de compétences	

<input type="checkbox"/> Demande de formation	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bilan avec un assistant social	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Aide pour l'employeur liée à la reconnaissance de la lourdeur du handicap	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Autre	<input type="text"/>

**[]Avez-vous été amené à prononcer une inaptitude pour un des ces salariés du fait de sa maladie neurodégénérative ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Oui

Non

**[]Pour combien d'entre eux ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
 ((Q19.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
 Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veillez écrire votre réponse ici :

**[]Parmi l'ensemble des salariés atteints par une maladie neurodégénérative que vous avez suivis, certains ont-ils quitté l'entreprise dans laquelle ils travaillaient du fait de leur pathologie ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Oui

Non

**[]Comment ? Pour chaque modalité de sortie, veuillez préciser le nombre de cas concernés. \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
 La réponse était 'Oui' à la question '39 [Q21]' (Parmi l'ensemble des salariés atteints par une maladie neurodégénérative que vous avez suivis, certains ont-ils quitté l'entreprise dans laquelle ils travaillaient du fait de leur pathologie ?)

Commenter vos réponses.  
Veuillez sélectionner 0 réponses maximum

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

- Démission
- Fin du contrat
- Licenciement
- Retraite / Pré retraite
- Rupture conventionnelle
- Autre

**[]Quelle était la cause de ce(s) licenciement(s) ? Pour chaque cause, veuillez préciser le nombre cas concerné. \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était à la question '40 [Q23]' (Comment ? Pour chaque modalité de sortie, veuillez préciser le nombre de cas concernés.)

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

- Licenciement disciplinaire pour faute
- Licenciement économique
- Licenciement pour absences répétées et prolongées
- Licenciement pour impossibilité de reclassement suite à une inaptitude médicale
- Licenciement pour insuffisance professionnelle
- Licenciement pour refus du salarié des modifications des conditions de travail proposées

**[]L'état de santé de ces salariés a-t-il eu des répercussions pour leur carrière et/ou pour leur entreprise ? \***

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Non, aucune répercussion pour leur(s) carrière(s)
- Non, aucune répercussion pour leur(s) entreprise(s)
- Renforcement du collectif
- Sensibilisation au handicap au sein de l'entreprise
- Aménagement des conditions de travail pour l'ensemble du personnel
- Connaissance des structures de maintien dans l'emploi dans l'entreprise
- Désorganisation de l'entreprise
- Perte financière pour l'entreprise
- Surcharge de travail des collègues
- Souffrance des collègues de travail
- Conflit entre les collègues
- Conflit avec la hiérarchie
- Sanction disciplinaire du(des) salarié(s) atteints par une maladie neurodégénérative
- Rétrogradation du(des) salarié(s) atteints par une maladie neurodégénérative
- Perte des perspectives d'évolution pour le(les) salarié(s) atteints par une maladie neurodégénérative
- Perte de salaire pour le(les) salarié(s) atteints par une maladie neurodégénérative
- Autre:

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à un renforcement du collectif de travail ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_3.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0

Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une sensibilisation au handicap au sein des entreprises ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_4.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0

Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :



**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à un aménagement des conditions de travail pour l'ensemble du personnel ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
((Q25\_5.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une meilleure connaissance des structures de maintien dans l'emploi dans les entreprises ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
((Q25\_6.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une désorganisation des entreprises ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
((Q25\_7.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une perte financière pour les entreprises ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
((Q25\_8.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une surcharge de travail des collègues ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_9.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une souffrance des collègues ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_10.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à un conflit entre les collègues ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_11.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[ ] Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à un conflit avec la hiérarchie ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_12.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[]) Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à des sanctions disciplinaires ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_13.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0

Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[]) Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une rétrogradation ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_14.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0

Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[]) Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une perte des perspectives d'évolution ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_15.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0

Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

**[]) Dans combien de cas l'état de santé de ces salariés a conduit à une perte de salaire ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

((Q25\_16.NAOK == "Y")) and (sum(Q8\_1.code, Q8\_2.code, Q8\_3.code, Q8\_4.code, Q8\_5.code) > 1)

Chaque entrée doit être entre 1 et 0  
Seul un nombre entier peut être inscrit dans ce champ.

Veuillez écrire votre réponse ici :

## Annexe 2 : Récépissé de la déclaration effectuée auprès de la CNIL



## RÉCÉPISSÉ

Madame MAERTENS Stéphanie  
 5 RUE GALETTE  
 59870 MARCHIENNES

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À  
 UNE MÉTHODOLOGIE DE  
 RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration

**1815799 v 0**

du 03 décembre 2014

**À LIRE IMPÉRATIVEMENT**

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

**Organisme déclarant**

Nom : Madame

Service :

Adresse : 5 RUE GALETTE

Code postal : 59870

Ville : MARCHIENNES

N° SIREN ou SIRET :

Code NAF ou APE :

Tél. : 0670766643

Fax. :

**Traitement déclaré**

Finalité : MR1 - Recherches biomédicales

Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non

Fait à Paris, le 03 décembre 2014  
 Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN  
 Présidente



**AUTEUR : MAERTENS-WILCZYNSKI Stéphanie**

**Date de Soutenance : Jeudi 8 janvier 2015**

**Titre de la Thèse : Problématique des pathologies neurodégénératives en médecine du travail : Enquête auprès de 470 médecins.**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Médecine du Travail**

**DES de Médecine du Travail**

**Mots-clés : Maladies neurodégénératives, médecin du travail, facteurs de risque, maintien dans l'emploi**

**Résumé :**

**Contexte** Les maladies neurodégénératives (MND) constituent une thématique importante de santé publique d'où la mise en place en 2014 d'un Plan National visant à améliorer la prise en charge médicale des patients. Une approche multidisciplinaire est préconisée dans laquelle le rôle du médecin du travail est indispensable.

**Population et méthode** : Notre travail a consisté en une description de la problématique des MND dans l'exercice des médecins du travail. Nous nous sommes intéressés à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Huntington, à la maladie de Parkinson, à la sclérose en plaques (SEP) et à la sclérose latérale amyotrophique (SLA). L'enquête portait sur le nombre de cas rencontrés, sur les facteurs de risques connus et sur les actions conseillées de maintien dans l'emploi. Un questionnaire informatisé a été diffusé aux médecins du travail de la région Nord-Pas de Calais avec l'aide des médecins inspecteurs régionaux du travail et du Réseau Régional Santé Travail Maintien dans l'Emploi, ainsi qu'aux médecins inscrits au 33ème Congrès National de Santé au Travail de 2014.

**Résultats** : 470 médecins du travail ont participé à notre enquête. Bien que les MND ne constituent pas une problématique médicale majeure dans l'exercice quotidien des médecins du travail, la plupart d'entre eux (94,5%) y ont été confrontés au moins une fois. Leurs connaissances concernant les facteurs de risques professionnels de ces pathologies étaient incomplètes. En effet, ils ignoraient, pour 60,3% d'entre eux, que certaines nuisances peuvent avoir un lien avec la maladie d'Alzheimer. Concernant la maladie de Parkinson, ils étaient 12,3% et respectivement 59,4% et 72,3% pour la SEP et la SLA. Les actions de maintien dans l'emploi ne concernaient qu'une minorité des salariés atteints. La demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé a été conseillée uniquement pour 42,3% des salariés atteints par une MND. L'aménagement du temps de travail avec la mise en place d'une invalidité ou de prescriptions médicales modifiant les horaires de travail ne concernait qu'une minorité des salariés suivis (respectivement 8 et 11,5%).

**Conclusion** : Ce travail a permis de faire le point sur les facteurs de risque des MND, sur la nécessaire mise à jour des connaissances des médecins du travail et sur l'importance de leur rôle dans la prise en charge des patients en activité atteints par une MND en terme de prévention et de maintien dans l'emploi.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Paul Frimat**

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Luc Defebvre

Madame le Professeur Sophie Fantoni-Quinton

Madame le Docteur Catherine Nisse (Directrice de Thèse)