



HAL
open science

**Association des activités professionnelles et de
l'exposition aux métaux avec deux maladies
neurodégénératives à partir du Système National des
Données de Santé**

Tim Vlaar

► **To cite this version:**

Tim Vlaar. Association des activités professionnelles et de l'exposition aux métaux avec deux maladies neurodégénératives à partir du Système National des Données de Santé. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS529 . tel-02436740

HAL Id: tel-02436740

<https://theses.hal.science/tel-02436740>

Submitted on 13 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Association des activités professionnelles et de l'exposition aux métaux avec deux maladies neurodégénératives à partir du Système National des Données de Santé

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°570 Santé Publique EDSP
Spécialité de doctorat: Santé publique - Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 5 décembre 2019, par

Tim Vlaar

Composition du Jury :

| | |
|--|-----------------------|
| Pascal Guénel Directeur de recherche, Inserm U1018 | Président |
| Séverine Deguen Professeur EHESP, Ecole des hautes études en santé publique | Rapporteur |
| Pierre-Marie Preux Professeur des Universités, Université de Limoges | Rapporteur |
| Eve Bourgkard Responsable d'études, Institut national de recherche et de sécurité | Examineur |
| Christine Tranchant Professeur des Universités, Université de Strasbourg | Examineur |
| Alexis Elbaz Directeur de recherche, Inserm U1018 | Directeur de thèse |
| Frédéric Moisan Chargé de projets, Santé publique France | Co-Encadrant de thèse |

UNITÉS D'ACCUEIL

Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), INSERM U1018, équipe « Neuro-épidémiologie », Hôpital Paul Brousse, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, Villejuif, France.

Santé publique France, Direction santé-travail puis Direction santé-environnement-travail, 12, rue du Val d'Osne, 94415 Saint Maurice, France.

FINANCEMENT

Cette thèse a été financée par une bourse doctorale du Ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur.

REMERCIEMENTS

Je tiens dans un premier temps à remercier mon directeur de thèse, Alexis Elbaz, et mon co-encadrant de thèse, Frédéric Moisan, qui m'ont aidé tout au long de la préparation de ce travail. Je n'aurais pu souhaiter mieux en termes d'encadrement et je leur suis particulièrement reconnaissant pour les savoirs qu'ils m'ont transmis, leur accompagnement permanent, leur écoute et soutien face aux difficultés. Je les remercie pour leur exigence et rigueur scientifique, toujours exprimées avec bienveillance et dans un esprit constructif et pédagogique, qui ont rendu ces trois années de thèse très enrichissantes pour moi.

Je remercie le président du jury, Pascal Guénel, les rapporteurs, Séverine Deguen et Pierre-Marie Preux, et les examinateurs, Eve Bourgkard et Christine Tranchant, d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de s'être montrés disponible.

Je remercie le Ministère de la recherche et de l'éducation supérieure et l'Université Paris-Sud, Paris-Saclay d'avoir financé mon travail de thèse.

Un certain nombre de personnes m'ont aidé ou ont collaboré à mes travaux de recherche et je tiens à les remercier, tout particulièrement Emeline Lequy-Flahault, Sofiane Kab, Elodie Moutengou, et pour son travail de stage que j'ai co-encadré, Paul Serveau.

Plus généralement, je remercie Santé publique France de m'avoir accueilli au sein de ses locaux et plus spécifiquement Laurence Chérié-Challine, responsable de l'unité pathologies et travail, Sébastien Denys, directeur de la direction santé-environnement-travail (DSET) et Catherine Buisson, directrice de l'ancienne direction santé-travail (DST) de m'avoir accueilli au sein de leurs unités et directions respectives. Je remercie Bruno Falissard, directeur du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) de l'Inserm, de m'avoir également accueilli un jour par semaine au sein de ses locaux.

Je remercie les membres de la DSET et de l'ex-DST de Santé publique France pour leur convivialité, l'équipe neuro-épidémiologie du CESP pour leur bonne humeur et qualités scientifiques, le programme maladies neurodégénératives de Santé publique France pour les discussions

intéressantes autour du SNDS dont j'ai pu tirer des enseignements précieux, et enfin les membres de l'unité pathologies et travail de Santé publique France de m'avoir ouvert à des thématiques d'études différentes des miennes.

En outre, je remercie l'ensemble des personnes travaillant ou ayant travaillé à Santé publique France et au CESP que j'ai aimé côtoyer au détour d'un couloir, d'un repas à la cantine ou d'une pause-café. Aussi, je tenais à remercier celles et ceux avec qui j'ai partagé des moments en dehors du cadre professionnel : une soirée (parfois arrosée), des séances d'escalade ou encore des vacances. J'ai hésité à me lancer dans une énumération de noms mais le grand nombre de personnes me contraint à cette mention plus simple ; je ne doute pas qu'elles se reconnaîtront. Ces moments partagés ensemble, les liens amicaux que j'ai pu tisser avec de nombreux collègues et le cadre professionnel agréable dont j'ai pu bénéficier ont grandement participé au bon déroulement de ma thèse et à ne pas me décourager dans les moments difficiles.

Je remercie l'école doctorale de santé publique ED570 pour le suivi irréprochable du déroulement de la thèse et la formation doctorale riche en enseignements dont j'ai pu bénéficier. Plus spécifiquement, je remercie Fabienne Renoirt, assistante de l'école doctorale, pour son efficacité et son soutien. Je remercie Florence Ménégaux et Jean Bouyer, respectivement nouveau et ancien directeur de l'école doctorale, pour le suivi bienveillant de leurs étudiants.

Je remercie Frédéric Robergeau et Anne-Marie Marty pour leur aide dans l'organisation de la soutenance. Je remercie Corinne Pinguet pour son aide dans les démarches administratives.

Trois années de thèse sont aussi trois années d'une vie. Je tenais à remercier mes amis franciliens, toulousains et autres avec qui j'ai pu me « vider la tête » quand le besoin s'en ressentait et pour leurs encouragements. Je remercie ma famille, tout d'abord mes parents, Martine et Olav, et mon frère, Félix, d'avoir toujours pu compter sur eux et de m'avoir soutenu dans mes choix de vie professionnels et personnels. Je remercie ma grand-mère néerlandaise, Dini, pour ses encouragements, son soutien, et l'intérêt porté à mon travail. Je remercie mes grands-parents français, Jean et Adi, d'avoir veillé à ce que je ne perde pas de poids durant ces trois ans, et mon oncle Michel pour son accueil et sa disponibilité sur la région parisienne quand j'en ai eu besoin.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| PRODUCTION SCIENTIFIQUE | 10 |
| LISTE DES ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS | 12 |
| LISTE DES TABLEAUX | 14 |
| LISTE DES FIGURES | 15 |
| LISTE DES ANNEXES | 17 |
| 1. INTRODUCTION | 19 |
| 1.1. La maladie de Parkinson..... | 21 |
| 1.1.1. Caractéristiques cliniques et mécanismes physiopathologiques..... | 21 |
| 1.1.2. Epidémiologie descriptive..... | 22 |
| 1.1.3. Facteurs étiologiques suspectés..... | 23 |
| 1.1.3.1. Eléments généraux sur les facteurs étiologiques environnementaux..... | 23 |
| 1.1.3.2. Tabagisme..... | 25 |
| 1.1.3.3. Exposition aux pesticides..... | 26 |
| 1.1.3.4. Habitat rural..... | 26 |
| 1.1.3.5. Exposition aux solvants..... | 27 |
| 1.1.3.6. Exposition aux métaux..... | 28 |
| 1.1.3.7. Professions et secteurs d'activité..... | 33 |
| 1.2. La sclérose latérale amyotrophique et la maladie du motoneurone..... | 41 |
| 1.2.1. Caractéristiques cliniques et mécanismes physiopathologiques..... | 41 |
| 1.2.2. Epidémiologie descriptive..... | 42 |
| 1.2.3. Facteurs étiologiques suspectés..... | 43 |
| 1.2.3.1. Facteurs génétiques..... | 43 |
| 1.2.3.2. Facteurs étiologiques environnementaux..... | 44 |
| 1.2.3.2.1. Exposition au plomb et autres métaux lourds..... | 45 |
| 1.2.3.2.2. Tabagisme..... | 46 |
| 1.2.3.2.3. Exposition aux pesticides..... | 47 |
| 1.2.3.2.4. Traumatismes crâniens et physiques..... | 47 |
| 1.2.3.2.5. Métier de militaire..... | 48 |
| 1.3. Sources d'exposition professionnelle aux métaux et évaluation des expositions à partir de l'historique professionnel..... | 51 |
| 1.3.1. Sources d'expositions professionnelles au Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, et Zn..... | 51 |
| 1.3.2. Expositions professionnelles évaluées via le métier ou le secteur d'activité..... | 54 |
| 1.4. Sources d'émissions de métaux dans l'environnement et évaluation des expositions environnementales aux métaux..... | 55 |
| 1.4.1. Sources d'émissions environnementales du Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, et Zn..... | 55 |
| 1.4.2. Evaluation de l'exposition environnementale aux métaux..... | 60 |
| 2. OBJECTIFS | 67 |
| 3. MATÉRIEL ET MÉTHODES | 73 |
| 3.1. Le système national des données de santé..... | 75 |
| 3.1.1. Présentation générale..... | 75 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 3.1.2. | Datamart des consommations inter-régimes..... | 76 |
| 3.1.3. | Programme de médicalisation des systèmes d'information | 79 |
| 3.2. | Identification des patients atteints de la maladie de Parkinson..... | 80 |
| 3.3. | Identification des patients atteints de la maladie du motoneurone | 83 |
| 3.4. | Dénombrement de la population à risque à l'échelle cantonale..... | 85 |
| 3.5. | Variables d'ajustement..... | 87 |
| 3.5.1. | Tabagisme | 87 |
| 3.5.2. | Indice de désavantage social | 89 |
| 3.5.3. | Densité de neurologues..... | 90 |
| 4. | ÉTUDE NATIONALE SUR L'ASSOCIATION ENTRE L'IMPORTANCE DES TRAVAILLEURS PAR SECTEUR D'ACTIVITÉ ET L'INCIDENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON..... | 93 |
| 4.1. | Introduction..... | 95 |
| 4.2. | Matériel et méthodes..... | 96 |
| 4.2.1. | Indice comparatif d'incidence standardisé de la maladie de Parkinson (2010-2014) ... | 96 |
| 4.2.2. | Importance des secteurs d'activité..... | 96 |
| 4.2.3. | Expositions professionnelles | 97 |
| 4.2.4. | Variables d'ajustement | 98 |
| 4.2.5. | Analyses statistiques..... | 98 |
| 4.2.5.1. | Démarche générale | 98 |
| 4.2.5.2. | Codage des variables | 98 |
| 4.2.5.3. | Analyses stratifiées..... | 99 |
| 4.2.5.4. | Régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux | 99 |
| 4.3. | Résultats..... | 104 |
| 4.3.1. | Description des cas de maladie de Parkinson..... | 104 |
| 4.3.2. | Association entre l'incidence de la maladie de Parkinson et la proportion de travailleurs par secteurs d'activité | 105 |
| 4.4. | Discussion..... | 112 |
| 5. | ÉTUDE DU RISQUE DE MALADIE DU MOTONEURONE CHEZ LES AFFILIÉS A LA CAISSE NATIONALE MILITAIRE DE SÉCURITÉ SOCIALE | 119 |
| 5.1. | Introduction..... | 121 |
| 5.2. | Matériel et méthodes..... | 122 |
| 5.2.1. | Population d'étude..... | 122 |
| 5.2.2. | Description des changements de caisse d'assurance maladie..... | 125 |
| 5.2.3. | L'incidence de la maladie du motoneurone (2010-2016)..... | 125 |
| 5.2.4. | Comparaison des incidences selon la caisse d'assurance maladie | 125 |
| 5.2.5. | Analyses de sensibilité pour la prise en compte du tabagisme | 126 |
| 5.2.5.1. | Estimation de la fréquence du tabagisme chez les affiliés à la CNMSS | 127 |
| 5.2.5.2. | Ajustement externe probabiliste | 128 |
| 5.2.5.3. | E-value..... | 129 |
| 5.3. | Résultats..... | 131 |
| 5.3.1. | Description de la population d'étude..... | 131 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 5.3.2. | Incidence de la maladie du motoneurone chez les affiliés à la CNMSS | 133 |
| 5.3.3. | Analyses de sensibilité | 137 |
| 5.3.3.1. | Tabagisme chez les affiliés à la CNMSS..... | 137 |
| 5.3.3.2. | Ajustement externe probabiliste | 139 |
| 5.3.3.3. | E-value..... | 141 |
| 5.4. | Discussion..... | 143 |
| 6. | ÉTUDE NATIONALE SUR L'ASSOCIATION ENTRE LES RETOMBÉES ATMOSPHÉRIQUES EN MÉTAUX ET L'INCIDENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON. | |
| | | 149 |
| 6.1. | Introduction..... | 151 |
| 6.2. | Matériel et méthodes..... | 152 |
| 6.2.1. | Données relatives aux retombées atmosphériques d'éléments traces métalliques | 152 |
| 6.2.1.1. | Le dispositif de biosurveillance des retombées atmosphériques métalliques par les mousses | 152 |
| 6.2.1.2. | Validité des mesures des éléments traces métalliques dans les mousses | 153 |
| 6.2.1.3. | Périmètre de l'étude : zones cantonales rurales de France métropolitaine | 153 |
| 6.2.1.4. | Données d'exposition | 154 |
| 6.2.2. | Indice comparatif d'incidence standardisé de la maladie de Parkinson (2010-2015) . | 157 |
| 6.2.3. | Variables d'ajustement | 158 |
| 6.2.4. | Analyses statistiques..... | 158 |
| 6.3. | Résultats..... | 162 |
| 6.3.1. | Description de la zone d'étude | 162 |
| 6.3.2. | Description des cas de maladie de Parkinson | 163 |
| 6.3.3. | Association entre l'indicateur composite de pollution atmosphérique de fond aux métaux et l'incidence de la maladie de Parkinson | 164 |
| 6.3.4. | Association ente l'exposition à la pollution atmosphérique de fond aux métaux spécifiques et l'incidence de la maladie de Parkinson..... | 166 |
| 6.4. | Discussion..... | 171 |
| 7. | SYNTHÈSE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION | 177 |
| 7.1. | Synthèse des résultats | 179 |
| 7.2. | Perspectives..... | 182 |
| 7.3. | Conclusion | 184 |
| | RÉFÉRENCES | 185 |
| | ANNEXES | 203 |

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Articles originaux en rapport avec la thèse

Articles publiés

Vlaar T, Kab S, Schwaab Y, Fréry N, Elbaz A, Moisan F. Association of Parkinson's disease with industry sectors: a French nationwide incidence study. European Journal of Epidemiology 2018. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0399-3>.

Vlaar T, Elbaz A, Moisan F. Is the incidence of motor neuron disease higher in French military personnel? Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2019. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1675709>.

Articles en préparation

Vlaar T, Lequy-Flahault E, Moutengou E, Meyer C, Leblond S, Elbaz A, Moisan F. Association of metal concentrations in mosses with Parkinson's disease a French nationwide incidence study.

Autres articles

Articles publiés

Elbaz A, Moisan F, Ha C, Moutengou E, Quintin C, Boussac-Zarebska M, Vlaar T, Kab S, Carcaillon-Bentata L. Identification des patients atteints de maladies neurodégénératives dans les bases de données administratives françaises. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2017. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30450-9](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30450-9).

Chuang Y H, Lee P C, Vlaar T, Mulot C, Lorient M A, Hansen J, Lill C, Ritz B, Elbaz A. Pooled analysis of the HLA- DRB1 by smoking interaction in Parkinson's disease. Annals of Neurology 2017. <https://doi.org/10.1002/ana.25065>.

Ahmadzai P, Kab S, Vlaar T, Artaud F, Carcaillon-Bentata L, Canonico M, Moisan F, Elbaz A. Age-dependent sex ratios of motor neuron disease: French nationwide study and meta-analysis. Neurology 2018. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005459>.

Articles en révision

Peters S, Broberg K, Gallo V, Levi M, Kippler M, Vineis P, Veldink J, van den Berg L, Middleton L, Travis R, Bergmann M, Palli D, Grioni S, Tumino R, Elbaz A, Vlaar T, Mancini F, Kuehn T, Katzke V, Agudo A, Goñi F, Gómez JH, Rodríguez-Barranco M, Merino S, Barricarte-Gurrea A, Trichopoulou A, Jenab M, Weiderpass E, Vermeulen R. Pre-symptomatic blood metal levels and the risk of amyotrophic lateral sclerosis.

Communications

Communications affichées

Vlaar T, Elbaz A, Moisan F. Is the incidence of motor neuron disease higher in French military personnel? - European Congress of Epidemiology 2018 - Lyon, 4-6 juillet 2018.

Vlaar T, Lequy-Flahault E, Moutengou E, Meyer C, Leblond S, Elbaz A, Moisan F. Association of metal concentrations in mosses with Parkinson's disease: a French nationwide incidence study. - International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2019 - Nice, 22-26 septembre 2019.

Communication orale

Vlaar T, Kab S, Schwaab Y, Fréry N, Elbaz A, Moisan F. Etude nationale sur l'association entre l'incidence de la maladie de Parkinson et les secteurs d'activité professionnels. - Colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail (ADEREST) 2018 - Angers, 12-13 mars 2018.

LISTE DES ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

| | |
|---------------|---|
| ALD | Affection longue durée |
| ATC | Classification anatomique, thérapeutique et chimique |
| BASIAS | Base de données des anciens sites industriels et activités de services |
| BASOL | Base des sols pollués |
| BI | Borne inférieure |
| BRAMM | Biosurveillance des retombées atmosphériques métalliques par les mousses |
| CépiDC | Base des causes médicales de décès |
| CIM-10 | Classification internationale des maladies n° 10 |
| CITEPA | Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique |
| CITI | Classification internationale type, par industrie, de toutes les branches d'activité économique |
| Cu | Cuivre |
| CNAM | Caisse nationale d'assurance maladie |
| CNAMTS | Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés |
| CNMSS | Caisse nationale militaire de sécurité sociale |
| DCIR | Datamart des consommations inter-régimes |
| DM | Différence de moyennes |
| DOM | Département outre-mer |
| DS | Déviation standard |
| EMEP | <i>European Monitoring and Evaluation Program</i> |
| ESPS | Enquête santé et protection sociale |
| ER | Erreur relative |
| ERA | Erreur relative absolue |
| ETM | Eléments traces métalliques |
| Fe | Fer |
| Hg | Mercur |
| HR | Régression hiérarchique semi-Bayésienne |
| IC | Intervalle de confiance |
| INS | Inventaire national spatialisé des émissions de polluants dans l'air |
| Insee | Institut national de la statistique et des études économiques |
| Irdes | Institut de recherche et documentation en économie de la santé |
| iREP | Registre des émissions polluantes |
| IRR | Ratio de taux d'incidence ; <i>Incidence rate ratio</i> |
| IS | Intervalle de simulation |
| LCR | Liquide céphalo-rachidien |

| | |
|----------------------|---|
| MEE | Matrice emploi-exposition |
| MMN | Maladie du motoneurone |
| Mn | Manganèse |
| MND | Maladies neurodégénératives |
| MNHN | Muséum National d'Histoire Naturelle |
| MOR | <i>Mortality odds ratio</i> |
| MP | Maladie de Parkinson |
| MSA | Mutualité sociale agricole |
| NACE | Nomenclature d'activité européenne |
| NAF | Nomenclature d'activité française |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| Pb | Plomb |
| PMR | <i>Prevalence mortality ratio</i> |
| PMSI | Programme de médicalisation des systèmes d'information |
| PR | <i>Prevalence ratio</i> |
| RG | Régime général |
| RNIAM | Registre national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie |
| RR | Risque relatif |
| RSI | Régime social des indépendants |
| RUM | Résumé d'unité médicale |
| r_s | Coefficient de corrélation de Spearman |
| r_p | Coefficient de corrélation de Pearson |
| R² | Coefficient de détermination |
| SAU | Surface agricole utile |
| Secten | Secteurs économiques et énergie |
| SLA | Sclérose latérale amyotrophique |
| SLM | Section locale mutualiste |
| SIR | Indice comparatif d'incidence ; <i>Standardized incidence ratio</i> |
| SNDS | Système national des données de santé |
| SNIIRAM | Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie |
| SOD1 | Superoxide dismutase |
| Sumer | Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels |
| Zn | Zinc |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 1. <i>Umbrella review</i> des expositions environnementales possiblement impliquées dans la maladie de Parkinson..... | 24 |
| Tableau 2. Résumé des études ayant analysé l'association entre la maladie de Parkinson et plusieurs professions/secteurs d'activité..... | 38 |
| Tableau 3. Expositions environnementales pour lesquelles une association significative avec la maladie du motoneurone est rapportée dans une méta-analyse..... | 45 |
| Tableau 4. Usages industriels du Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, et Zn | 52 |
| Tableau 5. Expositions aux métaux des salariés en 2010 en France d'après l'enquête Sumer | 53 |
| Tableau 6. Seuils déclaratif pour le recensement dans l'iREP et nombre d'entreprises dépassant les seuils d'émissions en 2003 en France métropolitaine | 60 |
| Tableau 7. Distribution de la densité départementale de neurologues en 2010 (nombre de neurologues pour 100 000 habitants)..... | 91 |
| Tableau 8. Définition des groupes homogènes de secteurs d'activité d'après les expositions professionnelles des salariés aux pesticides, métaux et solvants dans l'enquête Sumer 2010 | 102 |
| Tableau 9. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale élevée de travailleurs dans 38 secteurs d'activité..... | 108 |
| Tableau 10. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale de travailleurs dans 38 secteurs d'activité : analyses de tendance | 110 |
| Tableau 11. Caractéristiques de la population d'étude (personnes-années 2010-2016)..... | 132 |
| Tableau 12. Changement de régime entre 2010 et 2016 des personnes âgées de 50 ans et plus et ayant eu un remboursement de soins par la CNMSS en 2010 | 133 |
| Tableau 13. Risque relatif de MMN chez les affiliés à la CNMSS par rapport aux affiliés à la CNAMTS chez les personnes âgées de 50 ans plus (France, 2010-2016) | 136 |
| Tableau 14. Risque relatif de MMN chez les affiliés à la CNMSS par rapport aux affiliés à la CNAMTS stratifié par classes d'âge de 10 ans (France, 2010-2016) | 137 |
| Tableau 15. Critères pour la construction de l'indicateur de tabagisme dans le SNDS chez les hommes affiliés à la CNAMTS et à la CNMSS âgés de 50 ans et plus en 2013 | 138 |
| Tableau 16. Association entre le tabagisme et l'affiliation à la CNMSS dans l'enquête ESPS 2014 chez les personnes âgées de 50 ans et plus | 139 |
| Tableau 17. Distribution des concentrations de métaux dans les mousses ($\mu\text{g/g}$) krigées dans les zones cantonales de l'étude ($n=3\ 344$) | 155 |
| Tableau 18. Caractéristiques de la population d'étude et en France métropolitaine | 162 |
| Tableau 19. Association entre l'indicateur composite de pollution atmosphérique de fond aux métaux et l'incidence de la MP (2010-2015)..... | 165 |
| Tableau 20. Effets propres et combinés du cuivre et du plomb sur l'incidence de la MP | 168 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----|
| Figure 1. Evolution des émissions anthropiques dans l'air en France métropolitaine entre 1990 et 2017 | 56 |
| Figure 2. Déclaration des émissions dans l'air par les entreprises en 2003 dépassant le seuil de recensement dans l'iREP en France métropolitaine | 61 |
| Figure 3. Cantons de France métropolitaine ($n=3\ 689$) avec au moins un site ou sol pollué aux métaux dans la base BASOL..... | 63 |
| Figure 4. Disponibilité des données dans le DCIR suivant l'organisme d'affiliation à l'assurance maladie | 78 |
| Figure 5. Méthode d'identification des cas parkinsoniens | 82 |
| Figure 6. Méthode d'identification des cas de maladie du motoneurone | 84 |
| Figure 7. Incidence de la MMN (pour 100 000 personnes-années) en fonction de l'âge dans quatre études européennes basées sur des données médico-administratives..... | 84 |
| Figure 8. Distribution des erreurs relative absolues (%) de la population communale/cantonale prédite par le modèle par rapport à la population communale/cantonale observée par année | 86 |
| Figure 9. Distribution spatiale des quintiles de l'indice comparatif de prévalence de tabagisme de 2005 dans les cantons de France métropolitaine ($n=3\ 689$) | 88 |
| Figure 10. Distribution spatiale des quintiles de l'indice de désavantage socio-économique de 1999 dans les cantons de France métropolitaine ($n=3\ 689$) | 90 |
| Figure 11. Distribution spatiale des quintiles de la densité départementale ($n=96$) en neurologues de 2010 en France métropolitaine | 91 |
| Figure 12. Indice comparatif d'incidence standardisée (SIR) de la maladie de Parkinson (2010-2014) dans les cantons de France métropolitaine | 104 |
| Figure 13. Différence relative du nombre d'affiliés à la CNAMTS et à la CNMSS dans le SNDS et le RNIAM, par classe d'âge et sexe entre 2011 et 2014 | 124 |
| Figure 14. Schémas causaux hypothétiques pour l'association entre le métier de militaire et la MMN tenant compte du tabagisme | 127 |
| Figure 15. Sélection des cas incidents de MMN (France, 2010-2016) | 134 |
| Figure 16. Incidence de la MMN (2010-2016) chez les affiliés à la CNMSS et à la CNAMTS âgés de 50 ans et plus | 135 |
| Figure 17. Risque relatif de MMN chez les hommes affiliés à la CNMSS âgés de 50 ans et plus après ajustement externe probabiliste sur le tabagisme en fonction de la proportion de fumeurs chez les affiliés à la CNMSS..... | 140 |
| Figure 18. Confusion liée au tabagisme pour le risque de MMN chez les hommes affiliés à la CNMSS : approche dérivée de la E-value | 142 |
| Figure 19. Distribution spatiale de la concentration de métaux dans les mousses des zones cantonales de l'étude après <i>krigeage</i> | 156 |

| | |
|---|-----|
| Figure 20. Matrice des corrélations de Spearman entre les valeurs de concentration de métaux dans les mousses des zones cantonales de l'étude | 157 |
| Figure 21. Distribution spatiale de l'indicateur composite de pollution atmosphérique de fond aux métaux des zones cantonales de l'étude | 158 |
| Figure 22. Distribution spatiale de la proportion de surface agricole utile en 2000 des zones cantonales de l'étude | 160 |
| Figure 23. Processus de sélection des cas incidents de maladie de Parkinson (2010-2015) résidant dans le périmètre d'étude..... | 163 |
| Figure 24. Association entre les concentrations en métaux spécifiques dans les mousses et l'incidence de la MP (2010-2015)..... | 167 |

LISTE DES ANNEXES

| | |
|---|-----|
| Annexe 1. Détails des activités au sein des secteurs d'activité de la NAF A38 rev.2 2008..... | 205 |
| Annexe 2. Distribution de la proportion cantonale de travailleurs suivant le secteur d'activité..... | 207 |
| Annexe 3. Processus de sélection des cas incidents de maladie de Parkinson (2010-2014) résidant en France métropolitaine..... | 209 |
| Annexe 4. Distribution spatiale de la proportion cantonale de travailleurs par secteur d'activité en 2006 en France métropolitaine..... | 210 |
| Annexe 5. Matrice des corrélations de Spearman entre les proportions cantonales de travailleurs par secteur d'activité..... | 214 |
| Annexe 6. Caractéristiques des secteurs d'activité après dichotomisation des proportions cantonales de travailleurs..... | 215 |
| Annexe 7. Tendances linéaires entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et les proportions cantonales de travailleurs pour les secteurs d'activité..... | 217 |
| Annexe 8. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale de travailleurs dans 38 secteurs d'activité stratifiée suivant le sexe..... | 219 |
| Annexe 9. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale de travailleurs dans 38 secteurs d'activité stratifiée suivant l'âge (<75 ans vs. ≥75 ans) ... | 222 |
| Annexe 10. Corrélation entre la proportion départementale de travailleurs par secteur d'activité entre 1982 et 2006 (France métropolitaine)..... | 224 |
| Annexe 11. Erreurs relatives entre la population totale affiliée à la CNMSS prédite entre 2010 et 2016 (d'après le modèle de projection pour l'année 2017) et observée, par année, âge et sexe..... | 225 |
| Annexe 12. Suivi sur la période 2010-2016 des personnes âgées de 50 ans et plus ayant eu un remboursement de prestation de soins par la CNMSS en 2010..... | 226 |
| Annexe 13. Représentation des zones cantonales incluses dans l'étude..... | 227 |
| Annexe 14. Distribution des concentrations de métaux dans les mousses (µg/g) aux points de prélèvement..... | 228 |
| Annexe 15. Valeurs de concentrations des ETM dans les mousses (µg/g) aux points de prélèvements des campagnes BRAMM 1996 (Cu, Fe, Mn, Pb, Zn) et 2000 (Hg)..... | 229 |
| Annexe 16. Paramètres des modèles exponentiels de <i>krigeage</i> utilisées pour interpoler les valeurs des métaux..... | 230 |
| Annexe 17. Densités des concentrations de métaux dans les mousses (µg/g) dans les zones cantonales de l'étude ($n=3\ 344$)..... | 231 |
| Annexe 18. Indice comparatif d'incidence (SIR) de la maladie de Parkinson (2010-2015) dans les zones cantonales de l'étude..... | 232 |
| Annexe 19. Association entre les concentrations en métaux dans les mousses des zones cantonales et l'incidence de la MP (2010-2015)..... | 233 |

| | |
|---|-----|
| Annexe 20. Associations stratifiées par sexe entre les concentrations en métaux dans les mousses des zones cantonales et l'incidence de la MP (2010-2015) | 234 |
| Annexe 21. Associations stratifiées par âge entre les concentrations en métaux dans les mousses des zones cantonales et l'incidence de la MP (2010-2015) | 235 |

1. INTRODUCTION

1.1. La maladie de Parkinson

1.1.1. Caractéristiques cliniques et mécanismes physiopathologiques

La maladie de Parkinson (MP) a été décrite pour la première fois par l'anglais James Parkinson (1755-1824) en 1817 dans son essai intitulé *An Essay on the Shaking Palsy* [1].

La MP est caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques dans la *substantia nigra* [2]. Elle s'accompagne d'une accumulation intracellulaire de dépôts protéiques d' α -synucléine sous forme de corps de Lewy ; cette accumulation peut également être présente dans les neurones de différentes régions du cerveau tels que le tronc cérébral ou encore le système olfactif. Les premiers symptômes moteurs apparaissent lorsqu'environ 50% à 60% des neurones dopaminergiques ont disparu [3]. Parmi les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la perte des neurones dopaminergiques et la formation des corps de Lewy, un dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif ou encore la neuro-inflammation jouent un rôle important [4].

La MP est une maladie neurodégénérative chronique dont les manifestations cliniques les plus caractéristiques sont les symptômes moteurs, notamment le tremblement de repos [5]. Les autres symptômes moteurs sont la lenteur des mouvements (bradykinésie) et la rigidité musculaire extrapyramidale, s'accompagnant, à un stade plus avancé, d'une instabilité posturale [1]. Le diagnostic de MP repose principalement sur un examen clinique. Il est confirmé en absence de signes atypiques en faveur d'une autre cause de syndrome parkinsonien et en présence d'une évolution lente et progressive des symptômes ainsi qu'un effet positif des traitements dopaminergiques [6]. Les examens complémentaires peuvent permettre de confirmer la dénervation dopaminergique et d'éliminer d'autres causes de syndrome parkinsonien.

Bien que la MP soit généralement considérée comme un trouble du mouvement, des symptômes non-moteurs accompagnent la maladie, comme par exemple les troubles du sommeil paradoxal et de l'odorat, la dépression ou encore la constipation [4, 7, 8]. Leur apparition a été décrite longtemps, parfois plus de 20 ans, avant la survenue des signes moteurs et le diagnostic de la MP, témoignant d'une phase pré-motrice longue et importante à prendre en compte dans les études épidémiologiques à visée étiologique [2].

Il n'existe pas de traitement curatif de la MP. Les traitements, avant tout médicamenteux, cherchent à contrôler les symptômes (moteurs et non moteurs). La levodopa est le traitement principal des symptômes moteurs associés à la maladie [9]. Un traitement par agonistes dopaminergiques peut également être prescrit mais peut avoir des effets secondaires sur le comportement des patients [10]. Les choix thérapeutiques (types et doses de médicaments) sont continuellement adaptés et guidés par l'âge et l'importance de la gêne fonctionnelle des patients [6]. Dans certains cas, et toujours après plusieurs années d'évolution, il est possible de recourir à un traitement chirurgical par stimulation cérébrale profonde.

1.1.2. Epidémiologie descriptive

La MP est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [11, 12]. En 2015 en France, avec 25 842 cas incidents, l'incidence est estimée à 0,39 pour 1 000 personnes-années. La même année, 166 712 personnes étaient traitées pour une MP, correspondant à une prévalence de 2,50 pour 1 000 personnes [13]. Le projet *Global Burden of Disease* estime que le nombre de personnes souffrant d'une MP dans le monde est passé de 2,5 millions en 1990 à 6,1 millions en 2016. Cette augmentation est principalement expliquée par le vieillissement de la population [14] et devrait se poursuivre dans les années à venir en France [15] et dans le monde [16].

La fréquence de la MP augmente fortement avec l'âge. Moins de 5% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 40 ans [17] et la fréquence de la MP augmente constamment ensuite ; certaines études observent une diminution chez les sujets les plus âgés qui est probablement liée à un sous-diagnostic dans cette catégorie d'âge [12, 13].

La MP est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, des études rapportant des rapports d'incidence compris entre 1,37 et 3,7 [18]. D'après une méta-analyse, les hommes seraient 1,5 fois plus à risque d'être atteints par la MP que les femmes [19]. Les hypothèses avancées sont le rôle d'expositions, notamment professionnelles, plus fréquentes chez les hommes, ou encore, un effet neuro-protecteur des œstrogènes chez les femmes.

1.1.3. Facteurs étiologiques suspectés

L'étiologie de la MP est complexe et encore mal comprise. Il s'agit d'une maladie multifactorielle faisant intervenir à la fois des facteurs de risque génétiques et environnementaux, avec des interactions entre les deux [20, 21]. La majorité des cas de MP sont sporadiques tandis qu'environ 10% des patients rapportent des antécédents familiaux de la maladie [22]. Les formes monogéniques de la MP, causées par des mutations d'un gène dominant ou récessif, sont relativement rares [23]. De plus, plus d'une trentaine de polymorphismes génétiques à effet faible sont associés à la MP, principalement sporadique, dans les études pangénomiques [24].

1.1.3.1. Eléments généraux sur les facteurs étiologiques environnementaux

Une *umbrella review* reposant sur 38 articles publiés jusqu'en 2015 a inclus un total de 75 méta-analyses sur le rôle des expositions environnementales dans la MP [25]. Chaque méta-analyse incluait en médiane 7 études et 1 418 cas. Si la même question de recherche était abordée dans plusieurs méta-analyses, celle incluant le plus grand nombre de cas était retenue. Les expositions et biomarqueurs étudiés ont été classés suivant plusieurs catégories de preuve : convaincant, hautement suspecté, suspecté, faiblement suspecté, non suspecté.

Le Tableau 1 résume les niveaux de preuve pour les principales expositions d'après les conclusions de l'étude ; les expositions non suspectées ne sont pas rapportées. Nous pouvons noter que le niveau de preuve est convaincant pour seulement deux facteurs de risque : une association positive avec des antécédents de constipation et une association inverse avec l'activité physique. Par ailleurs, le tabagisme (association inverse), l'exposition aux pesticides et l'habitat rural sont des facteurs de risque suspectés. Un niveau de preuve faible est rapporté pour l'exposition aux solvants. Les associations avec les mesures biologiques du cuivre et du fer n'étaient pas suspectées (associations non significatives). L'exposition aux métaux ne faisait pas partie des facteurs de risque retenus. Certains facteurs de risque d'intérêt pour la compréhension des travaux présentés dans cette thèse sont détaillés dans les paragraphes suivants.

Tableau 1. Umbrella review des expositions environnementales possiblement impliquées dans la maladie de Parkinson

| Exposition | Premier auteur | Année de publication | N études | OR (IC 95%) | Niveau de preuve |
|--|-----------------------|-----------------------------|-----------------|--|-------------------------|
| <u>Habitudes de vie</u> | | | | | |
| Tabagisme | Noyce | 2012 | 67 | 0,64 (0,60-0,69) | Hautement suspecté |
| Alcool | Zhang | 2014 | 33 | 0,75 (0,66-0,85) | Suspecté |
| Café | Noyce | 2012 | 19 | 0,67 (0,58-0,76) | Suspecté |
| Activité physique | Yang | 2015 | 5 | 0,66 (0,57-0,78) | Convaincant |
| <u>Expositions environnementales</u> | | | | | |
| Pesticides | Van der Mark | 2012 | 46 | 1,62 (1,40-1,88) | Suspecté |
| Agriculture | Pezzoli | 2013 | 38 | 1,30 (1,16-1,46) | Suspecté |
| Habitat rural | Pezzoli | 2013 | 30 | 1,32 (1,18-1,48) | Suspecté |
| Eau de puits | Noyce | 2012 | 28 | 1,21 (1,05-1,40) | Faiblement suspecté |
| Solvants organiques | Pezzoli | 2013 | 18 | 1,22 (1,01-1,47) | Faiblement suspecté |
| Hydrocarbures | Palin | 2015 | 14 | 1,36 (1,13-1,63) | Faiblement suspecté |
| Soudure | Mortimer | 2012 | 9 | 0,86 (0,80-0,92) | Suspecté |
| <u>Facteurs alimentaires</u> | | | | | |
| Glucides | Wang | 2014 | 8 | 1,24 (1,05-1,48) | Faiblement suspecté |
| Calories | Wang | 2014 | 8 | 1,39 (1,01-1,92) | Faiblement suspecté |
| Vitamine E | Etmiam | 2005 | 7 | 0,81 (0,67-0,98) | Faiblement suspecté |
| Produits laitiers | Jiang | 2014 | 7 | 1,40 (1,20-1,63) | Suspecté |
| <u>Antécédents médicaux et comorbidités</u> | | | | | |
| Statines | Undela | 2013 | 8 | 0,77 (0,64-0,92) | Faiblement suspecté |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens sans aspirine | Gagne | 2010 | 7 | 0,85 (0,77-0,94) | Faiblement suspecté |
| Ibuprofène | Gao | 2011 | 5 | 0,73 (0,62-0,85) | Suspecté |
| Inhibiteurs des canaux calciques | Lang | 2015 | 5 | 0,78 (0,67-0,90) | Suspecté |
| Bétabloquants | Noyce | 2012 | 3 | 1,28 (1,19-1,39) | Hautement suspecté |
| Constipation | Noyce | 2012 | 2 | 2,43 (1,55-3,53) | Convaincant |
| <u>Biomarqueurs</u> | | | | | |
| α -synucléine dans le LCR | Gao | 2015 | 11 | 0,29 (0,13-0,62) | Faiblement suspecté |
| Vitamine B ₁₂ | Shen | 2015 | 10 | 0,50 (0,40-0,63) | Faiblement suspecté |
| Volume <i>substantia nigra</i> | Sako | 2014 | 8 | 0,31 (0,17-0,55) | Faiblement suspecté |
| Densité osseuse (Col du fémur/ Hanche/Vertèbre) | Zhao | 2013 | 8/6/9 | 0,25 (0,09-0,66) 0,55 (0,38-0,80) 0,29 (0,16-0,54) | Faiblement suspecté |
| Vitamine D | Lv | 2014 | 7 | 0,16 (0,05-0,50) | Faiblement suspecté |
| Acide urique | Shen | 2013 | 6 | 0,65 (0,43-0,97) | Hautement suspecté |

Source : Bellou et al., 2016 [25]

1.1.3.2. Tabagisme

Une méta-analyse de 67 études (61 études cas-témoins, 6 études de cohortes) montre un risque de MP diminué chez les personnes ayant fumé par rapport à celles n'ayant jamais fumé (*odds ratio*, OR=0,64 ; IC 95%=0,60-0,69) [26]. Une autre méta-analyse montre que l'association inverse est observée chez les hommes (risque relatif, RR=0,59 ; IC 95%=0,52-0,68 ; 12 études) et chez les femmes (RR=0,69 ; IC 95%=0,59-0,81 ; 9 études) [27]. Une relation dose-effet est également observée en fonction du nombre de paquets-années [28] et du nombre d'années de tabagisme [29].

Une étude de cohorte n'observe pas de mortalité différentielle liée au tabagisme entre les cas de MP et les autres participants [30] et le tabagisme ne semble pas avoir d'effet sur la progression de la maladie [31] ; l'association observée n'est donc probablement pas liée à un biais de survie. L'association entre le tabagisme et la MP est également observée dans des études à partir de jumeaux atteints et non atteints de MP [32] ; des facteurs de susceptibilité génétiques communs au tabagisme et à la MP ne semblent également pas être en cause. Par ailleurs, des études montrant une association inverse entre le tabagisme passif [29] ou l'apport alimentaire de nicotine [33] et la MP, un âge à l'incidence de la maladie plus tardif chez les fumeurs et une relation dose-réponse avec les paquets-années [34] semblent en faveur d'un effet causal du tabagisme sur la MP.

Des mécanismes biologiques ont été proposés par des études toxicologiques [35]. Le tabagisme pourrait, par inhibition de la monoamine-oxydase B [36] ou en raison des propriétés anti-oxydantes de la nicotine [37], induire un effet protecteur sur les neurones dopaminergiques. Par ailleurs, il a été montré que la nicotine inhiberait l'agrégation de l' α -synucléine [38]. Toutefois, au vu du grand nombre de substances présentes dans la fumée de cigarette – plus de 9 000 [39] –, des études permettant de mieux caractériser les mécanismes impliqués dans l'association entre le tabagisme et la MP sont nécessaires.

Malgré ces résultats, l'association observée pourrait être causée par un biais [40]. Des traits de caractère comme l'introversion seraient associés à la maladie [41] et pourraient se traduire par une moindre appétence pour les conduites à risque comme le tabagisme [42]. Par ailleurs, un biais de

causalité inverse ne peut pas être exclu car le processus neurodégénératif pourrait perturber le circuit de récompense de la nicotine et faciliter l'arrêt du tabac des années avant le diagnostic [40].

1.1.3.3. Exposition aux pesticides

Une méta-analyse de 46 études (39 études cas-témoins, 4 études de cohorte, 3 études transversales) rapporte une association positive statistiquement significative pour l'exposition professionnelle aux pesticides (RR=1,62 ; IC 95%=1,40-1,88) avec une hétérogénéité de $I^2=64\%$ [43]. Une autre méta-analyse, à partir d'études sur l'exposition domestique et professionnelle aux pesticides, rapporte un effet dose-réponse en fonction du nombre de jours d'exposition (OR pour 15 jours =1,04 ; IC 95%=1,01-1,07) à partir de 3 études avec une hétérogénéité modérée ($I^2=64\%$). Une relation similaire est observée pour le nombre d'années d'exposition, avec un effet plus fort pour plus de 10 ans d'exposition (OR=1,11 ; IC 95%=1,05-1,18) par rapport à 5 ans (OR=1,05 ; IC 95%=1,02-1,09) [44].

Certaines études se sont intéressées aux familles de pesticides. Dans une autre méta-analyse, une association est retrouvée avec les insecticides (OR=1,53 ; IC 95%=1,12-1,08 ; 18 études) et les herbicides (OR=1,33 ; IC 95%=1,08-1,65 ; 19 études) mais pas avec les fongicides (OR=0,97 ; IC 95%=0,69-1,38 ; 12 études) et les rodenticides (OR=0,99 ; IC 95%=0,53-1,66 ; 4 études) [45].

1.1.3.4. Habitat rural

Une méta-analyse de 30 études trouve une association significative entre la MP et le fait de résider en milieu rural (OR=1,32 ; IC 95%=1,18-1,48) avec toutefois une hétérogénéité assez élevée ($I^2=75\%$) [45].

Par ailleurs, une étude écologique nationale française observe une association, avec une tendance linéaire statistiquement significative, entre la proportion de surface cantonale dédiée à l'agriculture et l'incidence de la MP en population générale ; cette association était également observée après exclusion de la population agricole [46]. L'exposition non professionnelle aux pesticides est évoquée comme explication pour ces résultats [45].

1.1.3.5. Exposition aux solvants

Les solvants regroupent un large spectre de substances dont la caractéristique commune est de pouvoir dissoudre d'autres substances ; il y a peu de raisons de penser que les solvants partagent des mécanismes neurotoxiques identiques [47]. La plupart des solvants sont toutefois lipophiles et facilement absorbés par les tissus cérébraux [48]. L'hypothèse sur une possible implication des solvants dans la MP est issue de rapports sur la survenue de syndromes parkinsoniens suite à des expositions professionnelles aiguës ou chroniques à des solvants [49], notamment à base d'hydrocarbures [50] ou chlorés [51]. Le rôle potentiel des solvants dans la MP reste controversé, bien qu'un certain nombre d'études observent une association [34, 52].

La majorité des études épidémiologiques portent sur l'exposition aux solvants dans leur ensemble ; une méta-analyse de 16 études trouve une association significative avec la MP (RR=1,35 ; IC 95%=1,09-1,67) avec une hétérogénéité faible ($I^2=36\%$) [45]. Une étude cas-témoins non prise en compte dans cette méta-analyse montre une relation dose-réponse, avec un risque plus élevé pour une exposition aux solvants de plus de 30 ans (OR=3,59 ; IC 95%=1,26-10,26) par rapport à une exposition aux solvants toute durée confondue (OR=1,53 ; IC 95%=0,81-2,87) [53].

Une seule étude cas-témoins nichée dans une cohorte de jumeaux a étudié l'association entre l'exposition à plusieurs solvants spécifiques et la MP à partir de 99 paires de jumeaux discordants pour la MP [54]. L'exposition a été évaluée par un hygiéniste industriel à partir du contexte professionnel et non-professionnel. Une association positive statistiquement significative est rapportée pour l'exposition au trichloréthylène (OR=6,1 ; IC 95%=1,2-33) et presque statistiquement significative pour le perchloréthylène (OR=10,5 ; IC 95%=0,97-113) et le tétrachlorométhane (OR=2,3 ; IC 95%=0,9-6,1). L'étude ne montre pas d'association avec des solvants non-chlorés (toluène, xylène, hexane) et l'exposition aux solvants dans leur ensemble (OR=1,7 ; IC 95%=0,8-3,7) [54].

Dans les études sur animaux, l'ingestion de trichloréthylène par des rongeurs endommage les neurones dopaminergiques de la *substantia nigra* [48] et pourrait détériorer le complexe mitochondrial I des neurones du tronc cérébral [55]. Toutefois, il n'est pas clair si c'est le trichloréthylène lui-même ou ses métabolites qui sont impliqués [56].

1.1.3.6. Exposition aux métaux

Exposition professionnelle aux métaux sans distinction : Une méta-analyse de 5 études cas-témoins ne trouve pas d'association entre l'exposition professionnelle aux métaux dans leur ensemble et la MP (RR=1,03 ; IC 95%=0,61-1,76) avec une hétérogénéité de $I^2=63\%$ [57]. Deux autres études, une étude cas-témoins néerlandaise (444 cas, 876 témoins) et une étude de cohorte suédoise (14 169 hommes suivis 43 ans), n'ont pas été prises en compte ; dans les deux, l'exposition aux métaux était évaluée en couplant l'historique professionnel à des matrices emploi-exposition. Ni l'étude cas-témoins (OR=0,88 ; IC 95%=0,58-1,33) [58] ni l'étude de cohorte (HR=0,9 ; IC 95%=0,4-1,8) [59] ne retrouvaient d'association ; dans cette dernière, la catégorie exposée incluait seulement 10 cas [59].

Le plomb (Pb) : Le Pb est un neurotoxique capable de pénétrer dans le cerveau par les canaux calciques et de provoquer des dommages neurologiques [60]. Il diminue la recapture de la dopamine dans les neurones et réduit la sensibilité de certains récepteurs post-synaptiques [61]. Le Pb accroît également le stress oxydatif [62] et favorise l'agrégation de l' α -synucléine [63].

Deux études cas-témoins ont porté sur l'association entre le Pb mesuré dans les os (tibia, épine calcanéenne) par rayons X et la MP. Comme le Pb possède une demi-vie de plusieurs dizaines d'années dans ces compartiments de l'organisme, cette mesure est un indicateur de l'exposition au Pb sur la vie entière de l'individu [64]. La première étude, reposant sur 121 cas et 414 témoins, montre un risque de MP plus élevé dans le dernier quartile de concentration de Pb par rapport au premier (OR=2,27 ; IC 95%=1,13-4,55) [64]. Une seconde étude a répliqué ce résultat dans une autre population à partir de 330 cas et 308 témoins (OR=3,21 ; IC 95%=1,17-8,83) [65]

Une étude cas-témoins américaine reposant sur l'évaluation de l'exposition au Pb sur toute la vie professionnelle par un hygiéniste industriel ne trouve pas d'association statistiquement significative avec l'exposition au Pb (OR=1,41 ; IC 95%=0,83-2,39) [66]. Avec la même approche, une étude incluant 404 cas incidents de MP et 526 témoins ne montre également pas d'association (OR=0,70 ; IC 95%=0,46-1,15) [67]. Par ailleurs, une étude cas-témoin belge ne trouve pas d'association statistiquement significative avec l'exposition environnementale au Pb auto-rapportée par questionnaire (OR=1,76 ; IC 95%=0,76-4,05) [68]. Enfin, une étude écologique sur l'exposition

environnementale aux Etats-Unis ne montrait pas d'incidence plus élevée de la MP dans les comtés urbains avec beaucoup d'émissions industrielles de Pb par rapport aux comtés avec peu d'émissions de métaux (RR=1,04 ; IC 95%=0,88-1,23) [69].

Le manganèse (Mn) : Le Mn est connu pour ses propriétés neurotoxiques ; c'est un facteur de stress oxydatif qui perturbe la fonction mitochondriale et favorise l'apoptose [70]. Le Mn favorise aussi l'agrégation de l' α -synucléine [71]. Une exposition au Mn peut induire un syndrome parkinsonien ne répondant pas au traitement dopaminergique (manganisme) mais son rôle dans la MP idiopathique est controversé [72].

Une étude cas-témoins a observé des concentrations sériques de Mn plus élevées chez les patients parkinsoniens [73], mais cela n'a pas été observé dans une autre étude [74]. Quant à l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), seule une étude montre une concentration plus élevée de Mn chez les patients parkinsoniens [75], alors que six autres études ne montrent pas d'association d'après une revue de la littérature publiée en 2017 [70].

Une méta-analyse regroupant deux études cas-témoins et une étude de cohorte portant sur l'exposition professionnelle au Mn ne trouve pas d'association avec la MP (OR=0,76 ; IC 95%=0,41-1,42) [76]. Une étude cas-témoins, non prise en compte dans la méta-analyse, montre néanmoins une association entre l'exposition professionnelle au Mn pendant plus de 20 ans et la MP (OR=10,61 ; IC 95%= 1,06-105,83) [66]. Par ailleurs, une étude écologique américaine montre que l'incidence de la MP est significativement plus élevée dans les comtés urbains avec des émissions industrielles élevées de Mn comparés aux comtés avec de faibles émissions de métaux (RR=1,78 ; IC 95%=1,54-2,07) [69].

Le fer (Fe) : La dérégulation homéostatique du Fe ou des protéines impliquées dans sa distribution (récepteur de la transferrine, ferritine, etc.) pourrait jouer un rôle dans la MP [70, 77]. Le Fe favorise l'agrégation de l' α -synucléine [71] et l'auto-oxydation de la dopamine dans les neurones de la *substantia nigra*, libérant ainsi des radicaux libres à l'origine de dommages cellulaires. Des études sur animaux ont montré que le syndrome parkinsonien induit par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) pouvait être amélioré par la chélation du Fe [78].

Des études épidémiologiques à partir de mesures biologiques ont montré des résultats contradictoires et difficiles à interpréter. Une méta-analyse de 5 études cas-témoins ne trouve pas de différence de concentration du Fe dans le LCR [79]. Une étude cas-témoins, non prise en compte dans la méta-analyse, trouve toutefois des concentrations plus faibles dans le LCR des cas [74]. Par ailleurs, une méta-analyse de 23 études cas-témoins n'observe pas de différence dans la concentration sérique de Fe ; l'hétérogénéité entre les études était toutefois élevée ($I^2=91\%$) [80]. Des études à partir de tissus cérébraux de personnes décédées ont montré un dépôt plus important de Fe dans la *substantia nigra* des personnes atteintes d'une MP [81] ainsi que dans les neurones dopaminergiques [77], sans que l'on sache pour autant si l'accumulation du Fe précède ou est une conséquence du processus neurodégénératif [82]. Par ailleurs, une étude de randomisation mendélienne montre une association inverse entre le taux sérique de Fe et la MP à partir de trois gènes impliqués dans la régulation du Fe [83].

Une méta-analyse de cinq études ne trouve pas d'association entre un apport alimentaire important en Fe, évalué par questionnaire alimentaire, et la MP (OR=1,08 ; IC 95%=0,61-1,93) [84]. Dans une étude cas-témoins évaluant l'exposition professionnelle à partir d'un questionnaire standardisé, aucune association avec le Fe n'est trouvée (OR=1,11 ; IC 95%=0,71-1,75), même pour des expositions supérieures à 20 ans (OR=1,27 ; IC 95%=0,69-2,34) [66]. Une étude cas-témoins évaluant l'exposition (professionnelle et de loisir) au Fe par questionnaire et reposant sur 767 cas de MP et 1 989 témoins de divers pays européens (Angleterre, Suède, Italie, Roumanie, Malte) ne trouve également pas d'association (exposition élevée vs. faible, OR=1,10 ; IC 95%=0,77-1,59) [85].

Le cuivre (Cu) : Le Cu favorise le stress oxydatif [60] et l'agrégation de l' α -synucléine [71]. Il pourrait également influencer l'activité de l'enzyme ferroxidase et ainsi jouer un rôle dans la concentration de Fe dans le cerveau [86]. Par ailleurs, la maladie de Wilson, qui est liée à une anomalie du métabolisme du Cu entraînant une accumulation de ce dernier dans l'organisme, peut causer un syndrome parkinsonien [87].

Une méta-analyse de cinq études cas-témoins ne trouve pas de différence de concentration du Cu dans le LCR ($p=0,306$) [79]. Elle s'est aussi intéressée au Cu sérique à partir de 9 études et ne

retrouve pas de différence statistiquement significative ($p=0,684$) [79]. Toutefois, des études d'imagerie microscopique ont montré une forte diminution du Cu intracellulaire (de l'ordre de 50%), limitée aux zones de la *substantia nigra* et le *locus coeruleus*, dans les cerveaux des patients parkinsoniens [88].

Une méta-analyse de deux études ne trouve pas d'association entre un apport alimentaire important en Cu et la MP [84]. Parmi quatre études cas-témoins étudiant l'association entre la MP et l'exposition professionnelle au Cu, trois n'observent pas d'association significative [67, 85, 89] et une étude trouve une association significative pour une exposition de plus de 20 ans (OR=2,49 ; IC 95%=1,06-5,89) [66]. Une étude écologique montre une association positive, mais non statistiquement significative, avec le fait de résider aux Etats-Unis dans un comté avec beaucoup d'émissions de Cu et la MP (RR=1,10 ; IC 95%=0,94-1,31) [69].

Le mercure (Hg) : Le Hg est un neurotoxique relativement peu présent dans l'environnement mais connu pour ces propriétés bio-accumulatrices ; l'apport alimentaire peut être important chez les consommateurs fréquents de poisson. L'exposition au Hg favorise la perte des récepteurs dopaminergiques, la dégénération des axones et le dysfonctionnement mitochondrial [90].

Dans une étude cas-témoins (14 cas, 14 témoins), le Hg sérique était détectable chez 13 patients contre seulement 2 témoins [91]. De plus, une autre étude cas-témoins (54 cas, 95 témoins) trouve une relation dose-réponse : par rapport au plus bas tertile de concentration de Hg dans le sang, le tertile le plus élevé était caractérisé par un risque significativement augmenté (OR=9,4 ; IC 95%=2,5-35,9) [92].

Dans une étude cas-témoins, les cas parkinsoniens rapportaient un nombre significativement plus important d'amalgames dentaires – à base notamment de Hg – par nombre de dents restantes par rapport aux témoins (Q1 vs. Q4, OR=1,9 ; IC 95%=1,1-3,3), mais l'étude comportait un nombre important de données manquantes pour cette variable (15% parmi les patients et 25% parmi les témoins) [93]. Une étude cas-témoins ne trouve pas d'association entre l'exposition professionnelle au Hg et la MP (OR=0,58 ; IC 95%=0,17-2,04) [66]. Concernant l'exposition aux émissions de Hg dans

l'air, une étude de cohorte montre une association positive mais non statistiquement significative (Q4 vs.Q1, IRR=1,33 ; IC 95%=0,99-1,79 ; p -tendance=0,10) [94].

Le zinc (Zn) : Des concentrations de Zn plus faibles dans le cerveau des personnes souffrant de maladies neurodégénératives (MND) par rapport à des témoins sains ont été rapportées dans certaines études [95].

Une méta-analyse de quatre études ne trouve pas d'association significative avec la concentration en Zn dans le LCR mais rapporte une concentration plutôt plus faible chez les cas parkinsoniens [96]. Une méta-analyse de 11 études rapporte une concentration en Zn dans le sang significativement plus faible chez les cas de MP que chez des témoins ($p < 0,001$) [97].

Une méta-analyse de deux études ne rapporte pas d'association statistiquement significative entre l'apport alimentaire en Zn et la MP (RR=0,69 ; IC 95%=0,39–1,23) [84]. Parmi trois études cas-témoins étudiant l'exposition professionnelle au Zn par questionnaire, deux études ne rapportent pas d'association significative [66, 93] et une étude, prenant les époux des cas comme témoins, trouve une association significative (OR=11,6 ; IC 95%=1,51-90,90) [68].

Résumé des résultats sur les métaux : Les études épidémiologiques sur l'exposition aux métaux considérés sans distinction ne sont pas en faveur d'une association avec la MP mais les effets de certains métaux spécifiques pourraient être dilués avec cette approche [34]. Bien que des études expérimentales aient proposé un certain nombre de mécanismes d'action potentiels pour quelques métaux, les conclusions des études épidémiologiques sont plutôt divergentes. Certaines études mettent toutefois en évidence des associations positives avec des dosages biologiques (sauf association inverse pour le Zn) et l'exposition professionnelle ou environnementale ; un effet synergique pour l'exposition couplée à plusieurs métaux pourrait par ailleurs exister [66]. Sur la base des études épidémiologiques à partir de dosages dans les os permettant de mesurer l'exposition long-terme au Pb, le niveau de preuve de l'implication de l'exposition aux métaux dans la MP est le plus important pour ce métal [98].

1.1.3.7. Professions et secteurs d'activité

Plusieurs études épidémiologiques ont décrit le risque de MP associé à certains métiers. D'une part, cette information est souvent plus facile à obtenir que des expositions spécifiques. D'autre part, l'approche par métier permet d'étudier l'effet potentiel de mélanges, puisqu'un travailleur peut être exposé à plusieurs nuisances lors de son activité. La majorité de ces études sont de type cas-témoins et ont utilisé une approche systématique évaluant l'association avec un grand nombre de métiers et secteurs d'activité différents. Les résultats de ces études sont néanmoins difficilement comparables du fait des différences dans les populations d'étude ainsi que dans les classifications des professions utilisées [99]. Les résultats de certaines études utilisant des regroupements larges de plusieurs secteurs d'activité ne seront pas décrits dans cette introduction. Il faut noter que les études de mortalité peuvent souffrir d'une sous-déclaration différentielle pour la MP suivant la catégorie socio-professionnelle [100] et sont donc à interpréter avec précaution. Aucune étude de cohorte ou méta-analyse n'a été identifiée, excepté certaines portant sur les agriculteurs [45, 101] et une sur les soudeurs [76]. Le Tableau 2 rapporte les résultats d'études ayant réalisé une analyse systématique de plusieurs professions ou secteurs à la fois. Les secteurs et professions retenus sont ceux étudiés dans plusieurs études et pour lesquels au moins une étude trouve une association statistiquement significative.

Activités de ménage : Sur cinq études, une étude cas-témoins (10 cas exposés) trouve une association positive significative chez les femmes ayant exercé une activité de ménage au cours de leur vie (OR=6,7 ; IC 95%=1,76-30) [102]. Une autre étude montre plutôt une sous-mortalité par MP chez les personnes travaillant dans la maintenance et le ménage des immeubles (*prevalence mortality ratio*, PMR=0,88 ; IC 95%=0,85-0,91) [103]. Trois études ne trouvent pas d'association [104-106].

Administration, management : Sur huit études, trois études rapportent une association positive significative [103-105], deux études (une à partir de cas incidents et une étude de mortalité) rapportent une association inverse significative [107, 108] et trois études ne rapportent pas d'association significative [99, 106, 109].

Agriculteurs : Une méta-analyse de 34 études trouve un risque plus élevé de MP chez les agriculteurs (OR=1,30 ; IC 95%=1,14-1,49) avec une hétérogénéité modérée ($I^2=43\%$) [45]. Une étude nationale française, identifiant les patients parkinsoniens à l'aide d'un algorithme validé utilisant les données de remboursement de médicaments antiparkinsoniens, observe une incidence plus élevée chez les exploitants agricoles par rapport à la population générale (RR=1,13 ; IC 95%=1,08-1,17) [110].

Clergé, arts : Une étude cas-témoins à partir de certificats de décès montre une association positive significative de la MP avec le travail religieux (MOR=1,70 ; IC 95%=1,27-2,21) et le clergé (MOR=1,79 ; IC 95%=1,58-2,02) [104]. Toutefois, deux études ayant porté sur le secteur plus large des arts, littérature et religions ne mettent pas en évidence d'association [107, 108].

Commerce : Sur sept études, deux trouvent une association positive significative, l'une à partir des hospitalisations chez les agents commerciaux (SIR=1,12 ; IC 95%=1,00-1,26) [105], et l'autre à partir de données de mortalité dans le secteur de la vente (PMR=1,07 ; IC 95%=1,05-1,09) [103]. Cinq études ne rapportent pas d'association significative avec le secteur du commerce ou de la vente [99, 106-109].

Construction : Sur six études, deux mettent en évidence une association inverse significative à partir de cas prévalents (OR=0,31 ; IC 95%=0,15-0,63) [108] et de décès (PMR=0,83 ; IC 95%=0,81-0,85) [103]. Quatre autres études ne rapportent pas d'association significative [67, 105, 107, 109].

Enseignement : Sur huit études, quatre rapportent une association significative positive, dont deux études cas-témoins [104, 108], une étude d'incidence à partir d'hospitalisations [105] et une étude de mortalité [103]. Une étude cas-témoins coréenne rapporte également un sur-risque mais non statistiquement significatif [109]. Trois études ne trouvent pas d'association [67, 106, 107].

Juridique, notariat, social : Parmi deux études sur le secteur juridique, une étude rapporte une surmortalité par MP (PMR=1,40 ; IC 95%=1,30-1,51) [103] et une étude cas-témoins à partir de certificats de décès ne montre pas d'association chez les avocats et juges (MOR=1,09 ; IC 95%=0,82-1,44) [104].

Sur six études sur le notariat, une montre une association positive significative (MOR=1,17 ; IC 95%=1,05-1,30) [104], une rapporte une association significative inverse (OR=0,58 ; IC 95%=0,40-0,85) [108] et quatre ne rapportent pas d'association significative [99, 105-107].

Une seule étude a été réalisée chez les travailleurs sociaux et trouve une association positive statistiquement significative à partir de certificats de décès (MOR=1,44 ; IC 95%=1,14-1,80) [104].

Deux études ont porté sur un secteur plus large regroupant sciences sociales, droit et documentation et montrent chacune une association positive statistiquement significative [107, 108].

Métallurgie, industries extractives, soudure : Parmi quatre études sur la métallurgie, une étude cas-témoins dans une région suédoise (portant sur des cas identifiés à partir des prescriptions de médicaments antiparkinsoniens et des déclarations des médecins) montre un risque significativement diminué de MP chez les travailleurs de ce secteur (OR=0,34 ; IC 95%=0,12-0,82) [102] qui n'est pas confirmé dans une autre étude au Canada avec la même méthode d'identification des cas [107]. Deux autres études – une étude d'incidence à partir d'un registre d'hospitalisations suédois [105] et une étude cas-témoins au sein d'un système d'assurance maladie dans l'état de Washington aux Etats-Unis [67] – ne trouvent également pas d'association avec les métiers ayant trait au travail et à la transformation du métal.

Sur quatre études ayant porté sur les industries extractives, une étude rapporte une sous-mortalité par MP chez les personnes dont l'activité principale au cours de la vie était dans l'industrie extractive (PMR=0,64 ; IC 95%=0,59-0,69) [103]. Une étude cas-témoins ne confirme pas ce résultat [107] et deux autres études cas-témoins montrent une absence d'association avec des sous-secteurs (exploitation minière ou de carrières) [67, 105].

Un certain nombre d'études se sont concentrées sur le métier de soudeur [111, 112] du fait de l'exposition importante aux métaux dans cette profession, notamment au Mn [113]. Toutefois, une méta-analyse de 9 études (6 cas-témoins, 2 cohortes, 1 mortalité) rapporte plutôt un risque diminué de MP (RR= 0,86 ; IC 95%=0,80-0,92) [76].

Peintres : Une étude cas-témoins à partir de certificats de décès trouve une association statistiquement significative et positive avec le métier de peintre et sculpteur (MOR=1,23 ; IC 95%=1,00-1,51) [104]. Ce résultat est aussi observé dans une étude d'incidence à partir d'un registre d'hospitalisations suédois pour les peintres et les poseurs de papier-peint (SIR=1,22 ; IC 95%=1,02-1,46) [105].

Secteur médical : Sur huit études ayant inclus le secteur médical ou des professions associées, quatre rapportent une association positive significative, dont trois études cas-témoins [104, 106, 108] et une étude de mortalité [103]. A l'inverse, une étude cas-témoins rapporte une association inverse et significative avec les activités hospitalières et de médecine de ville (OR=0,44 ; IC 95%=0,20-0,99) mais ne trouve pas d'association avec le secteur médical dans sa globalité [107]. Trois études ne rapportent pas d'association [67, 105, 109].

Concernant des professions spécifiques, une étude met en évidence une association significative positive chez les médecins [106] et, à l'inverse, une étude montre une sous-mortalité par MP pour les travailleurs de la santé hors fonction hospitalière et médecine de ville [103]. Aucune association significative avec d'autres métiers spécifiques du secteur médical (infirmier, pharmacien, diététicien, dentiste) n'est mise en évidence [104-106].

Travail du bois : Une étude d'incidence à partir d'un registre d'hospitalisations en Suède rapporte une association positive avec le travail du bois (SIR=1,23 ; IC 95%=1,10-1,38) [105]. Une étude cas-témoins montre également une association positive et significative avec les charpentiers-menuisiers (OR=3,9 ; IC 95%=1,0-15,7) [102] qui n'est pas confirmée dans une autre étude cas-témoins (OR=1,15 ; IC 95%=0,47-2,79) [107].

Résumé des résultats et interprétation des associations : Le faisceau de preuves sur le contexte professionnel et la MP le plus robuste concerne l'agriculture [25] ; l'hypothèse principale avancée est l'exposition professionnelle aux pesticides (§ 1.1.3.3) [114].

Un nombre assez important d'études s'est concentré sur les professions exposées aux métaux (métallurgie, industries extractives), avec une attention particulière portée aux soudeurs, du fait de l'exposition aux fumées métalliques et notamment au Mn (§ 1.1.3.6) [76]. Ces études ne mettent pas

en évidence d'association ou rapportent plutôt une association inverse [76]. Des associations similaires sont rapportées pour le secteur de la construction [103, 108]. Le fait que les travailleurs de ces secteurs (métallurgie, industrie, construction) fument plus que la population générale est une hypothèse avancée pour interpréter ces associations [102] compte tenu de l'association inverse entre le tabagisme et la MP (§ 1.1.3.2). L'activité physique plus importante dans ces professions et son effet protecteur vis-à-vis de la MP pourraient aussi jouer un rôle [106]. Un biais induit par l'effet du travailleur sain, consistant en un phénomène de sélection sur l'état de santé dans l'accès au marché du travail et le maintien dans l'emploi, est aussi une explication possible, d'autant plus que ces professions ont des conditions de travail difficiles [115]. Enfin, une association inverse entre l'exposition aux rayons ultraviolets et la MP est rapportée [116] et pourrait être une hypothèse supplémentaire pour le secteur de la construction.

Certaines études mettent en évidence des associations positives avec différents secteurs (éducatif, administratif, juridique, commercial, religieux ou médical) mais les résultats sont peu consistants. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer un sur-risque observé dans certaines études figurent l'exposition à des agents infectieux [117] ou à des facteurs de risque psychosociaux [118] comme les tensions avec le public ou le contact avec la détresse humaine. Toutefois, un possible biais de sélection peut aussi être à l'origine des associations observées dans certaines études ; notamment celles où les cas sont recrutés dans des centres médicaux spécialisés auxquels les patients avec un niveau socio-économique élevé ou une meilleure connaissance du système de soins en raison de leur métier auraient plus souvent accès [107]. Pour le secteur médical plus spécifiquement, des risques concurrents diminués pour d'autres causes de décès [119, 120] pourraient contribuer aux résultats des études de mortalité [104]. L'exposition aux solvants est également avancée (§ 1.1.3.5) [105].

Pour le travail du bois, l'exposition aux poussières de bois [105] ou à des produits de traitement du bois [93] et pour les peintres et activités de ménage, l'exposition à des produits chimiques, dont les solvants (§ 1.1.3.5), pourraient jouer un rôle [102, 105].

Tableau 2. Résumé des études ayant analysé l'association entre la maladie de Parkinson et plusieurs professions/secteurs d'activité^a

| Auteur, Année, Pays | Description de l'étude | Activités de ménage | Administration, management | Agriculture | Clergé, arts | Commerce | Construction | Enseignement | Juridique, notariat, social | Métallurgie, industries extractives, soudeurs | Peintres | Secteur médical | Travail du bois |
|---------------------------------------|---|---|---|---|---|---|--|---|--|---|---|---|--------------------------------|
| Tsui et al., 1999 [108] Canada | - cas-témoins - 392 K / 5 661 T - population : < 65 ans - cas prévalents recrutés en hôpital - profession : dernière exercée ou courante - ajustement : âge, sexe | | OR=0,48 (0,32-0,72) (Management, administration) | OR=0,68 (0,32-1,41) (Agriculture, horticulture) | OR=1,00 (0,48-2,11) (Art, Littérature et Religion) | OR=1,08 (0,77-1,51) (Act. commerciales) | OR=0,31 (0,15-0,63) | OR=2,50 (1,67-3,74) | OR=2,49 (1,27-4,88) (Sci. sociales, Droit, Documentation) OR=0,58 (0,40-0,85) (Notaires) | | | OR=2,07 (1,34-3,20) (Médecine et santé) | |
| Park et al., 2005 [104] Etats-Unis | - cas-témoins - 33 678 K / 2 614 346 T - cas décédés - population : décès 1992-1998, 22 états américains - profession à partir du certificat de décès - ajustement : âge, sexe, ethnicité, région, catégorie sociale | MOR=0,87 (0,63-1,17) (Nettoyage) | MOR=1,16 (1,08-1,26) (Support administratif) MOR=1,35 (1,22-1,49) (Secrétaire) | MOR=1,14 (1,08-1,19) (Agriculture) | MOR=1,70 (1,27-2,21) (Travailleur religieux) MOR=1,79 (1,58-2,02) (Clergé) | | | MOR=1,30 (1,18-1,43) (Primaire /secondaire) MOR=1,61 (1,39-1,85) (Post-secondaire) | MOR=1,09 (0,82-1,44) (Avocats/Juges) MOR=1,17 (1,05-1,30) (Notariat) MOR=1,44 (1,14-1,80) (Travailleur social) | | MOR=1,23 (1,00-1,51) (Peintres et sculpteurs) | MOR=2,04 (1,37-2,92) (Sci. médicales et biologie) MOR=1,12 (0,77-1,59) (Dentistes) MOR=1,08 (0,79-1,46) (Médecins) MOR=0,57 (0,26-1,07) (Autres praticiens) | |
| Li et al., 2009 [105] Suède | - étude d'incidence - cas hospitalisés - ~12 000 hospitalisations pour MP - population : hommes suivis 1987-2004 - profession : recensement (1960 et 1970 si identiques) - ajustement : âge, sexe, région | SIR=1,28 (0,92-1,73) (Ménage immeubles) | SIR=1,25 (1,10-1,43) (Administrateurs et managers) | MOR=1,17 (1,09-1,26) (Agriculteurs) | | SIR=1,12 (1,00-1,26) (Vendeurs) | SIR=0,93 (0,66-1,27) (Maçons) SIR=1,05 (0,86-1,27) (Autres travailleurs construction) | SIR=1,24 (1,08-1,42) | SIR=1,10 (0,94-1,28) (Notariat) | SIR=1,20 (0,95-1,50) (Fondeurs) SIR=1,02 (0,63-1,56) (Mineurs) SIR= 0,92 (0,66-1,25) (Soudeurs) | SIR=1,22 (1,02-1,46) (Peintres et poseurs de papier-peint) | SIR=1,10 (0,80-1,48) (Médecins) SIR=1,15 (0,74-1,70) (Dentistes) | SIR=1,23 (1,10-1,38) |

| Auteur, Année, Pays | Description de l'étude | Activités de ménage | Administration, management | Agriculture | Clergé, arts | Commerce | Construction | Enseignement | Juridique, notariat, social | Métallurgie, industries extractives, soudeurs | Peintres | Secteur médical | Travail du bois | |
|---|---|---|---|--|---|---|------------------------|---|--|---|----------|--|--|--|
| Frigerio et al., 2005 [106] Etats-Unis | - cas-témoins - 196 K / 196 T - cas incidents 1976-1995, bases médicales (hôpital et soins de ville) - population : comté d'Olmsted - profession : ceux exercés pendant plus de 1 an au cours de la vie (à partir des dossiers médicaux) - appariement : âge, sexe | OR=0,9 (0,3-2,4) (Manutention, ménage) | OR=0,8 (0,4-1,4) (Management et administration) | OR=1,1 (0,6-1,9) (Agriculture, sylviculture, pêche) | | OR=1,3 (0,8-2,2) (Marketing et vente) | | OR=1,1 (0,6-2,2) (Enseignants, libraires) | OR=1,0 (0,5-1,7) (Notariat) | | | | OR=3,7 (1,0-13,1) (Praticiens diagnostic et soins) OR=0,7 (0,2-2,3) (Infirmières, Pharmaciens, Diététiciens, etc.) | |
| Firestone et al., 2010 [67] Etats-Unis | - cas-témoins - 252 K / 326 T - cas incidents (hospitalisés) - population : hommes hospitalisés - professions : exercé pendant plus de 6 mois au cours de la vie (entretien) - ajustement : âge, ethnicité, tabagisme | | | OR=1,2 (0,71-2,00) (Cultures et élevage) | | OR=0,8 (0,5-1,2) | | OR=1,3 (0,8-2,1) | | OR=0,70 (0,46-1,49) (Travail du métal) OR=1,00 (0,55-1,81) (Minage et raffinage) | | OR=2,2 (0,7-6,6) (Act. hospitalières, médecine) | | |
| Teschke et al., 2014 [107] Canada | - cas-témoins - 403 K / 405 T - cas prévalents identifiés dans base médicale - population : personnes 40-69 ans résidant en Colombie Britannique - profession : exercées au moins 10 ans avant le diagnostic (entretien) - ajustement : âge, sexe, tabagisme | | OR=0,70 (0,49-0,99) (Management et Administration) | OR=2,03 (1,10-3,74) (Agriculture, horticulture) | OR=1,56 (0,87-2,78) (Littérature, Arts, Religion) | OR=1,26 (0,91-1,75) | OR=0,87 (0,54-1,38) | OR=0,90 (0,60-1,44) | OR=0,92 (0,65-1,30) (Notariat) OR=1,82 (1,01-3,29) (Sci. sociales, Droit, Documentation) | OR=0,71 (0,29-1,70) (Travail du métal) OR=1,35 (0,53-3,41) (Minage) | | OR=0,44 (0,20-0,99) (Act. hospitalières, médecine) OR=0,90 (0,58-1,39) (Secteur médical) | OR=1,15 (0,47-2,79) (Charpentier-menuisier) | |
| Fall et al., 1999 [102] Suède | - cas-témoins - 113 K / 263 T - cas prévalents identifiés dans base médicale - population : comté de Ostergotland de 1989 - professions : tout métier exercé au cours de la vie (questionnaire) - ajustement : âge, sexe | OR=6,7 (1,8-30,0) (Femmes de ménage) | | OR=1,4 (0,7-2,9) (Agriculture) | | | | | | | | | OR=3,9 (1,0-15,7) (Charpentier-menuisier) | |

| Auteur, Année, Pays | Description de l'étude | Activités de ménage | Administration, management | Agriculture | Clergé, arts | Commerce | Construction | Enseignement | Juridique, notariat, social | Métallurgie, industries extractives, soudeurs | Peintres | Secteur médical | Travail du bois |
|---|--|---|---|--|--------------|---|--|--|---|--|----------|---|-----------------|
| Beard et al., 2017 [103] Etats-Unis | - étude de mortalité - ~100 000 décès par MP (sur 12 millions) - population : 30 états américains, décès sur différentes périodes entre 1985 et 2011 - profession : à partir du certificat de décès - ajustement : âge, sexe, ethnicité, période | PMR= 0,88 (0,85-0,91) (Manutention, ménage) | PMR= 1,16 (1,13-1,19) (Management) PMR= 1,10 (1,08-1,13) (Support administratif) | PMR= 0,96 (0,94-0,99) (Agriculture, sylviculture, pêche) | | PMR= 1,07 (1,05-1,09) (Vente) | PMR= 0,83 (0,81-0,85) | PMR= 1,46 (1,43-1,50) | PMR= 1,40 (1,30-1,51) (Secteur juridique) | PMR= 0,64 (0,59-0,69) (Industries extractives) | | PMR= 1,20 (1,16-1,24) (Act. hospitalières, médecine) PMR= 0,91 (0,88-0,96) (Autres act. pour la santé humaine) | |
| Tanaka et al., 2011 [99] Japon | - cas-témoins - 249 K / 369 T - cas diagnostiqués depuis moins de 6 ans (hôpitaux) - témoins tirés au sort dans d'autres hôpitaux - professions : exercés au cours de la vie (questionnaire) - ajustement : âge, sexe, région, éducation, tabagisme | | OR=1,20 (0,69-2,06) (Managers) | | | OR=0,80 (0,47-1,56) (Vente) | | | OR=1,36 (0,91-2,04) (Notariat) | | | | |
| Park et al., 2005 [109] Corée du Sud | - cas-témoins - 367 K / 309 T - cas prévalents (hôpitaux) - population : <70 ans - professions : exercés plus de 6 mois au cours de la vie (questionnaire) - ajustement : âge, sexe, éducation, tabagisme | | OR=1,71 (0,66-4,43) (Administration publique) | OR= 1,88 (1,12-3,15) (Agriculture, chasse, sylviculture) | | OR=0,77 (0,47-1,29) (Vente) | OR=1,29 (0,71-2,37) | OR=2,25 (0,99-5,08) | | | | OR=0,90 (0,15-5,51) (Santé et bien-être) | |

K : Cas ; T : Témoins ; Act. : Activités ; Sci. : Sciences

^a Seuls sont présentés les secteurs d'activités et les professions étudiés dans plusieurs études et pour lesquels au moins une étude observait une association statistiquement significative.

1.2. La sclérose latérale amyotrophique et la maladie du motoneurone

1.2.1. Caractéristiques cliniques et mécanismes physiopathologiques

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) a été décrite pour la première fois par le neurologue français Jean-Martin Charcot (1825-1893) en 1874 dans ses *Douzième et treizième leçons* [121].

La SLA est une maladie neurodégénérative rare se traduisant par une paralysie et une atrophie progressive des muscles squelettiques et respiratoires ; le décès survient ainsi généralement par détresse respiratoire [122]. Les fonctions intellectuelles et sensorielles ne sont généralement pas affectées, bien que des troubles cognitifs ou une forme de démence puissent apparaître dans certains cas [123]. Différentes présentations cliniques de la maladie sont décrites suivant les premiers muscles atteints, l'agressivité et la progression de la maladie, la présence d'un déclin cognitif ou non et l'âge à l'incidence. D'après certains auteurs, la SLA correspondrait plutôt à un syndrome regroupant un ensemble de pathologies potentiellement distinctes [124].

Les maladies du motoneurone (MMN) regroupent un ensemble de MND dont la SLA est de loin la plus fréquente, représentant environ 90% des cas de MMN [124]. Parmi les autres MMN figurent notamment la maladie de Kennedy ou encore la sclérose latérale primitive [125]. Le diagnostic différentiel des MMN est parfois difficile à établir [124] et repose sur l'évaluation de l'atteinte neuronale par électroneuromyographie couplée à un ensemble de caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de la maladie [126]. Si aux Etats-Unis le terme SLA est plus fréquemment utilisé et peut inclure d'autres MMN, au Royaume-Uni on se réfère généralement à la SLA sous l'appellation indifférenciée de MMN [124]. Par conséquent, dans la suite du texte, nous utiliserons exclusivement le terme MMN.

Le délai médian de diagnostic est d'environ 11 mois après l'apparition des premiers symptômes et il est d'autant plus court que la maladie est agressive [127]. Le décès survient généralement rapidement ; la durée de survie des patients est en médiane de 30 mois après l'apparition des premiers symptômes et de 19 mois après le diagnostic [128]. Seuls 20% des patients survivent au-delà de 5 ans après l'apparition des symptômes [129].

La MMN est due à une perte progressive des neurones moteurs supérieurs et inférieurs dans le cerveau, le tronc cérébral et la moelle épinière [130]. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont encore peu compris et reposeraient sur des voies moléculaires et génétiques complexes [131]. En effet, la dégénérescence des neurones dans la MMN pourrait résulter d'une interaction complexe entre hyper-activation du glutamate, stress oxydatif, agrégation de protéines cytoplasmiques, surexpression d'enzymes comme la *SOD1* (superoxyde dismutase Cu-Zn), dysfonctionnement mitochondrial et perturbation des processus de transport axonal [130].

1.2.2. Epidémiologie descriptive

D'après une revue systématique de 25 études, l'incidence standardisée sur l'âge et le sexe de la MMN en Europe est de 2,08 pour 100 000 personnes-années (standardisation, population européenne 2010) [132]. L'incidence standardisée de la MMN (2012-2014) en France a été estimée à 2,72 pour 100 000 personnes-années (standardisation, population des Etats-Unis 2010) à partir des bases médico-administratives [133]. Le seul registre de MMN en France, se trouvant dans l'ancienne région du Limousin, estime quant à lui une incidence standardisée (2000-2011) de 2,58 pour 100 000 personnes-années (standardisation, population européenne 2010) dans sa région [134]. A une échelle planétaire, il semblerait que les populations asiatiques soient moins à risque que celles des pays occidentaux [135].

Une augmentation de l'incidence au cours du temps est rapportée dans certains pays [136, 137] mais n'est pas confirmée dans d'autres [138]. La faible durée de survie associée à la maladie et sa gravité font que l'incidence peut être approchée de manière assez fiable par le taux de mortalité [139]. Une étude française rapporte une augmentation du taux de mortalité au cours du temps (1968-2007) avec un possible effet cohorte de naissance, le risque de décès par MMN étant moins important pour les personnes nées avant 1920 qu'après [140]. Cette augmentation de l'incidence et l'effet cohorte sont également rapportés dans une étude d'incidence danoise [137] et une étude de mortalité norvégienne [141].

L'incidence de la MMN augmente à partir de 40 ans pour atteindre un pic autour de 70-75 ans puis décroît ensuite [142]. Ce déclin après 75 ans peut être dû à un sous-diagnostic lié à des comorbidités, un accès aux soins spécialisés plus difficile ou une progression plus rapide et agressive

de la maladie chez les personnes âgées causant le décès avant le diagnostic [143]. Une autre hypothèse est que les personnes qui survivent au-delà de 80 ans seraient protégées contre la maladie, soit parce qu'elles ont un patrimoine génétique spécifique soit parce que l'exposition délétère surviendrait après un âge critique où elle ne représenterait plus un facteur de risque pour la maladie [128].

La MMN est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et des études européennes rapportent généralement un sex-ratio autour de 1,3 [144]. Des différences dans l'exposition environnementale à des produits toxiques, des réponses biologiques différentes vis-à-vis de certaines expositions, ou encore des différences physiologiques du système nerveux entre les femmes et les hommes avec des capacités différentes à faire face et à réparer les dommages cellulaires sont des hypothèses avancées [144]. Le sex-ratio pourrait par ailleurs varier en fonction de l'âge à l'incidence, avec une différence plus faible après la ménopause qui pourrait être expliquée par une baisse des facteurs hormonaux protecteurs chez les femmes [145]. De plus, une diminution du sex-ratio est observée au cours du temps dans plusieurs études dont une étude de mortalité française [140], le taux de mortalité augmentant plus rapidement chez les femmes que chez les hommes. Des changements dans les expositions environnementales chez les femmes ou l'amélioration de l'identification des femmes malades sont avancés comme hypothèses.

1.2.3. Facteurs étiologiques suspectés

1.2.3.1. Facteurs génétiques

La prédisposition génétique jouerait un rôle important dans la MMN [146]. On estime qu'environ 10% des cas de MMN sont familiaux [147]. L'héritabilité de la MMN, estimée à partir d'études sur jumeaux, serait d'environ 60% [148]. Des mutations génétiques ont été identifiées dans les formes familiales de MMN [147] ; 40-50% seraient dues à une mutation du gène *C9orf72* (répétitions nombreuses de l'hexanucléotide GGGGCC) [149], 20% à une mutation du gène *SOD1*, 5-10% à une mutation du gène *TARDBP* (codant une protéine de liaison à l'ADN, TDP-43) et 5% à une mutation du gène *FUS* (codant une protéine de régulation des fonctions de l'ARN, TLS) [130].

Ces mutations sont également rapportées dans des cas sporadiques mais dans une moindre mesure [150]. Les mutations du gène *C9orf72* sont observées dans environ 20% des cas sporadiques

[149] alors que les autres mutations sont plus rares (présentes dans moins de 1% des cas) [150]. Des études portant sur des cas sporadiques de MMN ont par ailleurs noté des antécédents familiaux d'autres MND (démences et MP), laissant supposer l'existence de gènes de susceptibilité globalement impliqués dans les phénomènes neurodégénératifs [151]. Quelques polymorphismes génétiques ont été retrouvés faiblement associés à la MMN [152].

L'étiologie de la maladie reste toutefois peu comprise et reposerait sur des interactions complexes entre gènes et facteurs environnementaux [153].

1.2.3.2. Facteurs étiologiques environnementaux

Le Tableau 3 récapitule les résultats des méta-analyses sur des expositions environnementales et la MMN. Pour chaque exposition, la méta-analyse reposant sur le plus grand nombre d'études a été retenue et les expositions non suspectées, c'est-à-dire celles où aucune association significative n'est mise en évidence, n'ont pas été rapportées. Pour le tabagisme, nous avons retenu le résultat d'une méta-analyse de cinq études de cohorte à partir de cas incidents et décédés [154] (et non celle comportant le plus d'études [155]) car le tabagisme est associé à la survie après le début de la maladie [156] et les résultats des méta-analyses comportant des études cas-témoins à partir de cas prévalents sont potentiellement biaisés vers l'absence d'effet [157]. Certains facteurs de risque d'intérêt pour la compréhension des travaux présentés dans la thèse sont détaillés dans les paragraphes suivants.

Tableau 3. Expositions environnementales pour lesquelles une association significative avec la maladie du motoneurone est rapportée dans une méta-analyse^a

| Exposition | Premier auteur | Année de publication | N études | OR (IC 95%) |
|---|------------------|----------------------|----------|-----------------------------|
| <u>Expositions à des agents environnementaux</u> | | | | |
| Champs électromagnétiques très basse fréquence | Huss [158] | 2018 | 20 | 1,14 (1,00-1,30) |
| Pesticides | Kang [159] | 2014 | 15 | 1,44 (1,22-1,70) |
| Militaire | Tai [160] | 2017 | 11 | 1,29 (1,08-1,54) |
| Agriculture | Kang [159] | 2014 | 10 | 1,42 (1,17-1,73) |
| Plomb | Wang [161] | 2014 | 9 | 1,89 (1,39-2,35) |
| Activité physique intense | Gunnarsson [162] | 2018 | 9 | 1,89 (1,27-2,82) |
| Solvants | Wang [163] | 2017 | 7 | 1,43 (1,10-1,86) |
| Electrocution | Wang [163] | 2017 | 6 | 3,27 (1,87-5,73) |
| Tabagisme | Wang [154] | 2011 | 5 | 1,44 (1,23-1,68) |
| Autres métaux lourds | Wang [161] | 2014 | 4 | 2,13 (1,33-3,42) |
| <u>Facteurs alimentaires</u> | | | | |
| β-carotène | Fitzgerald [164] | 2013 | 9 | 0,92 (0,87-0,97) |
| Acides gras insaturés | Fitzgerald [165] | 2014 | 8 | 0,71 (0,59-0,85) |
| <u>Antécédents médicaux et comorbidités</u> | | | | |
| Traumatismes crâniens | Watanabe [166] | 2017 | 16 | 1,45 (1,21-1,74) |
| <u>Biomarqueurs</u> | | | | |
| Taux sérique d'acide urique | Zhang [167] | 2018 | 11 | 0,70 (0,57-0,87) |
| Taux sérique de ferritine | Hu [168] | 2016 | 6 | DM : 69,05 (52,56-85,54) |

DM : Différence des moyennes (µg/L)

^a Méta-analyses comportant le plus d'études, excepté pour le tabagisme

1.2.3.2.1. Exposition au plomb et autres métaux lourds

Une méta-analyse de neuf études cas-témoins (1 128 cas, 1 544 témoins) rapporte un risque augmenté de MMN chez les personnes ayant été exposées professionnellement au Pb (OR=1,89 ; IC 95%=1,39-2,36) avec une hétérogénéité élevée ($I^2=70\%$) [161]. Une étude cas-témoins, non prise en compte dans la méta-analyse, et reposant sur 109 cas et 256 témoins, en majorité diagnostiqués moins d'un an avant le début de l'étude, a évalué l'exposition au Pb à la fois par questionnaire et dosage sanguin et dans les os. Une association avec la MMN est rapportée à la fois pour l'exposition professionnelle au Pb en nombre de jours auto-rapportés (≥ 2000 vs. 0 jours ; OR=2,3 ; IC 95%=1,1-4,9 ; p -tendance=0,02) et pour le dosage du Pb dans le sang (par µg/dL, OR=1,9 ; IC 95%=1,4-2,6). L'étude montre également une association positive avec la concentration de Pb dans les os, mesurée par rayons X, qui n'était toutefois pas statistiquement significative (par µg/g, rotule : OR=3,6 ; IC 95%=0,6-20,6, tibia :

OR=2,3 ; IC 95%=0,4-14,5) ; à noter que peu de témoins avaient participé aux dosages biologiques dans l'étude (40%) [169]. Une autre étude cas-témoins, à partir d'un registre national suédois (5 020 cas, 25 100 témoins) et non prise en compte dans la méta-analyse, ne rapporte pas d'association avec l'exposition au Pb évaluée par une matrice emploi-exposition couplée à l'historique professionnel (OR=1,07 ; IC 95%=0,91-1,26) [170].

La même méta-analyse, à partir de quatre autres études cas-témoins (457 cas, 558 témoins), montre une association entre la MMN et l'exposition professionnelle aux métaux lourds étudiés dans leur ensemble (OR=2,13 ; IC 95%=1,33-3,42) [161]. Par ailleurs, d'après des études *in vitro* et de cas isolés, le Hg pourrait également être impliqué dans l'étiologie de la maladie ; toutefois, aucune étude épidémiologique n'a porté spécifiquement sur le Hg [163].

Le rôle de l'exposition au Pb dans l'étiologie de la MMN est jugé convaincant d'après une *umbrella review* de 2016 [171]. Toutefois, les mécanismes biologiques sont encore mal compris. Le Pb pourrait induire un stress oxydatif, l'excitotoxicité (neurotoxicité par hyper-activation du glutamate) et le dysfonctionnement mitochondrial [70].

1.2.3.2.2. Tabagisme

Plusieurs études sont en faveur d'une association entre le tabagisme et la MMN [172, 173]. Une méta-analyse de cinq études de cohorte (832 cas) montre une incidence plus élevée chez les fumeurs anciens ou actuels (RR=1,42 ; IC 95%=1,22-1,66) par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, avec une relation dose-réponse en fonction du nombre de paquets-années (p -tendance=0,001) qui disparaît lorsque les personnes n'ayant jamais fumé sont exclues [154]. Une étude cas-témoins non incluse à partir de cas incidents (161 cas, 321 témoins) met également en évidence une association avec le fait d'avoir fumé au cours de la vie (OR=2,0 ; IC 95%=1,3-3,2) [174].

Toutefois, une méta-analyse de 18 études publiée en 2010 trouve une augmentation du risque plus faible et non significative (OR=1,12 ; IC 95%=0,98-1,27) [155]. Cette méta-analyse a inclus une majorité d'études à partir de cas prévalents ou décédés (11 études) ; comme le tabagisme est associé à une plus rapide progression de la maladie [156], l'association est possiblement sous-estimée [157].

Plus récemment, des études ayant utilisé la randomisation mendélienne [175] et le *linkage disequilibrium score regression* [176] ont montré une association entre les traits génétiques liés au tabagisme et la MMN, et sont en faveur du caractère causal de l'association [172].

Un des mécanismes évoqués pour expliquer cette association est une réaction en chaîne de destruction de l'ADN suite à une mutation causée par le tabac [172, 177].

1.2.3.2.3. Exposition aux pesticides

Une association positive avec l'exposition aux pesticides est rapportée dans une méta-analyse de 15 études (12 cas-témoins, 3 cohortes ; OR=1,44 ; IC 95%=1,22-1,70) avec une hétérogénéité modérée ($I^2=41\%$) [159]. Des résultats similaires sont rapportés dans des analyses stratifiées par type d'étude (cas-témoins : OR=1,49 ; IC 95%=1,24-1,78 ; cohortes : OR=1,35 ; IC 95%=0,74-2,47). L'effet était plus fort lorsque l'exposition était évaluée par un expert (OR=2,04 ; IC 95%=1,12-3,70 ; 4 études) qu'auto-rapportée (OR=1,40 ; IC 95%=1,19-1,66 ; 11 études). Cette même méta-analyse ne montre pas d'association avec le fait de résider en milieu rural à partir de 5 études cas-témoins (OR=1,25 ; IC 95%=0,84-1,88 ; $I^2=60\%$) [159].

1.2.3.2.4. Traumatismes crâniens et physiques

Une méta-analyse de 16 études cas-témoins rapporte un risque plus élevé de MMN chez les personnes ayant des antécédents de traumatisme crânien (OR=1,45 ; IC 95%=1,21-1,74) avec une hétérogénéité assez faible ($I^2=38\%$), mais n'observe pas d'association avec les traumatismes crâniens survenus plus de 5 ans avant le diagnostic (OR=1,18 ; IC 95%=0,85-1,64 ; 4 études) ce qui pourrait faire évoquer un biais de causalité inverse [166].

Plus globalement, les traumatismes physiques pourraient être impliqués. Une étude cas-témoins a montré une association avec des traumatismes physiques autres que crâniens (OR=1,42 ; IC 95%=1,31-1,53). Cette association ne persiste pas lorsque l'analyse est restreinte aux traumatismes intervenus plus de 5 ans avant le diagnostic (OR=1,07 ; IC 95%=0,97-1,18) [178]. Dans une étude cas-témoins italienne, la MMN est associée avec les traumatismes physiques (importance relative des traumatismes chez les témoins, jambes : 38%, bras : 28%, tête : 16%, thorax : 7%, etc.) dans leur ensemble (OR=1,63 ; IC 95%=1,25-2,14) et pour les traumatismes rapportées au moins 5 ans avant le

diagnostic (OR=1,33 ; IC 95%=1,02-1,74) ; l'effet augmentait par ailleurs avec le nombre de traumatismes rapportés [179].

1.2.3.2.5. Métier de militaire

Une incidence plus élevée de la MMN a été rapportée dans un premier temps chez les vétérans ayant participé à la Guerre du Golfe (1990-1991). Sur six études de cohorte chez les militaires déployés dans le Golfe pendant la guerre, trois rapportent une augmentation significative de l'incidence par rapport à des militaires non déployés [180, 181] et à la population générale [182]. Une étude rapporte une association positive non significative à partir de données d'hospitalisation [183] et deux études ne trouvent pas d'association à partir de données de mortalité [184, 185]. Des études plus récentes suggèrent que l'excès de risque chez les vétérans de la Guerre du Golfe serait plus important dans la décennie suivant le déploiement [186] et dépendrait de la localisation du déploiement dans le Golfe Persique [187]. Toutefois, les résultats de ces études restent controversés car reposant sur un faible nombre de cas et souffrant de limites (sous-diagnostic différentiel suivant le déploiement [180], utilisation de taux de mortalité au lieu de taux d'incidence pour la comparaison avec la population générale [182], etc.) [188].

Ces résultats ont conduit à étudier l'association entre le métier de militaire et la MMN de façon plus générale ; la première étude à mettre en évidence un excès de risque chez le personnel militaire indépendamment des branches de l'armée et de la période de service date de 2005 [189]. Une méta-analyse publiée en 2017 incluant 11 études (8 cas-témoins, 3 cohortes) qui ne portaient pas exclusivement sur la Guerre du Golfe rapporte une association statistiquement significative (OR=1,29 ; IC 95%=1,08-1,54) avec une hétérogénéité de $I^2=55\%$ [160]. Cette association est présente chez les hommes (OR=1,33 ; IC 95%=1,15-1,54 ; 7 études) mais pas chez les femmes (OR=1,12 ; IC 95%=0,80-1,58 ; 5 études). La plupart des études étaient américaines à l'exception de deux études européennes (Danemark et Ecosse) et deux études japonaises [160]. Une étude incluse dans la méta-analyse qui ne montrait pas de surmortalité [190] a été actualisée et montre, avec une durée de suivi plus longue, une surmortalité par MMN chez les vétérans par rapport aux non-vétérans [191]. Une étude française n'a pas été incluse dans la méta-analyse car elle n'avait pas de groupe de comparaison clairement défini [192]. Dans cette étude réalisée à partir de bases de données médico-administratives

(1991-2007), l'incidence chez les militaires de moins de 60 ans (1,47 pour 100 000 personnes-années) était dans l'ensemble plus faible que l'incidence en population générale rapportée par d'autres études ; l'incidence semblait toutefois plus élevée parmi les personnes âgées de 40-44 ans et 50-54 ans [192]. Une des limites de cette étude est qu'elle repose sur une population cible incomplète, les militaires ayant quitté le régime militaire étant perdus de vue. Deux études publiées après la méta-analyse, et ne portant pas exclusivement sur les militaires, ne mettent pas en évidence d'association significative entre la MMN et le fait d'avoir exercé un métier de militaire ou avoir été militaire déployé [103, 193]. Une revue de la littérature publiée en 2015 conclut qu'il existe des arguments en faveur d'un risque augmenté de MMN chez les militaires, mais que les données sont pour l'instant trop limitées pour conclure de manière définitive [194].

Certains facteurs de risque de MMN pourraient expliquer la fréquence plus élevée de la maladie chez les militaires [194]. Premièrement, le tabagisme joue un rôle dans l'étiologie de la MMN (§ 1.2.3.2.2). Tandis que, les militaires américains fument plus souvent que la population générale [195, 196], au Danemark et en Angleterre, les proportions de fumeurs parmi le personnel militaire et dans la population générale sont similaires [197]. En France, une méta-analyse de quatre enquêtes réalisées entre 2005 et 2009 sur les conduites addictives dans l'armée rapporte une proportion de fumeurs actuels de 48% qui serait, d'après les auteurs, légèrement supérieure à celle observée en population générale [198]. Parmi les cinq études sur l'association entre le métier de militaire et la MMN ayant ajusté sur le tabagisme, trois études rapportent une association significative après ajustement [189, 190, 197] et deux études ne rapportent pas d'association [199, 200]. Deuxièmement, l'association entre le métier de militaire et la MMN pourrait être expliquée par l'exposition au Pb (§ 1.2.3.2.1) [171, 194]. La plupart des munitions contiennent en effet du Pb, pouvant se trouver dans l'explosif primaire ou dans la balle elle-même, et des fumées plombifères sont émises lors des tirs. En France, des mesures préventives existent dans les centres de tir (ventilation et arrosage régulier pour limiter les particules en suspension) mais des plombémies supérieures à la valeur limite biologique (400 µg/L) sont rapportées parmi le personnel des stands de tir ainsi que chez les militaires [201]. Une revue de la littérature sur l'exposition au Pb dans les stands de tir conclut que cette activité est une source d'exposition au Pb et qu'elle est associée à une augmentation de la plombémie [202].

Troisièmement, des substances utilisées lors d'opérations de guerre comme les pesticides (§ 1.2.3.2.3) sont également évoquées [159, 194]. Quatrièmement, les blessures sont courantes chez les militaires déployés en zone de guerre et des traumatismes crâniens (§ 1.2.3.2.4) sont fréquemment rapportés chez les soldats [166, 203, 204]. Cinquièmement, le rôle de l'exposition à la β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA), une neurotoxine présente dans les poussières désertiques et produite par des cyanobactéries après les pluies printanières, a été évoqué chez les militaires ayant servi pendant la Guerre du Golfe. Le trafic routier et les activités militaires faciliteraient sa dispersion dans l'air ambiant et l'exposition des soldats [205].

1.3. Sources d'exposition professionnelle aux métaux et évaluation des expositions à partir de l'historique professionnel

1.3.1. Sources d'expositions professionnelles au Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, et Zn

Dans cette partie, seules les informations relatives aux métaux étudiés dans la thèse (Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn) seront abordées.

Le Tableau 4 décrit les principaux usages industriels des métaux étudiés [206-210]. Leur utilisation concerne de nombreuses activités industrielles, qui sont différentes suivant le métal. Le Tableau 5 fournit des données sur l'exposition professionnelle aux métaux des salariés français en 2010 [211]. Des données spécifiques pour le Cu, le Hg, le Mn et le Zn n'étaient pas disponibles ; ces métaux sont inclus dans la catégorie « autres métaux ». Parmi les expositions considérées, les fumées de soudage d'éléments métalliques (quels que soient les métaux et les procédés considérés) sont les plus fréquemment rapportées, avec 2,8% de l'ensemble des salariés et 4,9% des salariés hommes exposés professionnellement. On peut également noter que plus de 100 000 salariés hommes sont exposés aux oxydes de Fe (190 100 salariés) et au Pb (101 800 salariés) en France dans le cadre de leur activité [212].

Tableau 4. Usages industriels du Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, et Zn

| Métal | Principaux usages industriels^a |
|-----------------------|---|
| Cuivre et composés | Fabrication d'alliages ; Fabrication de matériel (électrique, électronique, plomberie, automobile, bâtiment, équipements industriels, pièces de monnaie) ; Fabrication de catalyseurs ; Fabrication de colorants, pigments, peinture, vernis, encres ; Industrie pétrolière (agents désodorisants, désulfurants, de flottaison) ; Industrie textile (teinture, tannage) ; Hydrométallurgie (raffinage) ; Galvanisation et soudage ; Agents de polissage pour verres optiques ; Fabrication de produits phytopharmaceutiques et biocides ; Photographie (fixateur) ; Pyrotechnie (colorations) ; etc. |
| Fer et composés | Floculant pour le traitement des eaux ; Gravure de circuits imprimés ; Oxydant dans l'industrie des colorants ; Décolorant des huiles végétales ; Décapage cupro-nickel ; Mordant pour peinture et impressions textiles ; Catalyseurs de synthèse organique ; Galvanisation ; Lithographie, Photographie ; etc. |
| Mercure et composés | Production de chlore et de soude (cathode liquide des cellules d'électrolyse) ; Industrie électrique (piles, lampes, tubes fluorescents) ; Amalgames dentaires ; Extraction de métaux précieux (or et argent) ; Composants de pilés sèches et électrolytes ; Catalyseurs de synthèse organique ; Réactifs de laboratoire ; Pigments ; etc. |
| Manganèse et composés | Fabrication de Mn métal et d'alliages ; Piles sèches ; Catalyseur d'oxydation ; Agent de coloration ; Electrodes de soudage ; Siccatif pour peintures et vernis ; Engrais et fongicides ; etc. |
| Plomb et composés | Fabrication d'accumulateurs au plomb ; Récupération de batteries et vieux métaux ; Fonderie et fabrication d'alliages ; Découpage d'éléments aciers recouverts de peintures au plomb (tôles, charpentes, etc.) ; Intervention sur peintures au plomb ; Fabrication des émaux et frites au plomb (poterie, faïencerie) ; Fabrication et restauration de vitraux et verres au plomb ; Fabrication et utilisation de pigments au plomb ; Traitements de surface ; Fabrication de munitions et matériaux de blindage ; Gainage de câbles électriques ; Protections contre les rayonnements ionisants ; etc. |
| Zinc et composés | Revêtements protecteurs (anticorrosion) ; Préparation d'alliages ; Piles électriques ; Pigments ; Industrie textile et papèterie ; Flux de soudage, électrolyte pour batteries ; Conservation du bois ; Produits phytopharmaceutiques et vétérinaires ; Curage du caoutchouc (activateur) ; Ampoules électriques et tubes cathodiques ; etc. |

^a Liste non exhaustive, hors activités extractives [206-210].

Tableau 5. Expositions aux métaux des salariés en 2010 en France d'après l'enquête Sumer

| Exposition | Nombre de salariés exposés (%) ^a | | | Secteurs d'activité les plus exposés (% de salariés exposés) | Familles professionnelles les plus exposées (% de salariés exposés) |
|---|---|-----------------|----------------|---|--|
| | Ensemble | Hommes | Femmes | | |
| Fumées de soudage d'éléments métalliques | 597 600 2,8% | 573 900 4,9% | 23 700 0,2% | - Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements (22%) - Métallurgie et fabrication de produits métalliques (17%) - Fabrication de machines et équipements n.c.a (14%) - Fabrication de matériels de transport (10%) | - Ouvriers qualifiés travaillant par formage de métal (72%) - Ouvriers qualifiés de la réparation automobile (26%) - Ouvriers non qualifiés travaillant par enlèvement ou formage de métal (23%) - Ouvriers qualifiés de la maintenance (21%) |
| Fumées dégagées dans la métallurgie | 72 100 0,3% | 69 800 0,6% | 2 300 0,0% | - Métallurgie et fabrication de produits métalliques (11%) - Fabrication de matériels de transport (2%) | - Ouvriers non qualifiés travaillant par enlèvement ou formage de métal (6%) - Ouvriers qualifiés travaillant par enlèvement de métal (5%) - Ouvriers qualifiés des industries de process (4%) - Ouvriers non qualifiés de la mécanique (2%) |
| Oxydes de Fer | 195 600 0,9% | 190 100 1,6% | 5 500 0,1% | - Métallurgie et fabrication de produits métalliques (10%) - Fabrication de matériels de transport (5%) - Fabrication de machines et équipements n.c.a (5%) - Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements (4%) | - Ouvriers qualifiés travaillant par formage de métal (18%) - Ouvriers qualifiés travaillant par enlèvement de métal (10%) - Ouvriers qualifiés de la maintenance (9%) - Ouvriers non qualifiés travaillant par enlèvement ou formage de métal (7%) |
| Plomb | 115 300 0,5% | 101 800 0,9% | 13 500 0,1% | - Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques (3%) - Fabrication de matériels de transport (3%) - Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution (3%) - Fabrication de produits en caoutchouc, en plastique, et en minéraux non métalliques (2%) | - Ouvriers qualifiés de la mécanique (5%) - Ouvriers qualifiés de la maintenance (4%) - Ouvriers qualifiés du second œuvre du bâtiment (3%) - Ouvriers qualifiés travaillant par enlèvement de métal (3%) |
| Autres métaux ^b | 93 400 0,4% | 76 100 0,6% | 17 300 0,2% | - Métallurgie et fabrication de produits métalliques (6%) - Recherche-développement scientifique (2%) - Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements (2%) - Fabrication d'équipements électriques (2%) | - Ouvriers qualifiés travaillant par enlèvement de métal (8%) - Ouvriers qualifiés travaillant par formage de métal (3%) - Ouvriers qualifiés des industries de process (3%) - Ouvriers qualifiés du second œuvre du bâtiment (2%) |

^a Nombre de salariés exposés en France en 2010 et pourcentage d'exposés parmi l'ensemble des salariés [211]

^b Hors aluminium, cadmium, chrome, cobalt et nickel.

1.3.2. Expositions professionnelles évaluées via le métier ou le secteur d'activité

La collecte de données sur l'historique professionnel est courante en épidémiologie ; cela peut inclure le produit fabriqué ou le service fourni [213], le titre du poste ou du secteur d'activité [109], ou encore les tâches effectuées [214]. L'approche par profession ou secteur d'activité peut être intéressante pour tenir compte des expositions à des mélanges complexes de nuisances mais ne permet pas d'identifier précisément les agents spécifiques comme facteurs de risque. De plus, une définition trop large d'une profession ou d'un métier peut conduire à tort à conclure à une absence d'effet en masquant l'association avec une nuisance dans un sous-groupe [215].

L'information sur l'emploi est généralement récoltée par questionnaire ou entrevue [67] mais peut aussi être extraite des dossiers médicaux [106], des certificats de décès (dans certains pays) [103] ou d'autres sources de données administratives (recensement par exemple) [105] ; pour ces dernières sources, l'information sur l'emploi correspond toutefois souvent à celui occupé le plus récemment ou exercé le plus longtemps au cours de la vie [215].

Une étude ayant évalué la validité de l'historique professionnel auto-rapporté chez les travailleurs de l'industrie montre une bonne concordance (comprise entre 70-90%) des personnes-années estimées par emploi à partir des registres des employeurs avec celles obtenues à partir des durées dans les emplois notifiées par les employés [216]. Les différences dans l'historique professionnel auto-rapporté et les données de comparaison externes ne proviennent pas uniquement d'un biais de mémoire ; des différences de terminologie de l'emploi [217] ou de codage de la profession [218] peuvent aussi être en cause. D'après une revue de la littérature, le codage de l'emploi par une personne ayant été formée à la classification des métiers était dans l'ensemble meilleur pour les secteurs d'activité que pour les professions, avec des taux de concordance allant respectivement de 59-98% et 44-89% suivant les études incluses pour des classifications de 4 à 5 positions [219].

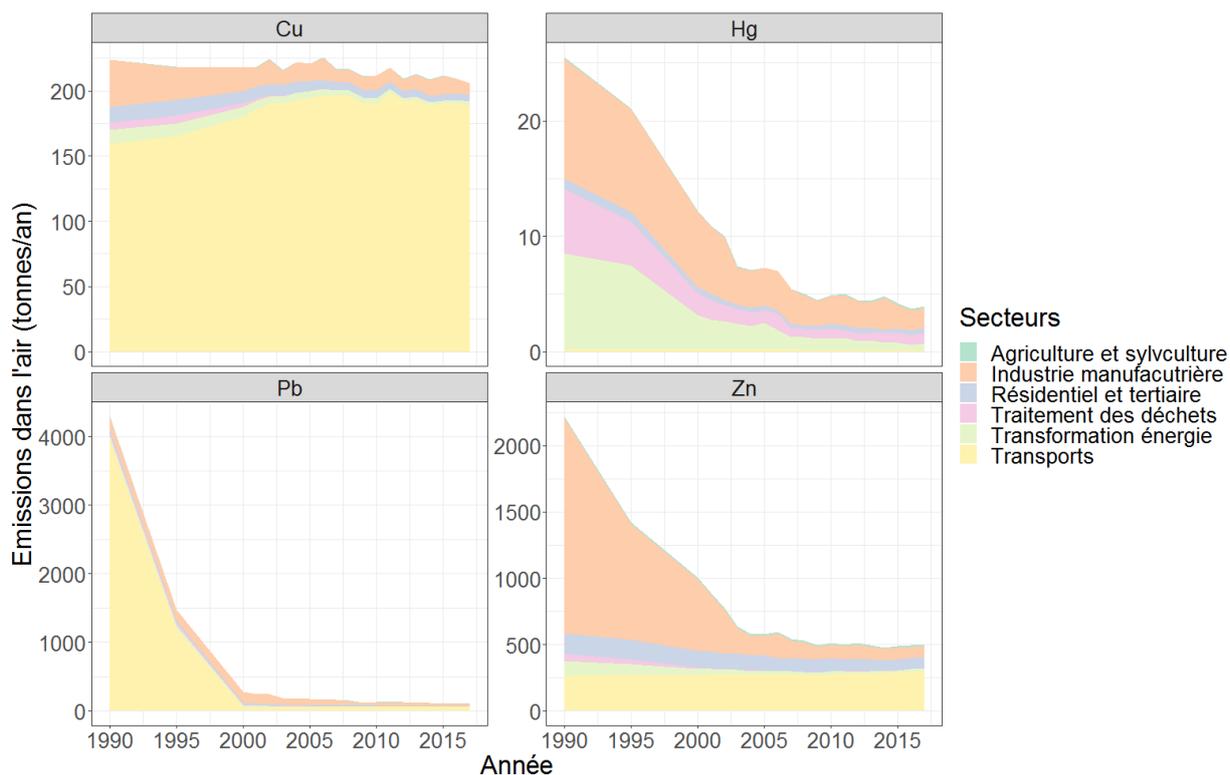
1.4. Sources d'émissions de métaux dans l'environnement et évaluation des expositions environnementales aux métaux

Dans cette partie, seules les informations relatives aux métaux étudiés dans la thèse (Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn) seront abordées.

1.4.1. Sources d'émissions environnementales du Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, et Zn

Les données de pollution atmosphérique anthropique proviennent du rapport « Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – Format Secten (Secteurs économiques et énergie) » [220], produit annuellement par le Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique (CITEPA), une association à but non lucratif et opérateur d'Etat pour le Ministère de l'environnement. Ce rapport fournit des données sur les émissions de métaux en France, y compris pour le Cu, Hg, Pb, et le Zn (Figure 1). Les émissions par grande source d'émission anthropique sont obtenues auprès de différents organismes (Comité professionnel du pétrole, Direction générale de l'aviation civile, Fédération française de l'acier, etc.), soit en exploitant directement les registres d'émissions disponibles, soit en calculant les quantités émises en appliquant des facteurs d'émissions [221] aux bilans d'activités produits par les organismes. Les données d'émissions de 1995 du rapport du CITEPA seront plus spécifiquement détaillées car les indicateurs environnementaux d'exposition d'intérêt dans cette thèse ont été définis avec une temporalité similaire compte tenu du temps de latence possible entre l'exposition et la maladie.

Figure 1. Evolution des émissions anthropiques dans l'air en France métropolitaine entre 1990 et 2017



Source : Données de 1990, 1995, 2000-2017 tirées du rapport « Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – Format Secten » 2019 (CITEPA) [220]

Le cuivre (Cu) : La majorité du Cu libéré dans l'environnement se retrouve en fin de cycle dans le sol (97%), tandis que 3% et <1% se retrouvent dans les eaux et l'air respectivement [222]. Le sol contient entre 2 et 250 mg/kg de Cu, mais les teneurs peuvent atteindre 7 000 mg/kg sur des sites contaminés par l'activité industrielle. Les concentrations sont inférieures à 1 mg/L dans l'eau de consommation et varient généralement de 1 à 200 ng/m³ dans l'air [223].

En 1995, 57% des émissions de Cu dans l'air imputables aux activités humaines étaient dues au transport routier (principalement via l'usure des plaquettes de frein et des pneumatiques), 19% au transport ferroviaire (principalement via l'usure des caténaires), 11% aux industries manufacturières (notamment métallurgiques et chimiques), 5% aux activités tertiaires et résidentielles, 5% à la transformation d'énergie (notamment la combustion de charbon), 3% au traitement des déchets et <1% à l'agriculture et la sylviculture [220, 222]. Entre 1990 et 2017, ces rejets dans l'atmosphère ont

légèrement baissés (1990 : 223 tonnes ; 2017 : 206 tonnes ; Figure 1) mais une faible augmentation de la part des émissions liées aux transports est notée [220].

Les principales sources d'émissions naturelles du Cu (tous compartiments confondus) sont les poussières du sol, les éruptions volcaniques, les décompositions végétales, les feux de forêt et les aérosols marins [222].

Le fer (Fe) : Le Fe étant peu volatil et peu soluble, les concentrations dans l'air ($<2\mu\text{g}/\text{m}^3$) [224] et l'eau ($<50\text{ mg}/\text{L}$) sont généralement faibles [225]. Il est principalement retrouvé dans le sol, où il est le métal le plus abondant, avec des concentrations généralement comprises entre 4 et 100 g/kg [225]. Néanmoins, les concentrations de Fe dans l'air près des usines productrices d'acier peuvent parfois être supérieures à $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ [224].

Il n'y a pas de données spécifiques sur les sources d'émissions atmosphériques anthropiques du Fe en France dans le rapport du CITEPA [220]. Parmi les principales sources anthropiques d'émissions dans l'environnement (tous compartiments confondus) se trouvent les rejets industriels, urbains et agricoles, la corrosion des canalisations métalliques, l'utilisation des sels ferriques pour le traitement des eaux et les transports ferrés [226, 227].

Les émissions d'origine naturelle de Fe sont les plus importantes (tous compartiments confondus) et principalement dues au lessivage des sols [227].

Le mercure (Hg) : Du fait de sa grande volatilité, le dépôt atmosphérique est la source principale de Hg dans l'eau et les sols [228]. Il est présent dans les eaux avec des concentrations comprises entre 0,01 et 12 ng/L, dans l'air entre 1 et 4 ng/m³, et dans les sols entre 0,03 et 0,15 mg/kg. Toutefois, dans des sols pollués par l'activité industrielle, des teneurs pouvant atteindre 500 mg/kg sont rapportées [229].

En 1995, 42% des émissions atmosphériques anthropiques de Hg étaient imputables à l'industrie manufacturière (principalement l'industrie des minéraux non-métalliques, des matériaux de construction, des métaux non-ferreux et l'industrie chimique), 35% à la transformation d'énergie (principalement l'incinération des déchets avec récupération d'énergie), 18% au traitement centralisé

des déchets, 4% aux activités tertiaires et résidentielles, 1% aux transports et <1% à l'agriculture et la sylviculture (Figure 1) [220]. La baisse des émissions anthropiques observée au cours des dernières années s'explique principalement par l'amélioration des procédés d'incinération des déchets, la limitation de l'emploi du Hg dans les batteries et les thermomètres médicaux, le tri des déchets et l'optimisation des procédés de production du chlore [220].

Les sources naturelles d'émissions de Hg dans l'environnement sont le dégazage de l'écorce terrestre et les activités volcaniques ; cela correspond à ~3 000 tonnes/an à l'échelle de la planète contre ~4 500 tonnes/an pour les émissions anthropiques [230].

Le manganèse (Mn) : Le Mn est le deuxième métal naturellement le plus abondant après le Fe dans le sol avec une concentration moyenne d'environ 700 mg/kg. Dans l'eau naturelle, la concentration du Mn est autour de 4 mg/L [231]. Les teneurs de Mn dans l'air sont généralement faibles, de l'ordre de 10 ng/m³ [232].

Il n'existe pas de données spécifiques quant aux sources d'émissions atmosphériques anthropiques du Mn en France dans le rapport du CITEPA [220]. Dans l'air, les principales sources d'émissions sont industrielles et comprennent la production de ferro-alliages, les fonderies de fer et d'acier et les combustibles fossiles (centrales électriques, fours à coke) [232].

La principale source d'émission naturelle du Mn sont les poussières du sol [232].

Le plomb (Pb) : Le Pb est présent dans le sol à hauteur d'environ 50 à 75 mg/kg. Il est principalement présent sous forme de composés inorganiques non volatils, peu solubles dans l'eau et peu mobiles dans le sol ; ils ont tendance à s'accumuler dans la surface du sol. Le Pb est présent en faible quantité dans l'air, avec des concentrations généralement inférieures à 0,05 µg/m³ [233].

En 1995, les émissions de Pb dans l'atmosphère provenaient des transports (81%), de l'industrie manufacturière (11% : métallurgie, notamment les industries de fusion), de la transformation d'énergie (3% : centrales thermiques au charbon), du secteur résidentiel et tertiaire (3% : chauffage au bois), du traitement des déchets (2%), et de l'agriculture (<1%) [220]. Les émissions sont toutefois en forte baisse depuis les années 2000, passant de 4 293 tonnes émises

dans l'atmosphère en 1990 à 113 tonnes en 2017 (Figure 1), en raison de la généralisation des pots catalytiques sur les véhicules puis de l'interdiction de l'essence plombée en 2000. Les émissions liées aux transports (routier principalement) sont ainsi passées de 3 950 tonnes (92% des émissions atmosphériques) en 1990 à 59 tonnes (52% des émissions atmosphériques) en 2017 [220].

Les principales émissions naturelles sont dues aux poussières du sol des volcans. En 1999, avant la généralisation de l'interdiction du Pb dans l'essence, les émissions naturelles planétaires étaient d'environ 12 000 tonnes/an, contre environ 330 000 tonnes/an pour les émissions anthropiques [233].

Le zinc (Zn) : Le Zn est présent dans la croûte terrestre à hauteur de 40 à 120 mg/kg. Sa concentration dans l'atmosphère est généralement comprise entre 0,01 et 0,02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et est en moyenne d'environ 6 $\mu\text{g}/\text{L}$ dans l'eau [234, 235].

En 1995, 1 419 tonnes de Zn ont été émises dans l'atmosphère par les activités humaines dont 62% provenaient des industries manufacturières (galvanisation, construction, piles, pigments, plastiques, etc.), 19% des transports (carburants, abrasion des routes, usure des freins et pneumatiques), 11% du secteur résidentiel et tertiaire (érosion des matériaux de construction), 6% de la transformation d'énergie, 2% du traitement des déchets (incinérateurs) et <1% de l'agriculture (le Zn est présent dans le lisier épandu en raison de la supplémentation de l'alimentation du bétail) [220, 234]. Les émissions de Zn dans l'atmosphère en France ont fortement diminué, passant de 2 219 tonnes en 1990 à 495 tonnes en 2017 (Figure 1). Une diminution des émissions de la métallurgie jusqu'en 2003 explique principalement cette baisse [220].

Les sources naturelles sont les particules du sol, les éruptions volcaniques, les feux de forêts et les aérosols marins [234].

1.4.2. Evaluation de l'exposition environnementale aux métaux

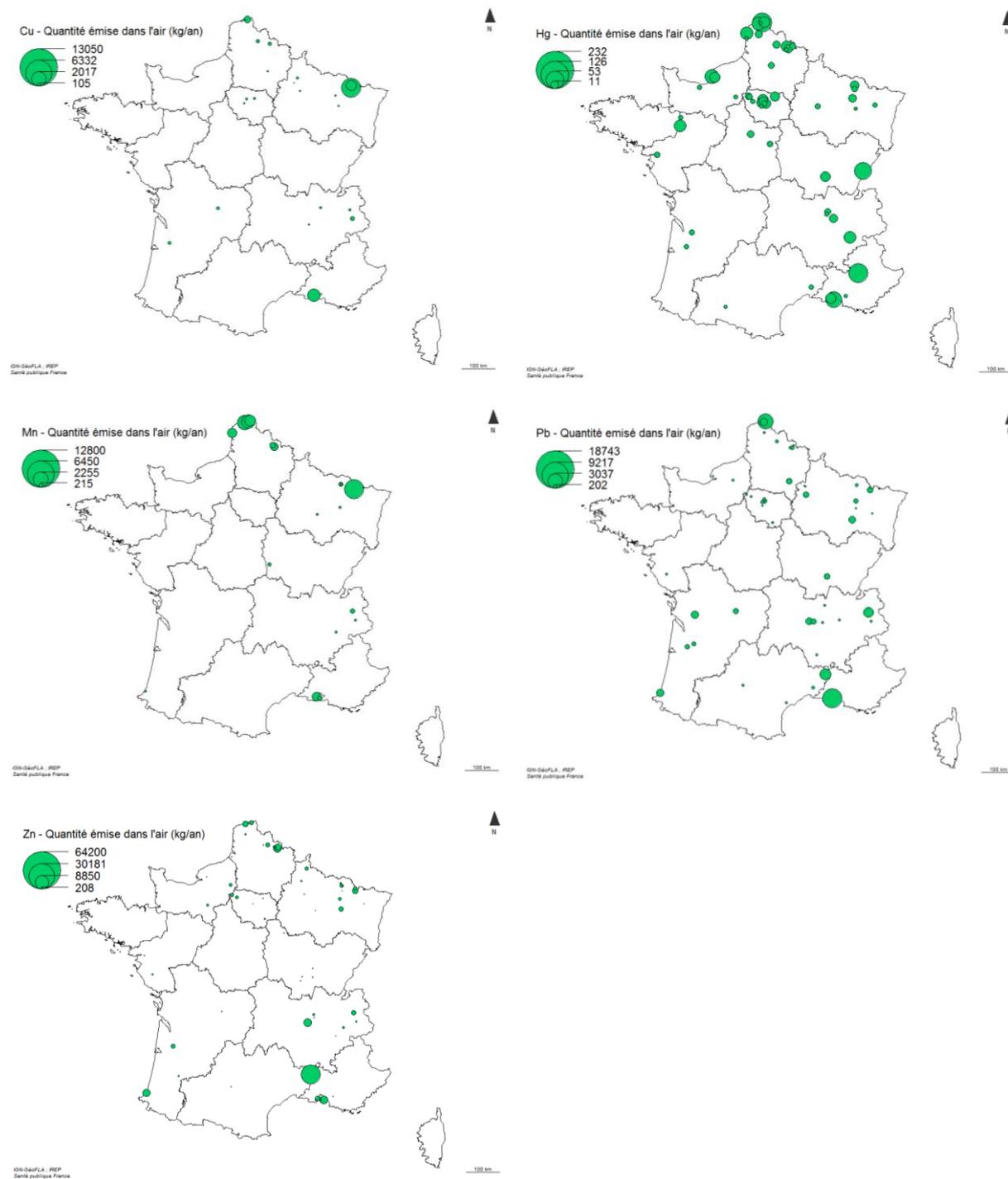
Déclarations d'émissions : Des données d'émissions industrielles sont disponibles dans plusieurs pays, grâce à des registres recensant les émissions polluantes annuelles des entreprises dépassant un certain seuil de rejets dans l'environnement, et peuvent être utilisées dans les études épidémiologiques [69, 236]. Aux Etats-Unis, il existe le *Toxic Release Inventory* [237] ; l'équivalent français est l'iREP, le registre des émissions polluantes, recensant notamment les dépassements de rejets industriels de nombreux métaux [238]. Les seuils de recensement dans l'iREP ainsi que le nombre d'entreprises dont les rejets dépassent le seuil pour les métaux étudiés en 2003 sont donnés dans le Tableau 6. Les émissions dans l'air pour ces mêmes données sont détaillées dans la Figure 2.

Tableau 6. Seuils déclaratif pour le recensement dans l'iREP et nombre d'entreprises dépassant les seuils d'émissions en 2003 en France métropolitaine

| Métal | Air | | Eau | | Sol | |
|-------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| | Seuil déclaratif (kg/an) | Nombre d'entreprises | Seuil déclaratif (kg/an) | Nombre d'entreprises | Seuil déclaratif (kg/an) | Nombre d'entreprises |
| Cu | 100 | 23 | 50 | 69 | 50 | 3 |
| Fe | - | 0 | 3 000 | 25 | 3 000 | 2 |
| Hg | 10 | 52 | 1 | 29 | 1 | 4 |
| Mn | 200 | 19 | 500 | 21 | 500 | 1 |
| Pb | 200 | 48 | 20 | 54 | 20 | 3 |
| Zn | 200 | 59 | 100 | 124 | 100 | 5 |

D'autres dispositifs ne reposant pas uniquement sur les émissions industrielles existent également. L'inventaire national spatialisé (INS) recense les émissions atmosphériques anthropiques et naturelles de polluants avec une résolution spatio-temporelle fine (parmi ceux étudiés : Hg, Pb, Cu, Mn et Zn). A partir d'un modèle de dispersion fondé sur ces données et les données météorologiques, il est possible de simuler des concentrations dans l'air et des dépôts atmosphériques sur l'ensemble du territoire français [210]. Ces données sont disponibles pour les années 2004, 2007 et 2012 à la résolution de la commune ; toutefois, certaines sources anthropiques semblaient manquer et ces données n'ont donc pas été utilisées dans la thèse.

Figure 2. Déclaration des émissions dans l'air par les entreprises en 2003 dépassant le seuil de recensement dans l'iREP en France métropolitaine

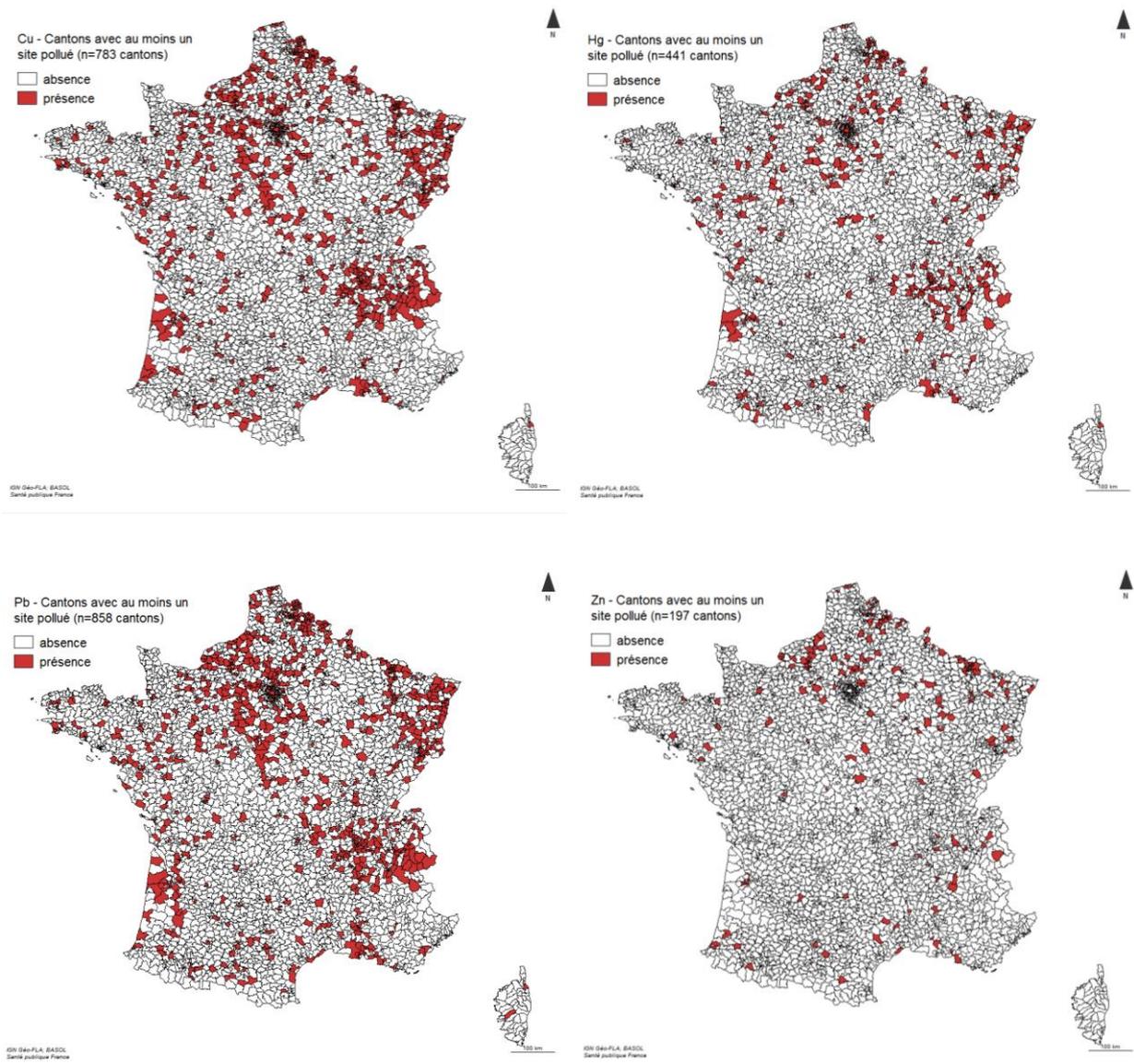


Mesures dans les compartiments de l'environnement : La présence des métaux est surveillée dans l'air, les sols et l'eau grâce à des mesures directes dans l'environnement. Pour l'air par exemple, les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air produisent des données de concentrations de métaux dans l'atmosphère grâce à des stations de mesure permanentes ; des campagnes de mesures spécifiques peuvent également être réalisées dans le cas de contextes particuliers pour des sources d'émissions locales [239]. Près de 800 stations de mesure atmosphériques fixes sont réparties sur le territoire français [240]. Toutefois, seuls les métaux dont la concentration dans l'air est encadrée réglementairement (arsenic, cadmium, nickel et plomb) font l'objet d'une surveillance et peu de données sur les autres métaux sont disponibles [239].

En France, la base de données des sites et sols pollués (BASOL : registre recensant plus de 6 500 sites appelant une action des pouvoirs publics ; Figure 3) et la base de données des anciens sites industriels et activités de services (BASIAS : inventaire historique comportant des données sur plus de 340 000 sites et anciens sites industriels) disposent de données pour le Hg, le Pb, le Cu et le Zn [241]. L'utilisation de ces données pourrait être envisagée pour des études à l'échelle nationale mais elles ne recensent pas des informations pour l'ensemble des métaux d'intérêt dans la thèse. Par ailleurs, relativement peu de cantons sont concernés par un site pollué d'après la base BASOL (Figure 3). Quant à BASIAS, les informations brutes et les données parfois incomplètes dans la base rendent son utilisation complexe.

Concernant les mesures dans l'eau, le système d'information SISE-Eaux du Ministère de la santé stocke l'information sur la qualité des eaux destinées à la consommation recueillie lors du contrôle sanitaire par les instances publiques. Parmi les paramètres analysés peuvent figurer un certain nombre de métaux suivant le contrôle effectué [242] ; le recueil n'étant pas systématique, l'utilisation de ces données pour des études à l'échelle nationale semble ne pas être appropriée.

Figure 3. Cantons de France métropolitaine ($n=3\ 689$) avec au moins un site ou sol pollué aux métaux dans la base BASOL



Biosurveillance à partir de bio-indicateurs : La biosurveillance repose sur « *l'utilisation des réponses à tous les niveaux d'organisation biologique d'un organisme ou d'un ensemble d'organismes pour prévoir ou révéler une altération de l'environnement et pour en suivre l'évolution* » [243]. Si des animaux vertébrés (pigeons pour le Pb [244]) ou invertébrés (mouches pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques [245]) peuvent être utilisés comme bio-indicateurs, ce sont souvent les végétaux qui sont privilégiés [246]. La biosurveillance peut être fondée sur un principe de sensibilité, c'est-à-dire sur l'étude de la réponse des organismes au stress causé par la pollution, ou sur un principe d'accumulation, qui utilise les organismes comme matrice de dosage [247].

Depuis les années 1970, les mousses sont utilisées comme bio-indicateurs d'accumulation de polluants atmosphériques, notamment pour approcher les dépôts atmosphériques en métaux [248]. Leur présence géographiquement répandue, l'absence d'épiderme et de cuticule (les substances traversent facilement la barrière cellulaire), l'absence de racines (peu de substrats apportés autre que par l'eau de pluie et l'atmosphère), la faible vascularisation (échanges d'éléments entre compartiments de la plante limités) et la capacité à accumuler des xénobiotiques de manière passive en font de bons bio-indicateurs pour l'étude de la qualité de l'air. Il existe une bonne corrélation entre la concentration en métaux d'un dépôt aqueux et celle retrouvée dans la matière sèche de la plante [249]. Par leur capacité à accumuler les éléments traces métalliques (ETM) et tolérer de fortes teneurs en métaux, les mousses présentent généralement des concentrations de ces contaminants plus importantes que dans l'air ou l'eau de pluie et donc plus facilement quantifiables. Enfin, la procédure simple et peu coûteuse d'échantillonnage des mousses permet d'inclure un grand nombre de sites dans les enquêtes [250]. Une étude a comparé les concentrations des métaux dans les mousses avec les dépôts atmosphériques modélisés et montre des corrélations significatives variables suivant le métal (coefficient de corrélation de Spearman, Hg : $r_s=0,14$; Pb : $r_s=0,70$; Cu : $r_s=0,50$; Zn : $r_s=0,17$) ; pour le Cu et le Zn, l'utilisation des terres dans un rayon de 5 km semblait le mieux expliquer les corrélations, alors que pour le Hg et le Pb, c'est plutôt l'utilisation des terres sur de plus grands rayons de distance (75-100 km) qui semblait la plus pertinente [251].

En France, le dispositif de biosurveillance des retombées atmosphériques métalliques par les mousses (BRAMM) réalise des campagnes quinquennales de récolte des mousses depuis 1996 afin

d'évaluer les tendances spatio-temporelles des dépôts atmosphériques de polluants sur le territoire métropolitain [252]

Mesures d'imprégnation des populations : Bien que les mesures biologiques dans la population permettent d'obtenir des données précises sur l'imprégnation à certains métaux, ces dernières sont rarement employées dans les études épidémiologiques car coûteuses et invasives pour les participants. De plus, ces mesures dans le cadre d'études cas-témoins ne permettent pas de déterminer si les différences de concentration entre les cas et les témoins sont une cause ou une conséquence de la maladie [80]. Alors que les biomarqueurs dans le sang et l'urine sont plutôt des indicateurs d'expositions récentes, les mesures dans les cheveux, les os ou les ongles indiquent plutôt des expositions de moyen à long-terme [253]. Dans une étude, une corrélation assez faible est rapportée entre la plombémie et le Pb urinaire ($r_s=0,34$) et dans les cheveux ($r_s=0,26$), et aucune corrélation statistiquement significative n'était observée pour les concentrations de Mn [253]. La toxicocinétique et le comportement dans les différents compartiments de l'organisme est variable suivant le métal, peut être polyphasique (élimination non linéaire au cours du temps) et dépendre de la forme chimique ; autant de facteurs à prendre en compte lors de l'étude de l'exposition aux métaux à partir des mesures biologiques [253]. Il existe néanmoins un ratio entre la variance intra et inter-sujet moins important pour les mesures biologiques de métaux (urine, sang) par rapport aux mesures dans l'air ($p=0,03$), suggérant un biais moins important des premières [254].

L'imprégnation des populations à certains métaux peut se faire par voie alimentaire [255] et peut, notamment, être évaluée en combinant des questionnaires de fréquence d'aliments avec des données de concentrations de contaminants (métaux lourds) ou nutriments (métaux essentiels) dans divers produits alimentaires [256]. Ce sont souvent les métaux lourds n'ayant pas de rôle nutritif qui sont étudiés dans les études d'expositions délétères, et l'apport de ces derniers est souvent concomitant comme cela a été montré pour le Pb et le Hg (coefficients de corrélation de Pearson, $r_p>0,60$) [257].

2. OBJECTIFS

Avec l'allongement de l'espérance de vie, les tendances démographiques sont en faveur d'une augmentation importante de la part des personnes âgées dans la population française. Les MND, comme la MP et les MMN, sont des maladies dont la fréquence augmente avec l'âge et, à ce jour, les seuls traitements sont symptomatiques et ne permettent pas de guérir les malades. Compte tenu de ces éléments, le nombre de malades atteints de MP et de MMN est amené à augmenter dans les années à venir. Ainsi, entre 2015 et 2030, le nombre de personnes atteintes d'une MP augmentera de 56% en France [15]. Les MND impactent de manière très importante la qualité de vie des patients mais aussi celle de leurs aidants et représentent un coût économique important pour la société [258].

Il paraît donc essentiel d'identifier les facteurs de risque associés à ces maladies afin de mettre en place des stratégies de prévention, principalement axées sur la réduction des expositions délétères. Plus précisément, une attention particulière doit être portée à l'identification de facteurs environnementaux ou professionnels pouvant être prévenus, ces derniers semblant jouer un rôle important dans les MND (§ 1.1.3 & § 1.2.3.2). Certains facteurs environnementaux ou professionnels impliqués dans les MND ont déjà été identifiés et correspondent par exemple à des habitudes de vie, comme le tabagisme – avec une association inverse pour la MP et une association positive pour la MMN – ou à des expositions à des substances chimiques telles que les pesticides. L'étiologie des MND reste toutefois encore largement méconnue. De plus, le rôle de l'exposition aux métaux évoqué par certains auteurs reste controversé (§ 1.1.3.6 & § 1.2.3.2.5). Etant donné que les métaux peuvent être émis en grande quantité dans l'environnement (§ 1.4.1) et que l'exposition professionnelle à ces xénobiotiques n'est pas négligeable en France – notamment au sein de certains secteurs d'activité ou professions (§ 1.3.1) –, il paraît important de faire avancer les connaissances sur ce sujet.

L'objectif de cette thèse est donc d'étudier, dans un contexte français et en s'appuyant sur les données du système national des données de santé (SNDS), le rôle potentiel de l'exposition aux métaux dans la MP et la MMN. Il s'agit d'étudier cette association de manière indirecte en explorant l'existence d'une augmentation du risque des MND au sein de certains groupes professionnels, et de manière plus directe, en étudiant l'exposition environnementale aux métaux. Ce travail s'inscrit à la fois dans une démarche de surveillance des MND au sein des groupes professionnels en France, et

dans une démarche de recherche permettant d'enrichir les connaissances sur l'éventuel lien entre les expositions aux métaux et les MND.

Bien que pour la MP, et dans une moindre mesure pour la MMN, le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides, et par conséquent celui du métier d'agriculteur, soit évoqué dans de nombreuses études, les données épidémiologiques divergent concernant le risque associé à d'autres groupes professionnels et expositions. Par ailleurs, peu d'études françaises existent sur ces questions et les études internationales, notamment nord-américaines, sont difficilement extrapolables au contexte français du fait, entre autres, de différences dans les conditions de travail et le cadre réglementaire autour de l'utilisation de produits chimiques.

Le **premier objectif** de la thèse est d'étudier, dans le cadre d'une étude écologique nationale et de manière exhaustive et systématique, l'association de l'ensemble des 38 secteurs d'activité existants en France avec l'incidence de la MP. Pour cette étude, nous supposons que la proportion cantonale de travailleurs dans un secteur d'activité donné est un indicateur de la part de travailleurs exposés à des nuisances caractéristiques du secteur. Par conséquent, la finalité de cette analyse est de générer des hypothèses, notamment sur les expositions professionnelles qui pourraient potentiellement être impliquées dans la MP.

Dans un **deuxième objectif**, nous avons privilégié une approche plus spécifique en réalisant une étude au sein d'un groupe professionnel particulier. Plusieurs études, principalement aux Etats-Unis, ont montré un risque accru de MMN chez les militaires et une des hypothèses avancées est l'exposition au Pb. Nous avons voulu déterminer si ce risque augmenté de MMN est également présent dans la population militaire française et apporter des éléments de discussion quant aux facteurs de risque potentiellement impliqués. Pour cela, nous avons conduit une étude comparant l'incidence de la MMN chez les affiliés à la Caisse nationale militaire de sécurité sociale (CNMSS) à celle observée dans la population générale. Nous supposons ici que l'affiliation à la CNMSS est un proxy du métier de militaire.

Enfin, notre **troisième objectif** est d'essayer de comprendre le rôle éventuel de l'exposition environnementale aux métaux et quels types de métaux pourraient être impliqués dans la MP. Nous

avons ainsi étudié l'association spatiale entre la pollution environnementale de fond pour certains métaux suspectés de jouer un rôle dans l'étiologie de la MP, évaluée par des dosages dans les mousses, et l'incidence de cette maladie.

3. MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1. Le système national des données de santé

3.1.1. Présentation générale

Le SNDS a été créé par la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (article 193) [259]. Il vise à regrouper les principales bases de données de santé publique existantes, notamment pour favoriser les études et évaluations dans le domaine de la santé.

Le SNDS rassemble des bases médico-administratives jusqu'alors indépendantes, et comprendra à terme les données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), les données des hôpitaux du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), les causes médicales de décès des bases du CépiDC de l'Inserm, les données relatives au handicap en provenance des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH, données de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie [CNSA]), et un échantillon de données en provenance des organismes complémentaires. Les données du PMSI sont chaînées aux données du SNIIRAM grâce à un identifiant anonyme du bénéficiaire.

Les données du SNDS sont disponibles à partir de 2006 pour les données du SNIIRAM et du PMSI, à partir de 2012 pour les causes de décès, et ne sont pas encore disponibles pour les autres sources. Les données sont conservées pendant 19 ans plus l'année en cours et sont ensuite archivées pendant 10 ans. Le décret n° 2016-1871 fixe une liste des organismes publics ayant un accès permanent au SNDS. Pour les organismes non listés dans ce décret ou pour les organismes habilités qui voudraient dépasser les limites fixées par le décret, l'accès est soumis à autorisation par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Santé publique France, en tant qu'acteur institutionnel impliqué dans la surveillance épidémiologique de la population française, bénéficie des autorisations d'accès au SNDS les plus larges et complètes.

L'assurance maladie est constituée autour de régimes dont les trois principaux sont le régime général (RG), le régime agricole (géré par la mutualité sociale agricole [MSA]) et, jusqu'en 2018, le régime social des indépendants (RSI). Le RG comprend l'ensemble des affiliés à la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et regroupe les affiliés aux caisses primaires d'assurance maladie (CPAM), aux caisses générales de sécurité sociale (CGSS) et aux sections locales

mutualistes (SLM). Les SLM sont des organismes d'affiliation appartenant au RG mais spécifiques à certaines populations ou groupes professionnels (étudiants, fonctionnaires d'Etat, hospitalier, territoriaux, etc.) [260]. En 2018 la CNAMTS est devenue la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) en intégrant les affiliés au RSI ; la distinction de ces deux caisses dans le SNDS reste possible.

Un certain nombre de variables individuelles sont renseignées dans le SNDS : date de naissance, sexe, caisse d'assurance maladie, commune de résidence, date de décès, etc. Toutefois, le SNDS ne comporte pas de données relatives aux conditions socio-économiques (emploi, revenu, diplôme, etc.), aux habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool, etc.), aux caractéristiques anthropométriques (poids, taille, etc.), aux diagnostics (excepté pour les hospitalisations et affections longue durée [ALD]) ou aux analyses biologiques. Pour la recherche épidémiologique, la richesse des données du SNDS réside principalement dans la couverture quasi-totale de la population française et le recueil des informations indépendamment des maladies étudiées.

3.1.2. Datamart des consommations inter-régimes

Le datamart des consommations inter-régimes (DCIR) regroupe l'ensemble des données relatives aux remboursements de soins de ville (biologie, pharmacie, etc.) par l'assurance maladie ainsi que les exonérations de paiements de soins (ALD, invalidité) pour l'ensemble des bénéficiaires dans le SNDS. La couverture de ces données est estimée à 97% de la population française.

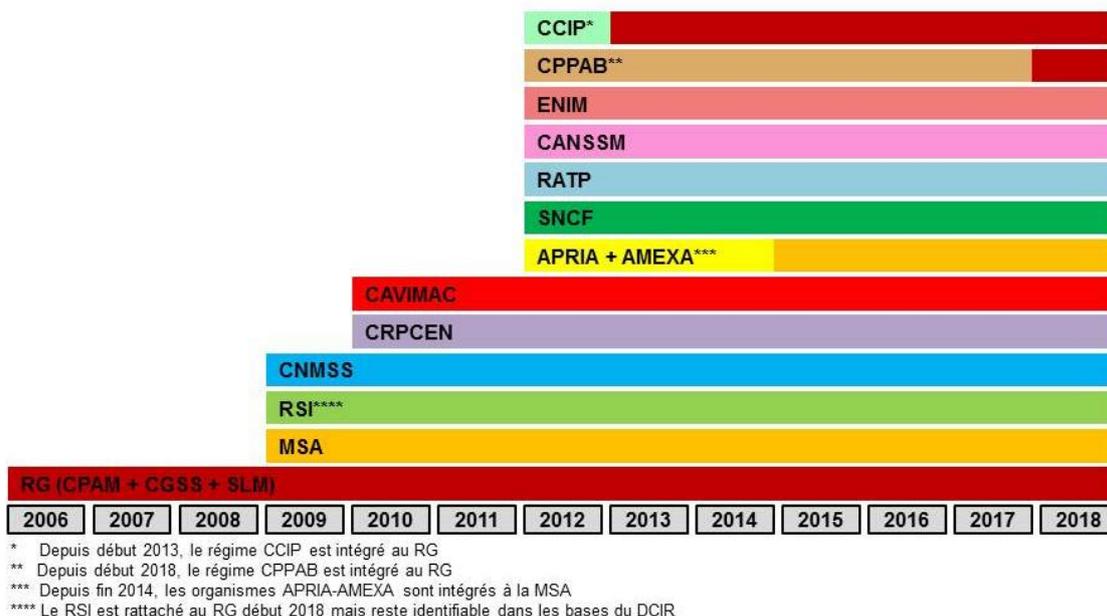
La table des prestations permet d'avoir accès à l'ensemble des délivrances de médicaments remboursés ainsi qu'à un certain nombre d'informations associées telles que les dates de prescription et de délivrance, la spécialité du médecin prescripteur, ou encore le nombre de boîtes délivrées. Les boîtes de médicaments sont identifiées grâce aux codes identifiants de présentation (CIP) attribués à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Le DCIR contient également les exonérations de soins et leurs motifs. Parmi ces dernières sont notamment renseignées les ALD (numéro d'ALD et motif d'exonération codé suivant la classification internationale des maladies [CIM-10]), les exonérations pour accident du travail ou encore pour maladie professionnelle.

L'organisme d'affiliation auquel le bénéficiaire est administrativement rattaché au moment du remboursement de la prestation est renseigné dans le DCIR. Le code de l'organisme d'affiliation permet de connaître l'information sur la caisse d'assurance maladie. La disponibilité temporelle des données dans le DCIR varie selon les caisses d'assurance maladie (Figure 4). Les données de 2006 sont les plus anciennes disponibles mais concernent seulement le RG. Les SLM sont identifiables dans le DCIR mais certaines disparaissent au cours du temps au profit d'un rattachement sans distinction au RG. Pour les autres régimes d'assurance maladie, l'alimentation dans le DCIR s'est fait plus tardivement et une reprise historique a été réalisée. Les données sont disponibles à partir de 2009 pour la MSA, le RSI et la CNMSS. Pour les caisses CRPCEN (régime des clercs et employés de notaires) et CAVIMAC (régime des cultes et membres des congrégations et collectivités religieuses), les données sont disponibles à partir de 2010. Pour les autres caisses d'assurance maladie – CANSSM (régime des mines), SNCF, RATP, ENIM (régime des marins), CPPAB (régime du port autonome de Bordeaux) et CCIP (régime de la chambre de commerce et d'industrie de région Paris - Île-de-France) – les données sont disponibles à partir de 2012 [261].

A chaque remboursement de prestation est également associé le lieu de résidence du bénéficiaire au moment du remboursement renseigné sous forme d'un code pour le département et un code pour la commune de résidence.

Figure 4. Disponibilité des données dans le DCIR suivant l'organisme d'affiliation à l'assurance maladie



Source : à partir de « DCIR – Tableaux des chargements », SNDS

CCIP : Chambre de commerce et d'industrie de Paris ; CPPAB : Caisse de prévoyance du port autonome de Bordeaux ; ENIM : Etablissement national des invalides de la marine ; CANSSM : Caisse autonome nationale de sécurité sociale dans les mines ; RATP : Régie autonome des transports parisiens ; SNCF : Société nationale des chemins de fer français ; APRIA + AMEXA : Assurance maladie des exploitants agricoles ; CAVIMAC : Caisse d'assurance vieillesse, invalidité et maladie des cultes ; CRPCEN : Caisse de retraite et de prévoyance des clercs et employés de notaires ; CNMSS : Caisse nationale militaire de sécurité sociale ; RSI : Régime social des indépendants ; MSA : Mutualité sociale agricole ; RG : Régime général ; CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie ; CGSS : Caisse générale de sécurité sociale ; SLM : Section locale mutualiste.

3.1.3. Programme de médicalisation des systèmes d'information

Le PMSI permet d'obtenir des informations détaillées sur les séjours hospitaliers, telles que les diagnostics principaux, reliés et associés codés en CIM-10, ou encore les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation. Le recueil d'information s'organise autour de quatre secteurs : les séjours médecine-chirurgie-obstétrique (MCO), les soins de suite et de réadaptation (SSR), les hospitalisations à domicile (HAD) et les séjours en psychiatrie (RIM-P). L'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) est en charge de collecter les données du PMSI.

Trois types de diagnostics peuvent être définis pour un passage en unité médicale lors d'un séjour hospitalier et sont renseignés dans un résumé d'unité médicale (RUM) ; un séjour hospitalier peut correspondre à plusieurs passages dans des unités médicales différents et donc à plusieurs RUMs. Le diagnostic principal (DP) renseigne le motif principal de prise en charge initiale. C'est le diagnostic médical qui décrit le mieux la prise en charge, soit en termes d'effort médical, soit en termes de motif de prise charge initiale dans l'unité médicale. Dans le cas de plusieurs pathologies avec une hiérarchisation difficile, le choix de la maladie codée en DP se fonde sur le diagnostic le plus pertinent pour l'unité médicale ou le diagnostic qui conditionnera un groupe homogène de malades particulier. Le diagnostic relié (DR) apporte des précisions sur la pathologie lorsque le DP est insuffisant ou doit être éclairé. Il permet aussi de préciser le contexte pathologique lorsque le DP n'est pas assez informatif (par exemple codé Z d'après la CIM-10, « Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé »). Le diagnostic associé (DA) comprend les comorbidités associées au DP. On distingue les diagnostics associés significatifs (DAS) des diagnostics associés documentaires (DAD). Dans le premier cas, il s'agit de DAs induisant un effort de soins ou de consommation de ressources, soit dans un but de diagnostic, soit dans un but thérapeutique. Dans le second cas, il s'agit de maladies ou problèmes médico-sociaux n'ayant pas modifié la prise en charge. Dans la PMSI, les DADs ne sont pas renseignés.

3.2. Identification des patients atteints de la maladie de Parkinson

Un modèle prédictif développé précédemment permet d'estimer la probabilité qu'une personne soit traitée pour une MP et ainsi d'identifier les cas de MP dans le SNDS [262]. Cet algorithme repose sur un certain nombre de variables médicales et démographiques issues du DCIR qui sont incluses comme variables indépendantes dans un modèle de régression logistique qui modélise le statut « malade » déterminé par un examen clinique par un neurologue. Tout d'abord, le modèle tient compte des informations sur les remboursements de l'ensemble des médicaments antiparkinsoniens, regroupés en 8 classes, reçus dans l'année (prescriptions, dose cumulée, dose moyenne journalière) : la lévodopa +/- carbidopa/bensérazide, les agonistes dopaminergiques fréquemment prescrits comme traitement dans la MP (pramipéxole, ropinirole, pergolide, rotigotine), les agonistes dopaminergiques plus rarement prescrits comme traitement dans la MP (apomorphine, bromocriptine, lisuride), le piribédil, les anticholinergiques (trihexyphenidyl, bipéridène, tropatépine), l'amantadine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (sélégiline, rasagiline) et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (entacapone, tolcapone). Les doses cumulées des médicaments sont calculées en équivalents de levodopa [263]. L'algorithme repose également sur la proportion de temps pendant laquelle le sujet a été traité par un médicament antiparkinsonien sur un an, le nombre de consultations avec un neurologue libéral ou un médecin généraliste et le sexe de la personne. Pour chaque année, le modèle est appliqué aux personnes ayant eu au moins un remboursement de médicaments antiparkinsoniens au cours de l'année. Afin de limiter les faux-positifs, un certain nombre de personnes sont exclues avant l'application du modèle : les personnes de moins de 20 ans, les femmes âgées de moins de 50 ans ayant uniquement des remboursements de bromocriptine (suppresseur de la lactation), et les personnes ayant uniquement des remboursements d'anticholinergiques en association avec des neuroleptiques (syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques).

Ce modèle, construit à partir de bases de remboursement de médicaments antiparkinsoniens de la MSA dans cinq départements (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne, Mayenne) en 2007, repose sur un échantillon initial pour le développement du modèle de 794 sujets sans MP et 320 patients parkinsoniens confirmés par un neurologue. Dans ces conditions, le modèle avait de bonnes performances avec une aire sous la courbe ROC (ou statistique-c) de 0,953 et, pour un seuil de 0,255,

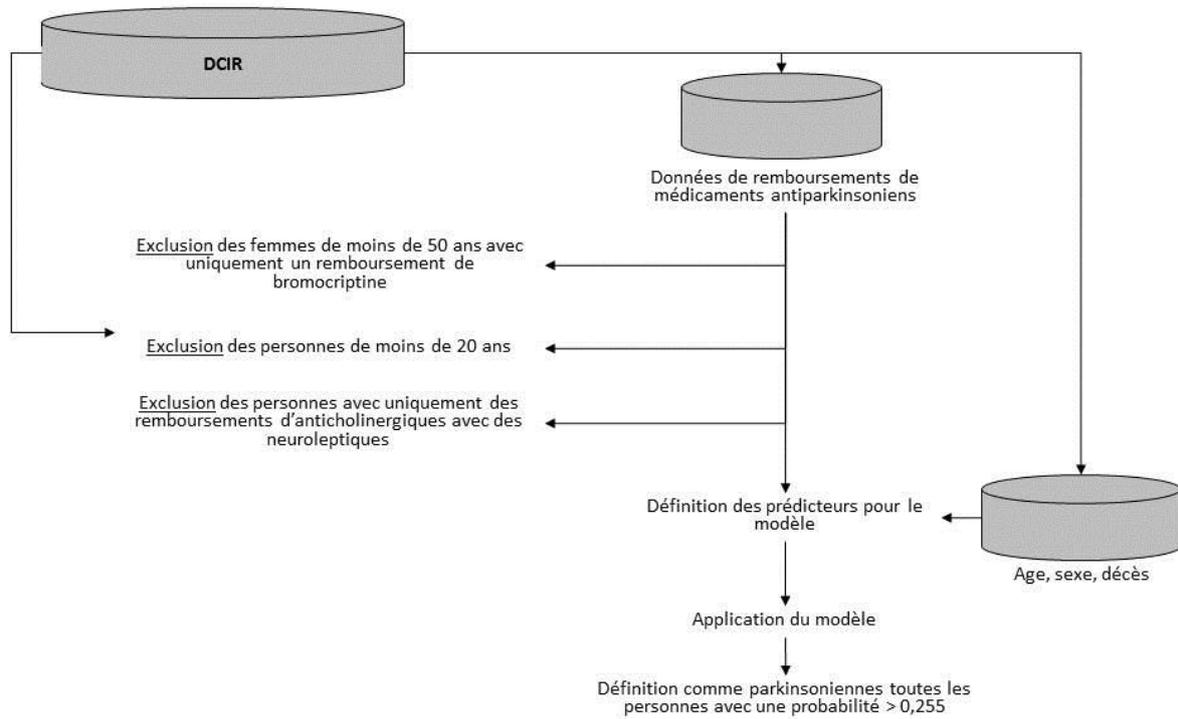
une sensibilité de 92,5% et une spécificité de 86,4%. La validité interne du modèle, évaluée par ré-échantillonnage par la méthode du *bootstrap* (200 échantillons), était correcte avec un R^2 de Nagelkerke corrigé de 68,7% et une statistique-*c* corrigée de 0,947.

Dans un premier temps, nous avons identifié l'ensemble des personnes âgées de 20 ans et plus avec au moins un remboursement de médicaments antiparkinsoniens dans le DCIR entre 2009 et 2015. Puis, nous avons appliqué le modèle prédictif, qui attribue une probabilité d'être traitée pour une MP à chaque personne. Celles avec une probabilité supérieure au seuil de probabilité associée à la meilleure sensibilité et spécificité du modèle sont considérées comme traitées pour une MP (Figure 5). Les cas incidents d'une année donnée sont les cas identifiés par le modèle l'année en question, sans aucun remboursement de médicament antiparkinsonien l'année précédente. Les informations associées à la personne (caisse d'assurance, lieu de résidence, etc.) sont celles correspondant au dernier remboursement de médicaments antiparkinsoniens de l'année d'incidence.

Le nombre de cas incidents a ensuite été corrigé par la sensibilité et la spécificité du modèle afin de tenir compte de l'identification de faux positifs en appliquant un facteur correctif de 0,837 basé sur le rapport entre le nombre de cas prévalents corrigé et le nombre de cas prévalents non corrigé dans l'étude de validation. Cela suppose que : (i) le rapport du nombre de cas prévalents corrigé sur le nombre de cas prévalents non corrigé était similaire à celui observé lors de l'étude de validation, (ii) la proportion de cas incidents parmi l'ensemble des cas identifiés était la même pour les données corrigées et non corrigées quel que soit l'âge et le sexe [264]. La correction par la sensibilité et la spécificité du modèle permet de tenir compte du fait que certaines personnes sont traitées de la même manière que des patients parkinsoniens sans présenter une MP, notamment ceux avec d'autres causes de syndromes parkinsoniens dégénératifs comme l'atrophie multisystématisée ou la paralysie supranucléaire progressive ; ne pas appliquer cette correction conduirait à une surestimation de la fréquence de la MP. Les taux de prévalence et d'incidence estimés en France par cette approche sont en accord avec les données de la littérature [265].

Nous avons utilisé cet algorithme pour identifier l'ensemble des cas incidents de MP en France entre 2010 et 2015.

Figure 5. Méthode d'identification des cas parkinsoniens



DCIR : Datamart des consommations inter-régimes

3.3. Identification des patients atteints de la maladie du motoneurone

Un algorithme développé antérieurement permet d'identifier les cas incidents de MMN dans le SNDS [133]. Cet algorithme comprend deux étapes (Figure 6).

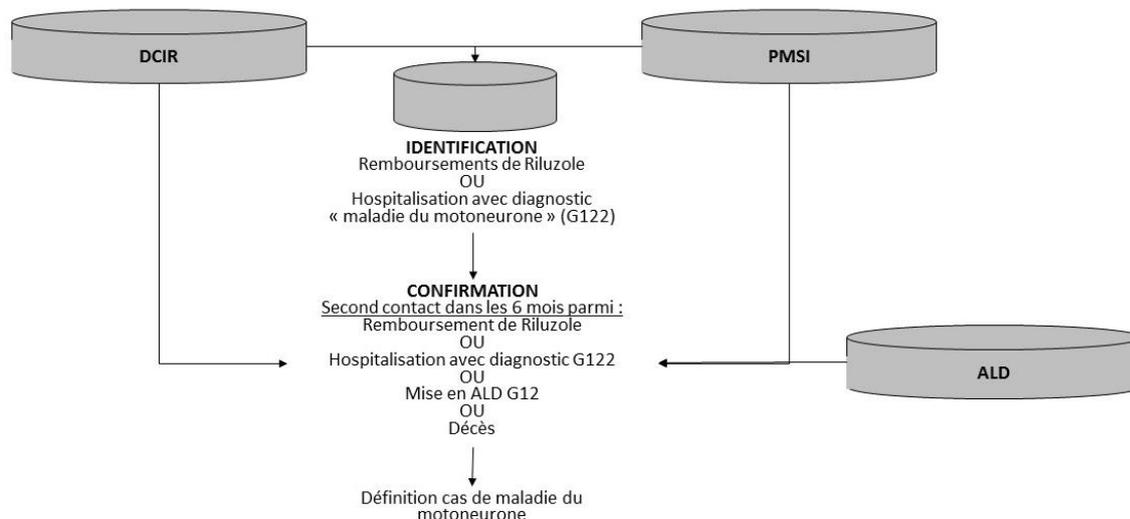
A la première étape, l'identification des cas potentiels repose sur la présence d'au moins un des deux critères suivants : au moins un remboursement de Riluzole, médicament prescrit dans le traitement de la MMN, identifiable dans le DCIR grâce au code de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) associé à ce médicament (N07XX02) ; au moins une hospitalisation avec un diagnostic (DP, DR ou DA) de MMN (code G122 de la CIM10).

Les cas sont ensuite confirmés si au moins un deuxième contact survient dans les 6 mois après le premier contact. Le deuxième contact peut consister en une délivrance de Riluzole, une hospitalisation avec un diagnostic de MMN, une mise en ALD pour cause G12, ou le décès (renseigné dans le DCIR ou dans le PMSI à partir de la date de sortie d'hospitalisation, si le motif de sortie correspond à un décès). En effet, compte tenu du pronostic sombre de la maladie, nous avons tenu compte du statut vital. La mise en ALD n'a pas pu être utilisée comme critère primaire d'identification (étape 1) car le codage de la pathologie n'est pas assez précis (uniquement information « Amyotrophie spinale et syndromes apparenté »). Pour que le cas soit considéré comme incident, il ne doit pas avoir eu un de ces types de contact l'année précédant l'identification. Une fois les cas incidents identifiés, la date d'incidence et les informations associées à la personne (caisse d'assurance, lieu de résidence, etc.) sont celles correspondant à la première identification.

L'algorithme a été validé en comparant les résultats obtenus avec ceux observés à partir de sources de données externes [133]. Nous observons par exemple une bonne concordance des taux d'incidence par âge obtenus en France à partir de l'algorithme avec ceux estimés dans d'autres études européennes également à partir de bases médico-administratives (Figure 7).

Nous avons utilisé cet algorithme pour identifier l'ensemble des cas incidents de MMN en France entre 2010 et 2016.

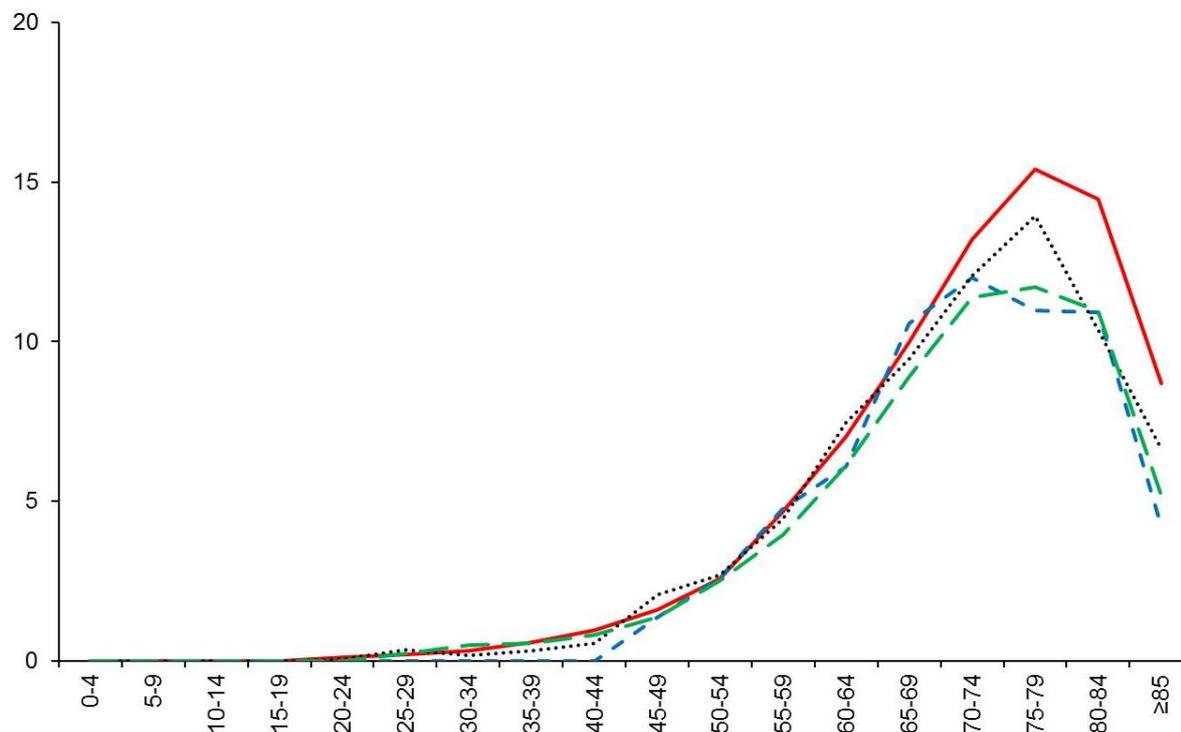
Figure 6. Méthode d'identification des cas de maladie du motoneurone



DCIR : Datamart des consommations inter-régimes
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
ALD : Affection longue durée

Figure 7. Incidence de la MMN (pour 100 000 personnes-années) en fonction de l'âge dans quatre études européennes basées sur des données médico-administratives

Source : Thèse de sciences de Sofiane Kab. Relation entre les caractéristiques agricoles et deux maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2017.



France 2012-2014, ligne rouge ; Danemark 2000-2009, tirets bleus ; Suède 1991-2005, tirets verts ; Royaume-Uni 1990-2005, pointillés noirs

3.4. Dénombrement de la population à risque à l'échelle cantonale

L'Insee est en charge du recensement des populations légales en France. Depuis 2004, le recensement repose sur une collecte d'information annuelle, concernant successivement tous les territoires communaux au cours d'une période de cinq ans. Les données fournies par l'Insee sont des estimations de population par âge et par sexe au 1^{er} janvier déclinées suivant différents référentiels géographiques : national, régional, départemental et communal. La disponibilité temporelle de ces données est différente suivant la précision géographique considérée. Ainsi, pour une année donnée n , sont disponibles les recensements de l'année n pour le niveau national, de l'année $n-1$ pour le niveau régional, de l'année $n-2$ pour le niveau départemental et de l'année $n-3$ pour le niveau communal [266]. Nos travaux reposent essentiellement sur les recensements communaux dont les estimations de population ont été définies en fonction du référentiel des communes existantes en 2013.

En effet, le découpage communal de la France change d'une année sur l'autre (fusion de communes, redécoupage, etc.). Ainsi, les effectifs de cas et de la population à risque par unité géographique ont été homogénéisés à partir du référentiel communal de 2013 (France métropolitaine, $n=36\ 552$ communes ; $n=3\ 689$ cantons). Ce travail de mise en concordance des données géographiques a nécessité l'utilisation de tables recensant l'historique des changements de communes qui sont produites par Santé publique France ainsi que des tables recensant les communes nouvellement créées depuis 2014 fournies par l'Insee [267].

Afin de calculer l'incidence de la MP (2010-2015) et de la MMN (2010-2016) dans les unités géographiques, nous avons utilisé les estimations de populations communales disponibles jusqu'à 2015 et nous avons projeté les populations par âge quinquennal et par sexe pour les années 2016 et 2017.

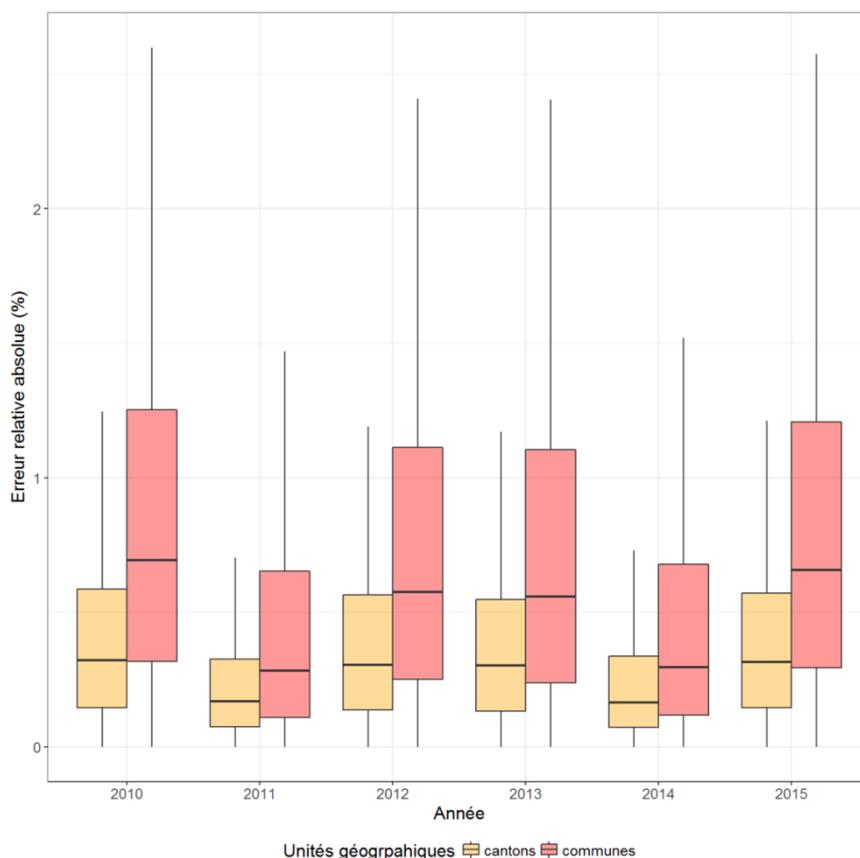
Lorsque l'analyse reposait sur l'ensemble des cantons de France métropolitaine, les projections de population ont été réalisées au niveau cantonal et elles ont servi à calculer les personnes-années révolues pour les cantons. Lorsque l'analyse reposait sur des zones cantonales rurales (cantons dont les communes à forte densité de population ont été amputées), les projections de

population ont été réalisées au niveau communal puis nous avons calculé les personnes-années révolues pour les communes, dont les effectifs ont ensuite été agrégés.

Dans les deux cas, les projections pour les années 2016 et 2017 ont été réalisées grâce aux estimations de coefficients issues d'une régression linéaire mixte modélisant les effectifs de population cantonale/communale de 2010 à 2015 à partir d'effets fixes pour l'âge et le sexe, un effet aléatoire pour le canton et un effet linéaire fixe et aléatoire de l'année.

Les deux modèles s'ajustaient bien aux données ($R^2 > 0,999$). L'erreur relative absolue (ERA) entre la population totale observée et prédite dans l'unité géographique ne dépasse pas, en médiane, 0,8% lorsque les projections portaient sur les communes et 0,4% lorsque les projections portaient sur les cantons quelle que soit l'année considérée (Figure 8). Les estimations des effets fixes et aléatoires de ces modèles ont permis de réaliser les projections des populations cantonales/communales pour les années 2016 et 2017 (par année, âge quinquennal et sexe).

Figure 8. Distribution des erreurs relative absolues (%) de la population communale/cantonale prédite par le modèle par rapport à la population communale/cantonale observée par année



3.5. Variables d'ajustement

L'ensemble des variables d'ajustement sont catégorisées en 5 classes d'après les quintiles de leur distribution. La catégorisation en quintiles permet d'obtenir des catégories équilibrées en termes d'effectifs ; par ailleurs, c'est généralement la catégorisation privilégiée dans les études épidémiologiques [268, 269].

3.5.1. Tabagisme

Le tabagisme est inversement associé à la MP [26, 29]. En ce qui concerne la MMN, des études récentes suggèrent plutôt un sur-risque associé au tabagisme [155, 163, 175, 176]. Afin de tenir compte de ce facteur de confusion potentiel dans nos études écologiques, nous avons construit un indicateur cantonal de tabagisme à partir des données du Baromètre santé de 2005 et celui de 2010.

Le Baromètre santé est une enquête déclarative nationale permettant d'établir un état des lieux des perceptions, attitudes et comportements de santé des personnes résidant en France [270]. Cette enquête est réalisée auprès d'environ 30 000 personnes par questionnaire téléphonique et elle a permis d'estimer la proportion de fumeurs par classe d'âge et sexe au niveau régional et national. Nous avons défini la proportion de personnes ayant fumé comme la somme de la proportion d'ex-fumeurs, de fumeurs occasionnels et de fumeurs réguliers.

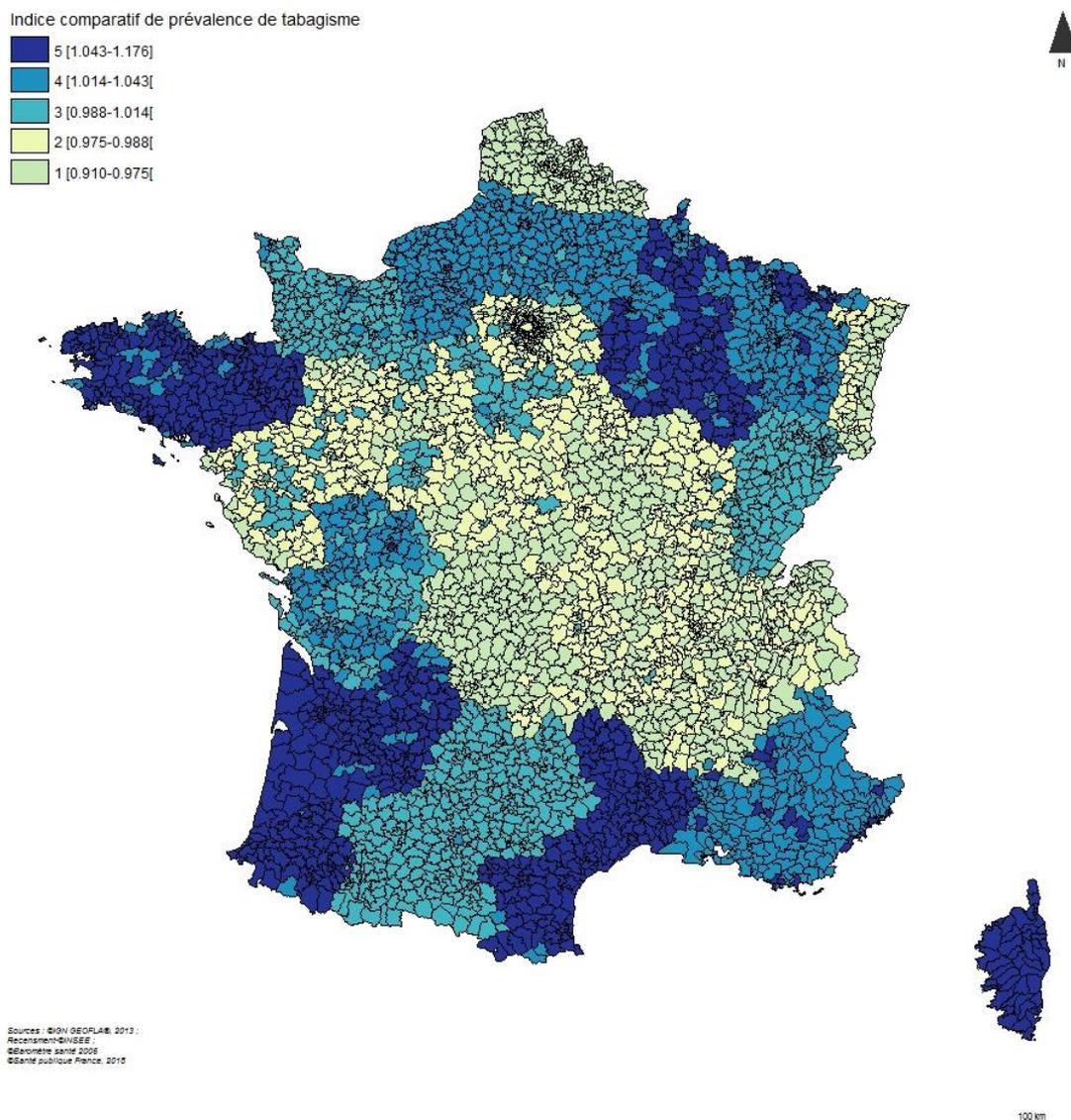
La proportion de personnes ayant fumé n'était pas disponible après 75 ans en 2005. Nous avons imputé cette donnée au niveau régional et national en utilisant les données du Baromètre santé de 2010. Nous avons appliqué le ratio observé entre la proportion de personnes ayant fumé âgées de 66-75 ans et 76-85 ans en 2010 à la proportion de personnes ayant fumé en 2005 âgées de 66-75 ans pour calculer la proportion de personnes ayant fumé âgées de 76-85 ans en 2005. Pour la classe d'âge >85 ans, nous avons supposé que la proportion de personnes ayant fumé était identique à celle de la classe d'âge 76-85 ans. Ces imputations ont été réalisées séparément chez les hommes et les femmes.

Pour calculer des indices comparatifs de prévalence de tabagisme standardisés sur l'âge et le sexe par canton, nous avons déterminé un nombre « observé » de personnes ayant fumé dans le canton en appliquant les proportions de personnes ayant fumé en 2005 dans la région à laquelle le canton appartient à la distribution de la population par âge et par sexe du canton en 2006. Pour calculer le

nombre « attendu » de personnes ayant fumé dans le canton, nous avons effectué le même calcul mais en utilisant cette fois les proportions de fumeurs au niveau national. L'indice comparatif de prévalence de tabagisme standardisé est ensuite calculé en divisant le nombre de fumeurs « observé » par le nombre « attendu ». La Figure 9 présente la distribution géographique de cet indicateur.

Des indices comparatifs de prévalence de tabagisme spécifiques à chaque sexe ont également été calculés.

Figure 9. Distribution spatiale des quintiles de l'indice comparatif de prévalence de tabagisme de 2005 dans les cantons de France métropolitaine (n=3 689)

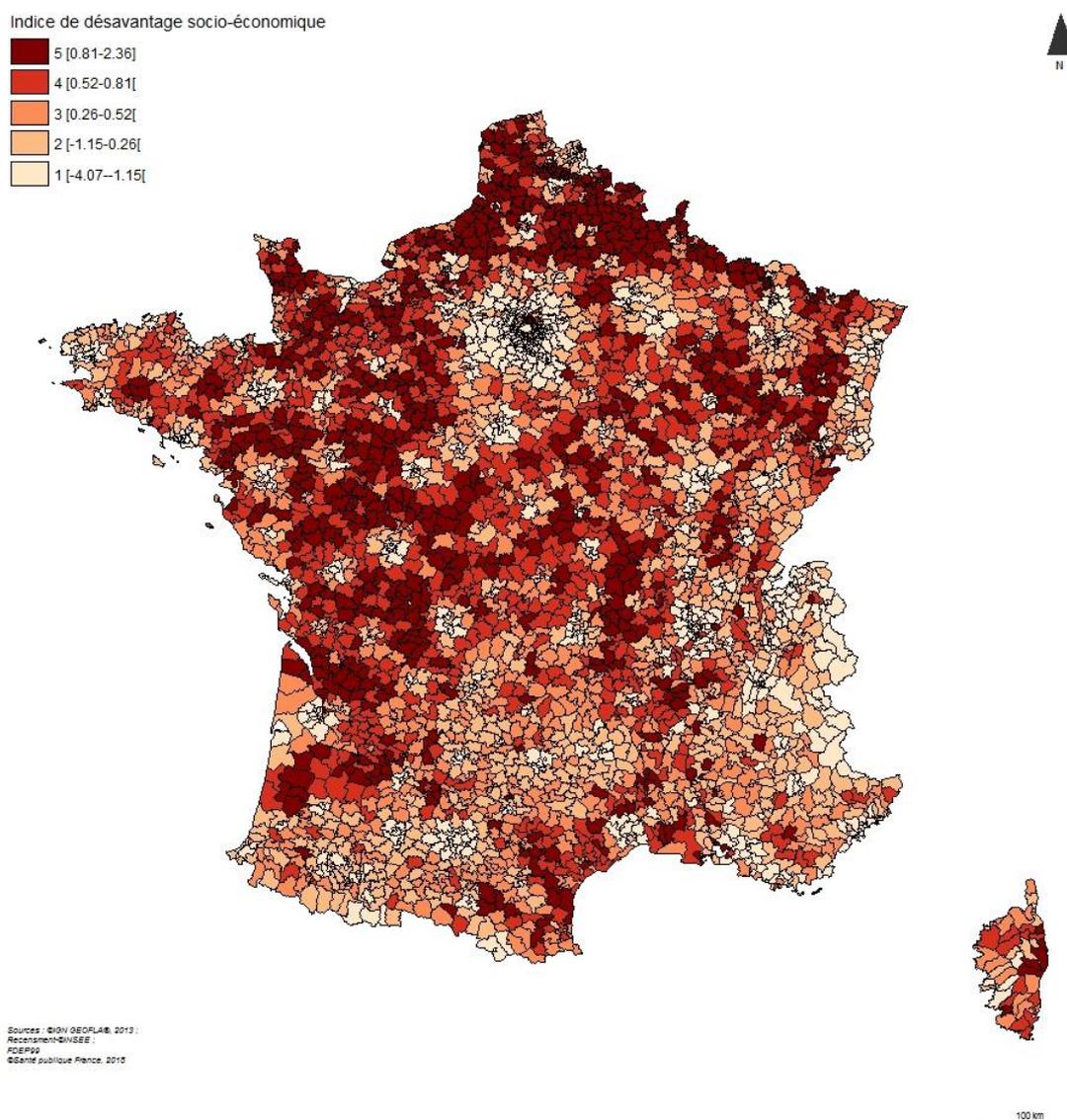


3.5.2. Indice de désavantage social

Une association positive entre le désavantage socio-économique et la MP a été observée [271]. Le désavantage socio-économique est associé à des comportements et habitudes de vie tels que l'alimentation ou l'activité physique qui pourraient influencer le risque des MND [25]. Le désavantage socio-économique a été pris en compte grâce à un indice de défavorisation écologique calculé pour chaque commune en 1999 [272]. L'indice calculé en 1999 a été utilisé afin de tenir compte du temps de latence entre l'exposition et la maladie. Ce score est calculé grâce à une analyse en composantes principales reposant sur des variables tenant compte du revenu médian par ménage, du pourcentage de bacheliers, du pourcentage d'ouvriers dans la population active et du taux de chômage. Plus le score est élevé, plus la population de l'aire géographique est considérée comme ayant un niveau socio-économique faible.

Nous disposons des indices de désavantage social en 1999 pour chaque commune de plus de 50 ménages, soit pour 30 498 des 36 565 communes de France métropolitaine existantes cette année (représentant 99,2% de la population). Pour calculer les indices au niveau cantonal, nous avons calculé une moyenne des indices des communes du canton, pondérés par la population de ces communes en 1999. Les 6 067 communes les moins peuplées, et pour lesquelles l'indice n'était pas renseigné, n'ont pas été prises en compte dans le calcul des moyennes. La Figure 10 présente la distribution géographique au niveau cantonal de l'indice de désavantage socio-économique.

Figure 10. Distribution spatiale des quintiles de l'indice de désavantage socio-économique de 1999 dans les cantons de France métropolitaine (n=3 689)



3.5.3. Densité de neurologues

Afin de prendre en compte le fait que la méthode d'identification des cas de MP et de MMN peut être influencée par l'accès aux soins, nous avons calculé la densité de neurologues (en libéral et salarié) pour 100 000 habitants par département en 2010 (Tableau 7). Le nombre de neurologues par département a été obtenu à partir des données mises à disposition par le conseil national de l'ordre des médecins [273]. On attribue aux cantons la même densité de neurologues que le département auquel ils appartiennent (Figure 11).

Figure 11. Distribution spatiale des quintiles de la densité départementale ($n=96$) en neurologues de 2010 en France métropolitaine

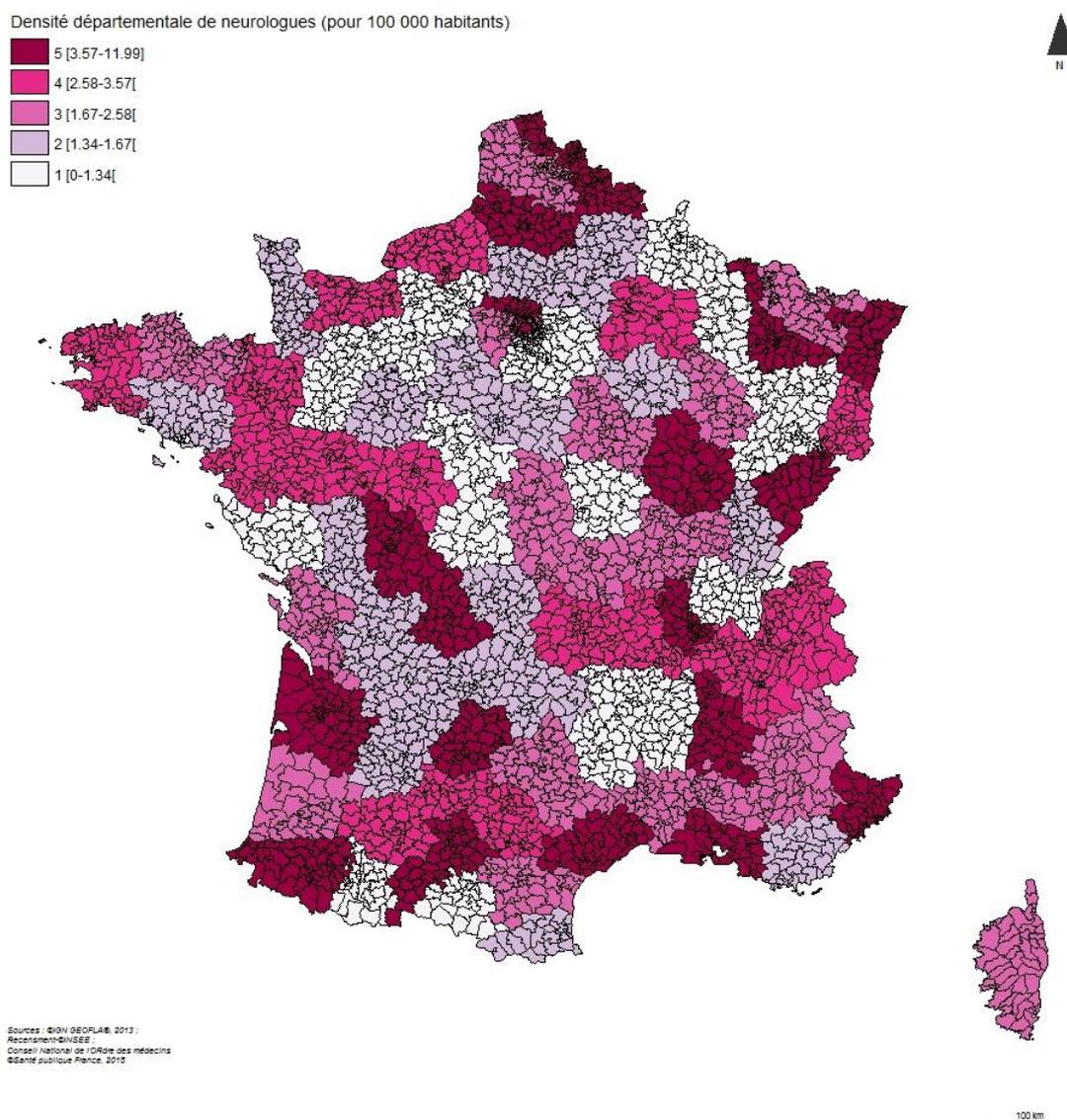


Tableau 7. Distribution de la densité départementale de neurologues en 2010 (nombre de neurologues pour 100 000 habitants)

| Moyenne | Minimum | Percentiles | | | Maximum |
|---------|---------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| | | 25 ^{ème} | 50 ^{ème} | 75 ^{ème} | |
| 2,46 | 0 | 1,42 | 2,17 | 3,22 | 11,99 |

**4. ÉTUDE NATIONALE SUR L'ASSOCIATION ENTRE
L'IMPORTANCE DES TRAVAILLEURS PAR SECTEUR
D'ACTIVITÉ ET L'INCIDENCE DE LA MALADIE DE
PARKINSON**

4.1. Introduction

La description de la fréquence des maladies suivant des nomenclatures de types de secteurs ou de professions est une pratique courante en épidémiologie [274]. Le secteur d'activité ou la profession d'une personne peuvent en effet être utilisés comme indicateurs indirects des expositions professionnelles auxquelles elle est soumise (§ 1.3.2).

Dans le cadre d'une étude nationale française, nous avons analysé les associations entre l'importance en termes de nombre de travailleurs dans 38 secteurs d'activité et l'incidence cantonale de la MP. Cette étude analyse de manière systématique et exhaustive l'ensemble des secteurs d'activité existants afin d'identifier des environnements de travail qui pourraient être à risque vis-à-vis de la MP.

4.2. Matériel et méthodes

4.2.1. Indice comparatif d'incidence standardisé de la maladie de Parkinson (2010-2014)

Nos analyses reposent sur les cas incidents (2010-2014) de MP identifiés suivant les méthodes décrites précédemment (§ 3.2).

Le nombre de cas incidents de MP entre 2010 et 2014 a été estimé pour chacun des 3 689 cantons (taille moyenne=148 km²) de France métropolitaine et corrigé par la sensibilité et la spécificité du modèle prédictif (§ 3.2) [262, 264]. Les personnes-années (2010-2014) par canton ont été calculées à partir des recensements de la population française (§ 3.4).

Nous avons utilisé la méthode de standardisation indirecte pour calculer des indices comparatifs d'incidence standardisés sur l'âge et le sexe (SIR) dans chaque canton en utilisant les taux d'incidence nationaux (par sexe et classes d'âge de 5 ans) comme référence. Les SIRs stratifiés par sexe et par âge médian à l'année d'incidence (<75, ≥75 ans) ont aussi été calculés.

4.2.2. Importance des secteurs d'activité

Un secteur d'activité correspond à un regroupement d'un ensemble d'entreprises qui ont la même activité économique principale. Par conséquent, une entreprise peut avoir des activités économiques secondaires faisant partie d'autres secteurs d'activité sans pour autant y appartenir. En France, c'est la Nomenclature d'activité française (NAF) qui est principalement utilisée pour la restitution de l'information économique et sociale par secteur d'activité (Annexe 1). Cet inventaire des activités économiques a une structure similaire à la Nomenclature d'activités européenne (NACE), elle-même dérivée de la nomenclature internationale CITI [275].

Les proportions de travailleurs (dans l'ensemble et par sexe) dans chaque secteur d'activité en 2006 ont été calculées par canton. Les données sur l'emploi au lieu de travail sont produites par l'Insee à partir du recensement de la population et contiennent pour chaque commune les effectifs de travailleurs par secteur d'activité classés suivant les 38 modalités définies par l'Insee (NAF A38 rev.2 2008) [276]. Nous avons agrégé ces données au niveau des cantons en utilisant le référentiel géographique de 2013 pour les communes et cantons. Nous avons utilisé les données sur l'emploi au

lieu de travail les plus anciennes disponibles sur le site de l'Insee – celles de l'année 2006 – afin de tenir compte du temps de latence entre l'exposition et la MP [277].

4.2.3. Expositions professionnelles

Nous avons utilisé les données de l'enquête « Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels » de 2010 (Sumer 2010) pour estimer les pourcentages de travailleurs (dans l'ensemble et par sexe) professionnellement exposés aux pesticides, métaux et solvants dans chacun des 38 secteurs d'activité. Certaines études suggèrent en effet une association entre l'exposition à ces nuisances et la MP, bien que les substances spécifiques impliquées n'aient pas encore été clairement identifiées (§ 1.1.3) ; nous avons donc considéré l'exposition à ces nuisances dans leur ensemble.

Cette enquête nationale - coordonnée par la Direction de l'animation, de la recherche, des études et des statistiques (Dares) et par la Direction générale du travail (DGT) - vise à apporter une meilleure connaissance des contraintes organisationnelles et expositions professionnelles physiques, biologiques et chimiques auxquelles sont soumis les salariés en France. L'enquête Sumer 2010 s'est déroulée de janvier 2009 à avril 2010 et repose sur 2 400 médecins du travail (~20% de l'ensemble des médecins du travail en France) qui ont chacun interrogé en moyenne 22 salariés sur la durée de l'enquête. Pour chaque entretien, le médecin du travail remplissait, en présence du salarié, le questionnaire principal qui renseigne les expositions sur la dernière semaine travaillée du salarié enquêté. Le médecin faisait également remplir un auto-questionnaire au salarié sur sa perception de son travail et la relation qu'il établit entre sa santé et son travail.

L'enquête Sumer permet également d'avoir accès aux informations de l'entreprise où les salariés interrogés travaillent, notamment leur secteur d'activité (codé en NAF A88 rev2. 2008 dans Sumer 2010). Les données de l'enquête Sumer sont représentatives de 92% des salariés français puisque certains types de salariés de la fonction publique n'ont pas été inclus dans l'enquête et que celle-ci n'a pas eu lieu dans certains DOMs. Par ailleurs, les résultats de l'enquête ne sont pas extrapolables à toute la population active puisque seuls les travailleurs salariés sont interrogés [278, 279].

4.2.4. Variables d'ajustement

Nous avons pris en compte les indicateurs de tabagisme, de niveau socio-économique et de densité de neurologues décrits précédemment (§ 3.5).

4.2.5. Analyses statistiques

4.2.5.1. Démarche générale

Nous avons utilisé la régression négative binomiale mixte avec ordonnée à l'origine aléatoire au niveau du canton pour modéliser les indices comparatifs d'incidence standardisée de la maladie de Parkinson (SIR). Ce modèle permet d'estimer des ratios de taux d'incidence (IRR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC) qui mesurent l'association entre la proportion cantonale de travailleurs dans chaque secteur d'activité et l'incidence de la MP. Un modèle négatif binomial a été préféré à une régression de Poisson pour tenir compte de la surdispersion des données. Le modèle multivarié inclut l'ensemble des pourcentages de travailleurs dans chaque secteur d'activité ainsi que les variables d'ajustement ; aucune sélection de variable n'a été mise en œuvre.

4.2.5.2. Codage des variables

Deux codages différents des variables relatives aux pourcentages de travailleurs ont été utilisés. Dans un premier temps, les pourcentages de travailleurs dans 32 secteurs d'activité ont été inclus sous forme de variables binaires définies suivant la médiane de leur distribution ; pour six secteurs d'activité peu fréquents (plus de 50% des cantons avec aucun travailleur dans le secteur), nous avons distingué les cantons sans travailleurs dans ce secteur et ceux avec au moins un travailleur.

Dans un deuxième temps, pour étudier les relations dose-effet et tester la tendance linéaire pour chaque secteur d'activité, les proportions de travailleurs par secteur d'activité ont été catégorisées en cinq groupes, puis la médiane de chaque catégorie a été divisée par une déviation standard (DS) et modélisée de manière continue [280]. Le fait de ramener la tendance à l'augmentation d'une DS facilite la comparaison entre secteurs d'activité dont les distributions de travailleurs cantonaux peuvent varier de manière importante (Annexe 2). Les cinq catégories ont été définies d'après les quintiles pour les 23 secteurs d'activité les plus fréquents (plus de 80% des cantons avec au moins un travailleur) ; pour 15 secteurs d'activité moins fréquents, la première catégorie correspondait aux

cantons sans travailleurs et les autres catégories ont été définies suivant les quartiles (calculés parmi les cantons avec au moins un travailleur).

Les variables d'ajustement étaient définies en cinq catégories d'après les quintiles de leur distribution.

4.2.5.3. Analyses stratifiées

Des analyses stratifiées par sexe ont été réalisées car les profils d'exposition et les types de métiers sont différents entre les hommes et les femmes pour de nombreux secteurs d'activité. Nous avons également stratifié les analyses suivant l'âge à l'incidence (<75 , ≥ 75 ans) car l'étiologie de la MP pourrait changer suivant l'âge [281]. Nous avons testé les interactions entre les proportions de travailleurs et l'âge ou le sexe en comparant les estimations des coefficients de régression des différentes strates [282].

4.2.5.4. Régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux

Nous avons utilisé la régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux (HR) [283]. Cette méthode est intéressante pour analyser de multiples variables d'exposition corrélées lorsqu'elles peuvent être classées en groupes au sein desquels on peut considérer leurs effets comme similaires ou interchangeables. Dans notre cas, cela permet de tenir compte du fait que certains secteurs d'activité sont plus similaires que d'autres quant aux facteurs de risque professionnels impliqués dans la MP. Cette méthode permet également d'obtenir des estimations plus vraisemblables en incluant de l'information *a priori* sur les expositions professionnelles dans les secteurs d'activité. Un lissage vers la moyenne du groupe des secteurs d'activité avec des profils d'expositions similaires est opéré sur les coefficients de régression et permet de limiter les associations faussement positives ou négatives tout en tenant compte de la problématique des tests multiples [284, 285]. C'est une alternative intéressante aux méthodes traditionnelles pour des études sur les expositions professionnelles [286, 287] et qui est particulièrement bien adaptée aux études de surveillance pour la détection de signaux [284]. Pour ces raisons, cette méthode constitue notre analyse principale et les résultats seront comparés à ceux de l'analyse conventionnelle.

Le premier niveau de la régression hiérarchique est un modèle négatif binomial mixte qui estime les coefficients de régression pour l'ensemble des secteurs d'activité ; pour pouvoir appliquer cette méthode, un seul coefficient de régression doit être estimé pour chaque secteur d'activité. Les coefficients de régression estimés par le modèle de premier niveau sont ensuite lissés en les modélisant de manière linéaire en fonction d'une ordonnée à l'origine et de variables binaires de second niveau comportant l'information sur l'exposition professionnelle dans les secteurs d'activité. L'écart-type de l'effet résiduel des secteurs d'activité (τ) a été fixé *a priori* à 0,024, ce qui suppose un écart maximum d'un facteur 1,1 entre les IRRs ; cette différence correspond à l'étendue des estimations des coefficients dans la régression de premier niveau (IRRs variant de 0,95 à 1,05). Pour la régression hiérarchique, la p -value du test de tendance (p -tendance_{HR}) a été déterminé en supposant une distribution de Student des coefficients de régression associés à l'augmentation d'une DS des proportions de travailleurs.

Pour générer les variables de second niveau (exposition faible ou élevée), nous avons utilisé le partitionnement en k -moyennes à partir des pourcentages de salariés exposés aux pesticides, métaux, et solvants (enquête nationale Sumer 2010) dans chaque secteur d'activité (Tableau 8). Nous avons utilisé les proportions de salariés exposés par sexe pour les analyses stratifiées par sexe. Nous avons également construit un modèle de second niveau ne tenant pas compte des expositions professionnelles afin d'étudier l'impact de ces dernières sur le lissage des coefficients de régression associés aux secteurs d'activité lors de la régression hiérarchique ; la régression de second niveau n'inclut dans ce cas qu'une ordonnée à l'origine fixe ainsi que l'effet résiduel des secteurs d'activité.

Régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux

Niveau 1 : Régression négative binomiale mixte avec ordonnée à l'origine aléatoire au niveau du canton

$$\ln(SIR_i) = \alpha_0 + \alpha_i + \sum_{j=1}^{38} \beta_j X_{ij} + \sum_{k=1}^3 \gamma_k W_{ik}$$

Niveau 2 : Régression linéaire tenant compte des variables d'exposition professionnelle

$$\beta_j = \mu + \sum_{m=1}^3 \pi_m Z_{jm} + \delta_j$$

Avec :

i l'indice du canton ;

j l'indice du secteur d'activité (1=Agriculture, sylviculture et pêche, 2=Industries extractives, etc.) ;

k l'indice de la variable d'ajustement (1=tabagisme, 2=neurologues, 3=indice socio-économique) ;

m l'indice de la variable de second niveau (1=pesticides, 2=métaux, 3=solvants) ;

SIR_i l'indice comparatif d'incidence de la MP dans le canton i ;

α_0 l'ordonnée à l'origine fixe ;

α_i l'ordonnée à l'origine aléatoire au niveau du canton ;

β_j le coefficient de régression correspondant à l'effet du secteur d'activité j sur l'incidence de la MP ;

X_{ij} le pourcentage de travailleurs dans le secteur j dans le canton i (variable binaire ou continue) ;

γ_k le coefficient de régression correspondant à l'effet de la variable d'ajustement k sur l'incidence de la MP ;

W_{ik} la variable d'ajustement k dans le canton i (en 5 catégories) ;

μ l'ordonnée à l'origine de la régression de second niveau commune à l'ensemble des secteurs ;

π_m le coefficient de régression correspondant à l'effet de la variable de second niveau m sur l'incidence de la MP en fonction du secteur d'activité ;

Z_{jm} le pourcentage de salariés exposés à m dans le secteur d'activité j (variables binaires) ;

δ_j une variable aléatoire de distribution normale centrée et de variance $\tau^2 = 0,024^2$.

Tableau 8. Définition des groupes homogènes de secteurs d'activité d'après les expositions professionnelles des salariés aux pesticides, métaux et solvants dans l'enquête Sumer 2010

| Secteur d'activité | Pesticides | | Métaux | | Solvants | |
|--|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| | Cat. ^a | Salariés exposés (%) ^b | Cat. ^a | Salariés exposés (%) ^b | Cat. ^a | Salariés exposés (%) ^b |
| Agriculture, sylviculture et pêche | 1 | 14,3 | 0 | 0,8 | 0 | 4,1 |
| Industries extractives | 0 | 0,0 | 0 | 1,5 | 0 | 6,8 |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | 0 | 0,2 | 0 | 1,7 | 0 | 9,3 |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | 0 | 1,0 | 0 | 0,1 | 0 | 15,6 |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | 0 | 0,3 | 0 | 2,5 | 1 | 28,1 |
| Cokéfaction et raffinage | 0 | 0,0 | 0 | 9,7 | 1 | 40,9 |
| Industrie chimique | 0 | 4,0 | 0 | 5,1 | 1 | 26,5 |
| Industrie pharmaceutique | 0 | 0,8 | 0 | 1,5 | 1 | 31,6 |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | 0 | 0,3 | 0 | 4,4 | 1 | 30,9 |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | 0 | 0,0 | 1 | 26,4 | 1 | 22,7 |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | 0 | 0,0 | 0 | 6,9 | 1 | 19,8 |
| Fabrication d'équipements électriques | 0 | 0,0 | 0 | 5,6 | 0 | 15,2 |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | 0 | 0,0 | 0 | 9,8 | 1 | 21,3 |
| Fabrication de matériels de transport | 0 | 0,3 | 1 | 13,6 | 1 | 22,0 |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | 0 | 0,2 | 1 | 17,3 | 1 | 24,8 |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | 0 | 1,0 | 0 | 1,6 | 0 | 7,2 |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | 0 | 2,2 | 0 | 6,0 | 0 | 6,5 |
| Construction | 0 | 1,1 | 0 | 7,6 | 1 | 18,2 |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | 0 | 0,9 | 0 | 1,7 | 0 | 11,5 |
| Transports et entreposage | 0 | 0,4 | 0 | 2,1 | 0 | 5,4 |
| Hébergement et restauration | 0 | 0,6 | 0 | 0,0 | 0 | 7,5 |
| Edition, audiovisuel et diffusion | 0 | 0,0 | 0 | 0,5 | 0 | 4,6 |
| Télécommunications | 0 | 0,2 | 0 | 0,2 | 0 | 1,0 |
| Activités informatiques et services d'information | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,7 |
| Activités financières et d'assurance | 0 | 0,1 | 0 | 0,4 | 0 | 1,0 |
| Activités immobilières | 0 | 1,7 | 0 | 0,3 | 0 | 8,5 |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | 0 | 0,0 | 0 | 0,8 | 0 | 3,2 |
| Recherche-développement scientifique | 0 | 1,1 | 0 | 6,7 | 1 | 28,4 |

| Secteur d'activité | Pesticides | | Métaux | | Solvants | |
|---|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| | Cat. ^a | Salariés exposés (%) ^b | Cat. ^a | Salariés exposés (%) ^b | Cat. ^a | Salariés exposés (%) ^b |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | 0 | 1,2 | 0 | 1,4 | 0 | 10,5 |
| Activités de services administratifs et de soutien | 0 | 1,8 | 0 | 1,8 | 0 | 13,4 |
| Administration publique | 0 | 1,8 | 0 | 0,6 | 0 | 7,3 |
| Enseignement | 0 | 1,0 | 0 | 0,5 | 0 | 4,2 |
| Activités pour la santé humaine | 0 | 0,6 | 0 | 1,3 | 1 | 32,5 |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | 0 | 2,1 | 0 | 0,2 | 0 | 16,2 |
| Arts, spectacles et activités récréatives | 0 | 1,0 | 0 | 0,4 | 0 | 5,7 |
| Autres activités de services | 0 | 0,6 | 0 | 1,8 | 0 | 14,6 |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | 1 | 19,5 | 0 | 0,0 | 1 | 29,1 |
| Activités extra-territoriales | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 24,1 |

Cat. : Catégorie.

^a Les secteurs d'activité ont été regroupés en deux catégories (exposition faible=0 ou élevée=1) suivant la proportion de salariés exposés aux pesticides, métaux et solvants en utilisant le partitionnement en *k*-moyennes appliqué à chaque exposition séparément.

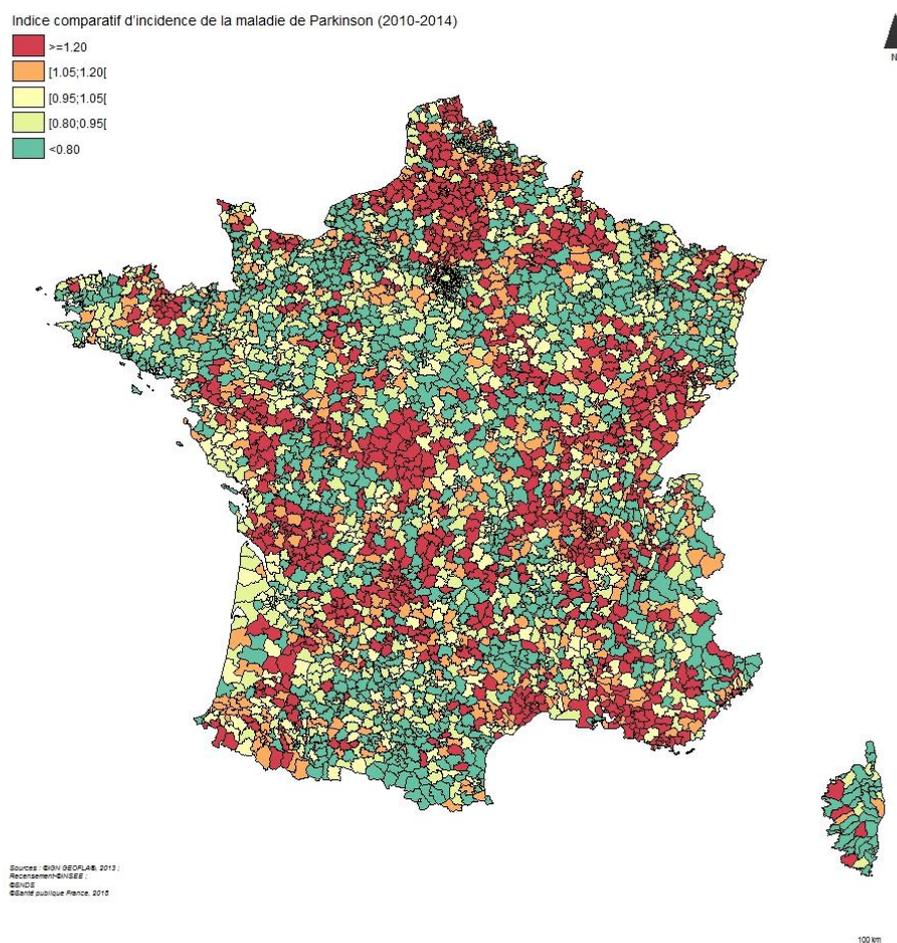
^b Pourcentage de salariés exposés aux pesticides, métaux et solvants (Sumer 2010).

4.3. Résultats

4.3.1. Description des cas de maladie de Parkinson

L'Annexe 3 présente le processus de sélection des cas incidents de MP. Nous avons identifié 122 996 cas incidents de MP en France (2010-2014) après correction par la sensibilité et la spécificité du modèle de prédiction. Parmi ces derniers, 120 568 cas vivent en France métropolitaine et 112 625 cas (93%) dont le lieu de résidence est bien renseigné ont été inclus dans l'analyse (incidence = 35,4 cas pour 100 000 personnes-années) ; 52,3% sont des hommes et l'âge médian à l'incidence est de 74,6 ans. Le nombre médian de cas par canton est de 19 cas (minimum=0 ; maximum=2 828) et 12 cantons (<1%) n'ont aucun cas incident sur la période étudiée. La Figure 12 présente la distribution spatiale de l'incidence de la MP.

Figure 12. Indice comparatif d'incidence standardisée (SIR) de la maladie de Parkinson (2010-2014) dans les cantons de France métropolitaine



4.3.2. Association entre l'incidence de la maladie de Parkinson et la proportion de travailleurs par secteurs d'activité

L'Annexe 4 montre la distribution spatiale de la proportion cantonale de travailleurs par secteurs d'activité et l'Annexe 5 présente les corrélations entre les secteurs d'activité. Les nombres de cantons, de cas de MP et de personnes-années suivant les catégories faibles et élevées pour chaque secteur d'activité sont présentés dans l'Annexe 6.

Le Tableau 9 montre les associations entre la proportion de travailleurs dans les 38 secteurs d'activité (catégorie élevée vs. faible) et l'incidence de la MP obtenues à partir de l'analyse conventionnelle et la régression hiérarchique. Le Tableau 10 montre les résultats équivalents mais pour l'augmentation d'une DS dans le pourcentage de travailleurs.

D'après la régression hiérarchique, l'incidence de la MP était significativement plus élevée dans les cantons avec une proportion élevée de travailleurs et augmentait avec la proportion de travailleurs pour deux secteurs : l'« Agriculture, sylviculture et pêche » ($IRR_{HR}=1,042$; IC 95%=1,014-1,070 ; $p\text{-tendance}_{HR}=0,004$) et la « Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure » ($IRR_{HR}=1,024$; IC 95%=1,005-1,044; $p\text{-tendance}_{HR}=0,010$). Une association inverse avec une tendance significative est observée pour le secteur des « Activités pour la santé humaine » ($IRR_{HR}=0,955$; IC 95%=0,935-0,975 ; $p\text{-tendance}_{HR}<0,001$).

Nous observons également une association positive avec le secteur de la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » ($IRR_{HR}=1,024$; IC 95%=1,003-1,046) avec un test de tendance proche de la significativité ($p\text{-tendance}_{HR}=0,071$). Par ailleurs, une association inverse sans tendance significative est observée pour la « Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné » ($IRR_{HR}=0,974$; IC 95%=0,954-0,994 ; $p\text{-tendance}_{HR}=0,358$).

A l'inverse, une tendance positive significative sans augmentation significative de l'incidence dans les cantons avec une proportion élevée de travailleurs est observée pour les secteurs des « Télécommunications » ($IRR_{HR}=1,006$; IC 95%=0,983-1,029 ; $p\text{-tendance}_{HR}=0,017$) et de l'« Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement » ($IRR_{HR}=1,010$; IC

95%=0,990-1,030 ; p -tendance_{HR}=0,041). Une tendance inverse significative sans association est trouvée pour les secteurs de l'« Administration publique » (IRR_{HR}=0,983 ; IC 95%=0,963-1,003 ; p -tendance_{HR}=0,021) et de l'« Enseignement » (IRR_{HR}=1,007 ; IC 95%=0,987-1,027 ; p -tendance_{HR}=0,029).

Lorsque les expositions professionnelles ne sont pas prises en compte dans le modèle de second niveau de la régression hiérarchique, les effets des secteurs d'activité changent légèrement mais les conclusions restent identiques. Nous retrouvons toujours une association positive avec l'« Agriculture, sylviculture et pêche » (IRR_{HR}=1,037 ; IC 95%=1,011-1,063 ; p -tendance_{HR}=0,005), la « Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure » (IRR_{HR}=1,024 ; IC 95%=1,005-1,044 ; p -tendance_{HR}=0,009), et la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » (IRR_{HR}=1,023 ; IC 95%=1,002-1,044 ; p -tendance_{HR}=0,071), et une association inverse avec les « Activités pour la santé humaine » (IRR_{HR}=0,954 ; IC 95%=0,935-0,974 ; p -tendance_{HR}<0,001). Les tendances linéaires calculées sont également significatives pour ces secteurs dans l'analyse conventionnelle (Annexe 7).

L'interaction avec le sexe n'est significative pour aucun secteur d'activité (p -interaction des variables binaires>0,117 ; p -interaction des tendances>0,104 ; Annexe 8). Toutefois, l'association avec la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » est observée chez les hommes (IRR_{HR}=1,027 ; IC 95%=1,003-1,050 ; p -tendance_{HR}=0,041) mais pas chez les femmes (IRR_{HR}=1,007 ; IC 95%=0,983-1,031 ; p -tendance_{HR}=0,564).

Dans les analyses stratifiées par l'âge à l'incidence (Annexe 9), une interaction significative avec l'âge est observée à la fois pour la variable binaire (p -interaction=0,025) et la tendance linéaire (p -interaction=0,008) pour le secteur des « Activités pour la santé humaine », avec une association inverse significative chez les personnes âgées de 75 ans et plus (IRR_{HR}=0,943 ; IC 95%=0,919-0,967 ; p -tendance_{HR}<0,001) et aucune association chez les personnes de moins de 75 ans (IRR_{HR}=0,983 ; IC 95%=0,960-1,008 ; p -tendance_{HR}=0,891). Parmi les autres secteurs d'activité associés avec la MP dans l'analyse principale, nous n'avons pas observé d'interactions significatives avec l'âge. Toutefois

l'association était plus forte et seulement significative parmi les 75 ans et plus pour les secteurs d'activité « Agriculture, sylviculture et pêche » ($IRR_{HR}=1,052$; IC 95%=1,018-1,087 ; $p\text{-tendance}_{HR}=0,009$) et « Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure » ($IRR_{HR}=1,031$; IC 95%=1,008-1,055 ; $p\text{-tendance}_{HR}=0,009$).

Tableau 9. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale élevée de travailleurs dans 38 secteurs d'activité^a

| Secteur d'activité | Analyse conventionnelle ^b | | Régression hiérarchique ^c | |
|--|--|-----------------|--|-----------------|
| | IRR ^{élevée vs. faible} (IC 95%) | <i>p</i> -value | IRR ^{HR, élevée vs. faible} (IC 95%) | <i>p</i> -value |
| Agriculture, sylviculture et pêche | 1,049 (1,019-1,081) | 0,001 | 1,042 (1,014-1,070) | 0,003 |
| Industries extractives | 0,990 (0,969-1,011) | 0,330 | 0,991 (0,972-1,010) | 0,370 |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | 0,989 (0,967-1,011) | 0,309 | 0,991 (0,972-1,011) | 0,375 |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | 1,029 (1,008-1,050) | 0,007 | 1,024 (1,005-1,044) | 0,014 |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | 1,005 (0,984-1,027) | 0,633 | 1,004 (0,985-1,023) | 0,700 |
| Cokéfaction et raffinage | 1,021 (0,989-1,054) | 0,206 | 1,015 (0,988-1,042) | 0,292 |
| Industrie chimique | 1,017 (0,995-1,039) | 0,138 | 1,014 (0,994-1,034) | 0,171 |
| Industrie pharmaceutique | 1,007 (0,982-1,032) | 0,583 | 1,005 (0,983-1,027) | 0,659 |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | 1,004 (0,983-1,026) | 0,711 | 1,003 (0,984-1,023) | 0,746 |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | 1,029 (1,006-1,052) | 0,014 | 1,024 (1,003-1,046) | 0,025 |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | 1,012 (0,987-1,038) | 0,344 | 1,009 (0,987-1,032) | 0,437 |
| Fabrication d'équipements électriques | 0,989 (0,966-1,013) | 0,375 | 0,991 (0,970-1,013) | 0,414 |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | 1,008 (0,986-1,030) | 0,493 | 1,007 (0,987-1,027) | 0,495 |
| Fabrication de matériels de transport | 0,980 (0,959-1,001) | 0,057 | 0,985 (0,966-1,005) | 0,131 |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | 1,006 (0,985-1,028) | 0,585 | 1,006 (0,986-1,027) | 0,536 |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | 0,969 (0,947-0,992) | 0,008 | 0,974 (0,954-0,994) | 0,013 |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | 1,003 (0,982-1,024) | 0,792 | 1,001 (0,982-1,020) | 0,896 |
| Construction | 0,981 (0,960-1,003) | 0,096 | 0,986 (0,966-1,006) | 0,159 |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | 1,001 (0,980-1,024) | 0,898 | 1,000 (0,980-1,020) | 0,988 |
| Transports et entreposage | 0,980 (0,960-1,000) | 0,049 | 0,983 (0,965-1,002) | 0,083 |
| Hébergement et restauration | 1,003 (0,982-1,025) | 0,779 | 1,002 (0,982-1,021) | 0,859 |
| Edition, audiovisuel et diffusion | 0,996 (0,974-1,019) | 0,752 | 0,997 (0,977-1,018) | 0,766 |
| Télécommunications | 1,009 (0,983-1,036) | 0,504 | 1,006 (0,983-1,029) | 0,616 |
| Activités informatiques et services d'information | 1,010 (0,986-1,035) | 0,407 | 1,009 (0,987-1,030) | 0,431 |
| Activités financières et d'assurance | 1,001 (0,978-1,024) | 0,960 | 1,000 (0,980-1,021) | 0,970 |
| Activités immobilières | 0,996 (0,972-1,021) | 0,740 | 0,995 (0,974-1,017) | 0,655 |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | 1,007 (0,983-1,032) | 0,573 | 1,005 (0,984-1,027) | 0,633 |
| Recherche-développement scientifique | 0,988 (0,964-1,012) | 0,319 | 0,991 (0,970-1,013) | 0,417 |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | 1,020 (0,998-1,043) | 0,072 | 1,016 (0,996-1,037) | 0,108 |
| Activités de services administratifs et de soutien | 0,985 (0,961-1,010) | 0,244 | 0,989 (0,967-1,011) | 0,311 |
| Administration publique | 0,981 (0,959-1,004) | 0,107 | 0,983 (0,963-1,003) | 0,103 |
| Enseignement | 1,012 (0,989-1,034) | 0,308 | 1,007 (0,987-1,027) | 0,491 |

| Secteur d'activité | Analyse conventionnelle ^b | | Régression hiérarchique ^c | |
|---|--|-----------------|--|-----------------|
| | IRR ^{élevée vs. faible} (IC 95%) | <i>p</i> -value | IRR ^{HR, élevée vs. faible} (IC 95%) | <i>p</i> -value |
| Activités pour la santé humaine | 0,945 (0,923-0,967) | <0,001 | 0,955 (0,935-0,975) | <0,001 |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | 1,013 (0,991-1,035) | 0,258 | 1,010 (0,990-1,030) | 0,337 |
| Arts, spectacles et activités récréatives | 0,980 (0,958-1,002) | 0,076 | 0,983 (0,963-1,003) | 0,092 |
| Autres activités de services | 0,990 (0,968-1,012) | 0,375 | 0,990 (0,971-1,011) | 0,350 |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | 0,992 (0,971-1,013) | 0,465 | 0,997 (0,977-1,017) | 0,780 |
| Activités extra-territoriales | 1,031 (0,998-1,066) | 0,067 | 1,021 (0,993-1,049) | 0,139 |

IRR : Ratio de taux d'incidence ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%.

^a Résultats obtenus avec le modèle dans lequel les proportions de travailleurs par secteur d'activité sont inclus en tant que variables dichotomisées par rapport à leur médiane (Annexe 6).

^b Régression négative binomiale mixte avec ordonnée à l'origine aléatoire au niveau du canton tenant compte de l'ensemble des secteurs d'activité et ajustée sur le tabagisme, la densité de neurologues et l'indice de désavantage socio-économique.

^c Régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux basée sur les coefficients de régression de l'analyse conventionnelle au premier niveau et sur les connaissances *a priori* sur l'exposition des salariés aux pesticides, métaux et solvants dans chaque secteur d'activité (Tableau 8) au second niveau.

Tableau 10. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale de travailleurs dans 38 secteurs d'activité : analyses de tendance

| Secteur d'activité | DS (%) | Analyse conventionnelle ^a | | Régression hiérarchique ^b | |
|--|--------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| | | IRR _{tend} (IC 95%) | <i>p</i> -tend ^c | IRR _{HR,tend} (IC 95%) | <i>p</i> -tend _{HR} ^c |
| Agriculture, sylviculture et pêche | 10,2 | 1,031 (1,010-1,052) | 0,004 | 1,029 (1,009-1,049) | 0,004 |
| Industries extractives | 1,0 | 0,974 (0,944-1,004) | 0,090 | 0,981 (0,956-1,007) | 0,157 |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | 4,3 | 1,005 (0,986-1,023) | 0,621 | 1,005 (0,988-1,022) | 0,586 |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | 2,1 | 1,035 (1,010-1,060) | 0,005 | 1,029 (1,007-1,051) | 0,010 |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | 2,9 | 1,017 (0,995-1,040) | 0,138 | 1,015 (0,995-1,036) | 0,142 |
| Cokéfaction et raffinage | 0,3 | 1,021 (0,972-1,073) | 0,401 | 1,011 (0,976-1,047) | 0,544 |
| Industrie chimique | 2,2 | 1,034 (1,001-1,069) | 0,047 | 1,024 (0,997-1,053) | 0,084 |
| Industrie pharmaceutique | 1,4 | 1,017 (0,956-1,083) | 0,596 | 1,009 (0,970-1,049) | 0,666 |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | 3,5 | 1,017 (0,994-1,041) | 0,152 | 1,014 (0,993-1,035) | 0,186 |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | 4,4 | 1,024 (1,001-1,048) | 0,043 | 1,020 (0,998-1,042) | 0,071 |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | 1,5 | 0,990 (0,962-1,020) | 0,514 | 0,994 (0,969-1,019) | 0,622 |
| Fabrication d'équipements électriques | 1,7 | 0,997 (0,969-1,025) | 0,814 | 0,999 (0,974-1,023) | 0,906 |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | 2,0 | 1,010 (0,988-1,033) | 0,363 | 1,009 (0,989-1,030) | 0,372 |
| Fabrication de matériels de transport | 3,7 | 0,972 (0,939-1,007) | 0,120 | 0,984 (0,955-1,015) | 0,308 |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | 2,2 | 1,011 (0,989-1,033) | 0,341 | 1,010 (0,990-1,031) | 0,320 |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | 1,8 | 0,961 (0,914-1,011) | 0,128 | 0,984 (0,950-1,019) | 0,358 |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | 0,9 | 0,985 (0,967-1,003) | 0,096 | 0,986 (0,970-1,003) | 0,108 |
| Construction | 4,0 | 0,984 (0,970-0,999) | 0,036 | 0,987 (0,973-1,001) | 0,060 |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | 5,4 | 1,001 (0,986-1,017) | 0,855 | 1,002 (0,987-1,016) | 0,831 |
| Transports et entreposage | 3,5 | 0,991 (0,975-1,007) | 0,254 | 0,992 (0,977-1,007) | 0,316 |
| Hébergement et restauration | 3,0 | 0,992 (0,972-1,014) | 0,489 | 0,993 (0,974-1,013) | 0,496 |
| Édition, audiovisuel et diffusion | 0,7 | 0,977 (0,949-1,006) | 0,123 | 0,985 (0,961-1,010) | 0,233 |
| Télécommunications | 0,7 | 1,051 (1,018-1,085) | 0,002 | 1,032 (1,006-1,060) | 0,017 |
| Activités informatiques et services d'information | 1,0 | 1,009 (0,979-1,041) | 0,556 | 1,007 (0,982-1,033) | 0,594 |
| Activités financières et d'assurance | 1,7 | 1,002 (0,977-1,027) | 0,871 | 1,003 (0,982-1,026) | 0,768 |
| Activités immobilières | 0,9 | 1,013 (0,990-1,037) | 0,265 | 1,010 (0,989-1,031) | 0,357 |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | 1,7 | 1,014 (0,993-1,035) | 0,206 | 1,012 (0,993-1,031) | 0,236 |
| Recherche-développement scientifique | 1,4 | 0,979 (0,937-1,024) | 0,358 | 0,991 (0,959-1,024) | 0,579 |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | 0,7 | 1,019 (0,996-1,042) | 0,106 | 1,016 (0,996-1,037) | 0,124 |
| Activités de services administratifs et de soutien | 2,2 | 0,985 (0,968-1,002) | 0,082 | 0,988 (0,972-1,004) | 0,129 |
| Administration publique | 5,0 | 0,976 (0,956-0,996) | 0,017 | 0,979 (0,961-0,997) | 0,021 |
| Enseignement | 3,1 | 0,984 (0,970-0,999) | 0,035 | 0,984 (0,971-0,998) | 0,029 |
| Activités pour la santé humaine | 4,7 | 0,969 (0,953-0,985) | <0,001 | 0,972 (0,957-0,988) | <0,001 |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | 4,8 | 1,018 (1,001-1,036) | 0,035 | 1,017 (1,001-1,033) | 0,041 |

| Secteur d'activité | DS (%) | Analyse conventionnelle ^a | | Régression hiérarchique ^b | |
|---|-----------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| | | IRR _{tend} (IC 95%) | <i>p</i> -tend ^c | IRR _{HR,tend} (IC 95%) | <i>p</i> - tend _{HR} ^c |
| Arts, spectacles et activités récréatives | 1,3 | 0,992 (0,972-1,013) | 0,448 | 0,992 (0,974-1,011) | 0,431 |
| Autres activités de services | 1,4 | 1,016 (0,998-1,034) | 0,074 | 1,014 (0,997-1,030) | 0,098 |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | 1,0 | 0,995 (0,979-1,011) | 0,518 | 0,998 (0,983-1,013) | 0,798 |
| Activités extra-territoriales | 0,1 | 1,018 (0,986-1,052) | 0,262 | 1,014 (0,987-1,041) | 0,322 |

DS : Déviation standard ; IRR : Ratio de taux d'incidence ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%.

^a Régression négative binomiale mixte avec ordonnée à l'origine aléatoire au niveau du canton tenant compte de l'ensemble des secteurs d'activité et ajustée sur le tabagisme, la densité de neurologues et l'indice de désavantage socio-économique.

^b Régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux basée sur les coefficients de régression de l'analyse conventionnelle au premier niveau et sur les connaissances *a priori* sur l'exposition des salariés aux pesticides, métaux et solvants dans chaque secteur d'activité (Tableau 8) au second niveau.

^c Test de tendance pour l'augmentation d'une déviation standard dans la proportion de travailleurs. Pour la régression hiérarchique la *p*-value de tendance a été déterminé en supposant une distribution de Student.

4.4. Discussion

Cette étude nationale française basée sur des données populationnelles montre que l'incidence de la MP est plus élevée dans les cantons caractérisés par une forte proportion de travailleurs dans l'« Agriculture, sylviculture et pêche » (+4,2%), la « Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure » (+2,4%) et dans la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » (+2,4%).

L'association la plus forte et robuste est trouvée pour le secteur de l'« Agriculture, sylviculture et pêche ». Comme attendu, ce secteur d'activité est caractérisé par une forte exposition professionnelle aux pesticides (14,3% ; Tableau 8). Ce résultat est concordant avec des études montrant une association entre l'exposition aux pesticides et la MP [45] ; toutefois, les travailleurs dans ce secteur d'activité représentent habituellement une assez faible proportion de l'ensemble des travailleurs au niveau cantonal (6,89% en médiane, Annexe 2) et l'association observée pourrait être en partie expliquée par l'exposition environnementale aux pesticides des travailleurs d'autres secteurs d'activité habitant dans des cantons agricoles [46, 288].

Nous observons également une association entre la « Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure » et une augmentation de l'incidence de la MP. Des études ont rapporté une association entre l'exposition aux solvants et la MP [45]. Bien que ce secteur d'activité appartienne au groupe de faible exposition pour les solvants considérés dans leur ensemble, la proportion de salariés exposés n'est pas négligeable (15,6% ; Tableau 8). De plus, dans ce secteur d'activité, les deux nuisances chimiques auxquelles les salariés sont le plus exposés sont des solvants spécifiques – l'éthyle acétate et l'acétone –, ce qui pourrait contribuer à expliquer notre résultat s'ils jouent un rôle dans la MP [212]. Par ailleurs, des études rapportent dans l'industrie textile des expositions importantes aux endotoxines produites par des bactéries présentes dans le coton [289] qui pourraient être impliquées dans l'étiologie de la MP en induisant des réactions neuro-inflammatoires [290].

L'association entre la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » et la MP est concordante avec des études précédentes rapportant un

risque plus élevé de MP chez des travailleurs exposés à certains métaux [291] mais pas avec des études épidémiologiques rapportant plutôt une absence d'effet pour ce secteur (§ 1.1.3.7). Ce secteur est logiquement caractérisé par une proportion élevée de salariés exposés aux métaux (26,4% ; Tableau 8 ; § 1.3.1).

Il est possible que des expositions environnementales (i.e., exposition environnementale aux pesticides dans les régions agricoles, pollution de l'air dans les régions avec une forte densité industrielle) contribuent à expliquer certains de nos résultats. En effet, certaines études rapportent une association entre le fait de vivre à proximité de sites industriels [292, 293] ou dans des régions agricoles [46, 294] et la MP. La proportion importante de travailleurs dans un secteur, en plus de refléter l'exposition professionnelle, peut aussi être un indicateur de l'exposition environnementale de la population générale à certaines industries. On ne peut par ailleurs pas exclure que des expositions para-professionnelles, c'est-à-dire celles liées aux substances chimiques ramenées au domicile par les vêtements des travailleurs, représentent un facteur de risque pour les conjoints des travailleurs. Ce phénomène a été décrit pour l'exposition aux pesticides chez les femmes d'agriculteurs [295]. Quant à l'exposition para-professionnelle aux métaux, c'est surtout l'exposition au plomb des enfants de travailleurs de l'industrie métallurgique qui a été étudiée. Une méta-analyse de 10 études publiées entre 1987-1994 aux Etats-Unis a montré que 52% des enfants de travailleurs exposés professionnellement au plomb avaient une plombémie $\geq 10\mu\text{g/dL}$ contre seulement 9% des enfants en population générale [296]. Nous n'avons pas identifié d'études sur l'exposition para-professionnelle aux solvants et métaux des conjoints.

Il est peu probable que les associations observées pour les industries manufacturières (métallurgie, textile) s'expliquent par de la confusion résiduelle due à l'exposition environnementale aux pesticides dans les régions agricoles. En effet, la proportion de travailleurs dans l'« Agriculture, sylviculture et pêche » est inversement corrélée à la proportion de travailleurs dans la « Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure » ($r_s=-0,20$) et dans la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » ($r_s=-0,22$) (Annexe 5). De plus, les modèles sont multivariés et les associations trouvées sont donc

ajustées sur la proportion de travailleurs dans l'agriculture pour laquelle nous retrouvons une association positive.

Nous avons observé une association inverse significative entre les « Activités pour la santé humaine » et la MP. Dans une étude cas-témoin canadienne, une association inverse entre les métiers de la santé et la MP est également retrouvée, bien qu'aucune hypothèse ne soit fournie pour expliquer ce résultat [107]. A l'inverse, des études antérieures rapportent plutôt un risque plus élevé de MP chez les travailleurs du secteur de la santé (§ 1.1.3.7) [105, 106, 297]. Ces études reposent sur des données hospitalières et il a été suggéré que les travailleurs du secteur de la santé pourraient avoir un accès facilité aux soins et donc un diagnostic et une prise en charge plus précoce de la MP. Le biais de surveillance pourrait ainsi expliquer le sur-risque de MP trouvé dans ces études-là. Pour d'autres auteurs, l'exposition à des agents infectieux pourrait aussi jouer un rôle dans l'étiologie de la maladie [106, 107]. Il est peu probable que l'association inverse observée dans notre étude soit expliquée par une prévalence du tabagisme plus élevée dans ce secteur, une enquête française ayant montré que la consommation tabagique dans le secteur « Santé et action sociale » était similaire à la moyenne de l'ensemble des secteurs d'activité [298].

Certaines études mettent en évidence une association inverse entre le fait de travailler dans le secteur de la construction et la MP [106, 108]. Une explication pourrait être l'effet protecteur de l'activité physique régulière [299] ou de l'exposition aux UV [116]. Bien que l'association avec le secteur d'activité « Construction » soit inverse dans notre étude ($IRR_{HR}=0,986$; IC 95%=0,966-1,006 ; p -tendance $_{HR}=0,060$), elle n'est pas statistiquement significative. Par ailleurs, quelques études mettent en évidence un sur-risque de MP parmi les enseignants (§ 1.1.3.7) [104, 105, 108]. Dans notre étude, le secteur « Enseignement » n'était pas associé à l'incidence de la MP ($IRR_{HR}=1,007$; IC 95%=0,987-1,027) mais présentait une tendance inverse significative (p -tendance $_{HR}=0,029$), contrairement aux études précédentes. Des études trouvent également une association chez les personnes travaillant le bois (§ 1.1.3.7) [102, 105, 108] mais aucune association avec le secteur « Travail du bois, industries du papier et imprimerie » ($IRR_{HR}=1,004$; IC 95%=0,985-1,023 ; p -tendance $_{HR}=0,142$) est trouvée dans notre étude. Les limites inhérentes à notre étude (décrites plus loin) pourraient contribuer à expliquer l'existence de faux négatifs.

Bien que les interactions entre le sexe et les secteurs d'activité ne soient pas significatives, l'association entre la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » et la MP est observée uniquement chez les hommes. La distribution des métiers entre les hommes et les femmes tend à être différente au sein des secteurs d'activité, les hommes étant plus à risque d'être affectés à des tâches exposantes [300]. De plus, au sein d'un même métier, les profils d'exposition peuvent être très différents en fonction du sexe, ce qui pourrait également contribuer à expliquer certaines différences [301].

Dans les analyses stratifiées par âge, les associations étaient généralement plus fortes parmi les sujets plus âgés. Les facteurs de risque environnementaux pourraient jouer un rôle plus important chez les personnes développant plus tardivement une MP, à l'inverse de la susceptibilité génétique [302]. En effet, les études de jumeaux montrent que les taux de concordance pour la MP chez des jumeaux monozygotes et hétérozygotes sont proches si les deux jumeaux tombent malades après 50 ans alors qu'ils sont beaucoup plus élevés chez les jumeaux monozygotes que hétérozygotes si au moins un des deux jumeaux tombe malade avant 50 ans ; ce résultat suggère que la susceptibilité génétique joue un rôle plus importants chez les cas jeunes [303, 304]. Il est aussi possible que les personnes plus âgées aient travaillé pendant une plus longue période dans les secteurs d'activité à risque par rapport aux personnes les plus jeunes tombées malades avant leur retraite. De plus, les personnes âgées ont pu être exposées à des produits qui ont été retirés du marché ultérieurement ou ils ont pu être plus exposés dans le passé à cause d'une réglementation moins protectrice.

La régression hiérarchique permet de limiter le nombre d'associations faussement positives et de tenir compte de la problématique des tests multiples. Le fait d'introduire de l'information *a priori* sur les secteurs d'activité dans le modèle permet de limiter l'observation d'associations invraisemblables. La comparaison des résultats issus de la régression hiérarchique et conventionnelle montre que la régression hiérarchique a tendance à lisser les estimations vers l'absence d'effet et génère des estimations plus précises que la régression conventionnelle. En revanche, le fait de prendre en compte ou non les expositions professionnelles dans la régression de second niveau ne semble pas avoir un impact important sur les effets des secteurs d'activité.

Une limite importante de notre étude est qu'en définissant l'exposition, nous avons supposé que le canton de résidence l'année d'incidence était le principal lieu de travail durant la carrière professionnelle de la personne, ce qui soulève de multiples problèmes. Premièrement, les personnes peuvent vivre et travailler dans des cantons différents. Toutefois, plus de deux-tiers de la population active française vivait à moins de 15 km de son lieu de travail en 2004 [305]. Cette proportion était encore plus élevée dans le passé et concernait presque trois-quarts des travailleurs en 1990 [306]. Sachant que le diamètre moyen des cantons considérés comme des cercles est d'approximativement 13 km, il est peu probable que cela constitue une source majeure d'erreur de classement de l'exposition. Deuxièmement, les personnes ont pu déménager dans un canton différent avant de tomber malade. Les données disponibles dans le SNDS ne nous permettent pas de tenir compte des déménagements des personnes. Toutefois, pour que les déménagements expliquent nos résultats, il faudrait que les cas de MP, avant leur diagnostic, aient une mobilité différente ou aient déménagé vers des zones caractérisées par des secteurs d'activité spécifiques par rapport aux personnes qui n'ont pas contracté la MP. Troisièmement, comme l'âge médian à l'incidence de la MP est de 75 ans et que la MP est caractérisée par une longue phase de latence [2], nous aurions idéalement dû utiliser un indicateur caractérisant les expositions professionnelles ayant eu lieu dans le passé. Nous avons seulement accès à des données de 2006 remontant à 4 ans avant la première année d'incidence et ces données peuvent ne pas décrire correctement les périodes plus anciennes. Toutefois, au niveau départemental, les proportions de travailleurs en 1982 et 2006 sont fortement corrélées pour l'« Agriculture, sylviculture et pêche » ($r_s=0,94$), la « Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure » ($r_s=0,90$) et la « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements » ($r_s=0,83$) ; la corrélation est plus modérée pour les « Activités pour la santé humaine » ($r_s=0,65$) et certains autres secteurs d'activité (Annexe 10).

Une autre limite repose sur le fait que nous avons utilisé la proportion de travailleurs par secteur d'activité au niveau cantonal pour approcher les expositions professionnelles. Cela suppose que tous les travailleurs d'un même secteur d'activité sont identiquement exposés. Or, chaque secteur d'activité comporte des métiers divers avec des expositions qui peuvent varier. Par conséquent, nos analyses sont sujettes à des erreurs de classement sur les expositions. Ces erreurs de classement étant

probablement non différentielles suivant le statut vis-à-vis de la MP, cela a pour conséquence de sous-estimer les mesures d'association et contribue probablement à expliquer que nous trouvons des effets d'amplitude faible ou que certaines associations n'aient pas pu être détectées. Il pourrait être intéressant d'obtenir des informations plus précises sur les expositions professionnelles à partir d'autres méthodes telles que l'évaluation par un expert (hygiénistes industriels, chimistes, etc.) [307, 308] ou encore l'utilisation de matrices emploi-exposition (MEE) [309], bien que n'existant pas pour toutes les nuisances [310]. L'utilisation de mesures sur le poste de travail comme celles renseignées dans les bases de données Colchic (mesures d'exposition effectuées par les préventeurs institutionnels depuis 1987 pour plus de 670 agents chimiques) ou Scola (mesures d'expositions pour ~70 agents chimiques encadrés réglementairement qui sont réalisées par les organismes accrédités) pourrait aussi être envisagée bien que ces dernières soient difficilement exploitables à cause des informations souvent non représentatives [311, 312].

Nous avons utilisé les données de l'enquête Sumer 2010 – décrivant certaines expositions professionnelles des salariés et non de l'ensemble des travailleurs – pour renseigner les expositions professionnelles dans les secteurs d'activité. Nous supposons donc qu'au sein d'un secteur d'activité, la proportion de personnes exposées est la même parmi les salariés et les travailleurs non-salariés. Cela pourrait induire des erreurs de classement de l'exposition qui dépendent des secteurs d'activité si les profils d'exposition étaient très différents entre les salariés et non-salariés d'un même secteur et que, par ailleurs, le secteur d'activité comporte une part non négligeable de travailleurs non-salariés. Or, pour l'ensemble des secteurs d'activité en 2006, la part de salariés est >78%, excepté pour l'« Agriculture, sylviculture et pêche » (35%).

Comme nous avons utilisé des données agrégées par zones géographiques, notre étude est sujette au biais écologique. Afin de réduire ce biais, notre étude repose sur des données agrégées au niveau des cantons, qui sont des zones relativement petites avec un nombre suffisant de cas. Par ailleurs, en plus de l'âge et du sexe, nous avons tenu compte du tabagisme – pour lequel on trouve, comme attendu, une association inverse avec l'incidence de la MP –, d'un marqueur de désavantage socio-économique et de la densité de neurologues.

Enfin, bien que l'identification des cas de MP repose sur un algorithme validé (§ 3.2) [262], celui-ci ne permet d'identifier que les diagnostiqués. Or, le sous-diagnostic pourrait être différent en fonction des régions géographiques. Toutefois, il est peu probable que cela explique nos résultats. D'une part, l'ajustement sur la densité départementale de neurologues permet de tenir compte d'éventuelles différences géographiques dans la prise en charge des patients. D'autre part, il faudrait que le diagnostic des patients soit meilleur dans les cantons ayant une proportion élevée de travailleurs dans les secteurs d'activité pour lesquels nous trouvons une association ; cela paraît peu probable car des associations sont observées avec différents secteurs d'activité non corrélés entre eux.

Les erreurs de classement décrites ci-dessus ont probablement contribué aux effets faibles que nous observons ou à l'absence de détection de certaines associations. Toutefois, la force principale de cette étude est son étendue nationale et le grand nombre de cas. De plus, nous avons utilisé une approche systématique pour étudier les associations de tous les secteurs d'activité présents sur le territoire métropolitain français avec l'incidence de la MP. L'association, bien documentée, entre l'agriculture et la MP a été retrouvée permettant de valider de manière indirecte notre approche.

Notre étude, qui s'appuie sur une démarche de surveillance avec analyse systématique de l'ensemble des secteurs d'activité sans *a priori* à partir de données produites en routine, met en évidence des associations positives de l'incidence de la MP avec les secteurs de l'agriculture, de l'industrie textile et de la métallurgie. L'association avec la métallurgie apporte des arguments en faveur d'une implication possible des métaux dans l'étiologie de la MP. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour confirmer ces résultats en ciblant plus spécifiquement certaines populations de travailleurs. Cela permettrait, à terme, d'aider à identifier des expositions professionnelles associées à une augmentation du risque de MP et à sa reconnaissance en maladie professionnelle pour certaines professions, comme cela a été le cas pour les agriculteurs en 2012 en France [114]. Suite à cette approche exhaustive des secteurs d'activité, nous nous focaliserons dans le chapitre suivant sur une approche plus spécifique en étudiant un métier particulier potentiellement exposé à des métaux tels que le Pb : les militaires.

**5. ÉTUDE DU RISQUE DE MALADIE DU MOTONEURONE
CHEZ LES AFFILIÉS A LA CAISSE NATIONALE
MILITAIRE DE SÉCURITÉ SOCIALE**

5.1. Introduction

Les militaires, au cours de leur activité, sont exposés à une variété de nuisances potentiellement dangereuses pour la santé (e.g., plomb, solvants, stress psychologique, agents infectieux) [194] et pourraient avoir des habitudes de vie, notamment en termes de conduites addictives (tabagisme, consommation d'alcool), différentes de la population générale [198]. Certaines de ces expositions pourraient contribuer à un risque plus élevé de MMN chez les militaires [194]. Comme évoqué en introduction (§ 1.2.3.2.5), un excès de risque de MMN est observé dans cette population dans différents pays [160].

L'objectif de notre étude est de comparer l'incidence de la MMN chez le personnel militaire français – identifié et défini par l'affiliation à la CNMSS – à celle observée en population générale, définie par l'affiliation à la CNAMTS.

5.2. Matériel et méthodes

5.2.1. Population d'étude

La CNMSS garantit le remboursement de soins au personnel militaire (actif et retraité) ainsi qu'à leurs ayants-droits (conjoint sans activité, etc.), correspondant à près de 844 000 personnes, dont environ 254 000 personnes âgées de 50 ans et plus au 31 décembre 2016 d'après le Répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie (RNIAM), un inventaire recensant l'ensemble des personnes couvertes en assurance maladie et vivantes à une date donnée.

La CNAMTS assure en maladie l'ensemble des personnes relevant du RG, soit plus de 90% de la population française et près de 80% après exclusion des affiliés aux SLM, ces derniers n'étant pas pris en compte dans l'étude. Cela correspond à environ 53 245 000 personnes, dont 19 163 000 personnes âgées de 50 ans et plus au 1^{er} janvier 2017 d'après le RNIAM.

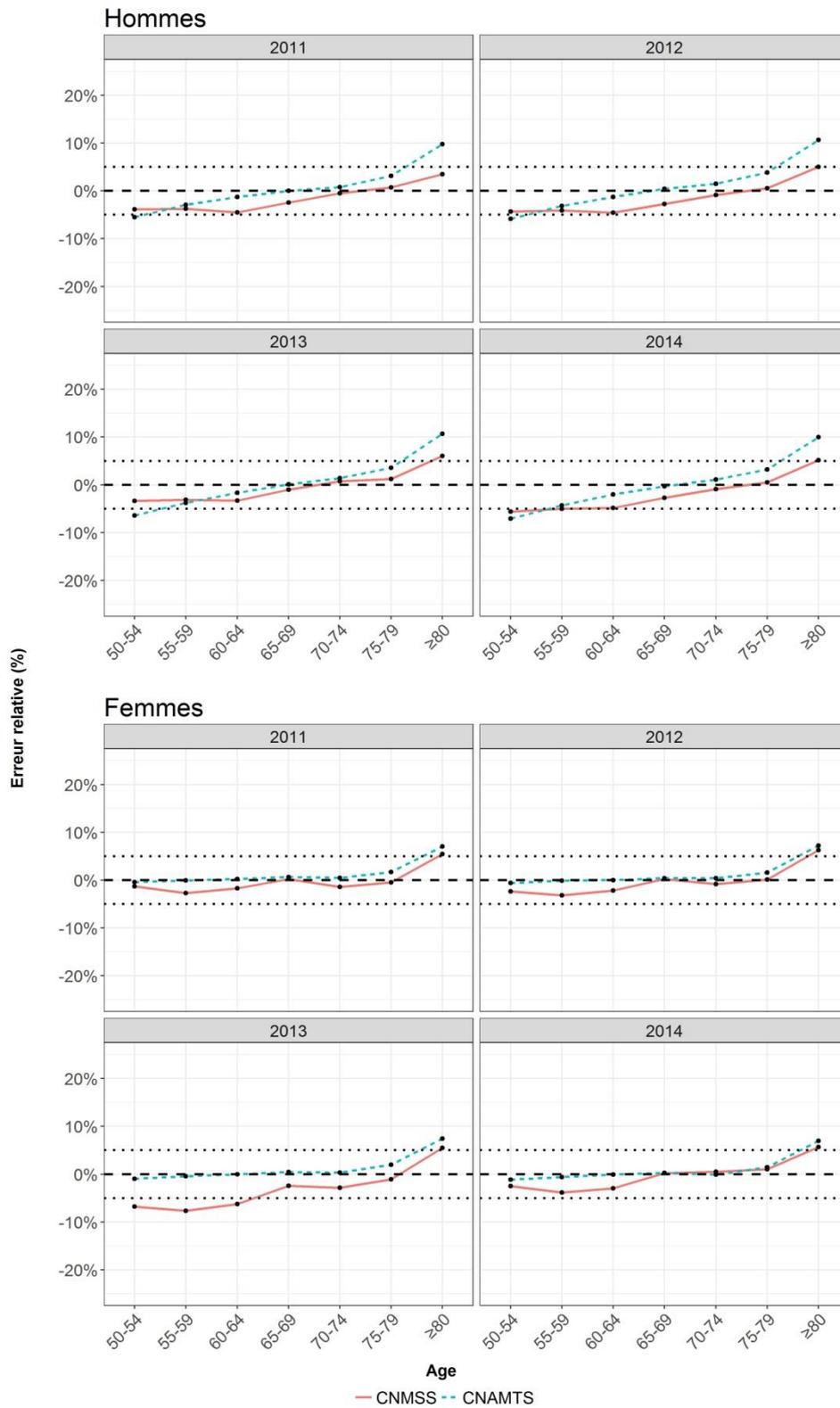
Les ayants-droit bénéficient de la protection en assurance maladie d'un bénéficiaire primaire ; chez les personnes âgées de 50 ans et plus, cette population est majoritairement composée de femmes, épouses ou veuves de bénéficiaires primaires. Plus de 99% des hommes affiliés à la CNMSS sont des bénéficiaires primaires alors que les femmes affiliées à la CNMSS sont pour moitié bénéficiaires primaires et pour moitié ayants-droit. Ces dernières n'ayant pas été confrontées au milieu militaire, il est important de tenir compte de la qualité du bénéficiaire lors des analyses chez les femmes.

Pour définir la population à risque, nous avons estimé le nombre de personnes affiliées à la CNMSS et à la CNAMTS par âge (classes de 5 ans), sexe et qualité du bénéficiaire (bénéficiaire primaire/ayant-droit) et les personnes-années correspondantes (2010-2016) à partir des tables du SNDS permettant d'identifier les personnes ayant eu au moins un remboursement de soins dans l'année. Les analyses ont été restreintes aux personnes âgées de 50 ans et plus afin d'estimer correctement la population à risque ; il est vraisemblable que les personnes dans cette classe d'âge aient au moins un contact avec le système de soins dans l'année. Nous avons validé cette hypothèse en comparant nos estimations de population établies à l'aide du SNDS avec les dénombrements annuels obtenus à partir du RNIAM. Les données RNIAM n'ont pas pu être utilisées directement pour l'estimation de la population à risque car elles n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des années

nécessaires et ne déclinaient pas les effectifs par statut de bénéficiaire. Nous avons comparé le nombre de personnes ayant eu un remboursement de soin l'année n et vivantes à la fin de l'année aux dénombrements du RNIAM au 31 décembre de l'année n pour la CNMSS et au 1^{er} janvier de l'année $n+1$ pour la CNAMTS. Ces comparaisons ont été réalisées pour les années 2011 à 2014 par classe d'âge de 5 ans et par sexe (Figure 13). Lorsque la population à risque est estimée grâce au SNDS, nous observons une légère sous-estimation du nombre de personnes vivantes et affiliées à la CNMSS (erreurs relatives sur les effectifs cumulés 2011-2014, hommes : -1,6% ; femmes : -0,2). Pour la CNAMTS, on observe également une légère sous-estimation pour les hommes (-0,1%) mais une surestimation pour les femmes (1,3%). Pour les deux caisses d'assurance maladie, la sous-estimation est plus importante chez les hommes que chez les femmes, pouvant traduire un plus grand recours au système de soins de ces dernières par rapport aux hommes [313]. De plus, la Figure 13 montre que les différences relatives sont positives à partir de 75 ans et augmentent avec l'âge traduisant une surestimation de la population avec les données du SNDS chez les personnes âgées, possiblement expliquée par une remontée incomplète de l'information du décès dans les tables annuelles du SNDS.

Les données n'étaient pas disponibles pour les affiliés à la CNMSS en 2017 ; le nombre d'affiliés par âge, sexe et qualité du bénéficiaire a été projeté en utilisant des modèles linéaires pour chaque strate d'âge et de sexe en modélisant la population en fonction de l'année et l'année². Le modèle s'ajustait bien aux données, les erreurs relatives entre les populations prédites entre 2010 et 2016 et celles observées étant inférieures à 5% quels que soient le sexe, la classe d'âge et l'année (Annexe 11).

Figure 13. Différence relative du nombre d'affiliés à la CNAMTS et à la CNMSS dans le SNDS et le RNIAM, par classe d'âge et sexe entre 2011 et 2014



$$ER(\%) = \left(\frac{Population_{SNDS} - Population_{RNIAM}}{Population_{RNIAM}} \right) \times 100$$

5.2.2. Description des changements de caisse d'assurance maladie

Nous avons identifié la caisse d'assurance maladie des cas à la date d'incidence. Or, il est possible que certains affiliés à la CNMSS changent de caisse au cours du temps ce qui pourrait induire des erreurs de classement de l'exposition. Afin de quantifier la fréquence de changement de caisse d'assurance maladie parmi les affiliés à la CNMSS, nous avons identifié les personnes âgées de 50 ans et plus avec au moins un remboursement de soins par la CNMSS en 2010 et les avons suivies jusqu'en 2016 grâce à leur identifiant. Nous avons vérifié si ces personnes avaient eu un remboursement par une autre caisse d'assurance maladie que la CNMSS, en fonction de l'âge et du sexe sur une période de 7 ans. Nous avons notamment déterminé la proportion de personnes âgées de 50 ans et plus parmi les affiliés à la CNMSS en 2010 qui étaient toujours affiliées à la CNMSS en 2016 (si elles avaient reçu un remboursement de soin en 2016).

5.2.3. L'incidence de la maladie du motoneurone (2010-2016)

Nous avons identifié les cas incidents de MMN (2010-2016) à partir des remboursements de Riluzole, les hospitalisations pour MMN et les mises en ALD pour MMN (§ 3.3) [133].

Dans chaque caisse d'assurance maladie, nous avons estimé l'incidence dans l'ensemble, par âge et sexe, puis l'incidence standardisée sur l'âge et le sexe (standardisation directe ; référence, population française 2013) ; l'incidence standardisée sur l'âge a par ailleurs été calculée pour chaque sexe.

5.2.4. Comparaison des incidences selon la caisse d'assurance maladie

Toutes les analyses ont été stratifiées par sexe car les expositions peuvent avoir des fréquences et des effets différents suivant le sexe [145, 314].

Nous avons estimé des risques relatifs (RRs) et leur IC à 95% afin de comparer l'incidence de la MMN chez les affiliés à la CNMSS par rapport aux affiliés à la CNAMTS à l'aide de régressions de Poisson ajustées sur l'âge (en classes de 5 ans). En cas de sur- ou sous-dispersion, un modèle de Poisson généralisé a été utilisé lorsqu'il convergeait [315]. Nous n'avons pas pu ajuster les modèles sur des indicateurs géographiques à cause d'une proportion élevée de données manquantes pour le lieu de résidence des affiliés à la CNMSS qui s'explique par des mesures de sécurité.

Pour les femmes, les analyses ont été réalisées séparément chez les bénéficiaires primaires et les ayants-droit. Comme la qualité du bénéficiaire n'était pas associée à la MMN chez les femmes affiliées à la CNAMTS ($p=0,976$), le groupe de comparaison pour ces dernières analyses était, comme précédemment, l'ensemble des femmes affiliées à la CNAMTS.

De plus, comme les expositions ont pu changer suivant les cohortes de naissances (e.g., déploiement sur des opérations de guerre différentes) et peuvent être plus fréquentes dans certaines strates d'âge et de sexe, les analyses ont été stratifiées par âge (classes de 10 ans) et sexe ; les classes de 80-89 ans et ≥ 90 ans ont été regroupées à cause du faible nombre de cas dans ces strates.

Pour vérifier si les résultats étaient expliqués par des erreurs d'estimation de la population à risque, nous avons corrigé le nombre de personnes-années par les erreurs relatives estimées pour les populations cumulées (§ 5.2.1), puis recalculé les incidences et estimé les RRs.

5.2.5. Analyses de sensibilité pour la prise en compte du tabagisme

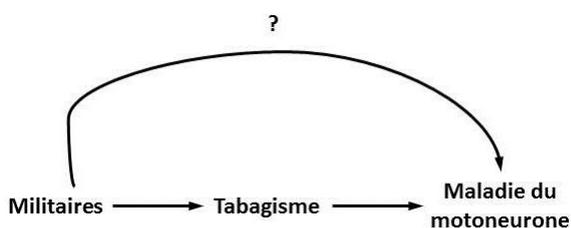
Il est possible que le sur-risque de MMN chez les affiliés à la CNMSS soit imputable à des facteurs de risque comme le tabagisme. Il est toutefois difficile de déterminer avec certitude si le tabagisme est un facteur de confusion ou un médiateur de l'association entre le fait d'être du personnel militaire et la MMN, puisque le service militaire est associé à l'initiation au tabagisme (Figure 14) [316]. Dans les analyses sensibilité suivantes seul l'influence de la confusion a été étudiée. En effet, si un phénomène de médiation ne modifierait pas nos conclusions sur l'existence d'une association, un phénomène de confusion pourrait induire un biais qu'il est important d'évaluer. Les données disponibles en France sur la consommation de tabac chez les militaires concernent ceux en activité [198, 317], une population beaucoup plus jeune (31 ans) en moyenne que la nôtre (69 ans). Nous avons utilisé deux autres sources de données pour comparer la fréquence de tabagisme entre les affiliés âgés de 50 ans et plus de la CNMSS et de la CNAMTS : le SNDS et l'enquête santé et protection sociale (ESPS) [318].

Puis, nous avons évalué si l'incidence plus élevée de la MMN chez les affiliés à la CNMSS pouvait être expliquée par de la confusion liée au tabagisme à l'aide de deux méthodes différentes : ajustement externe probabiliste et méthode dérivée de la E-value. Nous avons déterminé le rapport de proportion de fumeurs entre les affiliés à la CNMSS et la CNAMTS nécessaire pour expliquer le sur-

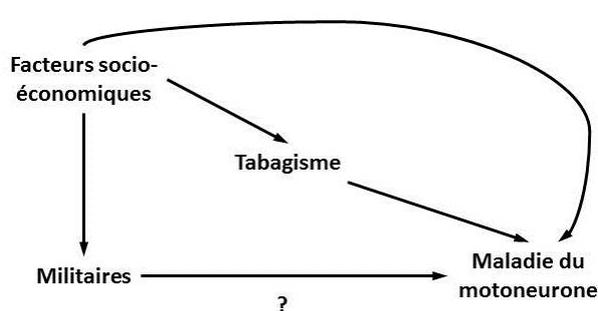
risque de MMN chez les affiliés à la CNMSS. Nous avons utilisé deux estimations différentes de l'association entre le tabagisme et la MMN : (i) un risque 1,42-fois plus élevé, d'après une méta-analyse de 5 études de cohorte [154] ; (ii) un risque 2-fois plus important, d'après une étude cas-témoins à partir de cas incidents [174]. Etant donné que la seule association significative dans notre étude concerne les hommes, les analyses de sensibilité ont uniquement été réalisées chez ces derniers.

Figure 14. Schémas causaux hypothétiques pour l'association entre le métier de militaire et la MMN tenant compte du tabagisme

Médiation de l'association par le tabagisme



Confusion de l'association par le tabagisme



5.2.5.1. Estimation de la fréquence du tabagisme chez les affiliés à la CNMSS

Pour construire un indicateur du tabagisme à partir des données du SNDS, nous nous sommes inspirés de *Billioti de Gage et al.* qui ont construit un indicateur du comportement tabagique et des complications associées à partir d'informations tirées du DCIR et du PMSI [319]. Notre indicateur tient compte (i) du remboursement de médicaments de sevrage nicotinique (ATC, N07b), (ii) de la mise en ALD pour « Tumeur maligne des bronches et du poumon » (CIM-10, C34) hors maladies inscrites au tableau des maladies professionnelles (e.g., mésothéliome) et (iii) des hospitalisations pour : « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac » (F17), « Conseil pour tabagisme » (Z716), « Usage de tabac » (Z720), « Maladie de Buerger » (I731), « Effet toxique du tabac et de la nicotine » (T652), « Bronchite chronique » (J41 ou J42), « Emphysème » (J43), « Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques » (J44) et « Tumeur maligne des bronches et du poumon » (C34). Pour l'ensemble des hommes affiliés à la CNAMTS et à la CNMSS âgés de 50 ans et plus et ayant eu au moins un remboursement de soins en 2013, nous avons récupéré ces informations pour la même année. Si au moins un des critères mentionnés ci-dessus était rempli, la

personne était considérée comme ayant eu une prise en charge médicale liée au tabac ou à ses conséquences. Nous avons utilisé la régression logistique ajustée sur l'âge (en classes de 5 ans) pour comparer la fréquence de l'indicateur parmi les hommes affiliés à la CNMSS et à la CNAMTS.

Nous avons également utilisé les données de l'enquête ESPS de 2014. Cette enquête, réalisée par l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (Irdes) et portant sur la santé, l'accès aux soins et la couverture maladie des français à partir d'un échantillon de plus de 26 500 personnes, est représentative à 97% de la population vivant en France métropolitaine [318]. Elle repose sur un questionnaire principal par téléphone ainsi qu'un auto-questionnaire envoyé par courrier aux participants. Elle est aussi appariée aux données de consommation de soins de l'Assurance maladie. Les informations recueillies comportent notamment l'âge, le sexe, le statut tabagique (fumeur actuel, fumeur occasionnel, ex-fumeur, non-fumeur) et le régime de sécurité sociale permettant d'identifier les personnes du RG (affiliés CNAMTS + SLM) et les personnes affiliées à la CNMSS. A l'aide d'une régression de Poisson, nous avons estimé un ratio de prévalence (PR) ajusté sur l'âge (en classes de 5 ans) comparant la proportion de fumeurs (fumeur actuel, fumeur occasionnel, ex-fumeur) entre les hommes âgés de 50 ans ou plus affiliés à la CNMSS et au RG.

5.2.5.2. Ajustement externe probabiliste

Nous avons réalisé un ajustement externe probabiliste sur le tabagisme par simulation de Monte-Carlo [320] grâce à la fonction *episensi* du logiciel Stata [321] pour tenir compte du biais de confusion que le tabagisme pourrait induire. Pour cette méthode, nous avons spécifié :

- L'association entre le fait d'avoir fumé au cours de la vie et le risque de MMN : nous avons utilisé les deux estimations mentionnées précédemment [154, 174] ;
- La proportion d'hommes âgés de 50 ans et plus ayant déjà fumé parmi la population générale : nous avons utilisé les données de l'enquête ESPS 2014 [318] incluant 2 518 hommes du RG âgés de 50 ans et plus parmi lesquels la proportion était de 64%. Nous avons spécifié une distribution uniforme comprise entre 59% et 69% ;
- La proportion d'hommes âgés de 50 ans et plus ayant déjà fumé parmi la population des affiliés à la CNMSS : nous avons utilisé les données de la même enquête qui incluait 60

hommes affiliés à la CNMSS âgés de 50 ans et plus parmi lesquels la proportion de fumeurs était de 67%. Nous avons spécifié une distribution uniforme comprise entre 62% et 72%. Du fait du petit nombre d'affiliés à la CNMSS et de l'imprécision de l'estimation de la fréquence, nous avons également considéré une proportion de fumeurs allant de 68% à 88% par pas de 4%.

L'ajustement externe probabiliste permet d'obtenir une distribution *a posteriori* du risque de MMN chez les affiliés à la CNMSS ajusté pour le tabagisme. L'estimation ponctuelle (RR) correspond alors à la médiane de cette distribution ; l'intervalle de simulation (IS) à 95% – apparenté à un IC – est déterminé à partir des 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles de cette distribution.

5.2.5.3. E-value

La E-value permet d'évaluer la sensibilité des résultats au biais induit par un facteur de confusion non mesuré dans les études observationnelles, tout en évitant de faire des hypothèses sur celui-ci (prévalence, association avec la variable à expliquer) [322, 323]. Cette approche permet de déterminer la force de la confusion non mesurée qui annulerait l'association entre l'exposition et la maladie. Il est alors possible d'évaluer si ce scénario est plausible ou non. La E-value se calcule de la manière suivante :

$$RR + \sqrt{(RR \times (RR - 1))}$$

où : RR est l'association observée dont on cherche à évaluer la robustesse vis-à-vis de la confusion.

Dans notre cas, la E-value est la force d'association minimale, pour à la fois l'association entre le tabagisme et la MMN et celle entre l'affiliation à la CNMSS et le tabagisme, qui expliquerait l'association entre l'affiliation à la CNMSS et la MMN observée. Une des contraintes de cette approche est qu'elle force ces deux paramètres à avoir la même valeur. Par conséquent, nous avons aussi utilisé une méthode dérivée pour visualiser graphiquement les combinaisons d'associations tabagisme-MMN et tabagisme-CNMSS qui expliqueraient l'association CNMSS-MMN. Nous avons représenté la courbe suivante :

$$RR_{EU} \times RR_{UD} (RR_{EU} + RR_{UD} - 1) = RR$$

avec : $RR_{EU} = RR_{CNMSS \text{ vs. CNAMTS, tabagisme}}$ (axe x) et $RR_{UD} = RR_{\text{fumeurs vs. non-fumeurs, MMN}}$ (axe y).

Par ailleurs, pour un risque de MMN donné chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, nous avons évalué quelle devrait être l'association entre le tabagisme et l'affiliation à la CNMSS pour : (i) expliquer entièrement l'association CNMSS-MMN, et (ii), rendre cette association non significative. Nous avons utilisé les deux estimations de l'association tabagisme-MMN mentionnées précédemment [154, 174].

5.3. Résultats

5.3.1. Description de la population d'étude

Le Tableau 11 décrit la population d'étude en termes de personnes-années (2010-2016). Par rapport aux affiliés à la CNAMTS, les affiliés à la CNMSS étaient en moyenne plus âgés, aussi bien chez les hommes (CNAMTS : 64,8 ans ; CNMSS : 66,9 ans) que chez les femmes (CNAMTS : 66,6 ans ; CNMSS : 71,9 ans). Les femmes représentaient respectivement 56% et 36% des affiliés à la CNAMTS et à la CNMSS. Elles étaient plus fréquemment des ayants-droit à la CNMSS (49%) qu'à la CNAMTS (11%). Très peu d'hommes étaient des ayants-droit dans les deux caisses (CNAMTS : 2% ; CNMSS : <1%).

Après 50 ans, le changement de caisse d'assurance maladie est relativement rare pour les affiliés à la CNMSS. Parmi les personnes âgées de 50 ans et plus ayant eu au moins un remboursement de soins par la CNMSS en 2010, 96% de celles avec une prestation de soins remboursée en 2016 l'ont été uniquement par la CNMSS (hommes : 95% ; femmes : 97%). Le changement de caisse d'assurance maladie est plus fréquent parmi les plus jeunes ; après 65 ans, il est exceptionnel (<1%) (Tableau 12). L'Annexe 12 décrit en détail le devenir des affiliés à la CNMSS en 2010.

Tableau 11. Caractéristiques de la population d'étude (personnes-années 2010-2016)

| | Affiliés à la CNMSS | | | Affiliés à la CNAMTS | | |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| | Hommes | Femmes | Ensemble | Hommes | Femmes | Ensemble |
| Total personnes-années | 1 133 609 | 630 540 | 1 764 149 | 55 840 126 | 71 079 843 | 126 919 969 |
| Age moyen (DS) | 66,9 (11,4) | 71,9 (12,6) | 68,7 (12,1) | 64,8 (10,6) | 66,6 (11,9) | 65,8 (11,4) |
| Age | | | | | | |
| 50-59 | 363 138 (32,0%) | 126 349 (20,0%) | 489 487 (27,7%) | 20 901 946 (37,4%) | 24 342 760 (34,2%) | 45 244 706 (35,6%) |
| 60-69 | 336 610 (29,7%) | 157 274 (25,0%) | 493 884 (28,0%) | 17 960 582 (32,2%) | 20 860 031 (29,3%) | 38 820 613 (30,6%) |
| 70-79 | 237 442 (21,0%) | 153 937 (24,4%) | 391 379 (22,2%) | 10 572 995 (18,9%) | 13 205 417 (18,6%) | 23 778 412 (18,7%) |
| 80-89 | 165 733 (14,6%) | 131 761 (20,9%) | 297 493 (16,9%) | 5 515 807 (9,9%) | 9 916 938 (14,0%) | 15 432 745 (12,2%) |
| ≥90 | 30 686 (2,7%) | 61 219 (9,7%) | 91 906 (5,2%) | 888 796 (1,6%) | 2 754 697 (3,9%) | 3 643 493 (2,9%) |
| Qualité du bénéficiaire | | | | | | |
| Primaire | 1 124 177 (99,2%) | 315 437 (50,0%) | 1 439 614 (81,6%) | 53 468 786 (95,8%) | 62 054 635 (87,3%) | 115 523 421 (91,0%) |
| Ayant-droit | 531 (<0,1%) | 310 274 (49,2%) | 310 804 (17,6%) | 1 009 554 (1,8%) | 7 611 146 (10,7%) | 8 620 700 (6,8%) |
| Inconnue | 8 901 (0,8%) | 4 829 (0,8%) | 13 731 (0,8%) | 1 361 786 (2,4%) | 1 414 062 (2,0%) | 2 775 848 (2,2%) |

DS : Déviation standard.

Tableau 12. Changement de régime entre 2010 et 2016 des personnes âgées de 50 ans et plus et ayant eu un remboursement de soins par la CNMSS en 2010

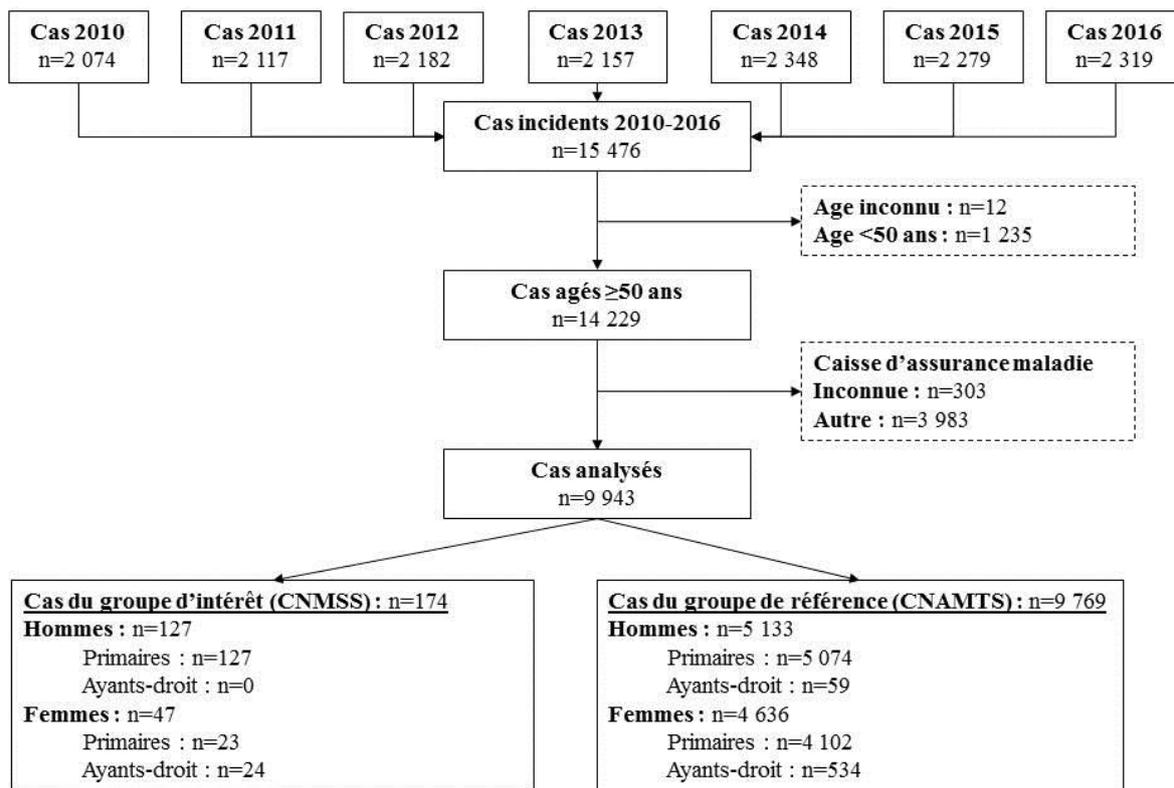
| Age en 2010 | Proportion ^a de personnes encore à la CNMSS 6 ans après | |
|-------------|--|------------|
| | Hommes (%) | Femmes (%) |
| 50-54 | 83,2 | 88,9 |
| 55-59 | 91,6 | 94,6 |
| 60-64 | 98,2 | 98,0 |
| 65-69 | 99,0 | 99,4 |
| 70-74 | 99,3 | 99,6 |
| 75-79 | 99,1 | 99,6 |
| 80-84 | 98,9 | 99,6 |
| 85-89 | 99,1 | 99,7 |
| ≥90 | 99,9 | 99,7 |

^a Déterminée parmi les personnes ayant eu au moins un remboursement de soins en 2016. Si la personne a reçu au moins un remboursement par la CNMSS mais aussi par une autre caisse d'assurance maladie en 2016, elle est considérée comme affiliée à une caisse autre que la CNMSS.

5.3.2. Incidence de la maladie du motoneurone chez les affiliés à la CNMSS

De 2010 à 2016, nous avons identifié 14 229 cas incidents de MMN âgés de 50 ans et plus (CNAMTS, $n=9\ 769$; CNMSS, $n=174$; Autre caisse, $n=3\ 983$; Caisse d'assurance maladie inconnue, $n=303$). L'âge médian à l'incidence était plus élevé chez les femmes (CNAMTS : 72 ans ; CNMSS : 76 ans) que chez les hommes (CNAMTS : 69 ans ; CNMSS : 73 ans) dans les deux caisses. Il était plus élevé chez les affiliés à la CNMSS par rapport à la CNAMTS. Tous les cas incidents de sexe masculin affiliés à la CNMSS étaient des bénéficiaires primaires (127/127) ; pour la CNAMTS, 1% des cas incidents de sexe masculin étaient des ayants-droit. Parallèlement, 51% (24/74) et 12% (534/4 636) des cas incidents de sexe féminin étaient des ayants-droit à la CNMSS et à la CNAMTS respectivement (Figure 15).

Figure 15. Sélection des cas incidents de MMN (France, 2010-2016)



L'incidence brute de la MMN pour 100 000 personnes-années était de 9,9 chez les affiliés à la CNMSS (hommes : 11,2 ; femmes : 7,5 ; Tableau 13) et de 7,7 chez les affiliés à la CNAMTS (hommes : 9,2 ; femmes : 6,5). L'incidence de la MMN atteint un pic entre 70-79 ans et est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes à tous les âges, aussi bien pour les affiliés à la CNMSS qu'à la CNAMTS (Figure 16). L'incidence standardisée sur l'âge et le sexe (pour 100 000 personnes-années) est plus élevée à la CNMSS (8,4 ; IC 95%=7,7-9,2) qu'à la CNAMTS (7,8 ; IC 95%=7,7-7,9). En particulier, l'incidence est significativement plus élevée chez les hommes affiliés à la CNMSS par rapport à ceux affiliés à la CNAMTS (RR=1,16 ; IC 95%=1,05-1,29 ; Tableau 13). L'incidence était similaire chez les femmes des deux groupes (RR=1,02 ; IC 95%=0,79-1,31), à la fois pour les bénéficiaires primaires (RR=0,95 ; IC 95%=0,63-1,44) et les ayants-droit (RR=1,06 ; IC 95%=0,71-1,58) de la CNMSS.

Figure 16. Incidence de la MMN (2010-2016) chez les affiliés à la CNMSS et à la CNAMTS âgés de 50 ans et plus

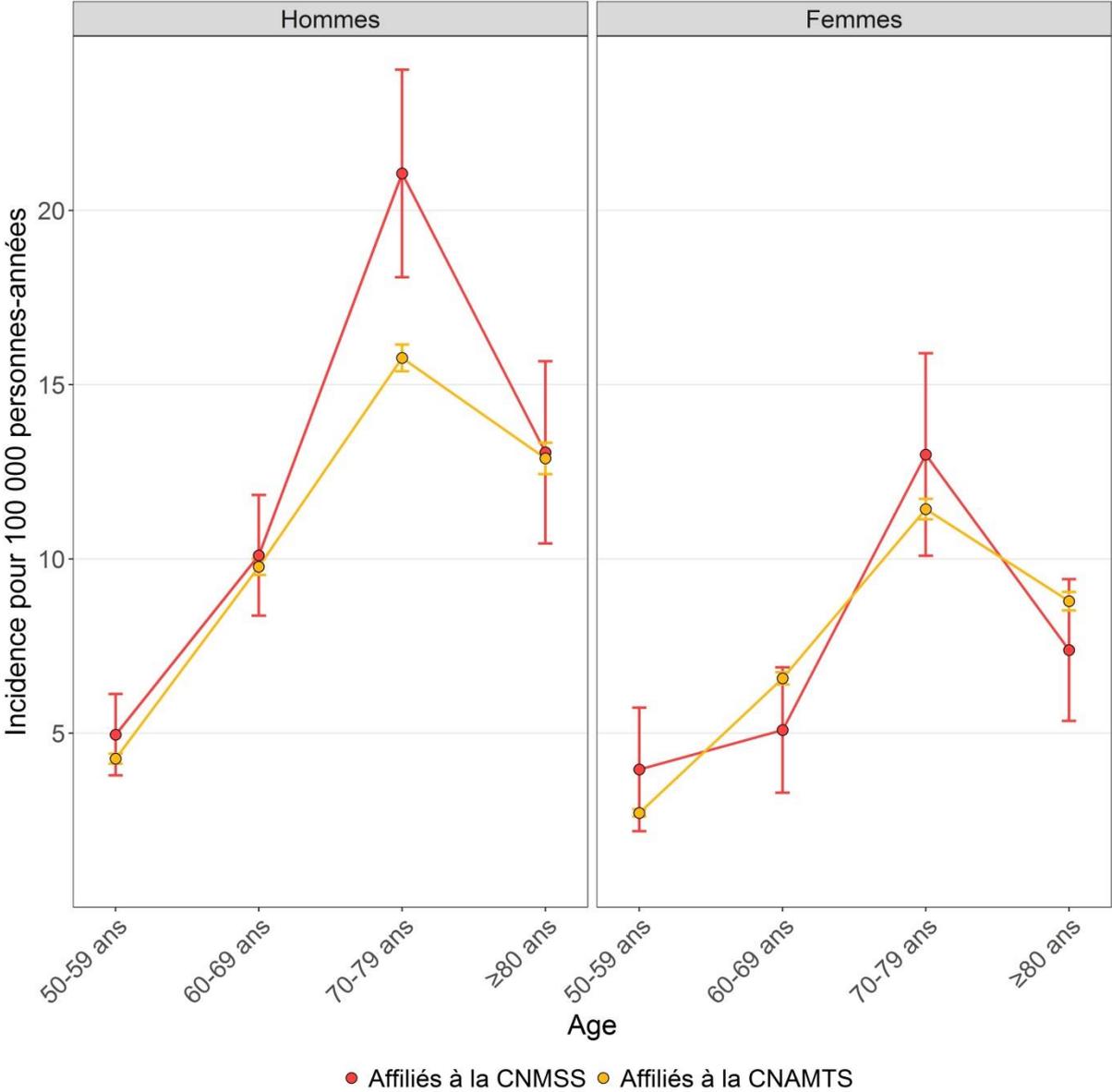


Tableau 13. Risque relatif de MMN chez les affiliés à la CNMSS par rapport aux affiliés à la CNAMTS chez les personnes âgées de 50 ans plus (France, 2010-2016)

| | Hommes | | | | Femmes | | | |
|--------------------------|--------|-------------------|-----------------------------|---------|--------|-------------------|-----------------------------|---------|
| | N cas | Inc. ^a | RR (IC 95%) ^b | p-value | N cas | Inc. ^a | RR (IC 95%) ^b | p-value |
| Affiliés à la CNAMTS | 5 133 | 9,2 | 1,00 (Ref.) | - | 4 636 | 6,5 | 1,00 (Ref.) | - |
| Affiliés à la CNMSS | 127 | 11,2 | 1,16 (1,05-1,29) | 0,005 | 47 | 7,5 | 1,02 (0,79-1,31) | 0,883 |
| Bénéficiaire primaire | - | - | - | - | 23 | 7,3 | 0,95 (0,63-1,44) | 0,819 |
| Ayant-droit | - | - | - | - | 24 | 7,7 | 1,06 (0,71-1,58) | 0,777 |

Inc. : Incidence ; RR : Risque relatif ; IC : Intervalle de confiance.

^a Incidence brute pour 100 000 personnes-années.

^b Régression de Poisson ajustée sur l'âge (en classes de 5 ans). En cas de sous/sur-dispersion un modèle de Poisson généralisé a été utilisé.

Dans les analyses stratifiées par classes d'âge de 10 ans (Tableau 14), l'association la plus forte et la seule statistiquement significative est observée pour les hommes âgés de 70-79 ans (RR=1,33 ; IC 95%=1,00-1,73), la classe d'âge comprenant le plus de cas ; les RRs étaient aussi supérieurs à 1,00 chez les hommes et les femmes âgés de 50-59 ans sans être statistiquement significatifs ($p > 0,460$). L'interaction entre la CNMSS et l'âge n'était significative ni chez les hommes (p -interaction=0,936) ni chez les femmes (p -interaction=0,996).

Après correction de la population à risque par les erreurs relatives obtenues par comparaison avec le RNIAM, les RRs diminuent légèrement, de l'ordre de 3% mais le RR chez les hommes reste statistiquement significatif (RR=1,13 ; IC 95%=1,01-1,26 ; $p=0,027$). Le RR entre 70-79 ans n'est plus significatif mais l'association reste élevée et proche de la significativité (RR=1,30 ; IC 95%=0,98-1,72 ; $p=0,071$).

Tableau 14. Risque relatif de MMN chez les affiliés à la CNMSS par rapport aux affiliés à la CNAMTS stratifié par classes d'âge de 10 ans (France, 2010-2016)

| Age | Population | Hommes | | | | Femmes | | | |
|-------|------------|--------|-------------------|-----------------------------|-------------|--------|-------------------|-----------------------------|-------------|
| | | N cas | Inc. ^a | RR (IC 95%) ^b | p- value | N cas | Inc. ^a | RR (IC 95%) ^b | p- value |
| 50-59 | CNAMTS | 892 | 4,3 | 1,00 (Ref.) | - | 660 | 2,7 | 1,00 (Ref.) | - |
| | CNMSS | 18 | 5,0 | 1,16 (0,73-1,85) | 0,534 | 5 | 4,0 | 1,42 (0,56-3,60) | 0,460 |
| 60-69 | CNAMTS | 1 755 | 9,8 | 1,00 (Ref.) | - | 1 371 | 6,6 | 1,00 (Ref.) | - |
| | CNMSS | 34 | 10,1 | 1,02 (0,73-1,44) | 0,877 | 8 | 5,1 | 0,76 (0,38-1,53) | 0,446 |
| 70-79 | CNAMTS | 1 667 | 15,8 | 1,00 (Ref.) | - | 1 509 | 11,4 | 1,00 (Ref.) | - |
| | CNMSS | 50 | 21,1 | 1,33 (1,00-1,73) | 0,050 | 20 | 13,0 | 1,15 (0,81-1,63) | 0,446 |
| ≥80 | CNAMTS | 819 | 12,8 | 1,00 (Ref.) | - | 1 096 | 8,6 | 1,00 (Ref.) | - |
| | CNMSS | 25 | 12,7 | 1,00 (0,65-1,53) | 0,997 | 14 | 7,3 | 0,95 (0,70-1,31) | 0,774 |

Inc. : Incidence ; RR : Risque relatif ; IC : Intervalle de confiance.

^a Incidence brute pour 100 000 personnes-années.

^b Régression de Poisson ajustée sur l'âge (en classes de 5 ans). En cas de sous/sur-dispersion un modèle de Poisson généralisé a été utilisé.

5.3.3. Analyses de sensibilité

5.3.3.1. Tabagisme chez les affiliés à la CNMSS

Dans le SNDS, 8 056 600 hommes (CNAMTS : 7 895 206 ; CNMSS : 161 394) âgés de 50 ans et plus avaient eu au moins un remboursement de prestation de soin en 2013. Parmi eux, 3,93 % ($n=310\,080$) ont eu, en 2013, une prise en charge médicale liée au tabac ou ses conséquences parmi les affiliés à la CNAMTS, et 3,11 % ($n=5\,024$) parmi ceux affiliés à la CNMSS (Tableau 15). L'indicateur est moins fréquent chez les hommes affiliés à la CNMSS par rapport à ceux affiliés à la CNAMTS (PR=0,76 ; IC 95% = 0,73-0,78).

Tableau 15. Critères pour la construction de l'indicateur de tabagisme dans le SNDS chez les hommes affiliés à la CNAMTS et à la CNMSS âgés de 50 ans et plus en 2013

| Critère en 2013 | Intitulé | Affiliés à la CNAMTS (n=7 895 206) | | Affiliés à la CNMSS (n=161 394) | |
|---|---|---------------------------------------|------|------------------------------------|------|
| | | N | % | N | % |
| ALD-C34 ^a | Affection longue durée pour tumeur maligne des bronches et du poumon | 56 863 | 0,72 | 1 195 | 0,74 |
| DCIR-N07b | Remboursement de médicaments pour sevrage nicotinique | 34 444 | 0,44 | 584 | 0,36 |
| PMSI-C34 | Diagnostic de tumeur maligne des bronches et du poumon | 43 821 | 0,56 | 821 | 0,51 |
| PMSI-F17 | Diagnostic de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac | 121 386 | 1,54 | 1 506 | 0,93 |
| PMSI- Z716 | Conseil pour tabagisme | 4 286 | 0,05 | 34 | 0,02 |
| PMSI- Z720 | Usage de tabac | 5 947 | 0,08 | 91 | 0,06 |
| PMSI- I731 | Diagnostic de maladie de Buerger | 215 | 0,00 | 2 | 0,00 |
| PMSI- T652 | Diagnostic d'effet toxique du tabac et de la nicotine | 5 350 | 0,07 | 70 | 0,04 |
| PMSI-J41 | Diagnostic de bronchite chronique simple et mucopurulente | 7 371 | 0,09 | 121 | 0,07 |
| PMSI-J42 | Diagnostic de bronchite chronique sans précision | 7 765 | 0,10 | 113 | 0,07 |
| PMSI-J43 | Diagnostic d'emphysème | 17 684 | 0,22 | 252 | 0,16 |
| PMSI-J44 | Diagnostic d'autres maladies pulmonaires obstructives chroniques | 118 467 | 1,50 | 1 861 | 1,15 |
| Indicateur tabagisme (au moins 1 critère) | | 310 080 | 3,93 | 5 024 | 3,11 |

^a Hors pathologies inscrits aux tableaux des maladies professionnelles.

Dans l'enquête ESPS, nous avons identifié 5 492 affiliés au RG (CNAMTS + SLM) et 93 affiliés à la CNMSS âgés de 50 ans et plus. La proportion de fumeurs était similaire dans les deux groupes (PR=0,90 ; IC 95%=0,65-1,25). Pour les hommes (RG : n=2 518 ; CNMSS : n=60), la proportion fumeurs était de 64% au RG et de 67% à la CNMSS, et le rapport des proportions était légèrement supérieur (PR=1,05 ; IC 95%=0,77-1,44) mais pas statistiquement significatif (Tableau 16).

Tableau 16. Association entre le tabagisme et l’affiliation à la CNMSS dans l’enquête ESPS 2014 chez les personnes âgées de 50 ans et plus

| Sexe | Affiliés à la CNMSS | | Affiliés à la CNAMTS + SLM | | RR (IC 95%) |
|----------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | N total | N fumeurs ^a (%) | N total | N fumeurs ^a (%) | |
| Ensemble | 93 | 45 (48%) | 5 492 | 2 640 (48%) | 0,90 (0,65-1,25) ^b |
| Hommes | 60 | 40 (67%) | 2 518 | 1 603 (64%) | 1,05 (0,77-1,44) ^c |

^aFumeurs actuels + fumeurs occasionnels + ex-fumeurs.

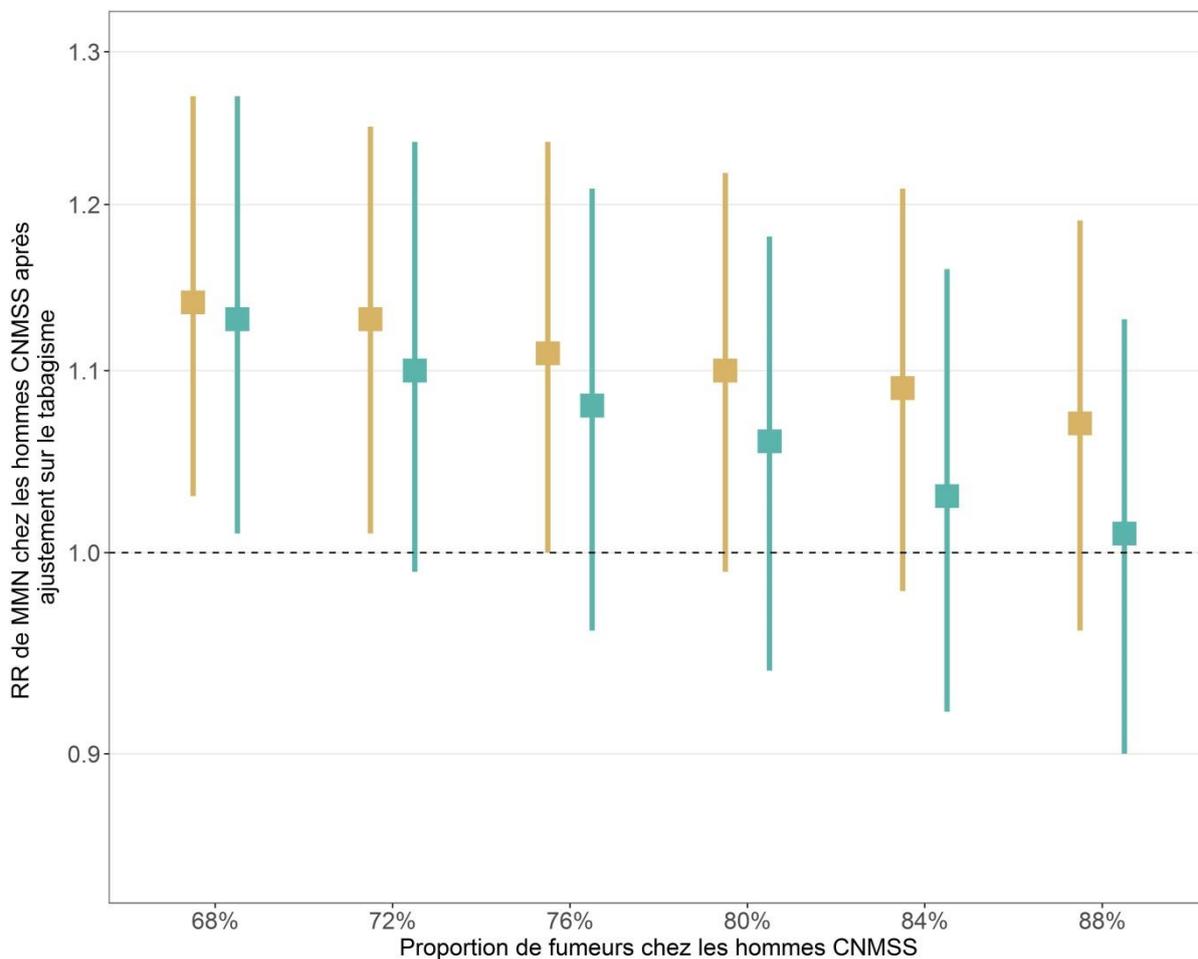
^bModèle de Poisson ajusté sur l’âge (classes de 5 ans) et le sexe.

^cModèle de Poisson ajusté sur l’âge (classes de 5 ans).

5.3.3.2. Ajustement externe probabiliste

Après ajustement externe probabiliste pour le tabagisme, en utilisant les proportions de fumeurs dans l’enquête ESPS (64% et 67% pour les hommes affiliés à la CNAMTS et à la CNMSS respectivement), le RR de MMN chez les hommes affiliés à la CNMSS par rapport à la CNAMTS devenait respectivement de 1,15 (IS 95%=1,03-1,27) et 1,14 (IS 95%=1,02-1,27) pour des risques 1,42-fois et 2-fois plus élevés de MMN chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. En faisant varier la proportion de fumeurs chez les hommes affiliés à la CNMSS, le sur-risque de MMN chez les affiliés masculins de la CNMSS restait statistiquement significatif jusqu’à ce que la proportion soit respectivement 1,2-fois (association tabac-MMN=1,42) et 1,1-fois (association tabac-MMN=2) supérieure à celle observée chez les hommes affiliés à la CNAMTS (i.e., 76% vs. 64% et 68% vs. 64%) (Figure 17).

Figure 17. Risque relatif de MMN chez les hommes affiliés à la CNMSS âgés de 50 ans et plus après ajustement externe probabiliste sur le tabagisme en fonction de la proportion de fumeurs chez les affiliés à la CNMSS



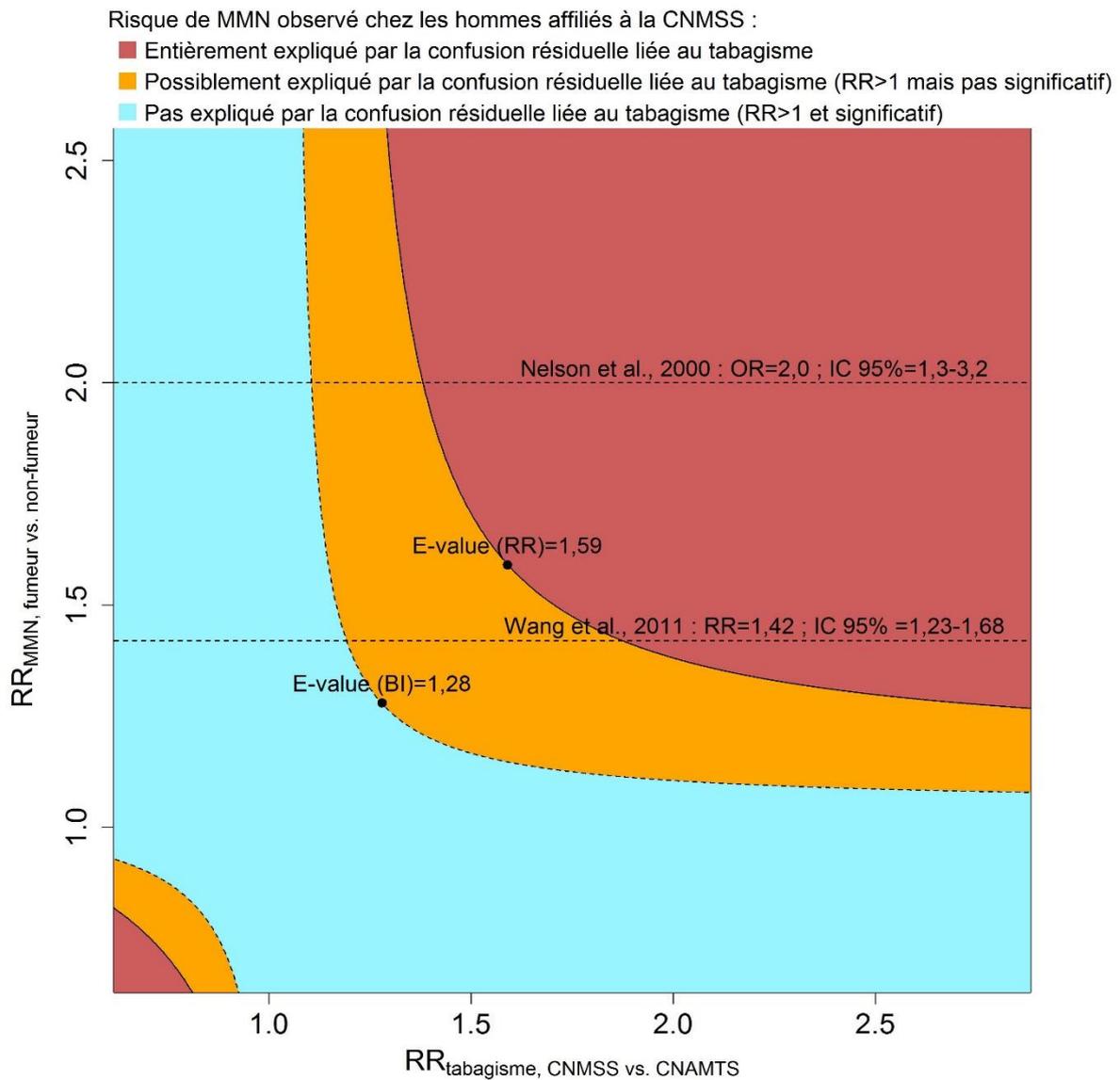
L'ajustement externe probabiliste a été réalisé pour le risque de MMN observé chez les hommes affiliés à la CNMSS (RR=1,16 ; IC 95%=1,05-1,29). Cet ajustement a été réalisé en supposant un risque de MMN chez les fumeurs 1,42-fois (■) [154] ou 2-fois (■) [174] plus élevé par rapport aux non-fumeurs.

5.3.3.3. E-value

Cette approche a été implémentée pour l'association observée chez les hommes (RR=1,16 ; IC 95%=1,05-1,29) (Figure 18). La E-value était de 1,59. Le RR de 1,16 observé pourrait donc être entièrement expliqué par la confusion liée au tabagisme s'il était associé à la fois avec le fait d'être affilié à la CNMSS et la MMN avec un RR de 1,59 (RR_{EU}=RR_{UD}=1,59). La E-value pour la borne inférieure (BI) de l'IC est de 1,28.

Pour un risque 1,42-fois [154] et 2-fois [174] plus élevé de MMN parmi les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, la proportion de fumeurs devrait être respectivement 1,9-fois et 1,4-fois supérieure chez les hommes affiliés à la CNMSS par rapport à ceux affiliés à la CNAMTS pour entièrement expliquer l'association entre l'affiliation à la CNMSS et la MMN. La proportion de fumeurs devrait être respectivement 1,2-fois et 1,1-fois supérieure chez les hommes affiliés à la CNMSS par rapport à ceux affiliés à la CNAMTS pour que l'association observée ne soit plus statistiquement significative.

Figure 18. Confusion liée au tabagisme pour le risque de MMN chez les hommes affiliés à la CNMSS : approche dérivée de la E-value



L'analyse de sensibilité a été réalisée à la fois pour le risque de MMN observé chez les hommes affiliés à la CNMSS (RR=1,16) et la borne inférieure (BI) de son intervalle de confiance (IC 95%=1,05-1,29). La E-value (RR) correspond à la force d'association minimale entre le tabagisme et, d'une part, le fait d'être affilié à la CNMSS et, d'autre part, la MMN, qui expliquerait entièrement le risque de MMN observé chez les hommes affiliés à la CNMSS par la confusion liée au tabagisme. La E-value (BI) correspond la force d'association minimale faisant disparaître la significativité de l'association. L'équation de la courbe est $RR_{EU} \times RR_{UD} / (RR_{EU} + RR_{UD} - 1) = RR$ avec $RR_{EU} = RR_{CNMSS \text{ vs. CNAMTS, tabagisme}}$ (axe x), $RR_{UD} = RR_{fumeurs \text{ vs. non-fumeurs, MMN}}$ (axe y) et RR valant soit l'estimation de l'effet propre (-), soit la borne inférieure de son intervalle de confiance (---).

5.4. Discussion

Dans notre étude, l'incidence de la MMN chez les hommes affiliés à la CNMSS est 16% plus élevée par rapport à celle chez les hommes de la population générale ; il n'y avait pas d'association chez les femmes. Dans la mesure où les affiliés à la CNMSS sont des militaires ou anciens militaires, ce résultat est en accord avec une méta-analyse rapportant un sur-risque de MMN chez les hommes militaires (OR=1,33 ; IC 95%=1,15-1,54 ; 7 études) mais pas chez les femmes (OR=1,12 ; IC 95%=0,80-1,58 ; 5 études) [160]. La majorité des études ont été réalisées aux Etats-Unis ; parmi les études européennes, deux études récentes au Danemark [197] et en Ecosse [324] retrouvent également une association positive entre le service militaire et la MMN mais une étude en France rapporte une incidence globalement inférieure à celle de la population générale bien qu'elle était supérieure pour certaines classes d'âge [192]. Les facteurs de risques expliquant cette association doivent encore être identifiés mais nos résultats suggèrent que ces derniers sont probablement communs aux armées des différents pays.

Les militaires peuvent en effet être exposés à des nuisances possiblement impliquées dans l'étiologie de la MMN [194]. L'exposition à certains métaux tels que le Pb et le Hg, l'exposition à des produits chimiques organiques tels que certains pesticides et solvants, des antécédents de traumatismes physiques notamment crâniens, ou encore l'activité physique intense sont des facteurs de risque possiblement impliqués dans la MMN (§ 1.2.3.2) [163] et certains sont plus fréquents parmi la population militaire [325, 326]. Des hypothèses sur l'exposition à des agents infectieux ou encore à des toxines produites par des cyanobactéries sont aussi évoquées pour expliquer l'association observée chez les militaires [173, 205]. En France, un rapport sur les militaires français ayant participé à la guerre du Golfe rapporte de nombreuses expositions dans cette population lors de leur déploiement en guerre : fumées de puits de pétrole en feu, maladies infectieuses, effets secondaires de médicaments utilisés comme antidotes d'armes chimiques (pyridostigmine), insecticides, uranium appauvri, multi-vaccinations, armes de guerre chimiques ou biologiques, climat et conditions de vie, stress psychologique, etc. [327].

L'incidence obtenue grâce à la méthode d'identification des cas de MMN utilisée dans notre étude est concordante avec celles observées dans d'autres études. L'incidence de la MMN chez les

hommes affiliés à la CNMSS âgés de 50-54 ans (4,7 pour 100 000 personnes-années) est similaire à l'incidence de la SLA chez les hommes militaires en activité du même âge (5,7 pour 100 000 personnes-années ; IC 95% = 2,0-10,4) dans une étude française antérieure (1999-2007) [328].

L'évolution de l'incidence de la MMN par âge et sexe chez les affiliés à la CNMSS et à la CNAMTS était similaire à celle retrouvée dans d'autres études [142, 143]. Elle augmentait jusqu'à 80 ans puis diminuait ensuite et elle était plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes.

Parmi les femmes, l'incidence de la MMN était similaire chez les affiliées à la CNAMTS et à la CNMSS. La moitié des femmes affiliées à la CNMSS sont des ayants-droit, mais même chez les femmes bénéficiaires primaires de la CNMSS aucune différence d'incidence n'est observée. Seulement 6,7% des militaires envoyés en opération extérieure (OPEX) en 2015 étaient des femmes [329]. De plus, les femmes sont majoritaires dans les Services de santé de l'armée (58%) mais sous-représentées dans les autres branches : Armée de l'air (28%), Marine (16%), Armée de terre (11%) [329]. Il est donc probable que parmi les militaires, les femmes soient soumises à des expositions différentes que les hommes.

Bien que l'interaction avec l'âge ne soit pas significative, l'association que nous observons est principalement expliquée par les hommes âgés de 70-79 ans. Des expositions sur une période de temps précise pourraient expliquer ce résultat. D'après certaines études, ce sont particulièrement les vétérans de la Seconde Guerre mondiale qui sont à risque de MMN [191, 314]. Néanmoins, compte tenu de la période de notre étude, très peu d'hommes ayant servi pendant la Seconde Guerre mondiale ont été identifiés. En revanche, les personnes âgées entre 70 et 79 ans en 2010-2016 ont pu servir lors de la guerre d'Indochine (1946-1954) ou la guerre d'Algérie (1954-1962). Toutefois, aucune donnée dans notre étude ne permet de documenter cette hypothèse. Le fait que le sur-risque de MMN ne soit pas observé pour les affiliés à la CNMSS âgés de 80 ans et plus pourrait être lié à l'étiologie âge-dépendante de la MMN [145], ou à un moins bon taux de diagnostic chez les personnes les plus âgées [143].

Le tabagisme est maintenant considéré comme un facteur de risque avéré de la MMN [172] ; nous ne savons toutefois pas si le tabagisme agit comme un facteur de confusion ou un médiateur de

l'association entre le fait d'être du personnel militaire et la MMN. Alors qu'un phénomène de médiation ne modifierait pas les conclusions de l'étude, une confusion par le tabagisme pourrait induire un biais. Si le tabagisme agit comme un facteur de confusion pour cette association, l'interprétation de nos analyses de sensibilité repose sur la valeur de l'association entre le tabagisme et la MMN ainsi que sur la proportion de fumeurs dans la population militaire par rapport à la population générale. Nos analyses de sensibilité suggèrent que la proportion d'hommes affiliés à la CNMSS ayant fumé devrait être au moins 1,4-fois (1,1-fois pour la significativité) plus élevée par rapport aux hommes affiliés à la CNAMTS pour expliquer l'excès de risque observé par la confusion liée au tabagisme. Bien que certaines études semblent indiquer un comportement tabagique plus important dans la population militaire par rapport à la population générale [195, 198, 330], peu de données sont disponibles en France sur cette question. Au Danemark et en Angleterre, les proportions de fumeurs dans l'armée et dans la population générale sont similaires [197]. L'enquête ESPS montre des différences plutôt faibles entre les affiliés à la CNMSS et à la CNAMTS et l'indicateur construit à partir du SNDS a d'ailleurs une prévalence plus faible pour la CNMSS par rapport à la CNAMTS. Toutefois, nos chiffres sont à interpréter avec précaution. L'indicateur du SNDS reflète uniquement la prise en charge médicale liée au tabac ou à ses conséquences pour une seule année (2013). L'enquête ESPS repose quant à elle sur un faible nombre d'affiliés à la CNMSS et le groupe de comparaison ne recoupe pas exactement notre population de référence (CNAMTS sans SLM vs. CNAMTS avec SLM). De plus, le fait d'utiliser le statut « ayant fumé » pour caractériser le comportement tabagique ne permet pas de tenir compte de différences potentielles dans la durée et l'intensité du tabagisme, ni des trajectoires de tabagisme tout au long de la vie. En France, la prévalence du tabagisme a diminué chez les hommes de la population générale depuis les années 1950 [331] mais nous ne disposons pas de données pour évaluer si cette diminution est similaire parmi les militaires. Les militaires âgés de 70-79 ans sont les plus enclins à avoir bénéficié de la distribution de cigarettes dans le cadre de la ration militaire jusqu'en 1975 [332] et pourraient donc avoir fumé plus ou plus longtemps que les hommes de la population générale. Par conséquent, nous ne pouvons pas exclure que la confusion liée au tabagisme contribue à l'excès de risque de MMN observé chez les hommes militaires français. Des données complémentaires permettant de mieux caractériser le comportement tabagique dans la population militaire, notamment chez les militaires âgés, sont nécessaires. Une enquête, conduite

conjointement par la CNMSS et le Service de santé des Armées, est en cours depuis février 2019 ; cette enquête vise notamment à dresser un état des lieux de la santé physique et psychologique des militaires d'active, de leur famille et des retraités des forces armées [333].

Les forces majeures de cette étude sont son envergure nationale et sa grande taille. Nous avons comparé une population de plus de 250 000 affiliés à la CNMSS suivis sur 7 ans à environ 18 millions de personnes de la population générale, avec par ailleurs un grand nombre de cas incidents identifiés. A notre connaissance, notre étude est la plus grande étude européenne portant sur l'incidence de la MMN chez les militaires et anciens militaires. Un certain nombre de limites doivent toutefois être soulignées. Premièrement, nous avons identifié le personnel militaire à partir de leur caisse d'assurance maladie au moment de l'incidence. Or, certains affiliés à la CNMSS ont pu changer de caisse, en particulier s'ils ont changé de profession avant leur retraite ; dans ce cas, l'erreur de classement de l'exposition, vraisemblablement non-différentielle, aurait plutôt tendance à sous-estimer l'association. De plus, toute personne ayant été affiliée à la CNMSS pendant plus de 15 ans a un droit de retour à la CNMSS lors de sa prise de retraite [334]. Nous avons par ailleurs vu que le changement de caisse d'assurance maladie chez les affiliés à la CNMSS de 50 ans et plus est exceptionnel. Bien que certains anciens militaires ne soient pas comptabilisés dans notre population d'étude d'affiliés à la CNMSS, cette dernière regroupe en revanche une majorité de personnes ayant travaillé une grande partie de leur vie dans le secteur militaire. Deuxièmement, nous avons utilisé l'affiliation à la CNMSS comme proxy du personnel militaire ; notre population d'étude inclut principalement des anciens militaires d'active mais aussi du personnel administratif qui n'a pas été déployé en opération extérieure. En effet, nos données n'incluent pas d'information sur le type de métier exercé, les déploiements et les périodes de service pour les bénéficiaires primaires de la CNMSS. Cette définition de notre population d'étude peut expliquer pourquoi nous trouvons une association entre le métier de militaire et la MMN légèrement inférieure à ce qui est trouvé dans d'autres études reposant exclusivement sur des vétérans ou des militaires déployés. Troisièmement, nous avons estimé le nombre d'affiliés à partir du nombre de personnes ayant eu un remboursement de soins. La comparaison avec le RNIAM montrait une bonne concordance entre les deux sources. Bien que la

sous-estimation de la population soit légèrement plus importante pour la CNMSS par rapport à la CNAMTS, cette différence est trop petite pour expliquer nos résultats.

Nous avons montré un risque augmenté de MMN chez les hommes affiliés à la CNMSS. Nous ne pouvons pas exclure que ce résultat soit expliqué, au moins en partie, par le tabagisme. De nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle du tabagisme dans le l'excès de risque de MMN chez les militaires et d'identifier quels facteurs pourraient expliquer cette association. Les résultats de notre étude ont été communiqués à différentes instances institutionnelles en charge de la santé des militaires et des vétérans : le service de santé des armées, le conseil scientifique de l'observatoire de santé des vétérans, le département des services médicaux de la CNMSS, et le centre d'épidémiologie et de santé publique des armées.

Dans les deux premières parties de cette thèse, nous nous sommes intéressés à des expositions professionnelles. Dans la troisième partie, nous nous pencherons sur le rôle de l'exposition environnementale aux métaux dans les MND, plus précisément l'association entre la pollution de l'air en métaux et la MP.

**6. ÉTUDE NATIONALE SUR L'ASSOCIATION ENTRE LES
RETOMBÉES ATMOSPHERIQUES EN MÉTAUX ET
L'INCIDENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON**

6.1. Introduction

L'implication des métaux dans l'étiologie de la MP est controversée (§ 1.1.3.6) et l'évaluation de l'exposition environnementale aux métaux est complexe. Les dépôts atmosphériques en métaux peuvent être approchés par des bio-indicateurs, notamment les mousses (§ 1.4.2), et être utilisés comme information sur la qualité de l'air quant à la présence de métaux [248, 335].

Nous avons étudié, en milieu rural, l'association entre les retombées atmosphériques de métaux suspectés de jouer un rôle dans la MP (Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn), approchées par leur concentration dans les mousses, et l'incidence de cette maladie.

6.2. Matériel et méthodes

6.2.1. Données relatives aux retombées atmosphériques d'éléments traces métalliques

6.2.1.1. Le dispositif de biosurveillance des retombées atmosphériques métalliques par les mousses

Le dispositif BRAMM vise à approcher une cartographie de la qualité de l'air en termes d'ETM et d'autres contaminants atmosphériques par leur mesure dans les mousses. Il permet notamment d'évaluer les tendances spatio-temporelles des dépôts atmosphériques de polluants en France [252]. Le dispositif BRAMM vise à approcher la pollution de fond, c'est-à-dire non soumise à des sources de pollution locales ou ponctuelles [336]. Il s'inscrit dans un programme européen, le *European Monitoring and Evaluation Program* (EMEP), et est géré en France par le Muséum national d'Histoire naturelle (MNHN). La première campagne de prélèvement a eu lieu en 1996 et les campagnes sont renouvelées tous les 5 ans. Les mousses sont collectées sur environ 500 sites répartis sur le territoire de France métropolitaine, le plus souvent similaires d'une campagne à l'autre [337].

Les échantillons de mousses sont collectés et analysés en essayant de respecter au mieux les recommandations de l'EMEP. Les sites de collecte doivent couvrir l'ensemble du territoire, avec au moins un échantillonnage par maille de 50 km × 50 km, et ne doivent pas être soumis à des sources de pollution locales. Par conséquent, les sites d'échantillonnage sont, à quelques exceptions près, éloignés des centres urbains et industriels, localisés à plus de 300 mètres des grandes voies de circulation, et à plus de 100 mètres des routes secondaires et maisons isolées. Cinq espèces de mousses sont collectées et peuvent être utilisées invariablement pour la mesure de concentrations de métaux ; la collecte se fait de préférence sous couvert arboré [338].

La densité d'échantillonnage sur le territoire métropolitain est d'environ 1 site pour 1 000 km². Chaque site d'échantillonnage correspond à une zone d'environ 2 500 m² au sein de laquelle 5 à 10 sous-échantillons de mousses sont collectés pour obtenir une mesure représentative du site. En 1996, 40 collecteurs ont récolté des mousses sur 511 sites pendant 9 mois ; la distance moyenne entre les points de prélèvement les plus proches était de 21 km. La fraction apicale – qui correspond à une pousse d'environ 3 ans – a ensuite été analysée en laboratoire après avoir subi un séchage à 40 °C et un broyage [339].

6.2.1.2. Validité des mesures des éléments traces métalliques dans les mousses

Les sources d'incertitude des concentrations en ETM mesurées dans les mousses ont été évaluées dans une étude portant sur la campagne de 2011 pour l'ensemble des métaux étudiés (Cu, Fe, Hg, Pb, Zn) excepté le Mn [339, 340]. L'incertitude associée au protocole – analyse chimique, homogénéité des échantillons, période d'échantillonnage et variabilité intra-site – était supérieure à celle associée à l'espèce de mousse. Pour le Cu, Fe et Hg, la variabilité intra-site contribuait le plus à l'incertitude associée au protocole, alors que pour le Pb et Zn, c'est l'homogénéité des échantillons qui jouait un rôle prépondérant. Les coefficients de variance associés à l'espèce de mousse, estimés à partir de 68 échantillons de mousses (de 3 espèces différentes) récoltés sur 26 sites d'échantillonnage, étaient relativement faibles (Cu : 19% ; Fe : 27% ; Hg : 10% ; Pb : 24% ; Zn : 17%). L'incertitude totale, celle liée au protocole et à l'espèce de mousse et exprimée en pourcentage de concentration dans les mousses, était variable mais d'un ordre de grandeur similaire suivant les métaux (Cu : 22% ; Fe : 36% ; Hg : 33% ; Pb : 38% ; Zn : 23%) [339].

6.2.1.3. Périmètre de l'étude : zones cantonales rurales de France métropolitaine

Comme les mousses ont été collectées sous couvert arboré en milieu rural et forestier et sont censées capter une pollution de fond non soumise aux sources de pollution locales, le périmètre de notre étude a été défini comme l'ensemble des zones rurales de France métropolitaine (Annexe 13). En nous appuyant sur la grille communale de densité de l'Insee [341], le périmètre a été déterminé à partir des cantons du référentiel de l'année 2013 dont nous avons exclu les communes dont plus de 50% de la population vivait dans une zone densément peuplée (plus de 1 500 habitants/km²) en 2010 : 676 des 36 552 communes de France métropolitaine (1,8%) étaient exclues selon cette définition et représentaient plus d'un tiers de la population française (35,6% des personnes-années 2010-2015 de France métropolitaine). Sur 3 689 cantons de la France métropolitaine en 2013, 3 214 ne comportaient aucune commune à forte densité, 157 comportaient au moins une commune à forte densité et 318 étaient entièrement composés de communes à forte densité. Par ailleurs, 27 zones cantonales ont été exclues à cause de données manquantes (0,6% des personnes-années 2010-2015 de France métropolitaine).

Au total, notre périmètre d'étude repose sur 3 344 zones cantonales rurales, représentant 63,8% de la population de France métropolitaine. Chaque zone cantonale était en médiane composée de 10 communes à faible ou moyenne densité de population et avait une taille moyenne de 161 km².

6.2.1.4. Données d'exposition

Nous nous sommes restreints aux données concernant six métaux pour lesquels un lien avec la MP a été évoqué (Cu, Fe, Hg Mn, Pb, Zn ; § 1.1.3.6) [70].

Les mesures de la plus ancienne campagne BRAMM ont été utilisées afin de prendre en compte le temps de latence entre l'exposition et la MP (§ 1.1.1) [2], soit celles de 1996 pour l'ensemble des métaux excepté pour le Hg (campagne de 2000). D'une campagne à l'autre, les sites d'échantillonnage sont approximativement les mêmes (511 sites en 1996 ; 528 sites en 2000) ; le Cu et le Pb étaient manquants pour un site. La distribution des concentrations des ETM dans les mousses aux points de prélèvement est décrite en Annexe 14 et sa représentation cartographique en Annexe 15.

L'interpolation des concentrations en ETM dans les mousses a été réalisée en France métropolitaine par *krigeage* ordinaire avec une résolution de mailles de 2 km × 2 km [342] dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe « Cohortes épidémiologiques en population (Constances) » UMS 11 de l'Inserm. Brièvement, pour chaque métal, un variogramme à partir des données a été tracé représentant graphiquement la variance entre les valeurs ponctuelles des mousses en fonction d'une suite discrète d'intervalles de distances. La modélisation variographique a ensuite été réalisée à partir de modèles exponentiels pour ajuster au mieux à cette représentation (Annexe 16). Des valeurs de concentrations interpolées sont ensuite estimées grâce à ces modèles pour obtenir une concentration de métal pour chaque maille de 2 km × 2 km. Pour chaque zone cantonale, la médiane des valeurs de mailles la composant a été utilisée (Figure 19). Le Tableau 17 présente la distribution des concentrations dans les zones cantonales et l'Annexe 17 la densité des variables. La Figure 20 présente les corrélations de Spearman entre les concentrations dans les zones cantonales. Nous observons des corrélations positives ou une absence de corrélation entre la plupart des métaux, sauf pour le Mn et le Fe qui sont négativement corrélés ($r_s = -0,40$). La corrélation la plus forte est observée pour le Cu et le

Pb ($r_s=0,62$). La colinéarité entre les variables est modérée ; elle est la plus élevée pour le Pb (*variance inflation factor*, Cu : 1,74 ; Fe : 1,56 ; Hg : 1,62 ; Mn : 1,22 ; Pb : 2,04 ; Zn : 1,85).

Tableau 17. Distribution des concentrations de métaux dans les mousses ($\mu\text{g/g}$) krigées dans les zones cantonales de l'étude ($n=3\ 344$)

| Métal | DS | Moyenne | Min | Percentiles | | | Max |
|-------|-------|---------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | | | | 25 ^{ème} | 50 ^{ème} | 75 ^{ème} | |
| Cu | 1,2 | 5,9 | 4,3 | 5,1 | 5,6 | 6,5 | 11,4 |
| Fe | 224 | 740 | 400 | 564 | 722 | 870 | 1536 |
| Hg | 0,012 | 0,076 | 0,052 | 0,069 | 0,073 | 0,080 | 0,134 |
| Mn | 108 | 303 | 81 | 222 | 289 | 367 | 844 |
| Pb | 6,0 | 11,5 | 4,8 | 7,6 | 9,7 | 12,8 | 48,5 |
| Zn | 6,1 | 36,0 | 26,5 | 31,0 | 35,2 | 40,0 | 59,7 |

DS : Déviation standard.

Figure 19. Distribution spatiale de la concentration de métaux dans les mousses des zones cantonales de l'étude après *krigeage*

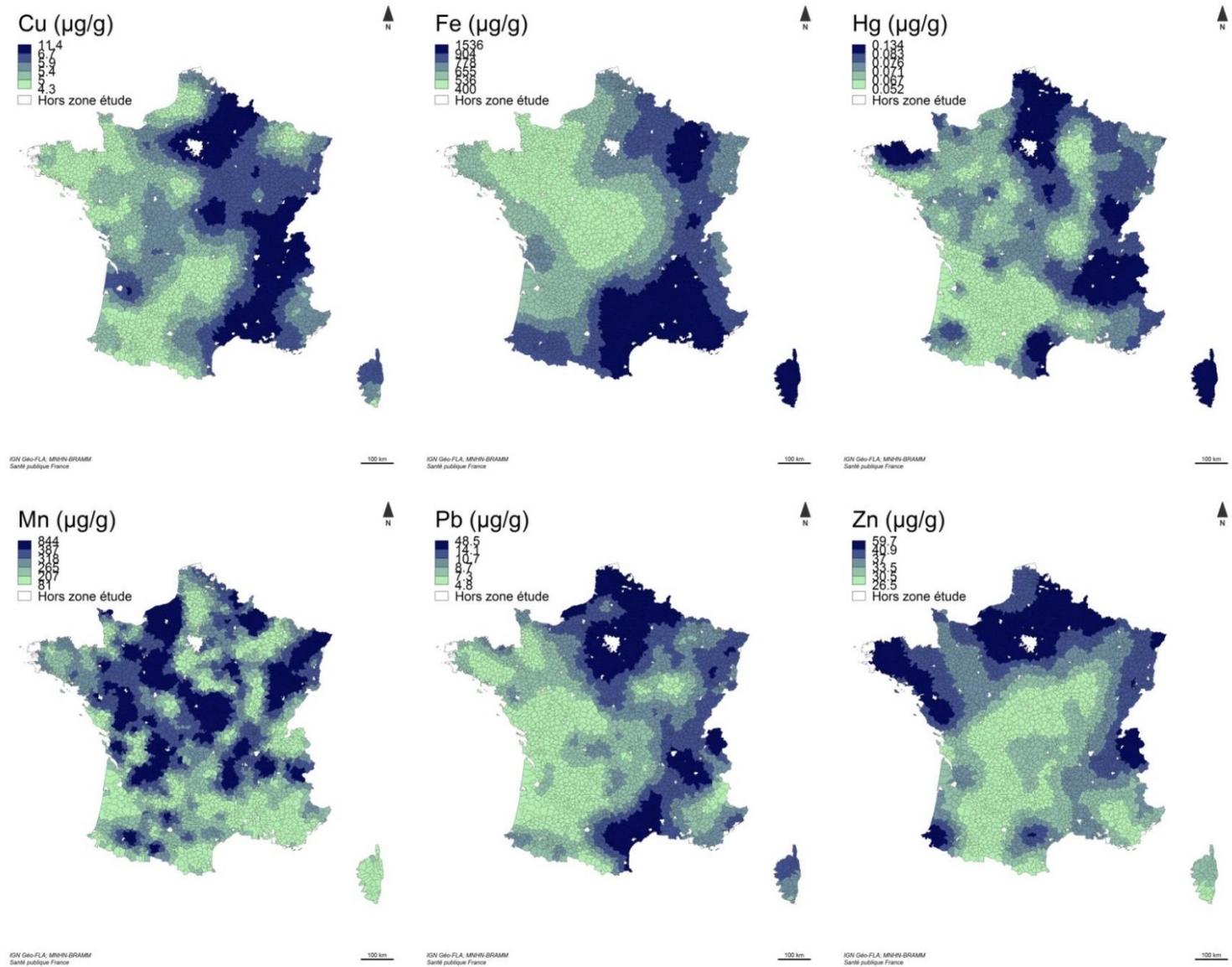
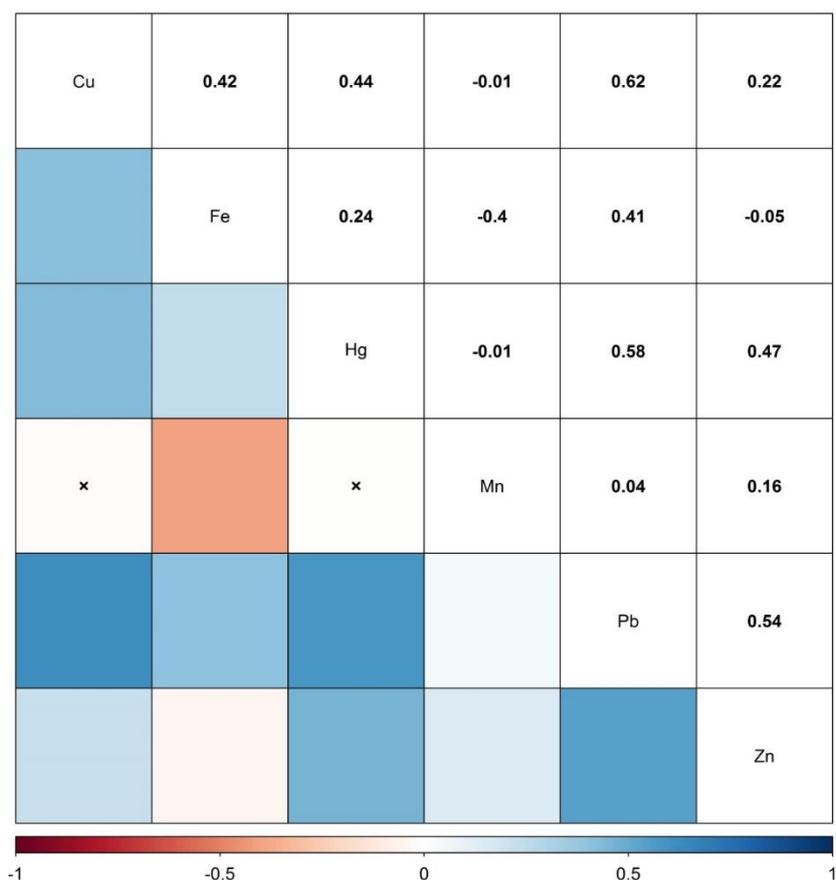


Figure 20. Matrice des corrélations de Spearman entre les valeurs de concentration de métaux dans les mousses des zones cantonales de l'étude



Les croix indiquent les corrélations non statistiquement significatives ($p > 0,05$).

6.2.2. Indice comparatif d'incidence standardisé de la maladie de Parkinson (2010-2015)

Nos analyses reposent sur les cas incidents de MP (2010-2015) dans les 3 344 zones cantonales rurales de France métropolitaine dont le nombre a été corrigé par la sensibilité et la spécificité du modèle prédictif (§ 3.2) [262, 264]. Les personnes-années (2010-2015) pour les mêmes zones ont été calculées à partir des recensements de la population française (§ 3.4).

Nous avons utilisé la méthode de standardisation indirecte pour calculer des SIRs dans chaque zone cantonale en utilisant les taux d'incidence dans la population d'étude (par sexe et classes d'âge de 5 ans) comme référence. Les SIRs stratifiés par sexe et âge (<75 ans, ≥ 75 ans) ont aussi été calculés.

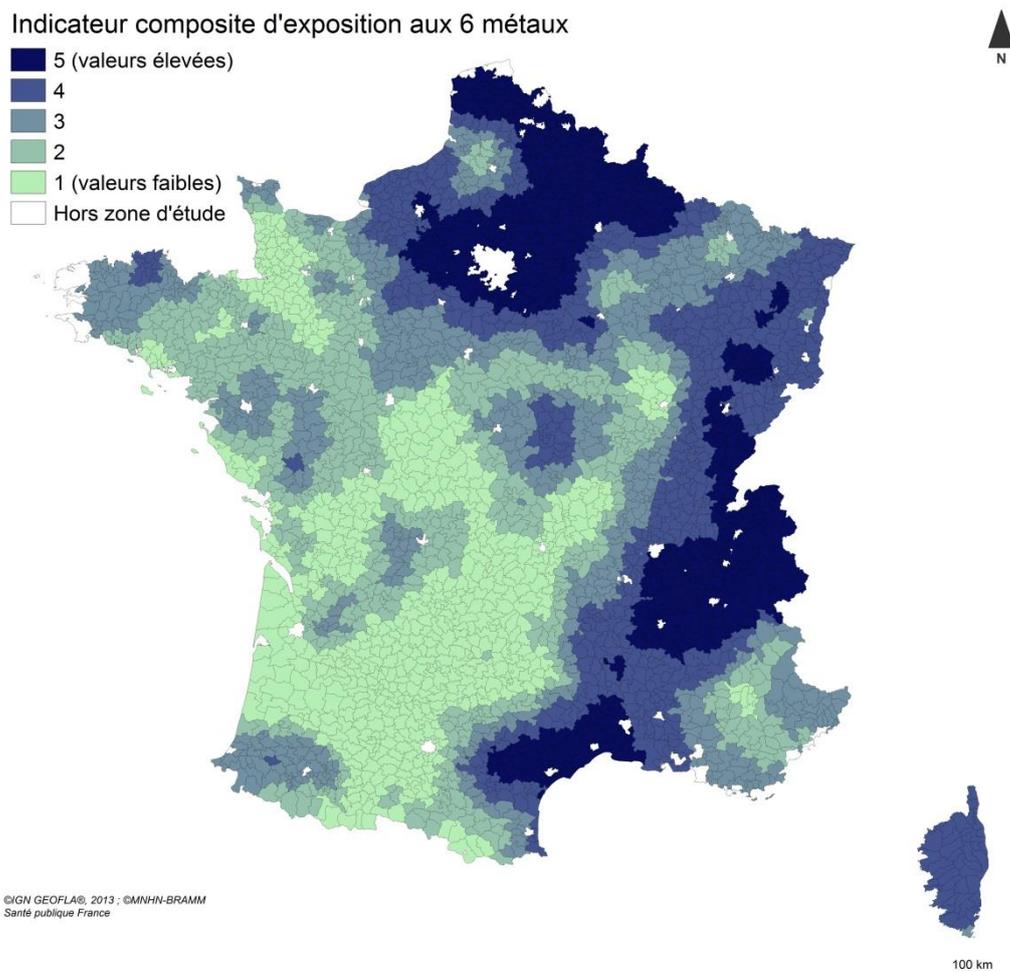
6.2.3. Variables d'ajustement

Nous avons utilisé les indicateurs de tabagisme, de niveau socio-économique et de densité de neurologues décrits précédemment (§ 3.5). Les indicateurs de tabagisme et de niveau socio-économique ont été recalculés sur le périmètre de l'étude.

6.2.4. Analyses statistiques

Afin d'étudier de manière globale l'exposition aux six métaux, nous avons construit un indicateur composite. Les concentrations d'ETM des six métaux dans les zones cantonales ont été centrées et réduites (*z-score*). La variable composite résultant de leur addition a été catégorisée d'après les quintiles de sa distribution (Figure 21).

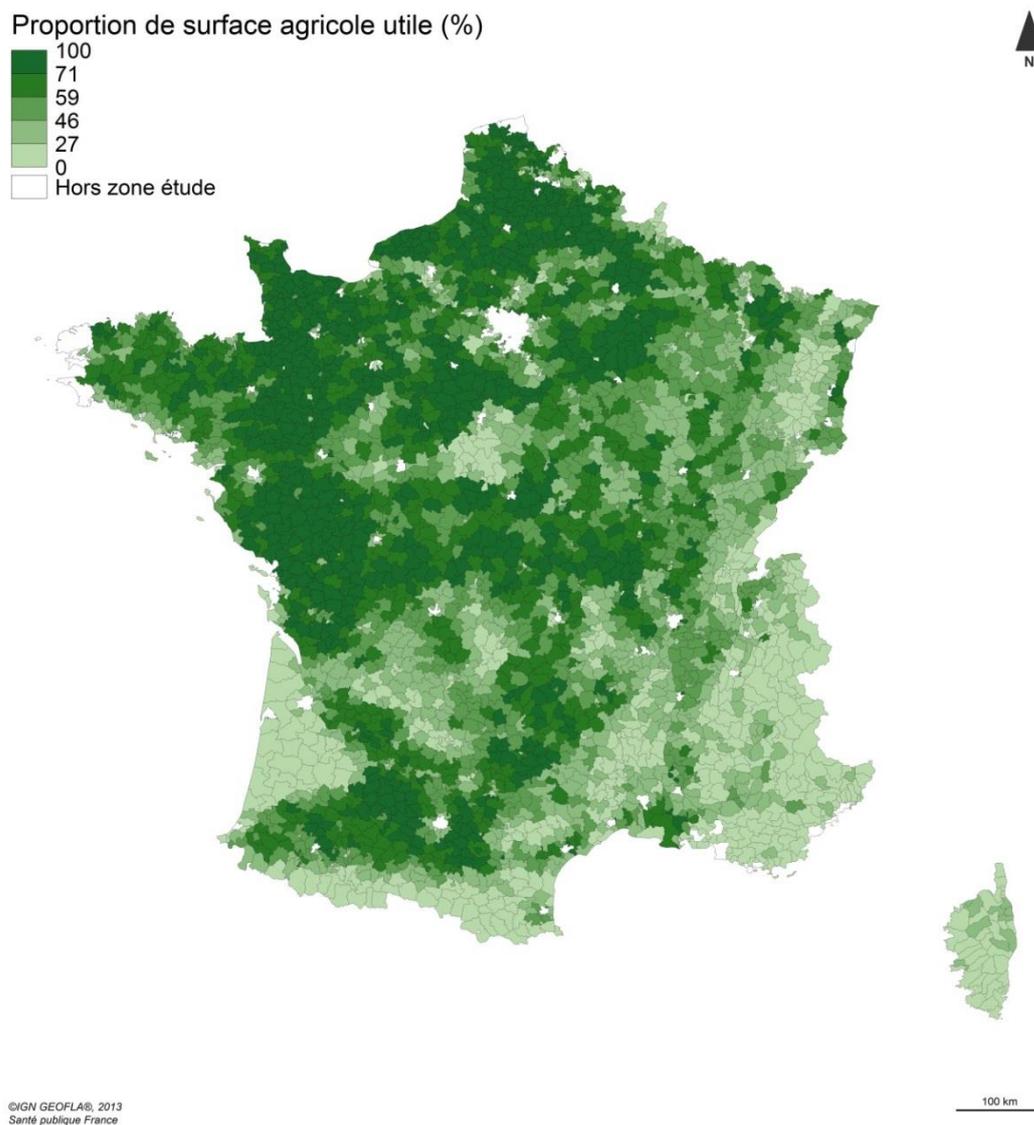
Figure 21. Distribution spatiale de l'indicateur composite de pollution atmosphérique de fond aux métaux des zones cantonales de l'étude



Nous avons utilisé la régression de Poisson mixte avec ordonnée à l'origine aléatoire au niveau des zones cantonales afin de modéliser les SIRs et estimer des IRRs et leur IC à 95%. Les variables d'ajustement étaient définies en cinq catégories d'après les quintiles de leur distribution.

Nous avons estimé l'association entre l'indicateur composite et l'incidence de la MP dans un premier modèle ajusté sur le tabagisme, le niveau socio-économique et la densité de neurologues (Modèle 1). Dans un second modèle (Modèle 2), nous avons également tenu compte de l'importance de l'agriculture approchée par la proportion de surface agricole utile (SAU) dans les zones cantonales, calculé en agrégeant les données communales de 2000 (Figure 22). L'habitat rural est en effet associé à la MP (§ 1.1.3.4) et l'indicateur agricole est corrélé négativement à certains métaux (corrélations de Spearman, Cu : -0,26 ; Fe : -0,38 ; Hg : -0,17 ; Pb : -0,11) et positivement à d'autres (Mn : 0,19 ; Zn : 0,11). Les zones très agricoles sont vraisemblablement éloignées des activités économiques pouvant générer des émissions anthropiques de certains métaux. A l'inverse, certains métaux peuvent être émis par les pratiques agricoles mais en faible quantité (§ 1.4.1). Nous avons inclus la proportion de SAU catégorisée en 5 groupes d'après les quintiles de sa distribution.

Figure 22. Distribution spatiale de la proportion de surface agricole utile en 2000 des zones cantonales de l'étude



Dans un deuxième temps, nous avons estimé les associations pour chaque métal séparément. Les variables d'exposition (Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn) ont été définies en cinq catégories d'après les quintiles de leurs distributions. Nous avons estimé les associations pour chaque métal séparément dans des modèles univariés ajustés sur le tabagisme, le niveau socio-économique et la densité de neurologues. Nous avons ensuite tenu compte de l'ensemble des métaux dans un modèle multivarié incluant les mêmes variables d'ajustement. Nous avons recherché une interaction entre le Pb et le Cu dans un modèle incluant l'ensemble des variables d'exposition dichotomisées à la médiane et un terme multiplicatif entre le Pb et le Cu.

Les relations dose-réponse ont été testées grâce aux tendances linéaires estimées en modélisant de manière continue la médiane des catégories des variables d'exposition divisée par la DS pour permettre la comparaison entre métaux [280].

L'ensemble des analyses ont été stratifiées par sexe et âge à l'incidence (<75 ans, ≥75 ans). Les interactions avec l'âge et le sexe ont été déterminées en comparant les estimations de tendance [282].

6.3. Résultats

6.3.1. Description de la zone d'étude

La répartition par sexe de la population était similaire dans notre population d'étude et celle de France métropolitaine ; en revanche, notre population est composée d'un peu plus de personnes âgées (≥ 60 ans : 26% population étude, 24% France métropolitaine), et un peu moins de jeunes (20-39 ans : 22% population d'étude, 25% France métropolitaine). Par ailleurs, notre population d'étude est plus désavantagé socio-économiquement (médiane indice de défavorisation, 0,45 vs. 0,39) ; l'incidence de la MP dans la zone d'étude est similaire à celle de la France métropolitaine (Tableau 18).

Tableau 18. Caractéristiques de la population d'étude et en France métropolitaine

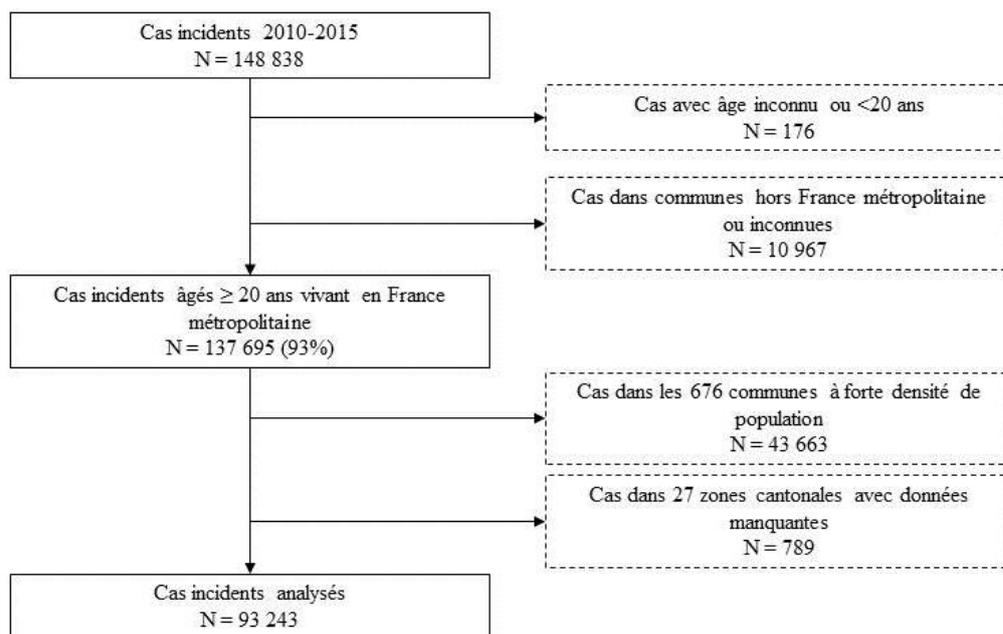
| | Population d'étude | | France métropolitaine | |
|---|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Personnes-années 2010-2015 | Pourcentage (%) | Personnes-années 2010-2015 | Pourcentage (%) |
| Total | 243 810 387 | 100,0 | 382 180 200 | 100,0 |
| Sexe | | | | |
| Hommes | 119 066 150 | 48,8 | 185 093 236 | 48,4 |
| Femmes | 124 744 237 | 51,2 | 197 086 964 | 51,6 |
| Age | | | | |
| 0-9 | 29 456 127 | 12,1 | 46 520 853 | 12,2 |
| 10-19 | 29 699 660 | 12,2 | 46 527 905 | 12,2 |
| 20-29 | 23 779 610 | 9,7 | 45 762 835 | 12,0 |
| 30-39 | 29 143 382 | 11,9 | 48 306 320 | 12,6 |
| 40-49 | 34 564 526 | 14,2 | 52 459 549 | 13,7 |
| 50-59 | 33 604 799 | 13,8 | 50 068 888 | 13,1 |
| 60-69 | 29 652 023 | 12,2 | 42 922 040 | 11,2 |
| 70-79 | 19 012 544 | 7,8 | 27 582 405 | 7,2 |
| 80-89 | 12 404 342 | 5,1 | 18 259 488 | 4,8 |
| ≥ 90 | 2 493 374 | 1,0 | 3 769 917 | 1,0 |
| Indice de défavorisation (+ élevé, + défavorisé) | | | | |
| Médiane | | 0,45 | | 0,39 |
| Incidence standardisée de MP^a | | 35,9 | | 36,2 |

^a Incidence standardisée sur l'âge et le sexe pour 100 000 personnes-années (référence, population France métropolitaine 2013).

6.3.2. Description des cas de maladie de Parkinson

La Figure 23 présente le processus de sélection des cas incidents de MP. Nous avons identifié 148 838 cas incidents de MP en France (2010-2015). Parmi eux, 137 695 cas vivent en France métropolitaine et 93 243 cas, dont le lieu de résidence se trouvait dans le périmètre de l'étude, ont finalement été inclus, représentant une incidence standardisée sur l'âge et le sexe de 35,9 cas pour 100 000 personnes-années. Parmi les cas, 53% sont des hommes et l'âge médian à l'année d'incidence est de 75 ans. Ces chiffres sont similaires à ceux retrouvés pour la France métropolitaine sur la même période. Le nombre médian de cas par zone cantonale est de 25 cas (minimum=0 ; maximum=245) et 10 zones cantonales (<1%) n'ont aucun cas incident sur la période étudiée. L'Annexe 18 présente la distribution spatiale de l'incidence de la MP.

Figure 23. Processus de sélection des cas incidents de maladie de Parkinson (2010-2015) résidant dans le périmètre d'étude



6.3.3. Association entre l'indicateur composite de pollution atmosphérique de fond aux métaux et l'incidence de la maladie de Parkinson

Le Tableau 19 montre les associations entre l'indicateur composite d'exposition aux métaux et l'incidence de la MP. Nous observons une association et une tendance positive et significative pour l'indicateur composite pour l'ensemble de la population d'étude (Q5 vs. Q1, IRR=1,04 ; IC 95%=1,01-1,08 ; p -tendance=0,002). Cette association est observée chez les hommes (Q5 vs. Q1, IRR=1,06 ; IC 95%=1,02-1,11 ; p -tendance<0,001) mais pas chez les femmes (Q5 vs. Q1, IRR=1,02 ; IC 95%=0,97-1,06 ; p -tendance=0,463). Par ailleurs, l'association est seulement présente chez les cas incidents jeunes (<75 ans : Q5 vs. Q1, IRR=1,11 ; IC 95%=1,06-1,16 ; p -tendance<0,001 ; ≥75 ans : Q5 vs. Q1, IRR=1,00 ; IC 95%=0,96-1,05 ; p -tendance=0,327). Les interactions sont significatives à la fois pour le sexe (p =0,034) et l'âge (p =0,009). Des résultats similaires sont obtenus après ajustement sur la proportion de SAU en 2000.

Tableau 19. Association entre l'indicateur composite de pollution atmosphérique de fond aux métaux et l'incidence de la MP (2010-2015)

| Groupe | Cat. | N zones cantonales | N cas | Personnes -années | Modèle 1 ^a | | Modèle 2 ^b | |
|----------|------|--------------------|--------|-------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | | | | | IRR (IC 95%) | <i>p</i> -tendance | IRR (IC 95%) | <i>p</i> -tendance |
| Ensemble | 1 | 668 | 16 803 | 38 582 780 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 669 | 16 739 | 43 215 285 | 0,97 (0,94-1,01) | | 0,97 (0,94-1,01) | |
| | 3 | 669 | 19 075 | 48 386 102 | 0,99 (0,96-1,03) | 0,002 | 0,99 (0,96-1,03) | <0,001 |
| | 4 | 669 | 18 997 | 50 385 746 | 0,99 (0,96-1,02) | | 1,00 (0,96-1,03) | |
| | 5 | 669 | 21 629 | 63 240 474 | 1,04 (1,01-1,08) | | 1,05 (1,01-1,08) | |
| Hommes | 1 | 668 | 8 872 | 18 752 978 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 669 | 8 840 | 21 113 834 | 0,97 (0,94-1,01) | | 0,98 (0,94-1,01) | |
| | 3 | 669 | 9 964 | 23 616 473 | 1,01 (0,97-1,05) | <0,001 | 1,01 (0,97-1,05) | <0,001 |
| | 4 | 669 | 10 294 | 24 626 441 | 1,04 (1,00-1,08) | | 1,05 (1,01-1,09) | |
| | 5 | 669 | 11 465 | 30 956 424 | 1,06 (1,02-1,11) | | 1,08 (1,03-1,12) | |
| Femmes | 1 | 668 | 7 931 | 19 829 802 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 669 | 7 899 | 22 101 451 | 0,97 (0,93-1,01) | | 0,97 (0,93-1,01) | |
| | 3 | 669 | 9 111 | 24 769 629 | 0,99 (0,95-1,04) | 0,463 | 0,99 (0,95-1,04) | 0,199 |
| | 4 | 669 | 8 703 | 25 759 305 | 0,95 (0,91-0,99) | | 0,96 (0,92-1,00) | |
| | 5 | 669 | 10 164 | 32 284 050 | 1,02 (0,97-1,06) | | 1,03 (0,98-1,07) | |
| < 75 ans | 1 | 668 | 5 993 | 34 053 798 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 669 | 6 562 | 38 585 321 | 1,01 (0,97-1,06) | | 1,01 (0,97-1,06) | |
| | 3 | 669 | 7 699 | 43 422 683 | 1,06 (1,02-1,11) | <0,001 | 1,06 (1,02-1,11) | <0,001 |
| | 4 | 669 | 7 848 | 45 544 826 | 1,03 (0,99-1,08) | | 1,04 (1,00-1,09) | |
| | 5 | 669 | 9 568 | 58 178 472 | 1,11 (1,06-1,16) | | 1,12 (1,07-1,16) | |
| ≥ 75 ans | 1 | 668 | 10 810 | 4 528 982 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 669 | 10 177 | 4 629 964 | 0,95 (0,92-1,00) | | 0,96 (0,92-1,00) | |
| | 3 | 669 | 11 376 | 4 963 419 | 0,96 (0,92-1,00) | 0,327 | 0,96 (0,92-1,00) | 0,200 |
| | 4 | 669 | 11 149 | 4 840 920 | 0,97 (0,93-1,01) | | 0,98 (0,93-1,02) | |
| | 5 | 669 | 12 061 | 5 062 002 | 1,00 (0,96-1,05) | | 1,01 (0,97-1,05) | |

^a Modèle de Poisson ajusté sur le tabagisme, l'indice de défavorisation et la densité de neurologues

^b Modèle de Poisson ajusté sur le tabagisme, l'indice de défavorisation, la densité de neurologues et la proportion de surface agricole utile

6.3.4. Association ente l'exposition à la pollution atmosphérique de fond aux métaux spécifiques et l'incidence de la maladie de Parkinson

Le Figure 24 montre les associations entre les concentrations des métaux dans les mousses étudiés séparément et l'incidence de la MP ; le détail des estimations est donné en Annexe 19. Nous observons une association et une tendance positive et significative pour le Cu à la fois dans le modèle univarié (Q5 vs. Q1, IRR=1,09 ; IC 95%=1,05-1,12 ; p -tendance<0,001) et, de façon plus prononcée, dans le modèle multivarié (Q5 vs. Q1, IRR=1,15 ; IC 95%=1,10-1,20 ; p -tendance<0,001). L'association avec le Hg est positive et un peu plus faible mais statistiquement significative à la fois dans le modèle univarié (Q5 vs. Q1, IRR=1,04 ; IC 95%=1,00-1,07 ; p -tendance=0,023) et multivarié (Q5 vs. Q1, IRR=1,05 ; IC 95%=1,00-1,10 ; p -tendance=0,116), bien que la tendance ne soit pas statistiquement significative dans cette dernière analyse. Pour le Fe, l'association est positive et significative dans le modèle univarié (Q5 vs. Q1, IRR=1,06 ; IC 95%=1,03-1,10) sans tendance significative (p -tendance=0,148), mais après prise en compte des autres métaux aucune association n'est observée (Q5 vs. Q1, IRR=1,02 ; IC 95%=0,98-1,07 ; p -tendance=0,251). Aucune association n'est observée pour le Mn et pour le Zn. Pour le Pb, aucune association n'est observée dans le modèle univarié (Q5 vs. Q1, IRR=1,00 ; IC 95%=0,96-1,03 ; p -tendance=0,371) mais une association inverse avec une tendance statistiquement significative est observée dans le modèle multivarié (Q5 vs. Q1, IRR=0,91 ; IC 95%=0,86-0,95 ; p -tendance=0,012).

Le Pb et le Cu sont les deux métaux les plus corrélés entre eux et sont également corrélés aux autres métaux (excepté avec le Mn ; Figure 20) ; l'interaction entre le Pb et le Cu dans le modèle avec les variables dichotomisées à la médiane est à la limite du seuil de significativité ($p=0,063$; Tableau 20). L'association inverse avec le plomb Pb est uniquement présente dans les zones avec des valeurs faibles de Cu (IRR=0,96 ; IC 95%=0,93-1,00) alors qu'il n'y pas d'association dans les zones avec les valeurs élevées de Cu (IRR=1,01 ; IC 95%=0,97-1,06).

Figure 24. Association entre les concentrations en métaux spécifiques dans les mousses et l'incidence de la MP (2010-2015)

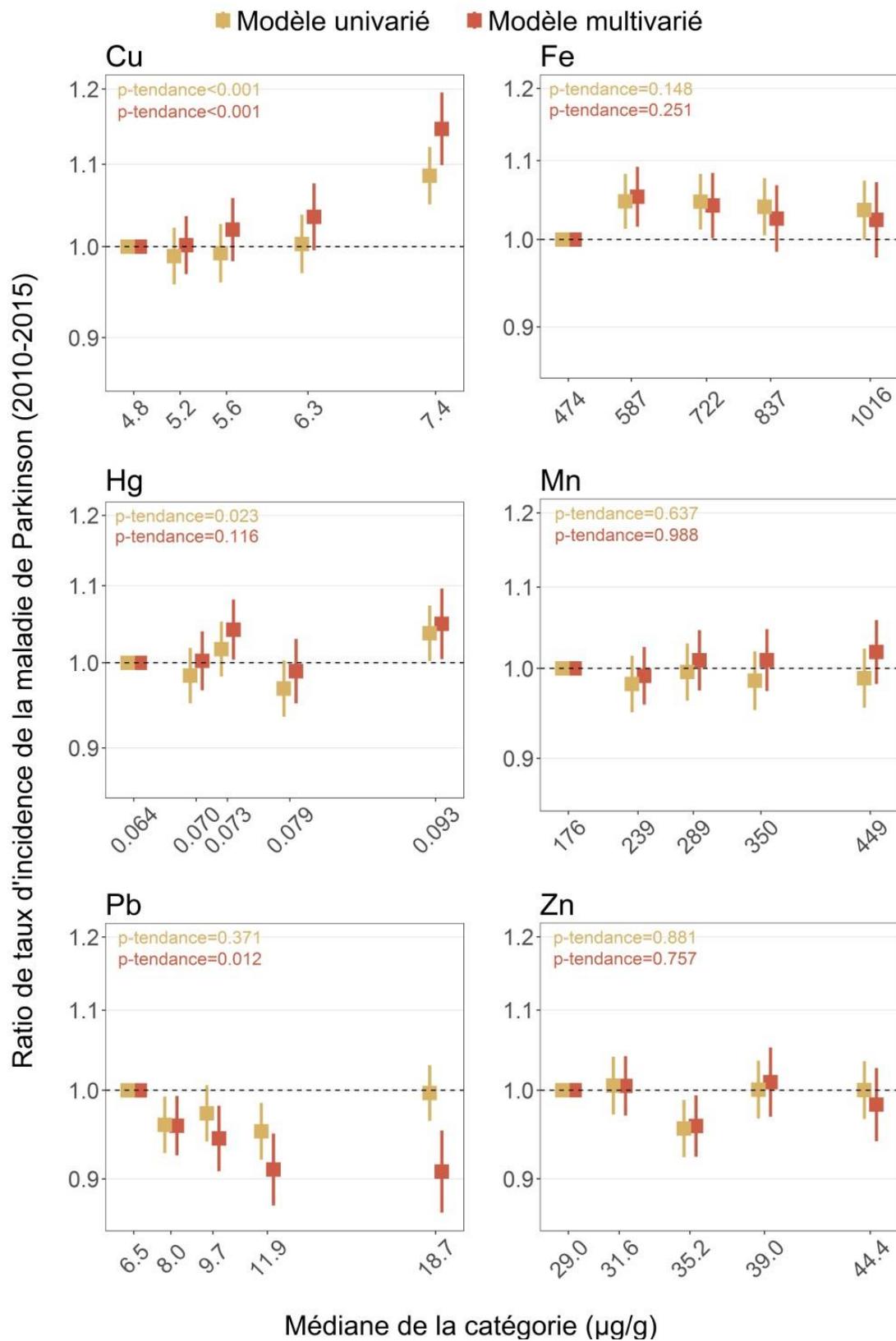


Tableau 20. Effets propres et combinés du cuivre et du plomb sur l'incidence de la MP

| Cu | Pb | N zones cantonales | N cas | Personnes-années | IRR (IC 95%) ^a | | p-interaction |
|--------|--------|--------------------|--------|------------------|---------------------------|------------------|---------------|
| Faible | Faible | 1 284 | 33 129 | 82 466 962 | 1,00 (Ref.) | - | |
| Faible | Elevée | 388 | 10 448 | 29 704 898 | 0,96 (0,93-1,00) | - | 0,063 |
| Elevée | Faible | 388 | 9 914 | 22 937 201 | 1,02 (0,98-1,05) | 1,00 (Ref.) | |
| Elevée | Elevée | 1 284 | 39 752 | 108 701 326 | 1,03 (1,00-1,06) | 1,01 (0,97-1,06) | |

Faible : concentration \leq médiane.

Elevée : concentration $>$ médiane.

^a Modèle de Poisson ajusté sur le tabagisme, l'indice de défavorisation et la densité de neurologues. L'ensemble des variables caractérisant l'exposition aux métaux ont été incluses sous forme dichotomisées à la médiane.

Les analyses stratifiées par sexe (Annexe 20) montrent que l'association entre le Cu et la MP dans le modèle univarié est à la fois observée chez les hommes (Q5 vs. Q1, IRR=1,12 ; IC 95%=1,07-1,16 ; p -tendance $<$ 0,001) et chez les femmes (Q5 vs. Q1, IRR=1,04 ; IC 95%=1,00-1,08 ; p -tendance=0,011). Des résultats similaires et légèrement plus forts sont observés dans les analyses multivariées chez les hommes (Q5 vs. Q1, IRR=1,14 ; IC 95%=1,08-1,19 ; p -tendance $<$ 0,001) et de manière encore plus prononcée chez les femmes (Q5 vs. Q1, IRR=1,10 ; IC 95%=1,05-1,16 ; p -tendance $<$ 0,001). Dans les modèles univariés, une association significative est observée pour le Hg chez les hommes (Q5 vs. Q1, IRR=1,04 ; IC 95%=1,00-1,09 ; p -tendance=0,032) mais pas chez les femmes (Q5 vs. Q1, IRR=1,03 ; IC 95%=0,99-1,07 ; p -tendance=0,324). A l'inverse, dans les analyses multivariées, l'association est observée chez les femmes (Q5 vs. Q1, IRR=1,06 ; IC 95%=1,01-1,12) mais pas chez les hommes (Q5 vs. Q1, IRR=1,03 ; IC 95%=0,98-1,09 ; p -tendance=0,372). Pour le Pb, aucune association n'est observée dans les modèles univariés. Dans les modèles multivariés, l'association inverse est observée chez les hommes (Q5 vs. Q1, IRR=0,94 ; IC 95%=0,89-0,99) et les femmes (Q5 vs. Q1, IRR=0,89 ; IC 95%=0,83-0,95) mais la tendance n'est significative que chez les femmes (hommes, p -tendance=0,138 ; femmes, p -tendance=0,012). Pour les autres métaux (Fe, Mn et Zn), aucune association n'est observée quel que soit le sexe, excepté une association positive pour le Fe chez les hommes dans le modèle univarié seulement (Q5 vs. Q1, IRR=1,05 ; IC 95%=1,01-1,09 ; p -tendance=0,004). Pour les modèles univariés, des interactions significatives avec le sexe sont observées pour le Cu (p -interaction=0,028), pour le Fe (p -interaction=0,030) et le Pb

(p -interaction=0,042) ; aucune interaction statistiquement significative avec le sexe n'est observée dans les modèles multivariés.

Les analyses stratifiées par âge à l'incidence (Annexe 21) montrent que l'association entre le Cu et la MP, dans les modèles univariés, est observée chez les personnes de moins de 75 ans (Q5 vs. Q1, IRR=1,05 ; IC 95%=1,01-1,10 ; p -tendance<0,001) et de 75 ans et plus (Q5 vs. Q1, IRR=1,11 ; IC 95%=1,06-1,15 ; p -tendance<0,001). Des résultats similaires et légèrement plus forts sont observés dans les analyses multivariées (<75 ans, Q5 vs. Q1, IRR=1,10 ; IC 95%=1,05-1,16 ; p -tendance<0,001 ; \geq 75 ans, Q5 vs. Q1, IRR=1,17 ; IC 95%=1,11-1,24 ; p -tendance<0,001). Dans les modèles univariés, une association inverse avec le Fe est notée chez les personnes jeunes (Q5 vs. Q1, IRR=0,95 ; IC 95%=0,91-0,99 ; p -tendance=0,006) et une association positive chez les personnes âgées (Q5 vs. Q1, IRR=1,11 ; IC 95%=1,06-1,16 ; p -tendance<0,001). Des résultats similaires sont observés dans les modèles multivariés, bien que la tendance chez les personnes âgées disparaît (p -tendance=0,351). Une association positive avec le Hg est notée chez les personnes jeunes (Q5 vs. Q1, IRR=1,09 ; IC 95%=1,05-1,14 ; p -tendance<0,001) mais pas chez les personnes âgées dans les modèles univariés. Dans les analyses multivariées, une association avec le Hg est notée à la fois chez les personnes jeunes (Q5 vs. Q1, IRR=1,07 ; IC 95%=1,01-1,12) et âgées (Q5 vs. Q1, IRR=1,05 ; IC 95%=1,00-1,11) bien que la tendance soit seulement significative chez les jeunes (<75 ans, p -tendance=0,023 ; \geq 75 ans, p -tendance=0,263). Pour le Mn, dans les analyses univariées, une association positive est observée chez les personnes jeunes (Q5 vs. Q1, IRR=1,04 ; IC 95%=1,00-1,08 ; p -tendance=0,004) et une association inverse chez les personnes âgées (Q5 vs. Q1, IRR=0,95 ; IC 95%=0,91-0,99 ; p -tendance=0,028) ; ces associations disparaissent toutefois dans les modèles multivariés. Aucune association avec le Pb n'est observée dans les modèles univariés, excepté une tendance positive significative chez les moins de 75 ans (p -tendance=0,021). Dans les analyses multivariées, une association inverse avec le Pb est observée quel que soit l'âge à l'incidence (<75 ans, Q5 vs. Q1, IRR=0,93 ; IC 95%=0,87-0,98 ; p -tendance=0,056 ; \geq 75 ans, Q5 vs. Q1, IRR=0,89 ; IC 95%=0,84-0,95 ; p -tendance=0,019). Pour le Zn, dans les modèles univariés, l'association est positive chez les personnes de moins de 75 ans (Q5 vs. Q1, IRR=1,11 ; IC 95%=1,06-1,16 ; p -tendance<0,001) et inverse chez les personnes plus âgées (Q5 vs. Q1, IRR=0,93

; IC 95%=0,89-0,97 ; p -tendance<0,001). Des résultats similaires sont observés dans les modèles multivariés. Des interactions significatives avec l'âge sont observées pour le Fe (en univarié et multivarié), pour le Hg (seulement en univarié), pour le Mn (seulement en univarié) et pour le Zn (en univarié et multivarié).

6.4. Discussion

Cette étude exploratoire met en évidence une incidence 4% plus élevée de la MP dans les zones rurales où la pollution de fond globale aux métaux (Cu, Fe, Hg, Mn, Pb et Zn), évaluée à partir de leur concentration dans les mousses, est la plus élevée par rapport aux zones rurales où ces concentrations sont les plus faibles. Cette association est observée chez les hommes (+6%) mais pas chez les femmes, et chez les personnes de moins 75 ans (+11%) mais pas chez les personnes plus âgées. Une confusion avec l'exposition aux pesticides ne semble pas expliquer ces résultats. Dans l'étude par métaux spécifiques, une association positive est observée avec le Cu et le Hg.

Le lien entre la pollution atmosphérique aux métaux et la MP est controversé. Parmi deux études à partir de registres d'émissions [69, 94], une seule observe une association statistiquement significative pour un seul métal (le Mn) [69], bien que des associations positives étaient aussi rapportées pour d'autres (§ 1.1.3.6). Aucune étude n'a évalué l'association entre un indicateur global d'exposition environnementale aux métaux et la MP. En revanche, des études sur l'exposition professionnelle aux métaux étudiés sans distinction existent mais ne montrent dans l'ensemble pas d'association avec la MP (§ 1.1.3.6).

Deux interprétations sont possibles concernant le résultat différent de l'indicateur composite suivant le sexe. D'une part, le rôle neuro-protecteur des hormones sexuelles dans la MP [19] pourrait rendre la population féminine moins susceptible aux effets potentiels de certains xénobiotiques comme les métaux [343]. D'autre part, l'indicateur composite pourrait refléter indirectement l'exposition professionnelle qui jouerait un rôle plus important chez les hommes. En effet, nous pouvons supposer que les personnes travaillant dans la métallurgie habitent plus près des sites industriels et donc des zones avec les concentrations dans les mousses les plus élevées. Les hommes travaillent par ailleurs plus dans l'industrie que les femmes – en France métropolitaine, parmi la population de travailleurs de 2006, 36,8% des hommes et seulement 8,3% des femmes travaillent dans le secteur de l'industrie extractive ou manufacturière [276] –, ce qui expliquerait des différences en fonction du sexe.

Une association avec l'indicateur global est observée chez les personnes de moins de 75 ans mais pas chez les personnes plus âgées. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour comprendre

ce résultat. Premièrement, l'exposition aux métaux pourrait être associée à une forme clinique spécifique de la MP caractérisée par un début précoce ; des formes cliniques distinctes pourraient en effet être associées à différentes causes [344]. L'exposition aux métaux pourrait avancer l'âge du début de la maladie en accélérant la perte de neurones liée au vieillissement, comme cela a été suggéré pour le Mn [345]. Deuxièmement, une interaction gène-environnement avec un effet des métaux dépendant de certains polymorphismes pourrait également favoriser un début plus précoce de la MP. L'agrégation familiale de la MP est plus marquée chez les personnes jeunes et peut être liée à une contribution plus importante de facteurs génétiques [302]. Une étude n'a pas mis en évidence d'interaction entre des gènes impliqués dans le métabolisme de substances chimiques ou la dopamine et trois métaux (Cu, Fe, Mn) [89], mais d'autres études seraient nécessaires. Troisièmement, un indicateur d'exposition aux métaux construit à partir des mousses est associé avec la mortalité dans une étude française [346] et un biais de survie pourrait exister [347].

Quant au Cu, son rôle a souvent été évoqué car une maladie liée à une anomalie du métabolisme du Cu – la maladie de Wilson – entraîne un syndrome parkinsonien d'apparition précoce. Une étude à partir de données du registre américain des émissions polluantes (*Toxics Release Inventory*) a mis en évidence une incidence plus élevée dans les comtés avec de fortes émissions de ce métal, bien que l'association ne soit pas significative [69]. La littérature épidémiologique sur le rôle de l'exposition au Cu dans la MP reste toutefois peu convaincante. Néanmoins, il existe des indices quant à une implication du Cu dans la physiopathologie de la MP (§ 1.1.3.6) [88, 90].

Une étude de cohorte a montré une association positive mais non statistiquement significative avec l'exposition aux émissions de Hg dans l'air et la MP [94]. Deux autres études portant sur d'autres formes d'exposition au Hg (dosage dans le sang [92] et amalgames dentaires [93]) observent aussi une association (§ 1.1.3.6).

Pour le Pb, nous ne trouvons pas d'association dans le modèle univarié comme dans une étude écologique aux Etats-Unis [69] et une étude de cohorte auprès d'infirmières américaines [94] sur les émissions de Pb dans l'environnement. Dans cette dernière étude, l'association avec le Pb, estimée à partir d'un modèle univarié ajusté, est inverse (-10%) bien que la tendance ne soit pas significative ;

cette association inverse était par ailleurs plus forte (-29%) dans les comtés peu peuplés (<250 000 personnes) [94]. Toutefois, le Pb pourrait être impliqué dans l'étiologie de la MP, des études rapportant une association significative avec l'exposition cumulée au Pb approchée par dosage dans les os (§ 1.1.3.6) [64, 65], et nous n'avons pas d'interprétation évidente pour expliquer l'association inverse que nous observons dans le modèle multivarié. D'une part, le Pb est le métal présentant la plus forte colinéarité dans le modèle, bien qu'elle reste modérée. D'autre part, c'est principalement l'ajustement sur le Cu dans le modèle multivarié qui renforce l'association inverse avec le Pb. De plus, le Pb et le Cu sont les deux métaux les plus fortement corrélés et leur co-provenance en grande partie du transport routier ainsi que leur évolution temporelle différente (baisse du Pb au cours du temps et une évolution constante du Cu ; § 1.4.1) sont des pistes à explorer pour expliquer les interactions complexes entre ces variables et les effets observés. L'utilisation d'un indicateur caractérisant l'exposition cumulée dans le temps à partir des données de plusieurs campagnes pourrait être envisagée pour tenir compte de ces évolutions. L'association inverse avec le Pb est uniquement présente dans les régions avec de faibles concentrations de Cu. Ces régions correspondent probablement à des zones particulières où la pollution au Pb ne provient pas du transport routier (sinon la concentration en Cu serait également élevée, puisque c'est aussi une source importante d'émission pour ce métal) et où un facteur de confusion pourrait intervenir. Un biais de survie pourrait également être en cause, l'association inverse avec le Pb étant plus marquée chez les personnes âgées par rapport aux personnes jeunes, bien que l'interaction avec l'âge ne soit pas significative.

Enfin, certaines études semblent montrer une association entre la pollution atmosphérique au Mn et la MP [69] qui n'est pas retrouvée dans notre étude.

Notre étude n'est pas la première à utiliser des données de biosurveillance à partir des mousses pour approcher la pollution de l'air aux métaux en relation avec la santé. Une étude de cohorte française [346] et des études écologiques portugaise [348] et néerlandaise [349] montrent des associations entre la concentration de métaux dans les mousses et la mortalité. Dans l'étude de cohorte française, un indicateur composite d'exposition à 13 métaux a été utilisé et les métaux n'ont pas été étudiés séparément [346]. Bien que la biosurveillance des dépôts atmosphériques par les mousses soit une méthode validée [350], son utilisation pour approcher la pollution de l'air en métaux peut être

discutée [342]. Les mesures dans les mousses peuvent être soumises à des sources d'incertitude [339] (§ 6.2.1.2). Toutefois, l'analyse de différences géographiques avec des variables catégorisées rend l'influence de l'incertitude de la mesure sur les résultats moins importante si on considère qu'elle est indépendante de la valeur de la mesure. Une étude montre des corrélations variables suivant les métaux entre les concentrations de polluants dans les mousses et les dépôts atmosphériques modélisés (et validés avec des données de stations de mesure), avec une bonne corrélation pour le Pb mais une moins bonne pour le Hg [351]. L'imprégnation plus ou moins importante des mousses en ETM pourrait également dépendre de facteurs environnementaux, notamment climatiques. Une étude n'a toutefois pas mis en évidence de corrélation entre des facteurs environnementaux tels que le type de forêt, l'altitude ou la pluviométrie et les concentrations dans les mousses [338]. Par ailleurs, les valeurs obtenues après krigeage pourraient être plus précises pour les zones proches d'un point de prélèvement. Le centroïde des zones cantonales incluses dans l'étude se trouvait en moyenne à 16 km (écart interquartile, IQR=10 km) du point de prélèvement le plus proche et plus de 95% des zones cantonales étaient à moins de 35 km d'un point de prélèvement. Ces distances étaient identiques pour les malades et les non malades, compte tenu du design écologique de l'étude, ce qui conduit à sous-estimer les associations.

Des difficultés liées à la temporalité des mesures doivent également être soulevées. Pour certains métaux, les quantités émises et les parts relatives des émissions imputables aux sources de pollution (transports, industries, etc.) ont beaucoup évolué au cours du temps (§ 1.4.1). Or, seules les données d'une année (1996 ou 2000 suivant le métal) ont été prises en compte et la capacité de ces mesures à refléter des situations antérieures ou postérieures à la campagne pourrait être différente suivant le métal et la région considérée (car dépendante des sources d'émission). Comme le temps de latence entre l'exposition et la maladie est long et n'est pas clairement défini [2], la capacité plus ou moins importante des variables à caractériser la bonne fenêtre d'exposition pourrait faire que certaines associations ne soient pas retrouvées.

Compte tenu des limites, nos résultats sont à interpréter avec précaution. Premièrement, la construction des variables et leur modélisation peut influencer les résultats. L'indicateur composite suppose un effet similaire de l'ensemble des métaux inclus vis-à-vis de la MP (§ 6.2.4), ce qui pourrait

contribuer à expliquer la faible association que nous observons. Par ailleurs, l'étude des associations métal par métal s'avère compliquée. La modélisation multivariée incluant l'ensemble des métaux dans la régression donne des résultats difficiles à interpréter, notamment pour le Pb. Etant donné que les concentrations de métaux sont corrélées les unes aux autres, notamment en raison de sources d'émissions communes, et que certaines sources peuvent être associées à des caractéristiques démographiques, socio-économiques et d'habitudes de vie, nos analyses montrent, comme dans une étude précédente sur le cancer [348], qu'il peut s'avérer difficile de démêler l'effet indépendant des variables d'exposition. Par ailleurs, l'association avec le métal ayant le moins d'erreurs de classement peut être la plus statistiquement significative [352], même dans le cas où c'est un mélange de métaux qui est responsable des effets observés ; des phénomènes d'interaction entre métaux pourraient par ailleurs exister [66]. Deuxièmement, l'approche géographique peut affecter les résultats obtenus. Tout d'abord, on suppose que les personnes d'une même zone cantonale sont identiquement exposées alors qu'au sein de ces zones géographiques relativement grandes (161 km² en moyenne) des disparités d'exposition peuvent exister ; le biais de classement est dans ce cas non différentiel. Par ailleurs, des différences régionales dans la forme chimique des métaux atmosphériques – à cause de sources différentes comme par exemple les poussières terrestres (Fe, Mn), les émissions industrielles (Cu, Fe, Mn, Pb, Zn) ou les transports (Cu, Pb) (§ 1.4.1) – pourraient agir sur l'imprégnation plus ou moins importante des mousses [351] et induire des biais de classement. Enfin, l'utilisation de données agrégées par zones cantonales peut occasionner un biais écologique du fait de la non prise en compte de facteurs de confusion inconnus. Troisièmement, en raison de l'utilisation d'un périmètre géographique restreint aux zones rurales, nos résultats ne sont pas extrapolables à l'ensemble de la population française. En effet, l'étude ne renseigne pas sur l'association entre la MP et l'exposition environnementale aux métaux dans un contexte urbain. Quatrièmement, d'autres sources d'exposition aux métaux n'ont pas été prises en compte, notamment l'apport alimentaire.

Malgré les limites discutées ci-dessus, la force principale de cette étude est son étendue (zones rurales de France métropolitaine) et le grand nombre de cas. Une association pourrait exister avec la pollution de fond aux métaux dans l'ensemble et avec le Cu et le Hg plus spécifiquement. Si cela est effectivement le cas, l'identification précise et exhaustive des sources polluantes associées à ces

métaux pourrait contribuer à mettre en place des stratégies de prévention de l'exposition efficaces. Des études épidémiologiques avec des méthodes d'évaluation de l'exposition différentes (registre des émissions industrielles, sites et sols pollués, etc.) et des données individuelles dans la durée sont toutefois nécessaires pour confirmer ces résultats.

7. SYNTHÈSE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION

7.1. Synthèse des résultats

Les études présentées dans cette thèse ont abordé la relation entre l'exposition aux métaux et les MND dans un contexte français caractérisé par une activité industrielle et un droit de l'environnement et du travail qui lui sont propres. Différents indicateurs ont été utilisés pour approcher l'exposition aux métaux, soit de manière indirecte pour les expositions professionnelles (secteurs d'activité ou profession spécifique), soit de manière plus directe pour l'exposition environnementale (retombées atmosphériques). Ces travaux mettent en exergue la complexité de l'étude de nuisances dont les déterminants d'exposition sont à la fois environnementaux et professionnels, notamment lorsqu'une approche écologique est utilisée. Bien que de nature différente, ces déterminants sont en effet souvent liés et démêler l'effet de chacun peut s'avérer difficile ; à titre d'exemple, une personne qui réside près d'une industrie peut également y travailler, et être ainsi soumise à des expositions à la fois environnementales et professionnelles.

Dans un premier temps, nous avons mis en évidence, en étudiant de manière exhaustive et systématique tous les secteurs d'activité de France métropolitaine, une augmentation de l'incidence de la MP dans les cantons caractérisés par des proportions élevées de travailleurs dans l'agriculture, la métallurgie et l'industrie textile. L'association la plus élevée et robuste est rapportée, comme attendu, pour l'agriculture (+4,2%) et l'hypothèse principale pour expliquer ce résultat est l'exposition professionnelle et environnementale aux pesticides. Les résultats pour la métallurgie (+2,4%) et l'industrie textile (+2,4%) sont plus originaux, et des hypothèses sur l'exposition aux métaux d'une part, et l'exposition aux solvants et aux endotoxines d'autre part, peuvent être évoquées pour expliquer ces associations.

Dans un second temps, nous avons montré une incidence de la MMN plus élevée (+16%) chez les hommes affiliés à la CNMSS – proxy du métier de militaire – par rapport à la population générale. Les analyses de sensibilité indiquent que la confusion par le tabagisme pourrait contribuer à expliquer cet excès de risque. Parmi les autres hypothèses figurent notamment l'exposition au plomb par les munitions ou à des produits chimiques, tels que les pesticides, ou encore les traumatismes crâniens.

Dans un troisième temps, nous avons étudié à l'échelle de la France métropolitaine et en milieu rural, l'association entre les retombées atmosphériques en métaux, approchées par les concentrations d'ETM dans les mousses, et l'incidence de la MP. Une incidence plus élevée de la MP (+4%) est observée dans les zones rurales où l'imprégnation des mousses en métaux (Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn) est élevée. Pour l'étude de métaux spécifiques, des associations positives significatives sont rapportées pour le Cu et le Hg, tandis que les résultats sont plus disparates pour d'autres métaux, notamment le Pb (association inverse dans le modèle multivarié). Les résultats doivent être interprétés avec précaution car des erreurs de classement, des biais de confusion et de sélection ainsi que des limites liées aux variables d'exposition et leur modélisation pourraient être à l'origine de certaines observations.

Il existe une variabilité suivant le sexe pour certaines des associations rapportées dans ces travaux qui souligne l'importance de tenir compte du sexe dans les études sur les MND, notamment lorsqu'elles impliquent des expositions professionnelles. La première étude montre en effet que l'association de la métallurgie avec la MP est uniquement présente chez les hommes (bien qu'il n'y ait pas d'interaction significative avec le sexe). Seuls les affiliés masculins à la CNMSS présentaient une incidence de MMN plus élevée. L'association avec les retombées atmosphériques en métaux était par ailleurs seulement observée chez les hommes. Nous faisons l'hypothèse que des profils d'exposition professionnelle différents suivant le sexe pour un même secteur ou un même métier contribuent à expliquer ces différences [301]. En effet, la distribution des métiers et des tâches exécutées suivant le sexe au sein de la métallurgie et du personnel militaire, avec des situations plus exposantes pour les hommes que les femmes, pourrait jouer un rôle. La proportion de salariés exposés aux métaux en France par sexe [211] et la répartition des sexes par branche de l'armée [329] sont en faveur de cette hypothèse. Quant à l'exposition environnementale, si elle est le reflet indirect, au moins en partie, d'expositions professionnelles, les arguments évoqués précédemment pourraient expliquer l'association différente suivant le sexe. Plus généralement, un rôle neuro-protecteur des hormones sexuelles dans les MND chez les femmes, les rendant moins susceptibles vis-à-vis de certains xénobiotiques, peut aussi être évoqué.

Des différences suivant l'âge sont également observées. Les associations entre l'importance des secteurs d'activité et la MP étaient dans l'ensemble plus fortes chez les personnes âgées (≥ 75 ans) par rapport aux personnes jeunes. Des expositions professionnelles différentes en fonction de l'âge, en termes de durée, d'intensité et de type de produits, pourraient contribuer à expliquer ces différences. La réglementation visant à encadrer les expositions professionnelles, devenue plus stricte et réduisant les risques au cours du temps, pourrait jouer un rôle. Une autre explication pourrait être une plus grande importance des facteurs génétiques chez les patients parkinsoniens jeunes. En revanche, l'association avec les retombées atmosphériques en métaux était seulement observée chez les personnes jeunes (< 75 ans) ; il est possible que cette différence soit liée à une mauvaise prise en compte du temps de latence entre l'exposition et la maladie ou à un biais de survie. Pour la MMN, l'incidence plus élevée observée chez les hommes affiliés à la CNMSS était principalement expliquée par la classe d'âge des 70-79 ans et, comme pour les secteurs d'activité, des changements des expositions au cours du temps chez les militaires pourraient être en cause. L'effet de fenêtres d'exposition spécifiques correspondant à des conflits historiques de la France (guerre d'Algérie et d'Indochine) est en effet une hypothèse. Une différence dans le comportement tabagique avec la population générale plus marquée chez les militaires âgées pourrait aussi être envisagée.

7.2. Perspectives

L'approche exploratoire de cette thèse contribue à ouvrir des pistes de recherche intéressantes dans le domaine des expositions professionnelles et environnementales impliquées dans les MND. Les associations mises en évidence pour la métallurgie et les dépôts atmosphériques en ETM avec l'incidence de la MP encouragent à approfondir la recherche sur la possible implication des métaux dans l'étiologie de cette maladie à partir de données individuelles.

Pour évaluer l'hypothèse d'un rôle de l'exposition aux solvants, compte tenu des résultats observés pour l'industrie textile, une étude écologique nationale à partir des données sur les effectifs de personnes exposées aux solvants par canton (obtenues par couplage des MEEs Matgéné au recensement) est actuellement en cours ; il est notamment envisagé d'étudier les solvants par familles spécifiques.

Bien que le SNDS ait permis l'étude de la MMN parmi un groupe professionnel spécifique, la faible fréquence de cette maladie ne permet pas encore de disposer des effectifs nécessaires pour réaliser des études écologiques à un niveau géographique fin. Toutefois, dans quelques années, une profondeur suffisante des données du SNDS permettra d'identifier assez de cas pour conduire ce type d'études. Il sera notamment intéressant d'investiguer si l'association entre le Pb et la MMN rapportée dans la littérature [163] est retrouvée en France. Des approches écologiques pour étudier l'exposition professionnelle au Pb (en croisant par exemple les proportions de salariés exposés professionnellement par secteur d'activité dans l'enquête Sumer [211] avec le recensement) ou l'exposition environnementale au Pb (à partir de bases de données couvrant l'ensemble du territoire français tels que l'iREP [238], BASIAS et BASOL (§ 1.4.2) [241]) pourraient être envisagées.

L'étude sur l'incidence de la MMN chez les affiliés à la CNMSS incite à continuer de suivre l'incidence de la MMN dans cette population afin d'évaluer si l'incidence plus élevée observée concerne également les nouvelles générations. Elle incite également à renforcer le contrôle et la traçabilité des expositions professionnelles et rappelle l'intérêt de la prévention en termes de réduction du tabagisme dans cette population. En outre, l'étude démontre l'utilité du SNDS pour la conduite d'analyses descriptives sur des populations de travailleurs spécifiques. L'approche consistant à utiliser

la caisse d'assurance maladie comme proxy d'un groupe professionnel a déjà été utilisée dans d'autres travaux, notamment pour étudier l'incidence de la MP et de la MMN chez les agriculteurs (à partir de leur affiliation à la MSA) [110]. Elle pourrait également être reproduite pour d'autres groupes professionnels identifiables dans le SNDS dont la gestion des remboursements de soins n'est pas faite par la CNAMTS (RATP, SNCF, enseignants, secteur de la santé, etc.), et pour lesquels des hypothèses ou des expositions spécifiques peuvent encourager à approfondir les recherches [103].

Afin d'obtenir des informations complémentaires, comme les données professionnelles ou les habitudes de vie, non disponibles dans la SNDS, des études de cohorte ou enquêtes externes spécifiques à certaines caisses d'assurance maladie appariées aux données du SNDS doivent être encouragées [353]. Dans le cadre de l'étude de la MMN chez les affiliés à la CNMSS, des données sur la branche de l'armée et sur le tabagisme pourraient être d'une grande utilité.

Enfin, avec le développement d'algorithmes d'identification de patients dans le SNDS pour d'autres pathologies [354-356], les méthodes utilisées dans cette thèse pour l'étude des MND pourraient également être déclinées pour étudier d'autres maladies.

7.3. Conclusion

Cette thèse portant sur l'étude de l'association des activités professionnelles et l'exposition aux métaux avec deux MND – la MP et la MMN – à partir du SNDS a permis d'identifier des secteurs (agriculture, métallurgie, industrie textile), des groupes professionnels (militaires) et des expositions (cuivre et mercure) à investiguer et surveiller dans le cadre des recherches futures sur les MND. Elle permet également d'apporter des éléments de réflexion sur l'étude épidémiologique des pathologies à partir des bases de données médico-administratives. En effet, l'utilisation de ces dernières, couplées avec des données externes économiques (emploi par secteur d'activité), environnementales (biosurveillance des retombées atmosphériques), ou sur les habitudes de vie (fréquences de tabagisme) a permis d'apporter des éléments de réponse à la problématique de recherche soulevée dans cette thèse. Nos travaux mettent en évidence les difficultés dans la distinction de l'effet des expositions environnementales et professionnelles et soulignent la nécessité de leur prise en compte simultanée qui peut toutefois s'avérer complexe. Ils montrent par ailleurs les défis soulevés pour étudier le rôle des expositions professionnelles et environnementales dans la survenue de maladies peu fréquentes touchant principalement les personnes âgées. Malgré la richesse des données et l'étendue nationale des bases médico-administratives, certaines informations individuelles non présentes, telles que les environnements de travail et de domicile au cours du temps ou encore les contextes professionnels, semblent de plus en plus essentielles pour mieux étudier et comprendre l'étiologie des maladies.

RÉFÉRENCES

1. Obeso, J.A., Stamelou, M., Goetz, C.G., et al., *Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy*. *Mov Disord*, 2017. **32**(9): p. 1264-1310.
2. Savica, R., Rocca, W.A., and Ahlskog, J.E., *When does Parkinson disease start?* *Arch Neurol*, 2010. **67**(7): p. 798-801.
3. Fearnley, J.M. and Lees, A.J., *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. *Brain*, 1991. **114** (Pt 5): p. 2283-301.
4. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., et al., *Parkinson disease*. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. **3**: p. 17013.
5. Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1591-601.
6. Haute Autorité De Santé. *Guide du parcours de soins: la maladie de Parkinson*. 2016; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf.
7. Chaudhuri, K.R. and Schapira, A.H., *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(5): p. 464-74.
8. Schapira, A.H.V., Chaudhuri, K.R., and Jenner, P., *Non-motor features of Parkinson disease*. *Nat Rev Neurosci*, 2017. **18**(7): p. 435-450.
9. Olanow, C.W., Agid, Y., Mizuno, Y., et al., *Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies*. *Movement Disorders*, 2004. **19**(9): p. 997-1005.
10. Weintraub, D., Siderowf, A.D., Potenza, M.N., et al., *Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease*. *Archives of neurology*, 2006. **63**(7): p. 969-973.
11. Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*, 2014. **29**(13): p. 1583-90.
12. Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., et al., *The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Neuroepidemiology*, 2016. **46**(4): p. 292-300.
13. Moisan, F., Wanneveich, M., Kab, S., et al., *Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030*. *Bull Epidémiol Hebd*, 2018(8-9): p. 128-40.
14. Dorsey, E.R., Elbaz, A., Nichols, E., et al., *Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *The Lancet Neurology*, 2018.
15. Wanneveich, M., Moisan, F., Jacqmin-Gadda, H., et al., *Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France*. *Mov Disord*, 2018. **33**(9): p. 1449-1455.
16. Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., et al., *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*. *Neurology*, 2007. **68**(5): p. 384-6.
17. Tysnes, O.B. and Storstein, A., *Epidemiology of Parkinson's disease*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017. **124**(8): p. 901-905.
18. Gillies, G.E., Pienaar, I.S., Vohra, S., et al., *Sex differences in Parkinson's disease*. *Front Neuroendocrinol*, 2014. **35**(3): p. 370-84.
19. Wooten, G.F., Currie, L.J., Bovbjerg, V.E., et al., *Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(4): p. 637-9.
20. Veldman, B.A., Wijn, A.M., Knoers, N., et al., *Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease*. *Clin Neurol Neurosurg*, 1998. **100**(1): p. 15-26.
21. Cannon, J.R. and Greenamyre, J.T., *Gene-environment interactions in Parkinson's disease: specific evidence in humans and mammalian models*. *Neurobiol Dis*, 2013. **57**: p. 38-46.
22. Thomas, B. and Beal, M.F., *Parkinson's disease*. *Hum Mol Genet*, 2007. **16 Spec No. 2**: p. R183-94.
23. Klein, C. and Westenberger, A., *Genetics of Parkinson's disease*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012. **2**(1): p. a008888.
24. Nalls, M.A., Pankratz, N., Lill, C.M., et al., *Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease*. *Nat Genet*, 2014. **46**(9): p. 989-93.

25. Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., et al., *Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. **23**: p. 1-9.
26. Noyce, A.J., Bestwick, J.P., Silveira-Moriyama, L., et al., *Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease*. *Ann Neurol*, 2012. **72**(6): p. 893-901.
27. Li, X., Li, W., Liu, G., et al., *Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis*. *Arch Gerontol Geriatr*, 2015. **61**(3): p. 510-6.
28. Tanaka, K., Miyake, Y., Fukushima, W., et al., *Active and passive smoking and risk of Parkinson's disease*. *Acta Neurol Scand*, 2010. **122**(6): p. 377-82.
29. Gallo, V., Vineis, P., Cancellieri, M., et al., *Exploring causality of the association between smoking and Parkinson's disease*. *Int J Epidemiol*, 2018.
30. Elbaz, A., Bower, J.H., Peterson, B.J., et al., *Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota*. *Arch Neurol*, 2003. **60**(1): p. 91-6.
31. Alves, G., Kurz, M., Lie, S.A., et al., *Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression*. *Mov Disord*, 2004. **19**(9): p. 1087-1092.
32. Tanner, C.M., Goldman, S.M., Aston, D.A., et al., *Smoking and Parkinson's disease in twins*. *Neurology*, 2002. **58**(4): p. 581-8.
33. Nielsen, S.S., Franklin, G.M., Longstreth, W.T., et al., *Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease*. *Ann Neurol*, 2013. **74**(3): p. 472-7.
34. Wirdefeldt, K., Adami, H.O., Cole, P., et al., *Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence*. *Eur J Epidemiol*, 2011. **26 Suppl 1**: p. S1-58.
35. Quik, M., Perez, X.A., and Bordia, T., *Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. **27**(8): p. 947-57.
36. Fowler, J.S., Volkow, N.D., Wang, G.J., et al., *Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers*. *Nature*, 1996. **379**(6567): p. 733-6.
37. Yong-Kee, C.J., Salomonczyk, D., and Nash, J.E., *Development and validation of a screening assay for the evaluation of putative neuroprotective agents in the treatment of Parkinson's disease*. *Neurotox Res*, 2011. **19**(4): p. 519-26.
38. Hong, D.P., Fink, A.L., and Uversky, V.N., *Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation?* *Biochim Biophys Acta*, 2009. **1794**(2): p. 282-90.
39. Rodgman, A. and Perfetti, T.A., *The chemical components of tobacco and tobacco smoke*. 2016: CRC press.
40. Ritz, B., Lee, P.C., Lassen, C.F., et al., *Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease*. *Neurology*, 2014. **83**(16): p. 1396-402.
41. Ishihara, L. and Brayne, C., *What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review*. *Mov Disord*, 2006. **21**(8): p. 1066-72.
42. Sieurin, J., Gustavsson, P., Weibull, C.E., et al., *Personality traits and the risk for Parkinson disease: a prospective study*. *Eur J Epidemiol*, 2016. **31**(2): p. 169-75.
43. Van Der Mark, M., Brouwer, M., Kromhout, H., et al., *Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results*. *Environ Health Perspect*, 2012. **120**(3): p. 340-7.
44. Yan, D., Zhang, Y., Liu, L., et al., *Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018. **96**: p. 57-63.
45. Pezzoli, G. and Cereda, E., *Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2013. **80**(22): p. 2035-41.
46. Kab, S., Spinosi, J., Chaperon, L., et al., *Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population*. *Eur J Epidemiol*, 2017. **32**(3): p. 203-216.
47. Mutti, A. and Franchini, I., *Toxicity of metabolites to dopaminergic systems and the behavioural effects of organic solvents*. *British journal of industrial medicine*, 1987. **44**(11): p. 721.

48. Lock, E.A., Zhang, J., and Checkoway, H., *Solvents and Parkinson disease: a systematic review of toxicological and epidemiological evidence*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013. **266**(3): p. 345-55.
49. Gralewicz, S. and Dyzma, M., *Organic solvents and the dopaminergic system*. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 2005. **18**(2): p. 103-113.
50. Pezzoli, G., Canesi, M., Antonini, A., et al., *Hydrocarbon exposure and Parkinson's disease*. *Neurology*, 2000. **55**(5): p. 667-673.
51. Goldman, S.M., *Trichloroethylene and Parkinson's disease: dissolving the puzzle*. *Expert review of neurotherapeutics*, 2010. **10**(6): p. 835-837.
52. Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., and Quintanilla-Vega, B., *Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases*. *Front Cell Neurosci*, 2015. **9**: p. 124.
53. McDonnell, L., Maginnis, C., Lewis, S., et al., *Occupational exposure to solvents and metals and Parkinson's disease*. *Neurology*, 2003. **61**(5): p. 716-7.
54. Goldman, S.M., Quinlan, P.J., Ross, G.W., et al., *Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins*. *Ann Neurol*, 2012. **71**(6): p. 776-84.
55. Gash, D.M., Rutland, K., Hudson, N.L., et al., *Trichloroethylene: Parkinsonism and complex I mitochondrial neurotoxicity*. *Ann Neurol*, 2008. **63**(2): p. 184-92.
56. Lash, L.H., Fisher, J.W., Lipscomb, J.C., et al., *Metabolism of trichloroethylene*. *Environmental health perspectives*, 2000. **108**(suppl 2): p. 177-200.
57. Gunnarsson, L.G. and Bodin, L., *Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases-A Systematic Literature Review and Meta-Analyses*. *Int J Environ Res Public Health*, 2019. **16**(3).
58. Van Der Mark, M., Vermeulen, R., Nijssen, P.C., et al., *Occupational exposure to solvents, metals and welding fumes and risk of Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. **21**(6): p. 635-9.
59. Feldman, A.L., Johansson, A.L., Nise, G., et al., *Occupational exposure in parkinsonian disorders: a 43-year prospective cohort study in men*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. **17**(9): p. 677-82.
60. Ball, N., Teo, W.P., Chandra, S., et al., *Parkinson's Disease and the Environment*. *Front Neurol*, 2019. **10**: p. 218.
61. Tavakoli-Nezhad, M. and Pitts, D.K., *Postnatal inorganic lead exposure reduces midbrain dopaminergic impulse flow and decreases dopamine D1 receptor sensitivity in nucleus accumbens neurons*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005. **312**(3): p. 1280-1288.
62. Sandhir, R., Julka, D., and Dip Gill, K., *Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes*. *Pharmacology & toxicology*, 1994. **74**(2): p. 66-71.
63. Zhang, J., Cai, T., Zhao, F., et al., *The role of α -synuclein and tau hyperphosphorylation-mediated autophagy and apoptosis in lead-induced learning and memory injury*. *International journal of biological sciences*, 2012. **8**(7): p. 935.
64. Coon, S., Stark, A., Peterson, E., et al., *Whole-body lifetime occupational lead exposure and risk of Parkinson's disease*. *Environ Health Perspect*, 2006. **114**(12): p. 1872-6.
65. Weisskopf, M.G., Weuve, J., Nie, H., et al., *Association of cumulative lead exposure with Parkinson's disease*. *Environ Health Perspect*, 2010. **118**(11): p. 1609-13.
66. Gorell, J.M., Johnson, C.C., Rybicki, B.A., et al., *Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease*. *Neurology*, 1997. **48**(3): p. 650-8.
67. Firestone, J.A., Lundin, J.I., Powers, K.M., et al., *Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study*. *Am J Ind Med*, 2010. **53**(3): p. 217-23.
68. Pals, P., Van Everbroeck, B., Grubben, B., et al., *Case-control study of environmental risk factors for Parkinson's disease in Belgium*. *Eur J Epidemiol*, 2003. **18**(12): p. 1133-42.
69. Willis, A.W., Evanoff, B.A., Lian, M., et al., *Metal emissions and urban incident Parkinson disease: a community health study of Medicare beneficiaries by using geographic information systems*. *Am J Epidemiol*, 2010. **172**(12): p. 1357-63.
70. Cicero, C.E., Mostile, G., Vasta, R., et al., *Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review*. *Environ Res*, 2017. **159**: p. 82-94.

71. Uversky, V.N., Li, J., and Fink, A.L., *Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure.* J Biol Chem, 2001. **276**(47): p. 44284-96.
72. Perl, D.P. and Olanow, C.W., *The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism.* J Neuropathol Exp Neurol, 2007. **66**(8): p. 675-82.
73. Ahmed, S.S. and Santosh, W., *Metallomic profiling and linkage map analysis of early Parkinson's disease: a new insight to aluminum marker for the possible diagnosis.* PLoS one, 2010. **5**(6): p. e11252.
74. Alimonti, A., Ristori, G., Giubilei, F., et al., *Serum chemical elements and oxidative status in Alzheimer's disease, Parkinson disease and multiple sclerosis.* Neurotoxicology, 2007. **28**(3): p. 450-6.
75. Hozumi, I., Hasegawa, T., Honda, A., et al., *Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases.* Journal of the neurological sciences, 2011. **303**(1-2): p. 95-99.
76. Mortimer, J.A., Borenstein, A.R., and Nelson, L.M., *Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease: review and meta-analysis.* Neurology, 2012. **79**(11): p. 1174-80.
77. Jellinger, K.A., *The relevance of metals in the pathophysiology of neurodegeneration, pathological considerations.* Int Rev Neurobiol, 2013. **110**: p. 1-47.
78. Nandipati, S. and Litvan, I., *Environmental Exposures and Parkinson's Disease.* Int J Environ Res Public Health, 2016. **13**(9).
79. Mariani, S., Ventriglia, M., Simonelli, I., et al., *Fe and Cu do not differ in Parkinson's disease: a replication study plus meta-analysis.* Neurobiology of aging, 2013. **34**(2): p. 632-633.
80. Mostile, G., Cicero, C.E., Giuliano, L., et al., *Iron and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis.* Mol Med Rep, 2017. **15**(5): p. 3383-3389.
81. Dexter, D.T., Carayon, A., Javoy-Agid, F., et al., *Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia.* Brain, 1991. **114** (Pt 4): p. 1953-75.
82. Bharath, S., Hsu, M., Kaur, D., et al., *Glutathione, iron and Parkinson's disease.* Biochemical pharmacology, 2002. **64**(5-6): p. 1037-1048.
83. Pichler, I., Del Greco, M.F., Gogele, M., et al., *Serum iron levels and the risk of Parkinson disease: a Mendelian randomization study.* PLoS Med, 2013. **10**(6): p. e1001462.
84. Cheng, P., Yu, J., Huang, W., et al., *Dietary intake of iron, zinc, copper, and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis.* Neurol Sci, 2015. **36**(12): p. 2269-75.
85. Dick, F.D., De Palma, G., Ahmadi, A., et al., *Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study.* Occup Environ Med, 2007. **64**(10): p. 666-72.
86. Montes, S., Rivera-Mancia, S., Diaz-Ruiz, A., et al., *Copper and copper proteins in Parkinson's disease.* Oxidative medicine and cellular longevity, 2014. **2014**.
87. Bandmann, O., Weiss, K.H., and Kaler, S.G., *Wilson's disease and other neurological copper disorders.* The Lancet Neurology, 2015. **14**(1): p. 103-113.
88. Davies, K.M., Mercer, J.F., Chen, N., et al., *Copper dyshomeostasis in Parkinson's disease: implications for pathogenesis and indications for novel therapeutics.* Clinical Science, 2016. **130**(8): p. 565-574.
89. Dick, F.D., De Palma, G., Ahmadi, A., et al., *Gene-environment interactions in parkinsonism and Parkinson's disease: the Geoparkinson study.* Occup Environ Med, 2007. **64**(10): p. 673-80.
90. Bjorklund, G., Stejskal, V., Urbina, M.A., et al., *Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes.* Curr Med Chem, 2018. **25**(19): p. 2198-2214.
91. Dantzig, P.I., *Parkinson's disease, macular degeneration and cutaneous signs of mercury toxicity.* J Occup Environ Med, 2006. **48**(7): p. 656.
92. Ngim, C.H. and Devathasan, G., *Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease.* Neuroepidemiology, 1989. **8**(3): p. 128-41.
93. Seidler, A., Hellenbrand, W., Robra, B.P., et al., *Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany.* Neurology, 1996. **46**(5): p. 1275-84.

94. Palacios, N., Fitzgerald, K., Roberts, A.L., et al., *A prospective analysis of airborne metal exposures and risk of Parkinson disease in the nurses' health study cohort*. Environ Health Perspect, 2014. **122**(9): p. 933-8.
95. Wright, R.O. and Baccarelli, A., *Metals and neurotoxicology*. J Nutr, 2007. **137**(12): p. 2809-13.
96. Du, K., Liu, M.Y., Zhong, X., et al., *Decreased circulating Zinc levels in Parkinson's disease: a meta-analysis study*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 3902.
97. Sun, H., Liu, X., Ge, H., et al., *Association Between Serum Zinc Levels and the Risk of Parkinson's Disease: a Meta-Analysis*. Biol Trace Elem Res, 2017. **179**(1): p. 45-51.
98. Goldman, S.M., *Environmental toxins and Parkinson's disease*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2014. **54**: p. 141-64.
99. Tanaka, K., Miyake, Y., Fukushima, W., et al., *Occupational risk factors for Parkinson's disease: a case-control study in Japan*. BMC Neurol, 2011. **11**: p. 83.
100. Pressley, J.C., Tang, M.X., Marder, K., et al., *Disparities in the recording of Parkinson's disease on death certificates*. Movement disorders, 2005. **20**(3): p. 315-321.
101. Baldi, I., Lebaillly, P., Mohammed-Brahim, B., et al., *Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(5): p. 409-14.
102. Fall, P.A., Fredrikson, M., Axelson, O., et al., *Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden*. Mov Disord, 1999. **14**(1): p. 28-37.
103. Beard, J.D., Steege, A.L., Ju, J., et al., *Mortality from Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease Among Different Occupation Groups - United States, 1985-2011*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017. **66**(27): p. 718-722.
104. Park, R.M., Schulte, P.A., Bowman, J.D., et al., *Potential occupational risks for neurodegenerative diseases*. Am J Ind Med, 2005. **48**(1): p. 63-77.
105. Li, X., Sundquist, J., and Sundquist, K., *Socioeconomic and occupational groups and Parkinson's disease: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden*. Int Arch Occup Environ Health, 2009. **82**(2): p. 235-41.
106. Frigerio, R., Elbaz, A., Sanft, K.R., et al., *Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study*. Neurology, 2005. **65**(10): p. 1575-83.
107. Teschke, K., Marion, S.A., Tsui, J.K., et al., *Parkinson's disease and occupation: differences in associations by case identification method suggest referral bias*. Am J Ind Med, 2014. **57**(2): p. 163-71.
108. Tsui, J.K., Calne, D.B., Wang, Y., et al., *Occupational risk factors in Parkinson's disease*. Can J Public Health, 1999. **90**(5): p. 334-7.
109. Park, J., Yoo, C.-I., Sim, C.S., et al., *Occupations and Parkinson's disease: a multi-center case-control study in South Korea*. Neurotoxicology, 2005. **26**(1): p. 99-105.
110. Kab, S., Moisan, F., and Elbaz, A., *Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study*. Eur J Neurol, 2017. **24**(9): p. 1191-1195.
111. Marsh, G.M. and Gula, M.J., *Employment as a welder and Parkinson disease among heavy equipment manufacturing workers*. J Occup Environ Med, 2006. **48**(10): p. 1031-46.
112. Stampfer, M.J., *Welding occupations and mortality from Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases among United States men, 1985-1999*. J Occup Environ Hyg, 2009. **6**(5): p. 267-72.
113. Kiebertz, K. and Kurlan, R., *Welding and Parkinson disease: is there a bond?* Neurology, 2005. **64**(12): p. 2001-3.
114. Elbaz, A. and Moisan, F., *The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France*. J Epidemiol Community Health, 2016. **70**(4): p. 319-21.
115. Chowdhury, R., Shah, D., and Payal, A.R., *Healthy Worker Effect Phenomenon: Revisited with Emphasis on Statistical Methods - A Review*. Indian J Occup Environ Med, 2017. **21**(1): p. 2-8.
116. Kravietz, A., Kab, S., Wald, L., et al., *Association of UV radiation with Parkinson disease incidence: A nationwide French ecologic study*. Environ Res, 2017. **154**: p. 50-56.
117. Harris, M.A., Tsui, J.K., Marion, S.A., et al., *Association of Parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors*. Mov Disord, 2012. **27**(9): p. 1111-7.

118. Schulte, P.A., Burnett, C.A., Boeniger, M.F., et al., *Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991*. Am J Public Health, 1996. **86**(9): p. 1281-8.
119. Frank, E., Biola, H., and Burnett, C.A., *Mortality rates and causes among U.S. physicians*. Am J Prev Med, 2000. **19**(3): p. 155-9.
120. Lee, W.J., Ko, S., Bang, Y.J., et al., *Mortality among diagnostic medical radiation workers in South Korea, 1996–2015*. Occupational and Environmental Medicine, 2018. **75**(10): p. 739-741.
121. Rowland, L.P. and Shneider, N.A., *Amyotrophic lateral sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(22): p. 1688-1700.
122. Hardiman, O., Van Den Berg, L.H., and Kiernan, M.C., *Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis*. Nature reviews neurology, 2011. **7**(11): p. 639.
123. Ferguson, T.A. and Elman, L.B., *Clinical presentation and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. NeuroRehabilitation, 2007. **22**(6): p. 409-416.
124. Al-Chalabi, A., Hardiman, O., Kiernan, M.C., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(11): p. 1182-1194.
125. Rowland, L.P., *Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of the neurological sciences, 1998. **160**: p. S6-S24.
126. Morris, J., *Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases: An Overview*. Neurodiagn J, 2015. **55**(3): p. 180-94.
127. Paganoni, S., Macklin, E.A., Lee, A., et al., *Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2014. **15**(5-6): p. 453-6.
128. Logroscino, G., Traynor, B., Hardiman, O., et al., *Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2008. **79**(1): p. 6-11.
129. Talbot, K., *Motor neuron disease: the bare essentials*. Practical neurology, 2009. **9**(5): p. 303-309.
130. Kiernan, M.C., Vucic, S., Cheah, B.C., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet, 2011. **377**(9769): p. 942-55.
131. Pasinelli, P. and Brown, R.H., *Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics*. Nature Reviews Neuroscience, 2006. **7**(9): p. 710.
132. Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B., et al., *Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature*. Neuroepidemiology, 2013. **41**(2): p. 118-130.
133. Kab, S., Moisan, F., Preux, P.M., et al., *Nationwide incidence of motor neuron disease using the French health insurance information system database*. Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration, 2017. **18**(5-6): p. 426-433.
134. Marin, B., Hamidou, B., Couratier, P., 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): p. 1292-300, e78-9.
135. Marin, B., Boumediene, F., Logroscino, G., et al., *Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis*. Int J Epidemiol, 2017. **46**(1): p. 57-74.
136. Murphy, M., Quinn, S., Young, J., et al., *Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study*. Neurology, 2008. **71**(23): p. 1889-1895.
137. Seals, R.M., Hansen, J., Gredal, O., et al., *Age-period-cohort analysis of trends in amyotrophic lateral sclerosis in Denmark, 1970-2009*. Am J Epidemiol, 2013. **178**(8): p. 1265-71.
138. Beghi, E., Millul, A., Micheli, A., et al., *Incidence of ALS in Lombardy, Italy*. Neurology, 2007. **68**(2): p. 141-145.
139. Marin, B., Couratier, P., Preux, P.M., et al., *Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? Neuroepidemiology, 2011. 36(1): p. 29-38.*
140. Gordon, P.H., Artaud, F., Aouba, A., et al., *Changing mortality for motor neuron disease in France (1968-2007): an age-period-cohort analysis*. Eur J Epidemiol, 2011. **26**(9): p. 729-37.
141. Nakken, O., Lindstrom, J.C., Tysnes, O.B., et al., *Mortality trends of amyotrophic lateral sclerosis in Norway 1951-2014: an age-period-cohort study*. J Neurol, 2016. **263**(12): p. 2378-2385.

142. Marin, B., Fontana, A., Arcuti, S., et al., *Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis*. European Journal of Epidemiology, 2018. **33**(7): p. 621-634.
143. Forbes, R.B., Colville, S., and Swingler, R.J., *The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over*. Age and Ageing, 2004. **33**(2): p. 131-4.
144. McCombe, P.A. and Henderson, R.D., *Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis*. Gend Med, 2010. **7**(6): p. 557-70.
145. Ahmadzai, P., Kab, S., Vlaar, T., et al., *Age-dependent sex ratios of motor neuron disease: French nationwide study and meta-analysis*. Neurology, 2018. **90**(18): p. e1588-e1595.
146. Paez-Colasante, X., Figueroa-Romero, C., Sakowski, S.A., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and therapeutics in the epigenomic era*. Nature Reviews Neurology, 2015. **11**(5): p. 266.
147. Belez-Meireles, A. and Al-Chalabi, A., *Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives*. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2009. **10**(1): p. 1-14.
148. Al-Chalabi, A., Fang, F., Hanby, M.F., et al., *An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2010. **81**(12): p. 1324-1326.
149. Renton, A.E., Majounie, E., Waite, A., et al., *A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD*. Neuron, 2011. **72**(2): p. 257-68.
150. Guerreiro, R.J., Schymick, J.C., Crews, C., et al., *TDP-43 is not a common cause of sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. Plos one, 2008. **3**(6): p. e2450.
151. Fallis, B.A. and Hardiman, O., *Aggregation of neurodegenerative disease in ALS kindreds*. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2009. **10**(2): p. 95-98.
152. Van Rheenen, W., Shatunov, A., Dekker, A.M., et al., *Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis*. Nat Genet, 2016. **48**(9): p. 1043-8.
153. Xi, Z., Yunusova, Y., Van Blitterswijk, M., et al., *Identical twins with the C9orf72 repeat expansion are discordant for ALS*. Neurology, 2014. **83**(16): p. 1476-8.
154. Wang, H., O'reilly, E.J., Weisskopf, M.G., et al., *Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts*. Arch Neurol, 2011. **68**(2): p. 207-13.
155. Alonso, A., Logroscino, G., and Hernan, M.A., *Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2010. **81**(11): p. 1249-52.
156. Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S.S., et al., *Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: a prospective study*. BMC neurology, 2010. **10**(1): p. 6.
157. Armon, C., *Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS*. Neurology, 2009. **73**(20): p. 1693-8.
158. Huss, A., Peters, S., and Vermeulen, R., *Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of ALS: A systematic review and meta-analysis*. Bioelectromagnetics, 2018. **39**(2): p. 156-163.
159. Kang, H., Cha, E.S., Choi, G.J., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: a systematic review*. Journal of Korean Medical Science, 2014. **29**(12): p. 1610-1617.
160. Tai, H., Cui, L., Shen, D., et al., *Military service and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis*. Journal of Clinical Neuroscience, 2017. **45**: p. 337-342.
161. Wang, M.D., Gomes, J., Cashman, N.R., et al., *A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis*. J Occup Environ Med, 2014. **56**(12): p. 1235-42.
162. Gunnarsson, L.G. and Bodin, L., *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Occupational Exposures: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses*. Int J Environ Res Public Health, 2018. **15**(11).
163. Wang, M.D., Little, J., Gomes, J., et al., *Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis*. Neurotoxicology, 2017. **61**: p. 101-130.
164. Fitzgerald, K.C., O'reilly, É.J., Fondell, E., et al., *Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: pooled results from 5 cohort studies*. Annals of neurology, 2013. **73**(2): p. 236-245.

165. Fitzgerald, K.C., O'reilly, É.J., Falcone, G.J., et al., *Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis*. JAMA neurology, 2014. **71**(9): p. 1102-1110.
166. Watanabe, Y. and Watanabe, T., *Meta-analytic evaluation of the association between head injury and risk of amyotrophic lateral sclerosis*. Eur J Epidemiol, 2017. **32**(10): p. 867-879.
167. Zhang, F., Zhang, Q., Ke, Y., et al., *Serum uric acid levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 1100.
168. Hu, X., Yang, Y., Su, J., et al., *Meta-analysis of the relationship between amyotrophic lateral sclerosis and susceptibility to serum ferritin level elevation*. Neurosciences, 2016. **21**(2): p. 120.
169. Kamel, F., Umbach, D., Hu, H., et al., *Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis*. Neurodegenerative Diseases, 2005. **2**(3-4): p. 195-201.
170. Peters, T.L., Kamel, F., Lundholm, C., et al., *Occupational exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis*. Occup Environ Med, 2017. **74**(2): p. 87-92.
171. Belbasis, L., Bellou, V., and Evangelou, E., *Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Umbrella Review and Critical Assessment of Current Evidence from Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies*. Neuroepidemiology, 2016. **46**(2): p. 96-105.
172. Armon, C., *Smoking is a cause of ALS. High LDL-cholesterol levels? Unsure*. Ann Neurol, 2019.
173. Ingre, C., Roos, P.M., Piehl, F., et al., *Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis*. Clin Epidemiol, 2015. **7**: p. 181-93.
174. Nelson, L.M., Mcguire, V., Longstreth, W.T., Jr., et al., *Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(2): p. 156-63.
175. Zhan, Y. and Fang, F., *Smoking and amyotrophic lateral sclerosis: A mendelian randomization study*. Ann Neurol, 2019.
176. Bandres-Ciga, S., Noyce, A.J., Hemani, G., et al., *Shared polygenic risk and causal inferences in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 2019.
177. Armon, C., *Acquired nucleic acid changes may trigger sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2005. **32**(3): p. 373-377.
178. Seals, R.M., Hansen, J., Gredal, O., et al., *Physical trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study using Danish national registries*. American journal of epidemiology, 2016. **183**(4): p. 294-301.
179. Pupillo, E., Messina, P., Logroscino, G., et al., *Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study from a population-based registry*. Eur J Neurol, 2012. **19**(12): p. 1509-17.
180. Horner, R.D., Kamins, K.G., Feussner, J.R., et al., *Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans*. Neurology, 2003. **61**(6): p. 742-9.
181. Coffman, C.J., Horner, R.D., Grambow, S.C., et al., *Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War (1990-1991) veterans using capture-recapture methods*. Neuroepidemiology, 2005. **24**(3): p. 141-50.
182. Haley, R.W., *Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans*. Neurology, 2003. **61**(6): p. 750-6.
183. Smith, T.C., Gray, G.C., and Knoke, J.D., *Is systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, or fibromyalgia associated with Persian Gulf War service? An examination of Department of Defense hospitalization data*. American journal of epidemiology, 2000. **151**(11): p. 1053-1059.
184. Kang, H.K. and Bullman, T.A., *Mortality among US veterans of the Persian Gulf War: 7-year follow-up*. Am J Epidemiol, 2001. **154**(5): p. 399-405.
185. Barth, S.K., Kang, H.K., Bullman, T.A., et al., *Neurological mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf War: 13-year follow-up*. Am J Ind Med, 2009. **52**(9): p. 663-70.
186. Horner, R.D., Grambow, S.C., Coffman, C.J., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak*. Neuroepidemiology, 2008. **31**(1): p. 28-32.
187. Miranda, M.L., Alicia Overstreet Galeano, M., Tassone, E., et al., *Spatial analysis of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans*. Neurotoxicology, 2008. **29**(6): p. 964-70.

188. Rose, M.R., *Gulf War service is an uncertain trigger for ALS*. *Neurology*, 2003. **61**(6): p. 730-1.
189. Weisskopf, M.G., O'reilly, E.J., Mccullough, M.L., et al., *Prospective study of military service and mortality from ALS*. *Neurology*, 2005. **64**(1): p. 32-7.
190. Weisskopf, M.G., Cudkowicz, M.E., and Johnson, N., *Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort*. *Epidemiology*, 2015. **26**(6): p. 831-8.
191. Cragg, J.J., Johnson, N.J., and Weisskopf, M.G., *Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort: Extended Follow-up 1979-2011*. *Epidemiology*, 2017. **28**(2): p. e15-e16.
192. Drouet, A., Desjeux, G., Balaire, C., et al., *[Retrospective study of ALS in French military personnel]*. *Rev Neurol (Paris)*, 2010. **166**(6-7): p. 621-9.
193. Andrew, A.S., Caller, T.A., Tandan, R., et al., *Environmental and Occupational Exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis in New England*. *Neurodegener Dis*, 2017. **17**(2-3): p. 110-116.
194. Beard, J.D. and Kamel, F., *Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology and survival*. *Epidemiol Rev*, 2015. **37**: p. 55-70.
195. Brown, D.W., *Smoking prevalence among US veterans*. *J Gen Intern Med*, 2010. **25**(2): p. 147-9.
196. Bray, R. and Hourani, L., *Substance use trends among active duty military personnel: findings from the United States Department of Defense Health Related Behavior Surveys, 1980–2005*. *Addiction*, 2007. **102**(7): p. 1092-1101.
197. Seals, R.M., Kioumourtzoglou, M.A., Hansen, J., et al., *Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Military: A Population-based Study in the Danish Registries*. *Epidemiology*, 2016. **27**(2): p. 188-93.
198. Mayet, A., Marimoutou, C., Haus-Cheymol, R., et al., *Etat des lieux des conduites addictives dans les armées françaises: une méta-analyse des enquêtes de prévalence conduites entre 2005 et 2009*. *Médecine et armées*, 2014. **42**(2): p. 113-122.
199. Fang, F., Quinlan, P., Ye, W., et al., *Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis*. *Environ Health Perspect*, 2009. **117**(9): p. 1387-92.
200. Binazzi, A., Belli, S., Uccelli, R., et al., *An exploratory case-control study on spinal and bulbar forms of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Rome*. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009. **10**(5-6): p. 361-9.
201. Anoma, G., Barek-Deligny, N., Daneta, S., et al., *Exposition professionnelle au plomb : situation pratique dans un stand de tir*. *Médecine et armées*, 2017. **45**(3): p. 357-363.
202. Laidlaw, M.A., Filippelli, G., Mielke, H., et al., *Lead exposure at firing ranges—a review*. *Environmental Health*, 2017. **16**(1): p. 34.
203. Okie, S., *Traumatic brain injury in the war zone*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(20): p. 2043-7.
204. Theeler, B.J. and Erickson, J.C., *Mild head trauma and chronic headaches in returning US soldiers*. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2009. **49**(4): p. 529-534.
205. Cox, P.A., Richer, R., Metcalf, J.S., et al., *Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: a possible link to sporadic ALS among Gulf War veterans*. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009. **10** **Suppl 2**: p. 109-17.
206. Bingham, E., Cohrssen, B., and Powell, C.H., *Patty's toxicology. Volume 2: toxicological issues related to metals, neurotoxicology and radiation metals and metal compounds*. 2001: John Wiley and Sons.
207. Institut National De L'environnement Industriel Et Des Risques. *Portail des substances chimiques*. Available from: <https://substances.ineris.fr/fr/>.
208. Institut National De Recherche Et De Sécurité. *Fiches toxicologiques*. Available from: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html>.
209. Institut De Radioprotection Et De Sûreté Nucléaire. *Fiches radionucléides*. Available from: <https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Pages/Fiches-radionucleides.aspx#.XX5Y3S4zapo>.
210. Ministère De La Transition Écologique Et Solidaire. *Inventaire National Spatialisé des émissions polluantes dans l'air (INS)*. Available from: <http://emissions-air.developpement-durable.gouv.fr/>.

211. Vinck, L., Memmi, S., *Les expositions professionnelles aux produits chimiques, Enquête Sumer 2010*. Synthèse.Stat', 2015. **13**: p. 207-261.
212. Vinck, L., *Les risques professionnels par secteurs d'activité. Enquête Sumer 2010*. 2014.
213. Park, J., Yoo, C.I., Sim, C.S., et al., *A retrospective cohort study of Parkinson's disease in Korean shipbuilders*. Neurotoxicology, 2006. **27**(3): p. 445-9.
214. Si, S., Carey, R., Reid, A., et al., *Occupational exposure to carcinogens in Australian road transport workers*. Am J Ind Med, 2016. **59**(1): p. 31-41.
215. Teschke, K., Olshan, A., Daniels, J., et al., *Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement*. Occupational and environmental medicine, 2002. **59**(9): p. 575-594.
216. Koskela, R.S., Kolari, P.J., Jarvinen, E., et al., *Completeness of occupational history and occurrences of work-related diseases*. Scand J Work Environ Health, 1984. **10**(6 Spec No): p. 455-9.
217. Baumgarten, M., Siemiatycki, J., and Gibbs, G.W., *Validity of work histories obtained by interview for epidemiologic purposes*. American Journal of Epidemiology, 1983. **118**(4): p. 583-591.
218. Wärneryd, B., Thorslund, M., and Östlin, P., *The quality of retrospective questions about occupational history—a comparison between survey and census data*. Scandinavian journal of social medicine, 1991. **19**(1): p. 7-13.
219. Mannetje, A.T. and Kromhout, H., *The use of occupation and industry classifications in general population studies*. International Journal of Epidemiology, 2003. **32**(3): p. 419-428.
220. Centre Interprofessionnel Technique D'études De La Pollution Atmosphérique. *Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – Format Secten*. 2019; Available from: https://www.citepa.org/images/III-1_Rapports_Inventaires/SECTEN/rapport/Citepa_Secten-2019_Rapport_Completv3.pdf.
221. Centre Interprofessionnel Technique D'études De La Pollution Atmosphérique. *Rapport OMINEA - 16ème édition*. 2019; Available from: https://www.citepa.org/images/III-1_Rapports_Inventaires/OMINEA/OMINEA2019.pdf.
222. Institut National De L'environnement Industriel Et Des Risques, *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Cuivre et ses dérivés*. 2005.
223. Stewart, J. and Lassiter, D., *Germanium, tin, and copper*, in *Patty's Toxicology - Volume 2*. 2001, Wiley-Interscience. p. 567-610.
224. World Health Organization. *Iron in drinking-water*. Health criteria and other supporting information 2008; Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/iron.pdf.
225. Institut De Radioprotection Et De Sûreté Nucléaire. *Fiche radionucléide - Fer 59 et environnement*. 2002; Available from: https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Documents/environnement/Fer_Fe59_v1.pdf.
226. Agence Nationale De Sécurité Sanitaire De L'alimentation, D.L.E.E.D.T. *Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs* 2015; Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0265Ra.pdf>.
227. European Chemicals Agency. *Substance information - Iron*. Available from: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.270>.
228. Ramade, F., *Dictionnaire encyclopédique de l'écologie et des sciences de l'environnement*. 1993: Ediscience international.
229. Thomassin, J., Touzé, S., and Baranger, P., *Le mercure et ses composés. Comportement dans les sols, les eaux et les boues de sédiments*. 2003, BRGM/RP51890-FR. Orléans, France: Bureau de Recherches Géologiques et Minières.
230. Institut National De L'environnement Industriel Et Des Risques, *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Mercure et ses dérivés*. 2010.
231. Institut De Radioprotection Et De Sûreté Nucléaire. *Fiche radionucléide - Manganèse 54 et environnement*. 2005; Available from: https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Documents/environnement/Manganese_Mn54-v2.pdf.
232. Institut National De L'environnement Industriel Et Des Risques, *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Manganèse et ses dérivés*. 2012.

233. Institut National De L'environnement Industriel Et Des Risques, *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Plomb et ses dérivés inorganiques*. 2016.
234. Institut National De L'environnement Industriel Et Des Risques, *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Zinc et ses dérivés*. 2005.
235. Institut National De L'environnement Industriel Et Des Risques, *Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Zinc et ses dérivés*. 2015.
236. Mungi, C., Lai, D., and Du, X.L., *Spatial Analysis of Industrial Benzene Emissions and Cancer Incidence Rates in Texas*. Int J Environ Res Public Health, 2019. **16**(15).
237. Stockwell, J.R., Sorensen, J.W., Eckert Jr, J.W., et al., *The US EPA geographic information system for mapping environmental releases of toxic chemical release inventory (TRI) chemicals*. Risk Analysis, 1993. **13**(2): p. 155-164.
238. Ministère De La Transition Écologique Et Solidaire. *IREP - Registre des Emissions Polluantes*. Available from: <http://www.georisques.gouv.fr/dossiers/irep-registre-des-emissions-polluantes>.
239. Alleman, L. and Labarraque, G., *Prélèvement et analyse des métaux dans les particules en suspension dans l'air ambiant*. Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air, 2005.
240. Agence De L'environnement Et De La Maîtrise De L'énergie. *Classification et critères d'implantation des stations de surveillance de la qualité de l'air 2002*; Available from: https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/28136_4307_air.pdf.
241. Dor, F., *Pollution des sols et santé publique*. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 2006. **67**(1): p. 40-48.
242. Ministère Des Solidarités Et De La Santé. *Le contrôle de la qualité de l'eau du robinet*. 2015; Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/article/le-controle-de-la-qualite-de-l-eau-du-robinet>.
243. Wagner, M.M., Moore, A.W., and Aryel, R.M., *Handbook of biosurveillance*. 2011: Elsevier.
244. Cai, F. and Calisi, R.M., *Seasons and neighborhoods of high lead toxicity in New York City: the feral pigeon as a bioindicator*. Chemosphere, 2016. **161**: p. 274-279.
245. Vache, C., Camares, O., Dastugue, B., et al., *A potential genomic biomarker for the detection of polycyclic aromatic hydrocarbon pollutants: multidrug resistance gene 49 in Drosophila melanogaster*. Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, 2007. **26**(7): p. 1418-1424.
246. Walters, R.A., Harlan, P.A., Nelson, N.P., et al., *Data sources for biosurveillance*. Wiley handbook of science and technology for Homeland Security, 2008: p. 1-17.
247. Bernard, A., Durif, M., and Vandamme, L. *Utilisation d'une technique de biosurveillance pour évaluer les retombées de métaux lourds*. 2004; Available from: https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc_55891.pdf.
248. Rühling, Å. and Tyler, G., *Sorption and retention of heavy metals in the woodland moss Hylocomium splendens (Hedw.) Br. et Sch. Oikos*, 1970: p. 92-97.
249. Szczepaniak, K. and Biziuk, M., *Aspects of the biomonitoring studies using mosses and lichens as indicators of metal pollution*. Environmental research, 2003. **93**(3): p. 221-230.
250. Gombert, S., Galsomiès, L., and Leblond, S., *Pollution atmosphérique par les métaux-Biosurveillance des retombées: Biosurveillance des retombées*. 2012: EDP Sciences.
251. Nickel, S., Schröder, W., Schmalfuss, R., et al., *Modelling spatial patterns of correlations between concentrations of heavy metals in mosses and atmospheric deposition in 2010 across Europe*. Environmental Sciences Europe, 2018. **30**(1): p. 53.
252. Leblond, S., Laffray, X., Galsomies, L., et al., *Le dispositif BRAMM: un outil de biosurveillance de la qualité de l'air*. 2011.
253. Gil, F., Hernández, A.F., Márquez, C., et al., *Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population*. Science of the total environment, 2011. **409**(6): p. 1172-1180.
254. Lin, Y., Kupper, L., and Rappaport, S., *Air samples versus biomarkers for epidemiology*. Occupational and environmental medicine, 2005. **62**(11): p. 750-760.

255. Connelly, N.A., Lauber, T.B., Mccann, P.J., et al., *Estimated exposure to mercury from fish consumption among women anglers of childbearing age in the Great Lakes region*. Environ Res, 2019. **171**: p. 11-17.
256. Żukowska, J. and Biziuk, M., *Methodological evaluation of method for dietary heavy metal intake*. Journal of food science, 2008. **73**(2): p. R21-R29.
257. Macintosh, D.L., Spengler, J.D., Ozkaynak, H., et al., *Dietary exposures to selected metals and pesticides*. Environmental Health Perspectives, 1996. **104**(2): p. 202-209.
258. Kowal, S.L., Dall, T.M., Chakrabarti, R., et al., *The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States*. Movement Disorders, 2013. **28**(3): p. 311-318.
259. *LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1) - Article 193*. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/2016-41/jo/article_193.
260. *Notre environnement : la Sécurité sociale*. Available from: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/fonctionnement/securite-sociale/securite-sociale>.
261. *Historique DCIR - Tableau des chargements de la base de 2006 à 2012*.
262. Moisan, F., Gourlet, V., Mazurie, J.L., et al., *Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims*. Am J Epidemiol, 2011. **174**(3): p. 354-63.
263. Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S., et al., *Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2010. **25**(15): p. 2649-53.
264. Couris, C.M., Colin, C., Rabilloud, M., et al., *Method of correction to assess the number of hospitalized incident breast cancer cases based on claims databases*. J Clin Epidemiol, 2002. **55**(4): p. 386-91.
265. Moisan, F., Kab, S., Moutengou, E., et al., *Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015*. Santé publique France, 2018.
266. *Insee - Les résultats des recensements de la population*. Available from: <https://www.insee.fr/fr/information/2008354>.
267. *Insee - Communes nouvelles*. Available from: <https://www.insee.fr/fr/information/2549968>.
268. Rothman, K.J., Greenland, S., and Lash, T.L., *Modern epidemiology*. Vol. 3. 2008: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.
269. Turner, E.L., Dobson, J.E., and Pocock, S.J., *Categorisation of continuous risk factors in epidemiological publications: a survey of current practice*. Epidemiol Perspect Innov, 2010. **7**: p. 9.
270. Inpes. *Les Baromètres santé, un observatoire des comportements des Français pour orienter les politiques de santé publique.*; Available from: <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/index.asp>.
271. Lix, L.M., Hobson, D.E., Azimae, M., et al., *Socioeconomic variations in the prevalence and incidence of Parkinson's disease: a population-based analysis*. J Epidemiol Community Health, 2010. **64**(4): p. 335-40.
272. Rey, G., Jougl, E., Fouillet, A., et al., *Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death*. BMC Public Health, 2009. **9**: p. 33.
273. *Conseil de l'Ordre des médecins en France - Atlas national*. Available from: <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1476>.
274. Checkoway, H., Pearce, N., and Kriebel, D., *Research methods in occupational epidemiology*. Vol. 34. 2004: Oxford University Press.
275. Insee, *La nomenclature agrégée - NA, 2008*. 2016.
276. Insee, *Emploi au lieu de travail en 2006 - Recensement de la population - Base tableaux détaillés*. 2009.
277. Shinotoh, H., Vingerhoets, F.J., Schulzer, M., et al., *The presymptomatic period in a patient with idiopathic parkinsonism*. Parkinsonism Relat Disord, 1996. **2**(3): p. 127-30.
278. *Dares. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques. Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) : édition 2010*.

279. Niedhammer, I., Lesuffleur, T., Memmi, S., et al., *Working conditions in the explanation of occupational inequalities in sickness absence in the French SUMER study*. Eur J Public Health, 2017.
280. Greenland, S., *Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis*. Epidemiology, 1995. **6**(4): p. 450-4.
281. Moisan, F., Kab, S., Mohamed, F., et al., *Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(9): p. 952-7.
282. Altman, D.G. and Bland, J.M., *Interaction revisited: the difference between two estimates*. BMJ, 2003. **326**(7382): p. 219.
283. Witte, J.S., Greenland, S., and Kim, L.L., *Software for hierarchical modeling of epidemiologic data*. Epidemiology, 1998. **9**(5): p. 563-6.
284. Steenland, K., Bray, I., Greenland, S., et al., *Empirical Bayes adjustments for multiple results in hypothesis-generating or surveillance studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(9): p. 895-903.
285. Momoli, F., Abrahamowicz, M., Parent, M.E., et al., *Analysis of multiple exposures: an empirical comparison of results from conventional and semi-bayes modeling strategies*. Epidemiology, 2010. **21**(1): p. 144-51.
286. Corbin, M., Richiardi, L., Vermeulen, R., et al., *Hierarchical regression for multiple comparisons in a case-control study of occupational risks for lung cancer*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e38944.
287. Greenland, S., *A semi-Bayes approach to the analysis of correlated multiple associations, with an application to an occupational cancer-mortality study*. Stat Med, 1992. **11**(2): p. 219-30.
288. Costello, S., Cockburn, M., Bronstein, J., et al., *Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California*. Am J Epidemiol, 2009. **169**(8): p. 919-26.
289. Lenters, V., Basinas, I., Beane-Freeman, L., et al., *Endotoxin exposure and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis of the published literature on agriculture and cotton textile workers*. Cancer Causes Control, 2010. **21**(4): p. 523-55.
290. Tufekci, K.U., Genc, S., and Genc, K., *The endotoxin-induced neuroinflammation model of Parkinson's disease*. Parkinsons Dis, 2011. **2011**: p. 487450.
291. Gorell, J.M., Peterson, E.L., Rybicki, B.A., et al., *Multiple risk factors for Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2004. **217**(2): p. 169-74.
292. Rybicki, B.A., Johnson, C.C., Uman, J., et al., *Parkinson's disease mortality and the industrial use of heavy metals in Michigan*. Mov Disord, 1993. **8**(1): p. 87-92.
293. Lucchini, R.G., Albini, E., Benedetti, L., et al., *High prevalence of Parkinsonian disorders associated to manganese exposure in the vicinities of ferroalloy industries*. Am J Ind Med, 2007. **50**(11): p. 788-800.
294. Ritz, B. and Yu, F., *Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(2): p. 323-9.
295. Deziel, N.C., Friesen, M.C., Hoppin, J.A., et al., *A review of nonoccupational pathways for pesticide exposure in women living in agricultural areas*. Environ Health Perspect, 2015. **123**(6): p. 515-24.
296. Roscoe, R.J., Gittleman, J.L., Deddens, J.A., et al., *Blood lead levels among children of lead-exposed workers: A meta-analysis*. Am J Ind Med, 1999. **36**(4): p. 475-81.
297. Goldman, S.M., Tanner, C.M., Olanow, C.W., et al., *Occupation and parkinsonism in three movement disorders clinics*. Neurology, 2005. **65**(9): p. 1430-5.
298. Lauzeille, L., Marchand, J., and Ferrand, L., *Consommation de tabac par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité-Outil méthodologique pour l'épidémiologie*. Saint-Maurice: InVS, 2009.
299. Ascherio, A. and Schwarzschild, M.A., *The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention*. Lancet Neurol, 2016. **15**(12): p. 1257-1272.
300. Kennedy, S.M. and Koehoorn, M., *Exposure assessment in epidemiology: does gender matter?* Am J Ind Med, 2003. **44**(6): p. 576-83.
301. Eng, A., T Mannelte, A., Mclean, D., et al., *Gender differences in occupational exposure patterns*. Occup Environ Med, 2011. **68**(12): p. 888-94.

302. Thacker, E.L. and Ascherio, A., *Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis*. *Mov Disord*, 2008. **23**(8): p. 1174-83.
303. Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., et al., *Parkinson disease in twins: an etiologic study*. *Jama*, 1999. **281**(4): p. 341-6.
304. Wirdefeldt, K., Gatz, M., Reynolds, C.A., et al., *Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study*. *Neurobiol Aging*, 2011. **32**(10): p. 1923.e1-8.
305. Baccaïni, B., Sémécurbe, F., Thomas, G, *Les déplacements domicile-travail amplifiés par la périurbanisation*. INSEE, pôle Analyse Territoriale 2007.
306. Genay, V., *Les déplacements domicile-travail - Recensement de la population en 1990*. INSEE, Division "Recensement de la population", 1992.
307. Siemiatycki, J., Fritschi, L., Nadon, L., et al., *Reliability of an expert rating procedure for retrospective assessment of occupational exposures in community-based case-control studies*. *Am J Ind Med*, 1997. **31**(3): p. 280-6.
308. Mcguire, V., Nelson, L.M., Koepsell, T.D., et al., *Assessment of occupational exposures in community-based case-control studies*. *Annual review of public health*, 1998. **19**(1): p. 35-53.
309. Kauppinen, T.P., *Assessment of exposure in occupational epidemiology*. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 1994. **20**: p. 19-29.
310. Santé Publique France. *ExpPro - Outils d'aide à l'évaluation des expositions professionnelles - Matrices Matgéné*. Available from: <http://expopro.santepubliquefrance.fr/expopro/matrices>.
311. Vincent, R. and Jeandel, B., *COLCHIC-occupational exposure to chemical agents database: current content and development perspectives*. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 2001. **16**(2): p. 115-121.
312. Mater, G., Paris, C., and Lavoué, J., *Descriptive analysis and comparison of two French occupational exposure databases: COLCHIC and SCOLA*. *American journal of industrial medicine*, 2016. **59**(5): p. 379-391.
313. Montaut, A., *Santé et recours aux soins des femmes et des hommes. Premiers résultats de l'enquête Handicap-Santé 2008*. DREES: Etudes et résultats, 2010. **717**(8).
314. Beard, J.D., Engel, L.S., Richardson, D.B., et al., *Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology*. *Environ Int*, 2016. **91**: p. 104-15.
315. Consul, P. and Famoye, F., *Generalized Poisson regression model*. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 1992. **21**(1): p. 89-109.
316. Smith, B., Ryan, M.A., Wingard, D.L., et al., *Cigarette smoking and military deployment: a prospective evaluation*. *Am J Prev Med*, 2008. **35**(6): p. 539-46.
317. Marimoutou, C., Queyriaux, B., Michel, R., et al., *Survey of alcohol, tobacco, and cannabis use in the French army*. *Journal of Addictive Diseases*, 2010. **29**(1): p. 98-106.
318. Célant, N. and Rochereau, T., *L'Enquête santé européenne-Enquête santé et protection sociale (EHIS-ESPS) 2014*. Rapport IRDES, 2017(566).
319. Billioti De Gage, S., Collin, C., Le-Tri, T., et al., *Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database*. *CNS drugs*, 2018. **32**(7): p. 673-684.
320. Greenland, S., Lash Tlrothman, K., Greenland, S., et al., *Bias analysis. Modern Epidemiology. 2008 3rd ed. Philadelphia*. Pa Lippincott Williams & Wilkins In.
321. Orsini, N., Bellocco, R., Bottai, M., et al., *A tool for deterministic and probabilistic sensitivity analysis of epidemiologic studies*. *The Stata Journal*, 2008. **8**(1): p. 29-48.
322. Vanderweele, T.J. and Ding, P., *Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value*. *Annals of Internal Medicine*, 2017. **167**(4): p. 268-274.
323. Haneuse, S., Vanderweele, T.J., and Arterburn, D., *Using the E-Value to Assess the Potential Effect of Unmeasured Confounding in Observational Studies*. *JAMA*, 2019.
324. Bergman, B.P., Mackay, D.F., and Pell, J.P., *Motor neurone disease and military service: evidence from the Scottish Veterans Health Study*. *Occupational and Environmental Medicine*, 2015. **72**(12): p. 877-9.

325. Bello, A., Woskie, S.R., Gore, R., et al., *Retrospective Assessment of Occupational Exposures for the GENEVA Study of ALS among Military Veterans*. *Ann Work Expo Health*, 2017. **61**(3): p. 299-310.
326. Park, W.J., Lee, S.H., Lee, S.H., et al., *Occupational Lead Exposure from Indoor Firing Ranges in Korea*. *J Korean Med Sci*, 2016. **31**(4): p. 497-501.
327. Salamon, R., *Rapport de l'enquête française sur la guerre du Golfe et ses conséquences sur la santé*. 2004.
328. Drouet, A., Desjeux, G., Balaire, C., et al., *[Retrospective study of ALS in French military personnel]*. *Revue Neurologique*, 2010. **166**(6-7): p. 621-9.
329. Direction Des Ressources Humaines Du Ministère De La Défense. *Bilan social 2015*. Available from: https://www.defense.gouv.fr/content/download/480361/7695264/20160608_Bilan_social_2015.pdf.
330. Haibach, J.P., Haibach, M.A., Hall, K.S., et al., *Military and veteran health behavior research and practice: challenges and opportunities*. *J Behav Med*, 2017. **40**(1): p. 175-193.
331. Hill, C., *Épidémiologie du tabagisme*. *Rev Prat*, 2012. **62**(325): p. 43.
332. Godeau, E., *Le tabac en France de 1940 à nos jours: histoire d'un marché*. Vol. 39. 2008: Presses Paris Sorbonne.
333. Caisse Nationale Militaire De Sécurité Sociale. *L'Enquête Nouvelle Génération*. Available from: <https://www.cnms.fr/assure/en-1-clic/actualite-23/l-enquete-nouvelle-generation-2543.html>.
334. Caisse Nationale Militaire De Sécurité Sociale. *Retraité militaire - Modalités et informations concernant ma sécurité sociale en France, dans les collectivités d'outre-mer et à l'étranger*. Available from: https://www.cnms.fr/documents/Publications/notice/retraite_militaire_cnms.pdf.
335. Markert, B.A., Breure, A.M., and Zechmeister, H.G., *Bioindicators and biomonitors*. Vol. 6. 2003: Elsevier.
336. Leblond, S. and Laffray, X., *2011 BRAMM Survey - 4th monitoring survey of heavy metal deposition in France by moss analysis*. 2013.
337. Meyer, C., Soule, P., Masson, P., et al., *Surveillance des retombées atmosphériques par analyse de mousses en France—Campagne 2016 du dispositif BRAMM*. 2018, Rapport.
338. Galsomies, L. *Biosurveillance des retombées atmosphériques métalliques par les mousses - Analyse de données en France (Campagnes BRAMM 1996, 2000, 2006 et 2011)*. 2016; Available from: <https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/biosurveillance-retombees-atmospheriques-201612-rapport-final.pdf>.
339. Lequy, E., Sauvage, S., Laffray, X., et al., *Assessment of the uncertainty of trace metal and nitrogen concentrations in mosses due to sampling, sample preparation and chemical analysis based on the French contribution to ICP-Vegetation*. *Ecological Indicators*, 2016. **71**: p. 20-31.
340. Leblond, S., Sauvage, S., Sébilo, M., et al., *Etude de faisabilité: campagne BRAMM 2011—Quatrième campagne d'estimation des retombées atmosphériques métalliques en France par analyse de mousses*. Rapport final du contrat ADEME/MNHN n0962C0010, 2010.
341. Insee. *La grille communale de densité*. Available from: <https://www.insee.fr/fr/information/2114627>.
342. Lequy, E., Saby, N.P.A., Ilyin, I., et al., *Spatial analysis of trace elements in a moss bio-monitoring data over France by accounting for source, protocol and environmental parameters*. *Sci Total Environ*, 2017. **590-591**: p. 602-610.
343. Villa, A., Vegeto, E., Poletti, A., et al., *Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration*. *Endocr Rev*, 2016. **37**(4): p. 372-402.
344. Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Goetz, C.G., et al., *Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle*. *Nat Med*, 2010. **16**(6): p. 653-61.
345. Finkelstein, M.M. and Jerrett, M., *A study of the relationships between Parkinson's disease and markers of traffic-derived and environmental manganese air pollution in two Canadian cities*. *Environ Res*, 2007. **104**(3): p. 420-32.
346. Lequy, E., Siemiatycki, J., Leblond, S., et al., *Long-term exposure to atmospheric metals assessed by mosses and mortality in France*. *Environment international*, 2019. **129**: p. 145-153.
347. Hernán, M.A., Hernández-Díaz, S., and Robins, J.M., *A structural approach to selection bias*. *Epidemiology*, 2004. **15**(5): p. 615-625.

348. Sarmento, S., Wolterbeek, H.T., Verburg, T., et al., *Correlating element atmospheric deposition and cancer mortality in Portugal: data handling and preliminary results*. Environmental Pollution, 2008. **151**(2): p. 341-351.
349. Wolterbeek, H.T. and Verburg, T., *Atmospheric metal deposition in a moss data correlation study with mortality and disease in the Netherlands*. Science of the total environment, 2004. **319**(1-3): p. 53-64.
350. Govindaparyi, H., Leleeka, M., Nivedita, M., et al., *Bryophytes: indicators and monitoring agents of pollution*. NeBIO, 2010. **1**(1): p. 35-41.
351. Schröder, W., Holy, M., Pesch, R., et al., *Are cadmium, lead and mercury concentrations in mosses across Europe primarily determined by atmospheric deposition of these metals?* Journal of Soils and Sediments, 2010. **10**(8): p. 1572-1584.
352. Armstrong, B.G., *Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures*. Occupational and environmental medicine, 1998. **55**(10): p. 651-656.
353. Scailteux, L.-M., Droitcourt, C., Balusson, F., et al., *French administrative health care database (SNDS): the value of its enrichment*. Therapie, 2019. **74**(2): p. 215-223.
354. Fuentes, S., Cosson, E., Mandereau-Bruno, L., et al., *Identifying diabetes cases in health administrative databases: a validation study based on a large French cohort*. International journal of public health, 2019. **64**(3): p. 441-450.
355. Couris, C.M., Polazzi, S., Olive, F., et al., *Breast cancer incidence using administrative data: correction with sensitivity and specificity*. Journal of clinical epidemiology, 2009. **62**(6): p. 660-666.
356. Quantin, C., Benzenine, E., Hägi, M., et al., *Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases*. Journal of cancer epidemiology, 2012. **2012**.

ANNEXES

Annexe 1. Détails des activités au sein des secteurs d'activité de la NAF A38 rev.2 2008

| A38 | Détail des activités (A64) |
|--|--|
| AZ Agriculture, sylviculture et pêche | Culture et production animale, chasse et services annexes Sylviculture et exploitation forestière Pêche et aquaculture |
| BZ Industries extractives | |
| CA Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | |
| CB Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | |
| CC Travail du bois, industries du papier et imprimerie | Travail du bois et fabrication d'articles en bois et en liège, à l'exception des meubles ; fabrication d'articles en vannerie et sparterie Industrie du papier et du carton Imprimerie et reproduction d'enregistrements |
| CD Cokéfaction et raffinage | |
| CE Industrie chimique | |
| CF Industrie pharmaceutique | |
| CG Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques |
| CH Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | Métallurgie Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements |
| CI Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | |
| CJ Fabrication d'équipements électriques | |
| CK Fabrication de machines et équipements n.c.a. | |
| CL Fabrication de matériels de transport | Industrie automobile Fabrication d'autres matériels de transport |
| CM Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | Autres industries manufacturières n.c.a. Réparation et installation de machines et d'équipements |
| DZ Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | |
| EZ Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | Captage, traitement et distribution d'eau Collecte et traitement des eaux usées, traitement des déchets et dépollution |
| FZ Construction | |
| GZ Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | Commerce et réparation d'automobiles et de motocycles Commerce de gros, à l'exception des automobiles et des motocycles Commerce de détail, à l'exception des automobiles et des motocycles |
| HZ Transports et entreposage | Transports terrestres et transport par conduites Transports par eau Transports aériens Entreposage et services auxiliaires des transports Activités de poste et de courrier |
| IZ Hébergement et restauration | |
| JA Edition, audiovisuel et diffusion | Edition Production de films cinématographiques, de vidéo et de programmes de télévision ; enregistrement sonore et édition musicale ; programmation et diffusion |
| JB Télécommunications | |
| JC Activités informatiques et services d'information | Programmation, conseil et autres activités informatiques ; services d'information |
| KZ Activités financières et d'assurance | Activités des services financiers, hors assurance et caisses de retraite Assurance Activités auxiliaires de services financiers et d'assurance |
| LZ Activités immobilières | |

| A38 | Détail des activités (A64) |
|------------|---|
| MA | Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques Activités juridiques et comptables ; conseil de gestion ; activités des sièges sociaux Activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques |
| MB | Recherche-développement scientifique |
| MC | Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques Publicité et études de marché Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques et activités vétérinaires |
| NZ | Activités de services administratifs et de soutien Activités de location et location-bail Activités liées à l'emploi Activités des agences de voyage, voyagistes, services de réservation et activités connexes Enquêtes et sécurité ; services relatifs aux bâtiments et aménagement paysager ; autres activités de soutien |
| OZ | Administration publique Administration publique et défense ; sécurité sociale obligatoire |
| PZ | Enseignement |
| QA | Activités pour la santé humaine |
| QB | Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement |
| RZ | Arts, spectacles et activités récréatives Arts, divertissement et musées Activités sportives, récréatives et de loisirs |
| SZ | Autres activités de services Activités des organisations associatives Réparation d'ordinateurs et de biens personnels et domestiques Autres services personnels |
| TZ | Activités des ménages en tant qu'employeurs ; activités indifférenciées des ménages en tant que producteurs de biens et services pour usage propre |
| UZ | Activités extra-territoriales |

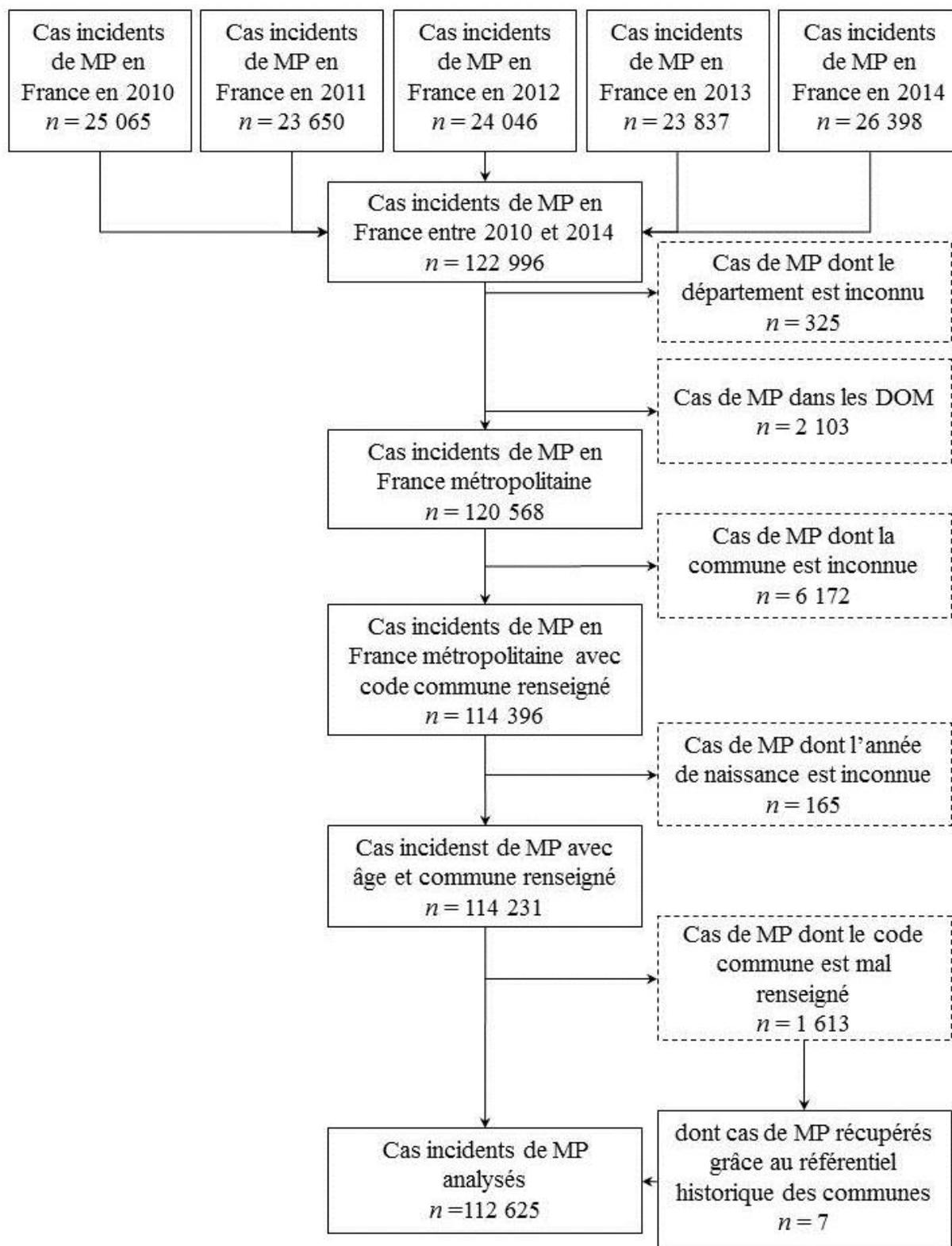
Annexe 2. Distribution de la proportion cantonale de travailleurs suivant le secteur d'activité

| Secteur d'activité | N cantons avec ≥1 travailleur (%) | DS | Pourcentage de travailleurs par canton | | | | | | |
|---|---|------|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | Percentiles | | | | | | |
| | | | 20 ^{ème} | 25 ^{ème} | 40 ^{ème} | 50 ^{ème} | 60 ^{ème} | 75 ^{ème} | 80 ^{ème} |
| Agriculture, sylviculture et pêche | 3 689 (100) | 10,2 | 1,17 | 1,86 | 4,52 | 6,89 | 9,62 | 15,14 | 17,63 |
| Industries extractives | 1 730 (47) | 1,0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,04 | 0,20 | 0,30 |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | 3 689 (100) | 4,3 | 1,13 | 1,28 | 1,79 | 2,20 | 2,79 | 4,04 | 4,83 |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | 2 470 (67) | 2,1 | 0,00 | 0,00 | 0,09 | 0,17 | 0,27 | 0,57 | 0,79 |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | 3 689 (100) | 2,9 | 0,26 | 0,33 | 0,57 | 0,77 | 1,05 | 1,77 | 2,27 |
| Cokéfaction et raffinage | 355 (10) | 0,3 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Industrie chimique | 2 160 (59) | 2,2 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,09 | 0,17 | 0,38 | 0,54 |
| Industrie pharmaceutique | 1 861 (50) | 1,4 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,08 | 0,18 | 0,24 |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | 3 689 (100) | 3,5 | 0,10 | 0,19 | 0,40 | 0,63 | 0,95 | 1,83 | 2,37 |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | 3 689 (100) | 4,4 | 0,21 | 0,30 | 0,64 | 0,99 | 1,44 | 2,64 | 3,38 |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | 1 836 (50) | 1,5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,10 | 0,27 | 0,37 |
| Fabrication d'équipements électriques | 1 890 (51) | 1,7 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,03 | 0,11 | 0,25 | 0,35 |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | 2 673 (72) | 2,0 | 0,00 | 0,00 | 0,19 | 0,31 | 0,47 | 0,94 | 1,23 |
| Fabrication de matériels de transport | 2 386 (65) | 3,7 | 0,00 | 0,00 | 0,08 | 0,16 | 0,26 | 0,55 | 0,75 |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | 3 689 (100) | 2,2 | 0,53 | 0,63 | 0,96 | 1,19 | 1,47 | 2,10 | 2,36 |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | 2 059 (56) | 1,8 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,09 | 0,17 | 0,37 | 0,48 |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | 3 689 (100) | 0,9 | 0,06 | 0,14 | 0,30 | 0,41 | 0,55 | 0,82 | 0,98 |
| Construction | 3 689 (100) | 4,0 | 5,80 | 6,33 | 7,65 | 8,49 | 9,40 | 11,08 | 11,86 |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | 3 689 (100) | 5,4 | 8,17 | 8,81 | 10,56 | 11,65 | 12,72 | 14,87 | 15,81 |
| Transports et entreposage | 3 689 (100) | 3,5 | 2,39 | 2,62 | 3,27 | 3,76 | 4,40 | 5,60 | 6,26 |
| Hébergement et restauration | 3 689 (100) | 3,0 | 1,89 | 2,07 | 2,53 | 2,90 | 3,25 | 4,09 | 4,56 |
| Edition, audiovisuel et diffusion | 2 465 (67) | 0,7 | 0,00 | 0,00 | 0,11 | 0,19 | 0,26 | 0,42 | 0,49 |
| Télécommunications | 1 658 (45) | 0,7 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,07 | 0,18 | 0,24 |
| Activités informatiques et services d'information | 2 327 (63) | 1,0 | 0,00 | 0,00 | 0,07 | 0,15 | 0,24 | 0,42 | 0,53 |
| Activités financières et d'assurance | 3 689 (100) | 1,7 | 0,63 | 0,76 | 1,14 | 1,34 | 1,56 | 1,96 | 2,16 |
| Activités immobilières | 3 689 (100) | 0,9 | 0,07 | 0,19 | 0,36 | 0,49 | 0,64 | 0,95 | 1,11 |

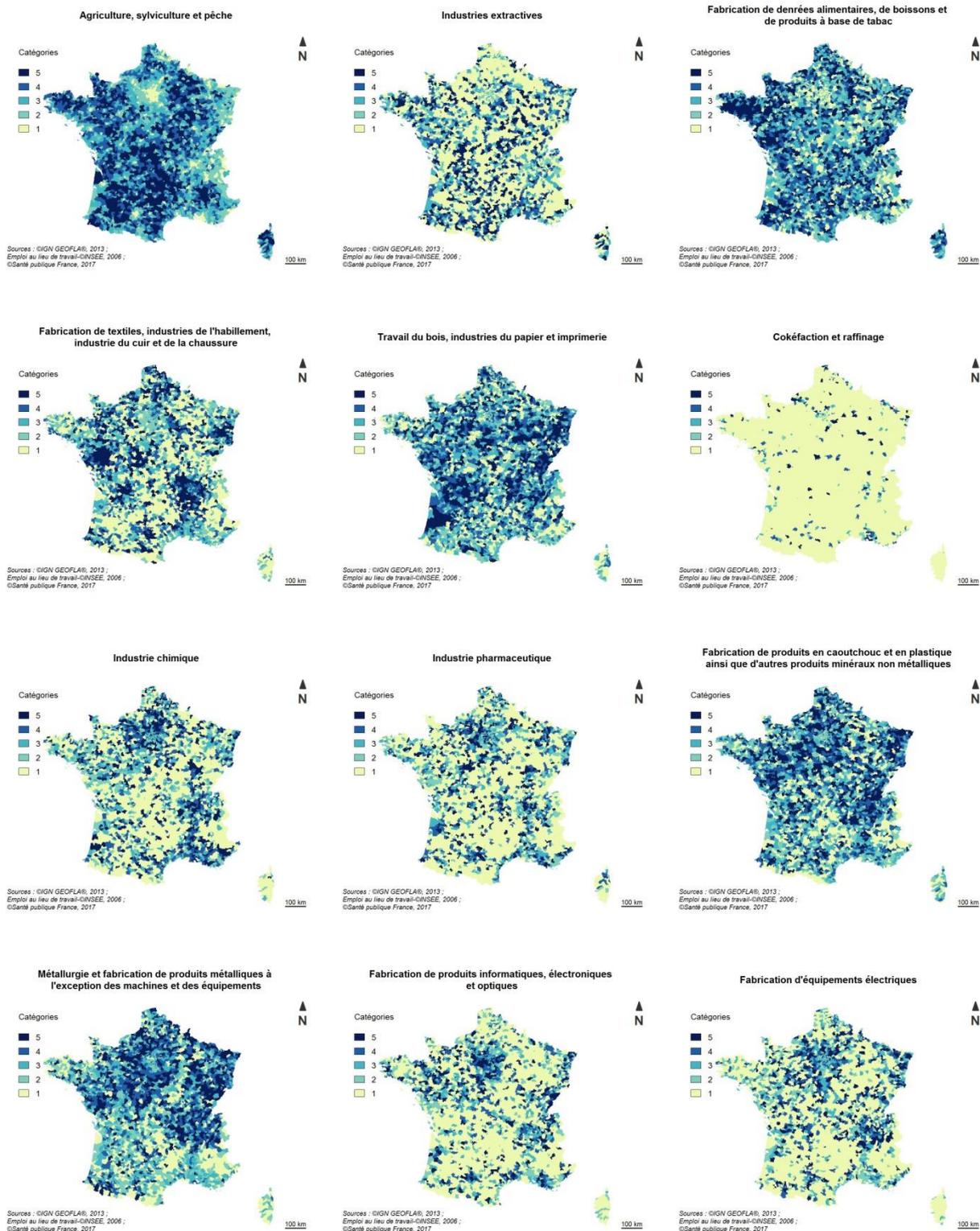
| Secteur d'activité | N cantons avec ≥1 travailleur (%) | Pourcentage de travailleurs par canton | | | | | | | |
|--|---|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | DS | Percentiles | | | | | | |
| | | | 20 ^{ème} | 25 ^{ème} | 40 ^{ème} | 50 ^{ème} | 60 ^{ème} | 75 ^{ème} | 80 ^{ème} |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | 3 689 (100) | 1,7 | 0,76 | 0,88 | 1,29 | 1,60 | 1,91 | 2,45 | 2,71 |
| Recherche-développement scientifique | 1 315 (36) | 1,4 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,09 | 0,14 |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | 3 689 (100) | 0,7 | 0,14 | 0,21 | 0,36 | 0,45 | 0,55 | 0,75 | 0,86 |
| Activités de services administratifs et de soutien | 3 689 (100) | 2,2 | 2,21 | 2,52 | 3,35 | 3,86 | 4,41 | 5,27 | 5,63 |
| Administration publique | 3 689 (100) | 5,0 | 4,93 | 5,36 | 6,39 | 7,15 | 7,90 | 9,49 | 10,41 |
| Enseignement | 3 689 (100) | 3,1 | 4,10 | 4,52 | 5,58 | 6,28 | 6,98 | 8,30 | 8,88 |
| Activités pour la santé humaine | 3 689 (100) | 4,7 | 1,68 | 1,90 | 2,65 | 3,21 | 4,08 | 6,43 | 7,69 |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | 3 689 (100) | 4,8 | 4,78 | 5,21 | 6,34 | 7,09 | 8,06 | 10,09 | 10,99 |
| Arts, spectacles et activités récréatives | 3 689 (100) | 1,3 | 0,45 | 0,53 | 0,76 | 0,92 | 1,12 | 1,50 | 1,73 |
| Autres activités de services | 3 689 (100) | 1,4 | 1,40 | 1,55 | 1,90 | 2,13 | 2,39 | 2,92 | 3,15 |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | 3 689 (100) | 1,0 | 0,50 | 0,58 | 0,81 | 0,98 | 1,15 | 1,55 | 1,73 |
| Activités extra-territoriales | 371 (10) | 0,1 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

DS : Déviation standard

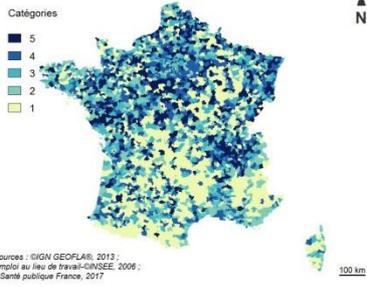
Annexe 3. Processus de sélection des cas incidents de maladie de Parkinson (2010-2014) résidant en France métropolitaine



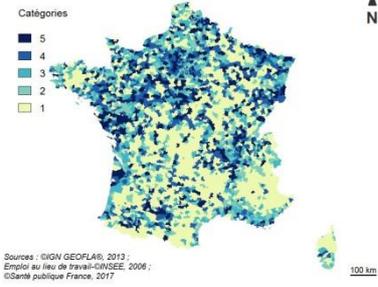
Annexe 4. Distribution spatiale de la proportion cantonale de travailleurs par secteur d'activité en 2006 en France métropolitaine



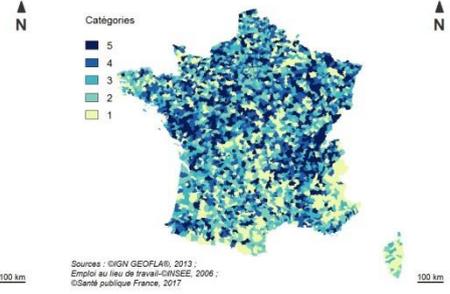
Fabrication de machines et équipements n.c.a.



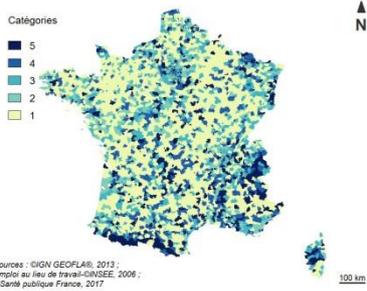
Fabrication de matériels de transport



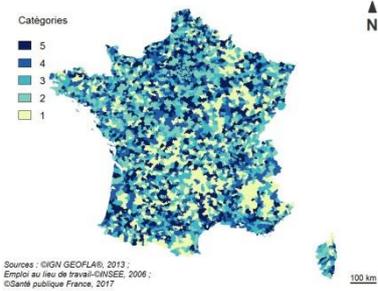
Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements



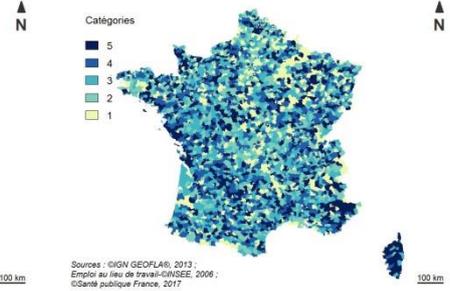
Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné



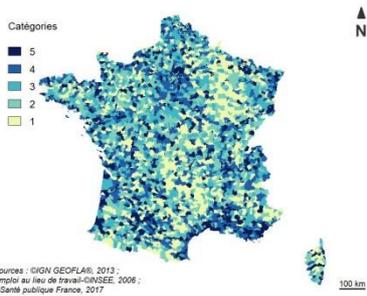
Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution



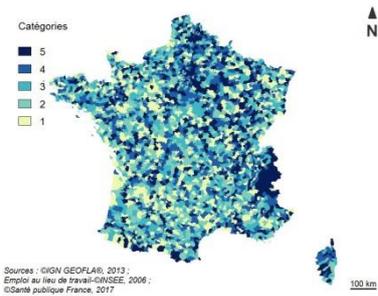
Construction



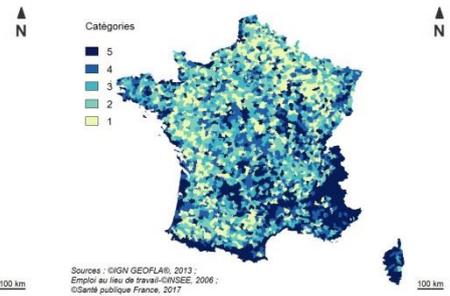
Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles



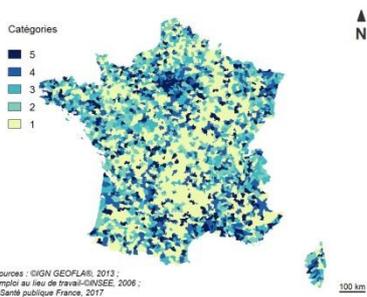
Transports et entreposage



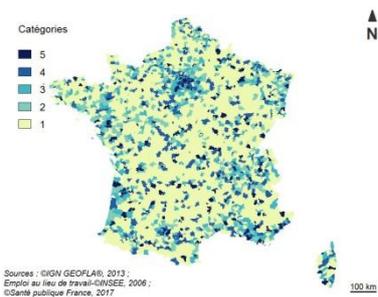
Hébergement et restauration



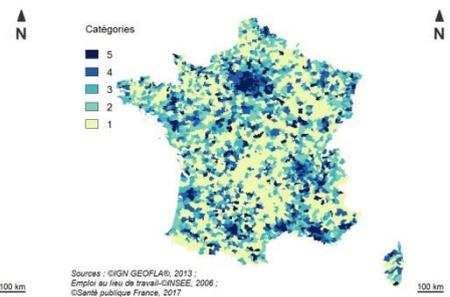
Edition, audiovisuel et diffusion



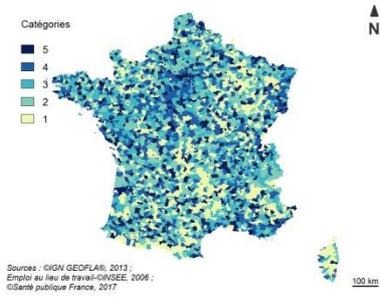
Télécommunications



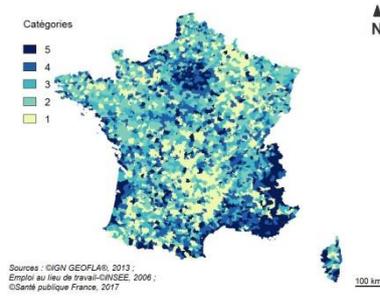
Activités informatiques et services d'information



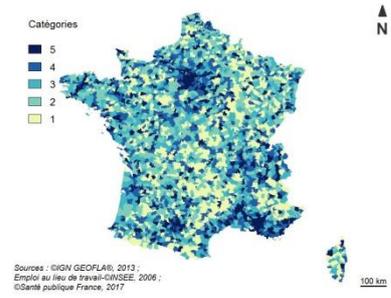
Activités financières et d'assurance



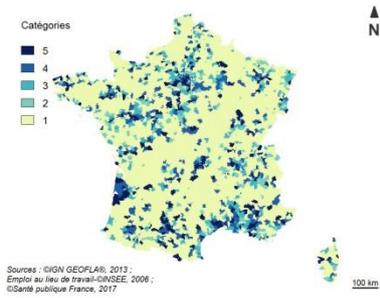
Activités immobilières



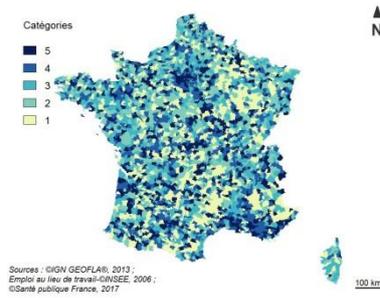
**Activités juridiques, comptables, de gestion,
d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques**



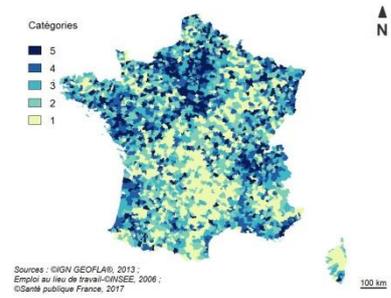
Recherche-développement scientifique



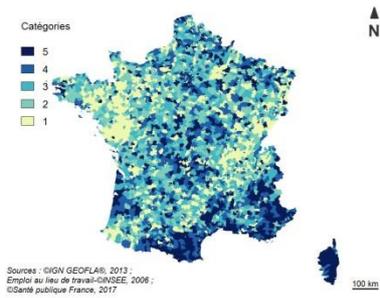
**Autres activités spécialisées, scientifiques et
techniques**



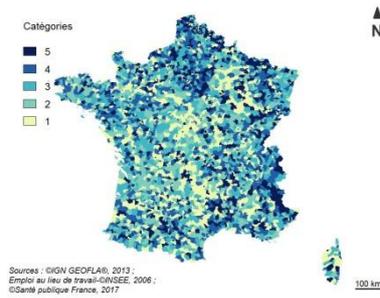
Activités de services administratifs et de soutien



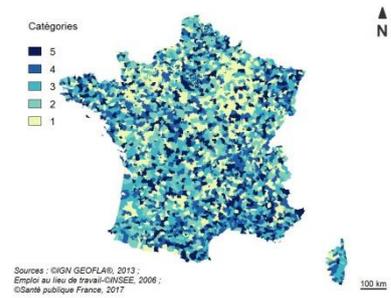
Administration publique



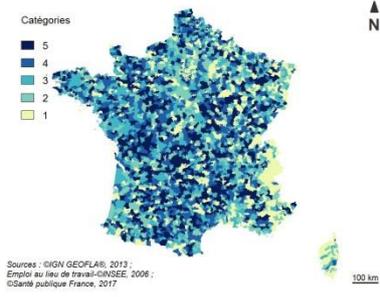
Enseignement



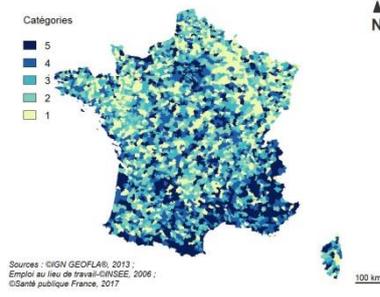
Activités pour la santé humaine



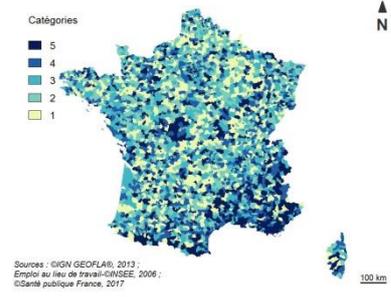
**Hébergement médico-social et social et action sociale
sans hébergement**



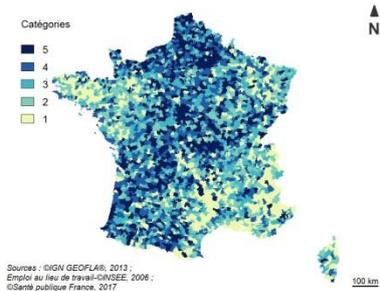
Arts, spectacles et activités récréatives



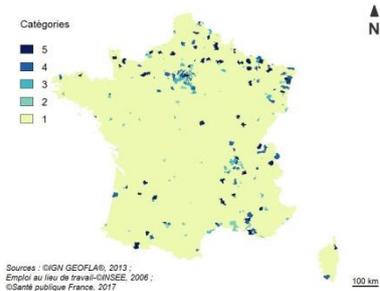
Autres activités de services



Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre



Activités extra-territoriales



Annexe 6. Caractéristiques des secteurs d'activité après dichotomisation des proportions cantonales de travailleurs

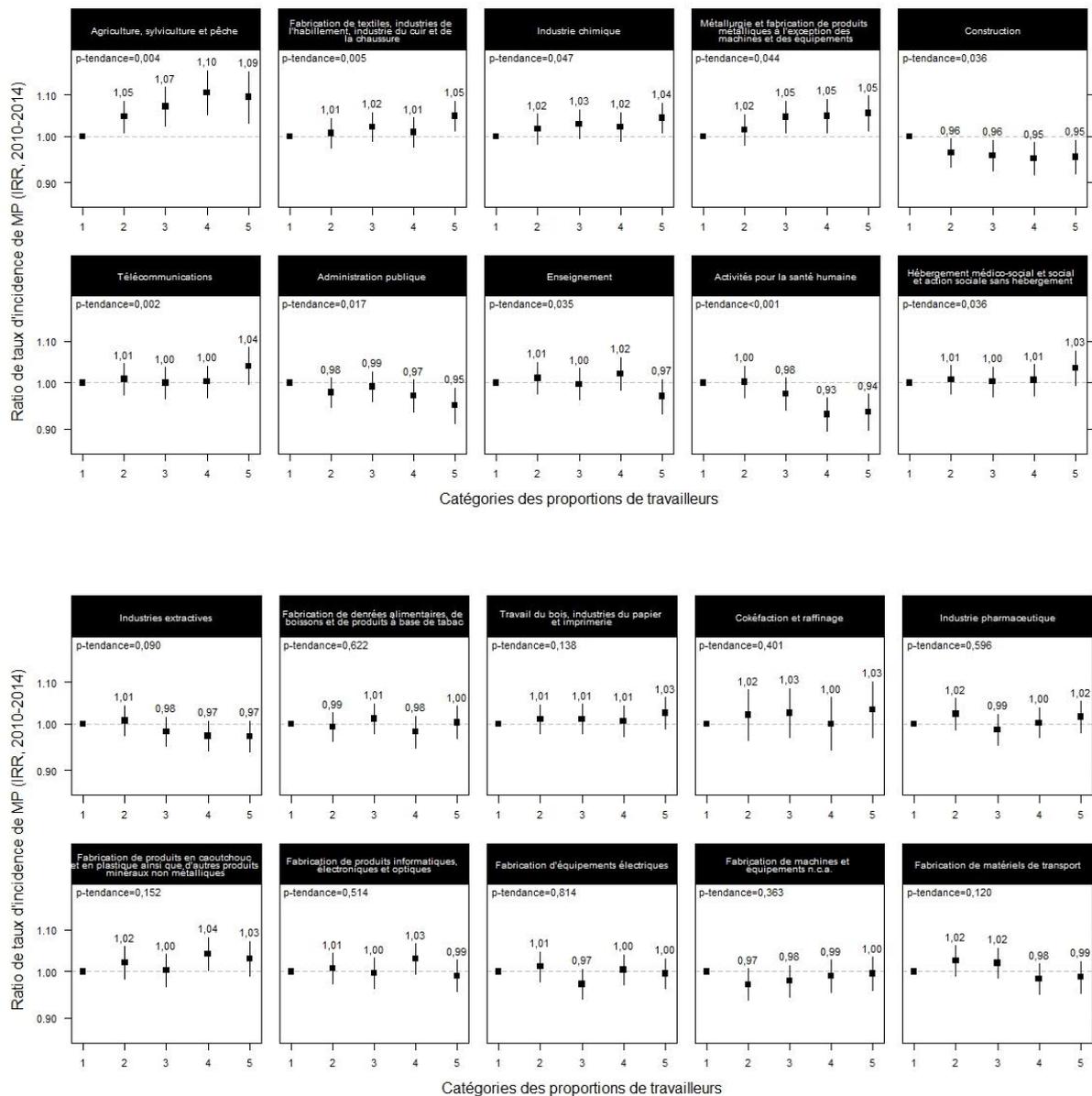
| Secteur d'activité | Catégorie | Seuil ^a | N cantons | Médiane % travailleurs ^b | N cas MP | Personnes-années |
|--|-----------|--------------------|-----------|-------------------------------------|----------|------------------|
| Agriculture, sylviculture et pêche | Faible | ≤6,89 | 1 845 | 1,86 | 83 474 | 246 578 440 |
| | Elevée | >6,89 | 1 844 | 15,15 | 29 151 | 71 228 974 |
| Industries extractives | Faible | =0,00 | 1 959 | 0,00 | 41 769 | 116 151 738 |
| | Elevée | >0,00 | 1 730 | 0,23 | 70 856 | 201 655 676 |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | Faible | ≤2,20 | 1 845 | 1,28 | 70 291 | 205 687 986 |
| | Elevée | >2,20 | 1 844 | 4,04 | 42 334 | 112 119 428 |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | Faible | ≤0,17 | 1 845 | 0,00 | 44 685 | 125 988 436 |
| | Elevée | >0,17 | 1 844 | 0,57 | 67 940 | 191 818 978 |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | Faible | ≤0,77 | 1 845 | 0,33 | 65 051 | 185 152 369 |
| | Elevée | >0,77 | 1 844 | 1,77 | 47 574 | 132 655 045 |
| Cokéfaction et raffinage | Faible | =0,00 | 3 334 | 0,00 | 82 531 | 227 683 291 |
| | Elevée | >0,00 | 355 | 0,06 | 30 094 | 90 124 123 |
| Industrie chimique | Faible | ≤0,09 | 1 845 | 0,00 | 39 283 | 103 891 579 |
| | Elevée | >0,09 | 1 844 | 0,38 | 73 342 | 213 915 835 |
| Industrie pharmaceutique | Faible | ≤0,01 | 1 845 | 0,00 | 29 112 | 73 422 991 |
| | Elevée | >0,01 | 1 844 | 0,18 | 83 513 | 244 384 423 |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | Faible | ≤0,63 | 1 845 | 0,19 | 59 647 | 169 296 350 |
| | Elevée | >0,63 | 1 844 | 1,83 | 52 978 | 148 511 064 |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | Faible | ≤0,99 | 1 845 | 0,30 | 59 496 | 167 291 602 |
| | Elevée | >0,99 | 1 844 | 2,64 | 53 129 | 150 515 812 |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | Faible | =0,00 | 1 853 | 0,00 | 29 567 | 74 527 232 |
| | Elevée | >0,00 | 1 836 | 0,27 | 83 058 | 243 280 182 |
| Fabrication d'équipements électriques | Faible | ≤0,03 | 1 845 | 0,00 | 32 288 | 80 753 716 |
| | Elevée | >0,03 | 1 844 | 0,25 | 80 337 | 237 053 698 |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | Faible | ≤0,31 | 1 845 | 0,00 | 52 031 | 140 825 630 |
| | Elevée | >0,31 | 1 844 | 0,94 | 60 594 | 176 981 785 |
| Fabrication de matériels de transport | Faible | ≤0,16 | 1 845 | 0,00 | 45 323 | 117 810 613 |
| | Elevée | >0,16 | 1 844 | 0,55 | 67 302 | 199 996 801 |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | Faible | ≤1,19 | 1 845 | 0,63 | 61 940 | 176 207 866 |
| | Elevée | >1,19 | 1 844 | 2,10 | 50 685 | 141 599 548 |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | Faible | ≤0,09 | 1 845 | 0,00 | 34 616 | 91 548 773 |
| | Elevée | >0,09 | 1 844 | 0,37 | 78 009 | 226 258 641 |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | Faible | ≤0,41 | 1 845 | 0,14 | 48 586 | 139 956 830 |
| | Elevée | >0,41 | 1 844 | 0,82 | 64 039 | 177 850 584 |
| Construction | Faible | ≤8,49 | 1 845 | 6,33 | 72 749 | 207 620 207 |
| | Elevée | >8,49 | 1 844 | 11,08 | 39 876 | 110 187 207 |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | Faible | ≤11,65 | 1 845 | 8,81 | 45 036 | 130 764 197 |
| | Elevée | >11,65 | 1 844 | 14,87 | 67 589 | 187 043 217 |
| Transports et entreposage | Faible | ≤3,76 | 1 845 | 2,62 | 48 408 | 127 521 630 |
| | Elevée | >3,76 | 1 844 | 5,60 | 64 217 | 190 285 784 |
| Hébergement et restauration | Faible | ≤2,90 | 1 845 | 2,07 | 47 214 | 135 558 130 |
| | Elevée | >2,90 | 1 844 | 4,09 | 65 411 | 182 249 284 |

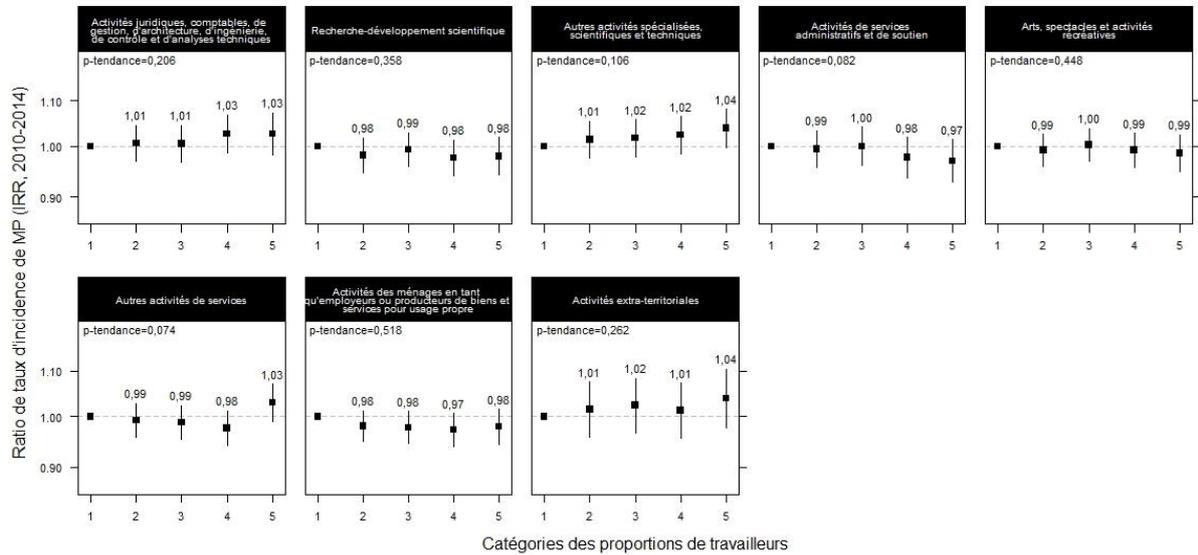
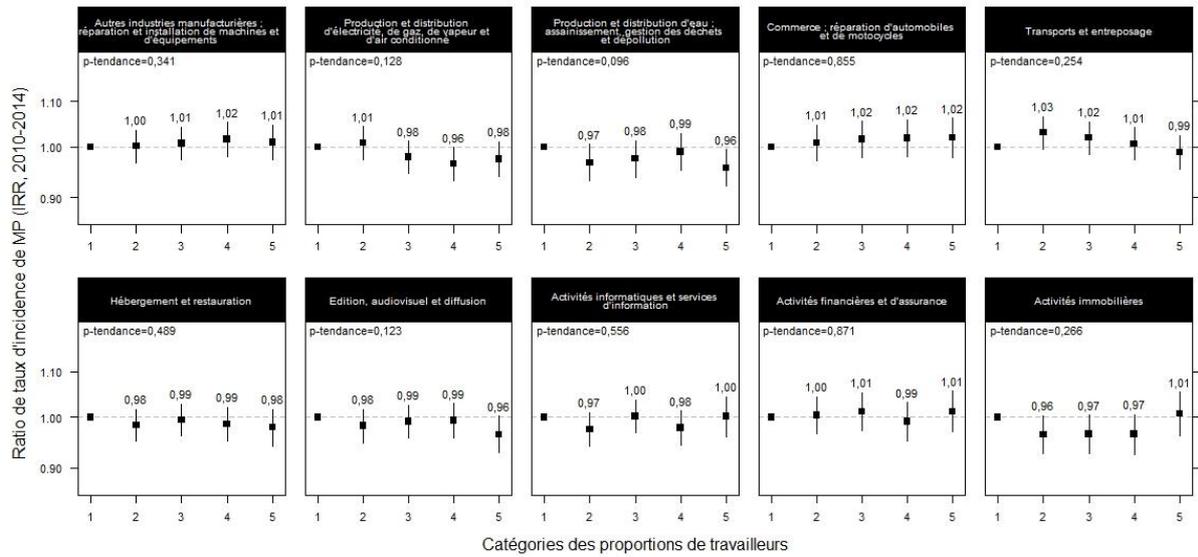
| Secteur d'activité | Catégorie | Seuil ^a | N cantons | Médiane % travailleurs ^b | N cas MP | Personnes-années |
|--|-----------|--------------------|-----------|-------------------------------------|----------|------------------|
| Edition, audiovisuel et diffusion | Faible | ≤0,19 | 1 845 | 0,00 | 35 340 | 93 785 372 |
| | Elevée | >0,19 | 1 844 | 0,42 | 77 285 | 224 022 042 |
| Télécommunications | Faible | =0,00 | 2 031 | 0,00 | 32 479 | 82 756 620 |
| | Elevée | >0,00 | 1 658 | 0,21 | 80 146 | 235 050 794 |
| Activités informatiques et services d'information | Faible | ≤0,15 | 1 845 | 0,00 | 32 770 | 84 056 304 |
| | Elevée | >0,15 | 1 844 | 0,42 | 79 855 | 233 751 110 |
| Activités financières et d'assurance | Faible | ≤1,34 | 1 845 | 0,76 | 33 513 | 92 460 908 |
| | Elevée | >1,34 | 1 844 | 1,96 | 79 112 | 225 346 506 |
| Activités immobilières | Faible | ≤0,49 | 1 845 | 0,19 | 32 099 | 85 014 544 |
| | Elevée | >0,49 | 1 844 | 0,95 | 80 526 | 232 792 870 |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | Faible | ≤1,60 | 1 845 | 0,88 | 31 892 | 84 375 016 |
| | Elevée | >1,60 | 1 844 | 2,45 | 80 734 | 233 432 398 |
| Recherche-développement scientifique | Faible | =0,00 | 2 374 | 0,00 | 44 145 | 114 896 261 |
| | Elevée | >0,00 | 1 315 | 0,17 | 68 480 | 202 911 153 |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | Faible | ≤0,45 | 1 845 | 0,21 | 37 590 | 102 334 115 |
| | Elevée | >0,45 | 1 844 | 0,75 | 75 035 | 215 473 299 |
| Activités de services administratifs et de soutien | Faible | ≤3,86 | 1 845 | 2,52 | 33 895 | 84 600 448 |
| | Elevée | >3,86 | 1 844 | 5,27 | 78 730 | 233 206 966 |
| Administration publique | Faible | ≤7,15 | 1 845 | 5,36 | 42 428 | 116 158 496 |
| | Elevée | >7,15 | 1 844 | 9,50 | 70 197 | 201 648 918 |
| Enseignement | Faible | ≤6,28 | 1 845 | 4,52 | 41 637 | 114 854 647 |
| | Elevée | >6,28 | 1 844 | 8,30 | 70 988 | 202 952 767 |
| Activités pour la santé humaine | Faible | ≤3,21 | 1 845 | 1,90 | 35 358 | 99 825 135 |
| | Elevée | >3,21 | 1 844 | 6,43 | 77 267 | 217 982 279 |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | Faible | ≤7,09 | 1 845 | 5,21 | 71 726 | 209 168 191 |
| | Elevée | >7,09 | 1 844 | 10,09 | 40 899 | 108 639 223 |
| Arts, spectacles et activités récréatives | Faible | ≤0,92 | 1 845 | 0,53 | 44 468 | 123 031 894 |
| | Elevée | >0,92 | 1 844 | 1,50 | 68 157 | 194 775 520 |
| Autres activités de services | Faible | ≤2,13 | 1 845 | 1,55 | 39 878 | 113 285 087 |
| | Elevée | >2,13 | 1 844 | 2,92 | 72 747 | 204 522 327 |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | Faible | ≤0,98 | 1 845 | 0,58 | 65 146 | 183 592 971 |
| | Elevée | >0,98 | 1 844 | 1,55 | 47 479 | 134 214 443 |
| Activités extra-territoriales | Faible | =0,00 | 3 318 | 0,00 | 79 950 | 216 784 790 |
| | Elevée | >0,00 | 371 | 0,04 | 32 675 | 101 022 624 |

^a Proportions cantonales de travailleurs utilisées pour la catégorisation en variables binaires. Le seuil est soit la médiane si le secteur d'activité est fréquent (médiane>0%) soit 0,00 si le secteur d'activité est rare (médiane=0%) (Annexe 2)

^b Pourcentage médian de travailleurs dans la catégorie

Annexe 7. Tendances linéaires entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et les proportions cantonales de travailleurs pour les secteurs d'activité





Les 10 premières figures correspondent aux secteurs d'activité où la tendance est statistiquement significative dans l'analyse conventionnelle.

Annexe 8. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale de travailleurs dans 38 secteurs d'activité stratifiée suivant le sexe

| Secteur d'activité | Sexe | Variables dichotomisées ^a | | | Tendance linéaire ^a | | | |
|--|-------|--------------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| | | Seuil ^b | IRR _{HR,élevée vs. faible} (IC95%) | <i>p</i> - int. ^c | DS | IRR _{HR,tendance} (IC95%) | <i>p</i> - tend | <i>p</i> - int. ^c |
| Agriculture, sylviculture et pêche | Homme | 8,84 | 1,033 (1,003-1,064) | 0,257 | 12,4 | 1,034 (1,012-1,056) | 0,003 | 0,320 |
| | Femme | 4,26 | 1,056 (1,020-1,094) | | 8,0 | 1,022 (0,996-1,049) | 0,099 | |
| Industries extractives | Homme | 0,00 | 0,982 (0,962-1,003) | 0,187 | 1,4 | 0,982 (0,957-1,007) | 0,161 | 0,183 |
| | Femme | 0,00 | 1,003 (0,977-1,030) | | 0,6 | 1,008 (0,976-1,040) | 0,639 | |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | Homme | 2,31 | 0,997 (0,976-1,019) | 0,386 | 4,8 | 1,006 (0,986-1,026) | 0,558 | 0,383 |
| | Femme | 2,07 | 1,002 (0,978-1,026) | | 4,2 | 1,001 (0,979-1,025) | 0,898 | |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | Homme | 0,00 | 1,017 (0,994-1,041) | 0,394 | 1,9 | 1,028 (1,002-1,055) | 0,034 | 0,357 |
| | Femme | 0,18 | 1,014 (0,991-1,038) | | 2,8 | 1,020 (0,996-1,044) | 0,097 | |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | Homme | 1,02 | 1,003 (0,982-1,024) | 0,376 | 3,9 | 1,007 (0,986-1,03) | 0,509 | 0,364 |
| | Femme | 0,37 | 1,008 (0,985-1,032) | | 1,8 | 1,015 (0,990-1,040) | 0,252 | |
| Cokéfaction et raffinage | Homme | 0,00 | 1,007 (0,978-1,036) | 0,117 | 0,4 | 0,992 (0,959-1,027) | 0,667 | 0,172 |
| | Femme | 0,00 | 1,059 (1,001-1,121) | | 0,1 | 1,018 (1,000-1,037) | 0,050 | |
| Industrie chimique | Homme | 0,07 | 1,013 (0,990-1,036) | 0,399 | 2,7 | 1,022 (0,993-1,052) | 0,146 | 0,396 |
| | Femme | 0,00 | 1,013 (0,988-1,038) | | 1,9 | 1,019 (0,991-1,048) | 0,179 | |
| Industrie pharmaceutique | Homme | 0,00 | 0,991 (0,968-1,015) | 0,244 | 1,4 | 0,988 (0,953-1,025) | 0,528 | 0,307 |
| | Femme | 0,00 | 1,009 (0,983-1,036) | | 1,5 | 1,007 (0,972-1,043) | 0,699 | |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | Homme | 0,86 | 1,014 (0,992-1,036) | 0,384 | 4,4 | 1,015 (0,994-1,037) | 0,168 | 0,399 |
| | Femme | 0,26 | 1,010 (0,986-1,034) | | 2,7 | 1,015 (0,990-1,042) | 0,245 | |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | Homme | 1,53 | 1,027 (1,003-1,050) | 0,206 | 6,0 | 1,024 (1,001-1,047) | 0,041 | 0,276 |
| | Femme | 0,24 | 1,007 (0,983-1,031) | | 2,5 | 1,008 (0,981-1,036) | 0,564 | |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | Homme | 0,00 | 1,006 (0,982-1,031) | 0,397 | 1,6 | 0,994 (0,968-1,021) | 0,667 | 0,351 |
| | Femme | 0,00 | 1,008 (0,982-1,034) | | 1,5 | 1,004 (0,979-1,028) | 0,778 | |
| Fabrication d'équipements électriques | Homme | 0,00 | 1,010 (0,986-1,035) | 0,326 | 2,0 | 1,010 (0,984-1,036) | 0,472 | 0,384 |
| | Femme | 0,00 | 0,999 (0,974-1,025) | | 1,6 | 1,005 (0,981-1,029) | 0,713 | |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | Homme | 0,48 | 1,004 (0,982-1,026) | 0,376 | 2,8 | 1,017 (0,996-1,038) | 0,106 | 0,132 |
| | Femme | 0,00 | 1,010 (0,984-1,035) | | 1,3 | 0,992 (0,966-1,018) | 0,533 | |
| Fabrication de matériels de transport | Homme | 0,23 | 0,990 (0,968-1,012) | 0,399 | 4,9 | 0,987 (0,959-1,016) | 0,381 | 0,383 |
| | Femme | 0,00 | 0,989 (0,965-1,014) | | 2,0 | 0,993 (0,967-1,019) | 0,577 | |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | Homme | 1,68 | 0,999 (0,977-1,021) | 0,263 | 2,6 | 1,010 (0,990-1,030) | 0,321 | 0,391 |
| | Femme | 0,50 | 1,014 (0,991-1,038) | | 2,0 | 1,014 (0,984-1,044) | 0,369 | |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | Homme | 0,11 | 0,985 (0,962-1,008) | 0,329 | 2,5 | 0,985 (0,952-1,018) | 0,365 | 0,352 |
| | Femme | 0,00 | 0,996 (0,970-1,023) | | 0,8 | 0,996 (0,965-1,029) | 0,822 | |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | Homme | 0,62 | 0,997 (0,977-1,018) | 0,373 | 1,3 | 0,991 (0,974-1,009) | 0,336 | 0,398 |
| | Femme | 0,00 | 0,991 (0,967-1,017) | | 0,6 | 0,992 (0,973-1,013) | 0,460 | |
| Construction | Homme | 14,14 | 0,969 (0,948-0,991) | 0,331 | 6,2 | 0,987 (0,972-1,002) | 0,080 | 0,344 |
| | Femme | 1,53 | 0,979 (0,957-1,002) | | 2,1 | 0,979 (0,954-1,004) | 0,093 | |

| Secteur d'activité | Sexe | Variables dichotomisées ^a | | | Tendance linéaire ^a | | | |
|--|-------|--------------------------------------|---|---------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------|---------------------|
| | | Seuil ^b | IRR _{HR} , élevée vs. faible (IC95%) | p-int. ^c | DS | IRR _{HR} , tendance (IC95%) | p-tend | p-int. ^c |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | Homme | 11,41 | 1,011 (0,989-1,033) | 0,312 | 5,6 | 1,009 (0,993-1,025) | 0,267 | 0,168 |
| | Femme | 12,04 | 0,999 (0,976-1,023) | | 6,1 | 0,993 (0,975-1,011) | 0,436 | |
| Transports et entreposage | Homme | 4,73 | 0,990 (0,969-1,011) | 0,391 | 4,7 | 0,989 (0,973-1,006) | 0,206 | 0,308 |
| | Femme | 2,52 | 0,993 (0,971-1,015) | | 2,5 | 0,999 (0,979-1,019) | 0,905 | |
| Hébergement et restauration | Homme | 2,37 | 0,989 (0,967-1,012) | 0,236 | 2,9 | 0,984 (0,963-1,005) | 0,135 | 0,303 |
| | Femme | 3,47 | 1,006 (0,983-1,029) | | 3,6 | 0,996 (0,973-1,019) | 0,705 | |
| Edition, audiovisuel et diffusion | Homme | 0,15 | 0,997 (0,974-1,020) | 0,348 | 0,8 | 1,003 (0,978-1,029) | 0,810 | 0,104 |
| | Femme | 0,04 | 0,987 (0,962-1,013) | | 0,7 | 0,973 (0,949-0,999) | 0,039 | |
| Télécommunications | Homme | 0,00 | 0,996 (0,972-1,021) | 0,291 | 0,8 | 1,035 (1,010-1,060) | 0,005 | 0,264 |
| | Femme | 0,00 | 1,011 (0,984-1,040) | | 0,6 | 1,017 (0,989-1,046) | 0,226 | |
| Activités informatiques et services d'information | Homme | 0,19 | 1,003 (0,980-1,027) | 0,399 | 1,3 | 1,003 (0,976-1,031) | 0,828 | 0,356 |
| | Femme | 0,00 | 1,003 (0,976-1,031) | | 0,7 | 0,994 (0,972-1,018) | 0,631 | |
| Activités financières et d'assurance | Homme | 1,11 | 0,996 (0,974-1,019) | 0,294 | 1,6 | 1,001 (0,980-1,023) | 0,899 | 0,294 |
| | Femme | 1,65 | 1,010 (0,985-1,034) | | 2,1 | 1,014 (0,990-1,039) | 0,245 | |
| Activités immobilières | Homme | 0,45 | 1,005 (0,982-1,030) | 0,149 | 1,1 | 1,004 (0,979-1,030) | 0,743 | 0,377 |
| | Femme | 0,55 | 0,981 (0,956-1,006) | | 0,9 | 0,999 (0,980-1,018) | 0,899 | |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | Homme | 1,48 | 1,010 (0,986-1,035) | 0,396 | 2,0 | 1,016 (0,995-1,038) | 0,131 | 0,330 |
| | Femme | 1,67 | 1,008 (0,983-1,034) | | 1,6 | 1,007 (0,989-1,026) | 0,436 | |
| Recherche-développement scientifique | Homme | 0,00 | 1,003 (0,979-1,028) | 0,264 | 1,6 | 1,001 (0,968-1,036) | 0,944 | 0,287 |
| | Femme | 0,00 | 0,986 (0,959-1,014) | | 1,2 | 0,983 (0,954-1,013) | 0,251 | |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | Homme | 0,39 | 1,010 (0,988-1,033) | 0,366 | 0,7 | 1,006 (0,986-1,027) | 0,545 | 0,396 |
| | Femme | 0,48 | 1,017 (0,994-1,041) | | 1,0 | 1,008 (0,984-1,033) | 0,499 | |
| Activités de services administratifs et de soutien | Homme | 4,49 | 0,990 (0,967-1,013) | 0,399 | 2,4 | 0,993 (0,977-1,010) | 0,410 | 0,385 |
| | Femme | 3,12 | 0,990 (0,965-1,016) | | 2,6 | 0,990 (0,969-1,010) | 0,314 | |
| Administration publique | Homme | 6,03 | 0,981 (0,959-1,003) | 0,352 | 6,1 | 0,991 (0,969-1,012) | 0,392 | 0,349 |
| | Femme | 8,37 | 0,972 (0,950-0,996) | | 4,4 | 0,983 (0,966-1,001) | 0,068 | |
| Enseignement | Homme | 3,35 | 0,994 (0,971-1,017) | 0,361 | 2,8 | 0,994 (0,977-1,010) | 0,451 | 0,374 |
| | Femme | 9,83 | 1,001 (0,978-1,024) | | 4,1 | 0,989 (0,973-1,006) | 0,199 | |
| Activités pour la santé humaine | Homme | 1,75 | 0,967 (0,944-0,990) | 0,339 | 2,7 | 0,983 (0,964-1,002) | 0,087 | 0,177 |
| | Femme | 5,16 | 0,957 (0,934-0,981) | | 7,0 | 0,966 (0,948-0,984) | <0,001 | |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | Homme | 1,57 | 1,023 (1,002-1,044) | 0,399 | 3,1 | 1,002 (0,982-1,022) | 0,865 | 0,157 |
| | Femme | 14,02 | 1,023 (0,997-1,049) | | 7,8 | 1,022 (1,001-1,043) | 0,039 | |
| Arts, spectacles et activités récréatives | Homme | 0,89 | 1,006 (0,984-1,028) | 0,257 | 1,4 | 1,001 (0,981-1,022) | 0,892 | 0,114 |
| | Femme | 0,91 | 0,991 (0,968-1,014) | | 1,4 | 0,978 (0,957-0,999) | 0,038 | |
| Autres activités de services | Homme | 1,14 | 0,997 (0,975-1,020) | 0,398 | 1,2 | 1,009 (0,991-1,027) | 0,334 | 0,387 |
| | Femme | 3,34 | 0,998 (0,976-1,021) | | 2,1 | 1,006 (0,987-1,025) | 0,561 | |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | Homme | 0,00 | 0,996 (0,973-1,019) | 0,351 | 0,3 | 0,989 (0,970-1,008) | 0,246 | 0,352 |
| | Femme | 2,05 | 1,004 (0,980-1,029) | | 2,2 | 0,996 (0,976-1,016) | 0,678 | |

| Secteur d'activité | Sexe | Variables dichotomisées ^a | | | Tendance linéaire ^a | | | |
|-------------------------------|-------|--------------------------------------|---|---------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|---------------------------------|
| | | Seuil ^b | IRR _{HR, élevée vs. faible} (IC95%) | <i>p</i> - int. ^c | DS | IRR _{HR, tendance} (IC95%) | <i>p</i> - tend | <i>p</i> - int. ^c |
| Activités extra-territoriales | Homme | 0,00 | 1,031 (1,000-1,064) | 0,217 | 0,1 | 1,015 (0,986-1,046) | 0,316 | 0,283 |
| | Femme | 0,00 | 1,004 (0,980-1,029) | | | 0,1 | 1,000 (0,982-1,019) | |

IRR : Ratio de taux d'incidence ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; DS : Déviation standard.

^a Régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux basée sur les coefficients de régression de l'analyse conventionnelle au premier niveau et sur les connaissances *a priori* sur l'exposition par sexe des salariés aux pesticides, métaux et solvants dans chaque secteur d'activité au second niveau.

^b Proportions cantonales de travailleurs utilisées pour la catégorisation en variables binaires. Le seuil est soit la médiane si le secteur d'activité est fréquent (médiane > 0%) soit 0,00 si le secteur d'activité est rare.

^c *p*-value pour l'interaction basé sur la différence entre l'effet chez les hommes et chez les femmes.

Annexe 9. Association entre l'incidence de la MP (France métropolitaine, 2010-2014) et la proportion cantonale de travailleurs dans 38 secteurs d'activité stratifiée suivant l'âge (<75 ans vs. ≥75 ans)

| Secteur d'activité | Age | Variables dichotomisées ^a | | DS | Tendance linéaire ^a | | |
|--|-----|---|---------------------|------|---------------------------------------|--------|---------------------|
| | | IRR _{HR} , élevée vs. faible (IC95%) | p-int. ^b | | IRR _{HR} , tendance (IC 95%) | p-tend | p-int. ^b |
| Agriculture, sylviculture et pêche | <75 | 1,016 (0,984-1,049) | 0,129 | 10,2 | 1,023 (0,998-1,048) | 0,067 | 0,349 |
| | ≥75 | 1,052 (1,018-1,087) | | | 1,032 (1,008-1,057) | 0,009 | |
| Industries extractives | <75 | 0,990 (0,968-1,012) | 0,380 | 1,0 | 0,990 (0,960-1,021) | 0,504 | 0,371 |
| | ≥75 | 0,995 (0,972-1,018) | | | 0,981 (0,952-1,012) | 0,225 | |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | <75 | 0,995 (0,973-1,019) | 0,382 | 4,3 | 1,012 (0,991-1,033) | 0,273 | 0,311 |
| | ≥75 | 0,990 (0,967-1,014) | | | 1,001 (0,980-1,022) | 0,930 | |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | <75 | 1,007 (0,985-1,029) | 0,140 | 2,1 | 1,015 (0,990-1,040) | 0,255 | 0,227 |
| | ≥75 | 1,031 (1,008-1,055) | | | 1,035 (1,008-1,061) | 0,009 | |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | <75 | 1,000 (0,978-1,023) | 0,372 | 2,9 | 1,003 (0,979-1,028) | 0,806 | 0,221 |
| | ≥75 | 1,007 (0,983-1,031) | | | 1,022 (0,998-1,048) | 0,076 | |
| Cokéfaction et raffinage | <75 | 1,013 (0,985-1,043) | 0,399 | 0,3 | 1,000 (0,963-1,038) | 0,995 | 0,337 |
| | ≥75 | 1,012 (0,981-1,045) | | | 1,016 (0,977-1,057) | 0,426 | |
| Industrie chimique | <75 | 1,004 (0,981-1,027) | 0,288 | 2,2 | 1,002 (0,972-1,033) | 0,913 | 0,178 |
| | ≥75 | 1,017 (0,993-1,042) | | | 1,031 (0,998-1,064) | 0,062 | |
| Industrie pharmaceutique | <75 | 1,014 (0,988-1,041) | 0,296 | 1,4 | 1,004 (0,963-1,047) | 0,845 | 0,391 |
| | ≥75 | 0,999 (0,973-1,026) | | | 1,010 (0,968-1,054) | 0,643 | |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | <75 | 1,008 (0,985-1,032) | 0,374 | 3,5 | 1,015 (0,990-1,040) | 0,243 | 0,397 |
| | ≥75 | 1,002 (0,979-1,026) | | | 1,016 (0,991-1,042) | 0,210 | |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | <75 | 1,017 (0,993-1,042) | 0,387 | 4,4 | 1,017 (0,992-1,043) | 0,185 | 0,398 |
| | ≥75 | 1,022 (0,996-1,048) | | | 1,018 (0,992-1,045) | 0,171 | |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | <75 | 1,007 (0,981-1,034) | 0,397 | 1,5 | 0,988 (0,960-1,016) | 0,390 | 0,334 |
| | ≥75 | 1,009 (0,983-1,037) | | | 1,000 (0,971-1,030) | 0,996 | |
| Fabrication d'équipements électriques | <75 | 1,003 (0,978-1,029) | 0,229 | 1,7 | 1,021 (0,994-1,049) | 0,135 | 0,087 |
| | ≥75 | 0,984 (0,959-1,010) | | | 0,985 (0,957-1,014) | 0,322 | |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | <75 | 1,024 (1,001-1,048) | 0,089 | 2,0 | 1,017 (0,993-1,042) | 0,158 | 0,302 |
| | ≥75 | 0,994 (0,971-1,018) | | | 1,004 (0,979-1,029) | 0,751 | |
| Fabrication de matériels de transport | <75 | 0,999 (0,977-1,023) | 0,137 | 3,7 | 1,013 (0,979-1,048) | 0,458 | 0,083 |
| | ≥75 | 0,975 (0,952-0,999) | | | 0,969 (0,935-1,004) | 0,083 | |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | <75 | 0,993 (0,970-1,017) | 0,197 | 2,2 | 1,007 (0,983-1,032) | 0,546 | 0,375 |
| | ≥75 | 1,014 (0,989-1,038) | | | 1,014 (0,989-1,039) | 0,282 | |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | <75 | 0,976 (0,953-1,000) | 0,397 | 1,8 | 0,980 (0,944-1,017) | 0,290 | 0,356 |
| | ≥75 | 0,977 (0,953-1,002) | | | 0,993 (0,955-1,032) | 0,716 | |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | <75 | 1,000 (0,978-1,022) | 0,386 | 0,9 | 0,988 (0,968-1,008) | 0,242 | 0,393 |
| | ≥75 | 1,004 (0,981-1,027) | | | 0,985 (0,965-1,006) | 0,166 | |
| Construction | <75 | 0,976 (0,953-0,999) | 0,217 | 4,0 | 0,987 (0,971-1,005) | 0,149 | 0,398 |
| | ≥75 | 0,995 (0,971-1,019) | | | 0,987 (0,970-1,004) | 0,135 | |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | <75 | 0,996 (0,974-1,019) | 0,386 | 5,4 | 1,003 (0,986-1,020) | 0,728 | 0,390 |
| | ≥75 | 1,001 (0,977-1,025) | | | 1,000 (0,983-1,018) | 0,969 | |

| Secteur d'activité | Age | Variables dichotomisées ^a | | DS | Tendance linéaire ^a | | |
|---|-----|--|---------------------------------|-----|--|--------------------|---------------------------------|
| | | IRR _{HR} , élevée vs. faible (IC95%) | <i>p</i> - int. ^b | | IRR _{HR} , tendance (IC 95%) | <i>p</i> - tend | <i>p</i> - int. ^b |
| Transports et entreposage | <75 | 0,996 (0,974-1,018) | 0,200 | 3,5 | 0,996 (0,979-1,014) | 0,683 | 0,370 |
| | ≥75 | 0,977 (0,955-0,999) | | | 0,991 (0,973-1,010) | 0,354 | |
| Hébergement et restauration | <75 | 0,993 (0,971-1,016) | 0,274 | 3,0 | 0,981 (0,959-1,004) | 0,106 | 0,162 |
| | ≥75 | 1,007 (0,984-1,031) | | | 1,003 (0,980-1,027) | 0,776 | |
| Edition, audiovisuel et diffusion | <75 | 0,988 (0,965-1,012) | 0,289 | 0,7 | 0,988 (0,960-1,016) | 0,399 | 0,399 |
| | ≥75 | 1,002 (0,978-1,027) | | | 0,988 (0,960-1,017) | 0,416 | |
| Télécommunications | <75 | 0,993 (0,967-1,020) | 0,243 | 0,7 | 1,021 (0,992-1,051) | 0,156 | 0,349 |
| | ≥75 | 1,013 (0,986-1,041) | | | 1,033 (1,002-1,065) | 0,039 | |
| Activités informatiques et services d'information | <75 | 1,003 (0,978-1,029) | 0,369 | 1,0 | 1,005 (0,977-1,034) | 0,732 | 0,399 |
| | ≥75 | 1,010 (0,985-1,037) | | | 1,006 (0,976-1,036) | 0,715 | |
| Activités financières et d'assurance | <75 | 1,001 (0,977-1,026) | 0,398 | 1,7 | 1,008 (0,982-1,034) | 0,552 | 0,379 |
| | ≥75 | 1,000 (0,975-1,025) | | | 1,002 (0,976-1,028) | 0,895 | |
| Activités immobilières | <75 | 0,992 (0,967-1,018) | 0,376 | 0,9 | 0,999 (0,975-1,024) | 0,946 | 0,251 |
| | ≥75 | 0,998 (0,973-1,025) | | | 1,016 (0,992-1,041) | 0,200 | |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | <75 | 0,993 (0,969-1,019) | 0,238 | 1,7 | 1,007 (0,985-1,030) | 0,540 | 0,373 |
| | ≥75 | 1,012 (0,987-1,039) | | | 1,013 (0,990-1,036) | 0,265 | |
| Recherche-développement scientifique | <75 | 1,009 (0,984-1,035) | 0,136 | 1,4 | 0,985 (0,950-1,020) | 0,389 | 0,328 |
| | ≥75 | 0,982 (0,957-1,008) | | | 1,001 (0,964-1,039) | 0,967 | |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | <75 | 1,014 (0,991-1,038) | 0,397 | 0,7 | 1,013 (0,989-1,038) | 0,289 | 0,396 |
| | ≥75 | 1,016 (0,992-1,040) | | | 1,015 (0,991-1,040) | 0,221 | |
| Activités de services administratifs et de soutien | <75 | 1,007 (0,981-1,033) | 0,121 | 2,2 | 1,009 (0,990-1,028) | 0,357 | 0,025 |
| | ≥75 | 0,978 (0,953-1,004) | | | 0,977 (0,958-0,996) | 0,016 | |
| Administration publique | <75 | 0,979 (0,956-1,003) | 0,362 | 5,0 | 0,987 (0,966-1,008) | 0,230 | 0,340 |
| | ≥75 | 0,987 (0,963-1,012) | | | 0,978 (0,957-1,000) | 0,051 | |
| Enseignement | <75 | 1,020 (0,996-1,044) | 0,160 | 3,1 | 0,999 (0,983-1,016) | 0,946 | 0,052 |
| | ≥75 | 0,997 (0,973-1,021) | | | 0,975 (0,958-0,992) | 0,004 | |
| Activités pour la santé humaine | <75 | 0,983 (0,960-1,008) | 0,025 | 4,7 | 0,999 (0,981-1,017) | 0,891 | 0,008 |
| | ≥75 | 0,943 (0,919-0,967) | | | 0,962 (0,943-0,980) | <0,001 | |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | <75 | 0,999 (0,976-1,023) | 0,310 | 4,8 | 1,001 (0,982-1,021) | 0,898 | 0,135 |
| | ≥75 | 1,012 (0,988-1,036) | | | 1,022 (1,003-1,042) | 0,027 | |
| Arts, spectacles et activités récréatives | <75 | 0,971 (0,949-0,994) | 0,150 | 1,3 | 0,978 (0,957-1,001) | 0,056 | 0,116 |
| | ≥75 | 0,995 (0,971-1,019) | | | 1,004 (0,981-1,027) | 0,749 | |
| Autres activités de services | <75 | 0,995 (0,972-1,019) | 0,384 | 1,4 | 1,018 (0,998-1,038) | 0,080 | 0,380 |
| | ≥75 | 0,991 (0,967-1,015) | | | 1,013 (0,993-1,033) | 0,200 | |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | <75 | 1,014 (0,990-1,039) | 0,101 | 1,0 | 1,018 (1,000-1,038) | 0,056 | 0,018 |
| | ≥75 | 0,985 (0,961-1,010) | | | 0,985 (0,966-1,003) | 0,106 | |
| Activités extra-territoriales | <75 | 1,021 (0,992-1,051) | 0,384 | 0,1 | 1,020 (0,991-1,050) | 0,175 | 0,331 |
| | ≥75 | 1,015 (0,984-1,048) | | | 1,007 (0,975-1,039) | 0,679 | |

IRR : Ratio de taux d'incidence ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95% ; DS : Déviation standard.

^a Régression hiérarchique semi-Bayésienne à deux niveaux basée sur les coefficients de régression de l'analyse conventionnelle au premier niveau et sur les connaissances *a priori* sur l'exposition des salariés aux pesticides, métaux et solvants dans chaque secteur d'activité au second niveau.

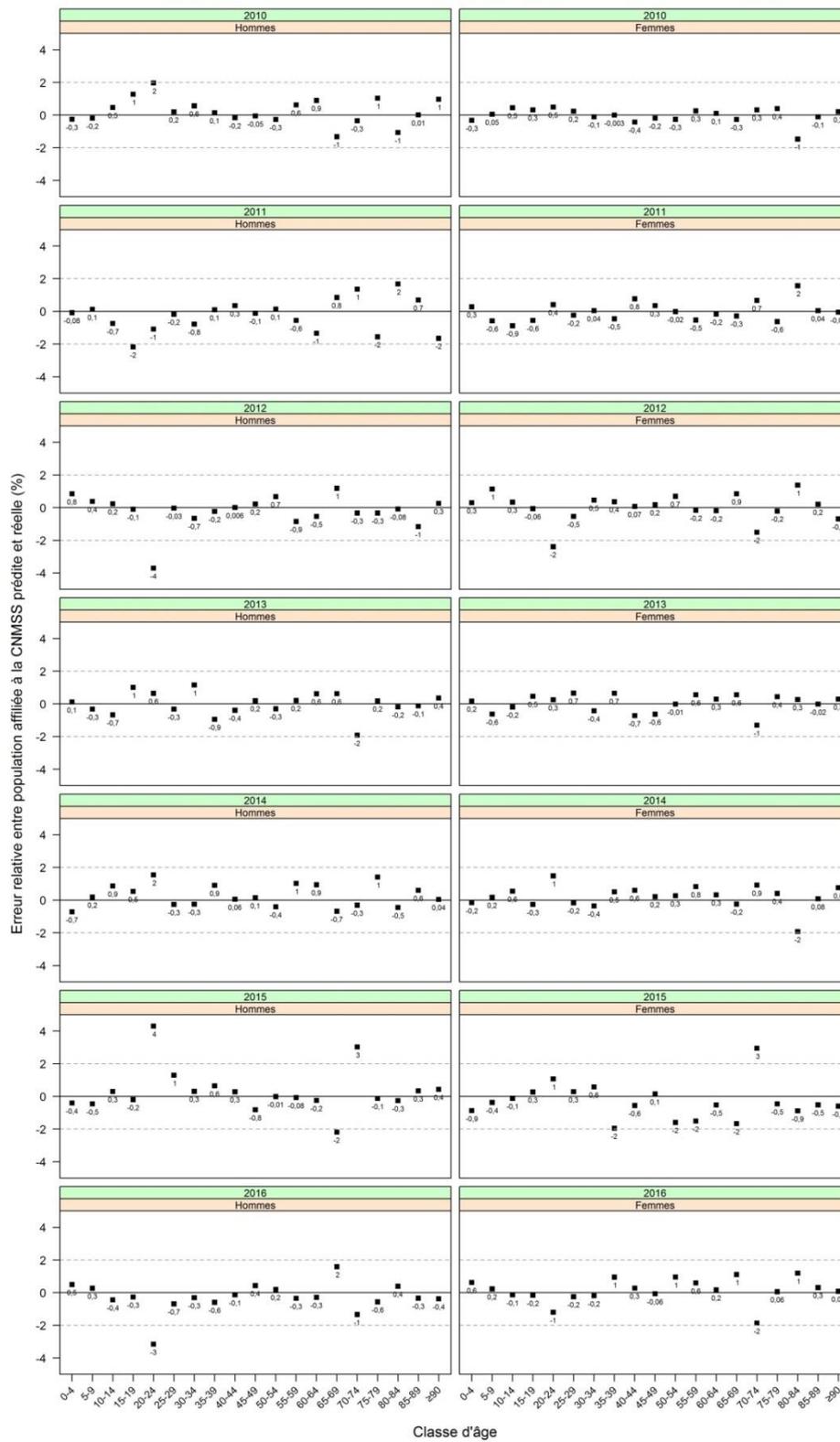
^b *p*-value pour l'interaction basé sur la différence entre l'effet chez les <75 ans et les ≥75 ans.

Annexe 10. Corrélation entre la proportion départementale de travailleurs par secteur d'activité entre 1982 et 2006 (France métropolitaine)

| Secteur d'activité^a | r_s^a |
|--|----------------------------------|
| Agriculture, sylviculture et pêche | 0,94 |
| Industries extractives | 0,49 |
| Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac | 0,81 |
| Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure | 0,90 |
| Travail du bois, industries du papier et imprimerie | 0,78 |
| Cokéfaction et raffinage | 0,61 |
| Industrie chimique | 0,80 |
| Industrie pharmaceutique | 0,78 |
| Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques | 0,81 |
| Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements | 0,83 |
| Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques | 0,79 |
| Fabrication d'équipements électriques | 0,80 |
| Fabrication de machines et équipements n.c.a. | 0,77 |
| Fabrication de matériels de transport | 0,83 |
| Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements | 0,71 |
| Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné | 0,79 |
| Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution | 0,29 |
| Construction | 0,72 |
| Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles | 0,66 |
| Transports et entreposage | 0,78 |
| Hébergement et restauration | 0,79 |
| Edition, audiovisuel et diffusion | 0,77 |
| Télécommunications | 0,74 |
| Activités informatiques et services d'information | 0,82 |
| Activités financières et d'assurance | 0,75 |
| Activités immobilières | 0,92 |
| Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques | 0,83 |
| Recherche-développement scientifique | 0,87 |
| Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques | 0,58 |
| Activités de services administratifs et de soutien | 0,66 |
| Administration publique | 0,80 |
| Enseignement | 0,75 |
| Activités pour la santé humaine | 0,65 |
| Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement | 0,41 |
| Arts, spectacles et activités récréatives | 0,79 |
| Autres activités de services | 0,60 |
| Activités des ménages en tant qu'employeurs ou producteurs de biens et services pour usage propre | 0,68 |
| Activités extra-territoriales | 0,63 |

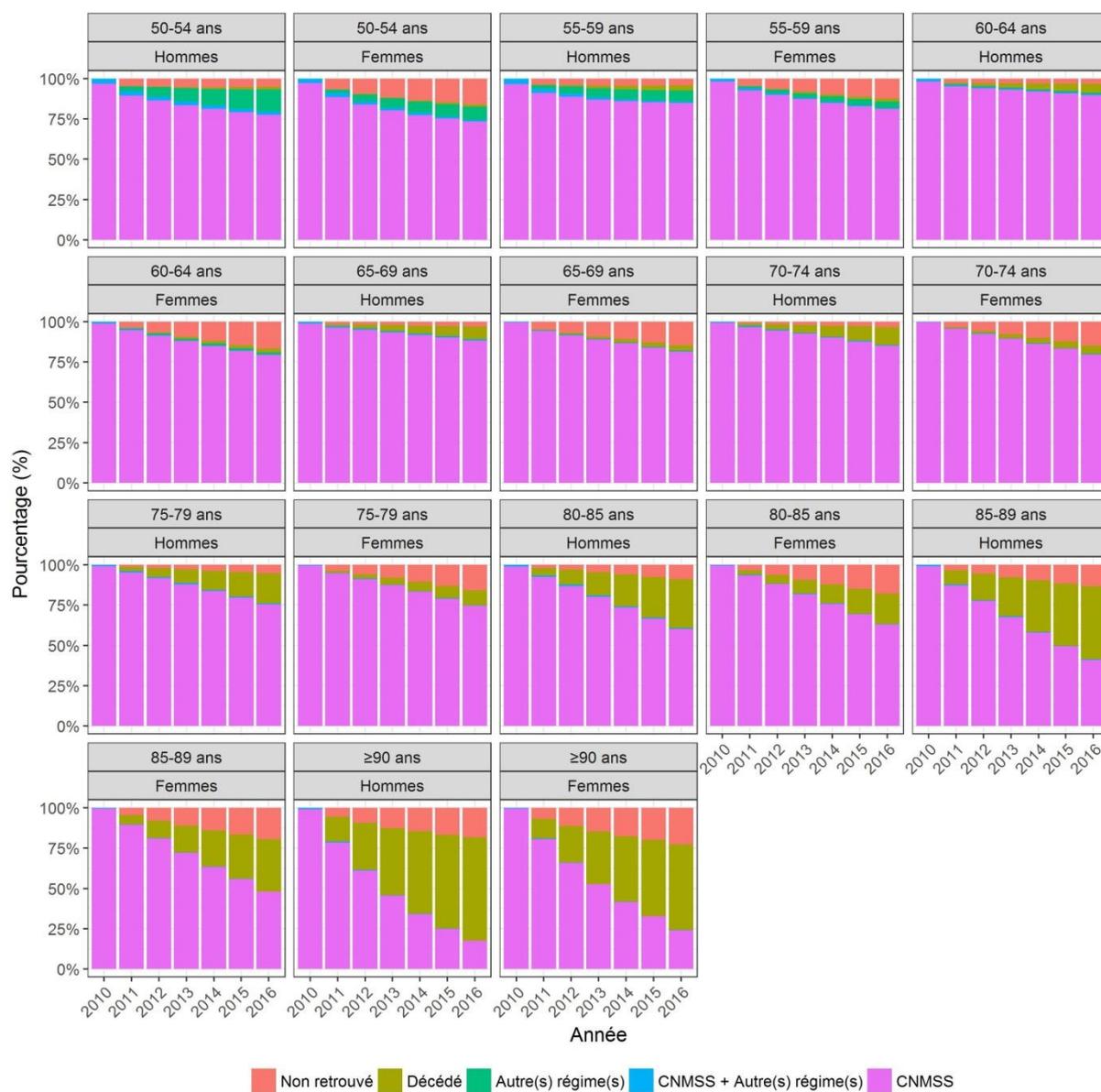
^a Coefficient de corrélation de Spearman entre la proportion départementale de travailleurs en 1982 et en 2006.

Annexe 11. Erreurs relatives entre la population totale affiliée à la CNMSS prédite entre 2010 et 2016 (d'après le modèle de projection pour l'année 2017) et observée, par année, âge et sexe



$$ER(\%) = \left(\frac{Population_{prédite} - Population_{observée}}{Population_{observée}} \right) \times 100$$

Annexe 12. Suivi sur la période 2010-2016 des personnes âgées de 50 ans et plus ayant eu un remboursement de prestation de soins par la CNMSS en 2010



Non retrouvé : Personnes avec aucun remboursement de soins l'année *n*.

Décédé : Personnes décédées.

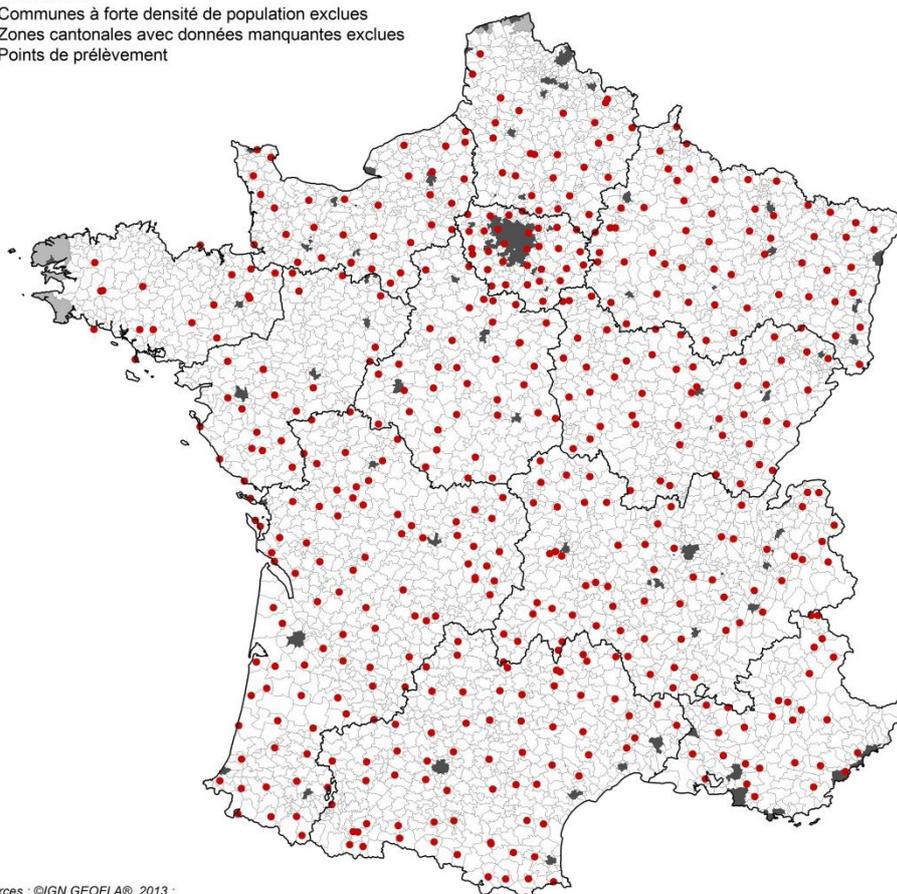
Autre(s) régime(s) : Personnes ayant eu des remboursements de soins par à un ou plusieurs autres régimes différent(s) de la CNMSS l'année *n*.

CNMSS + Autre(s) régime(s) : Personnes ayant eu à la fois des remboursements de soins par la CNMSS et par un ou plusieurs autres régimes l'année *n*.

CNMSS : Personnes ayant eu des remboursements de soins uniquement par la CNMSS l'année *n*.

Annexe 13. Représentation des zones cantonales incluses dans l'étude

- Zone d'étude
- Communes à forte densité de population exclues
- Zones cantonales avec données manquantes exclues
- Points de prélèvement



Sources : ©IGN GEOFLA®, 2013 ;
©MNHN
©Santé publique France, 2019

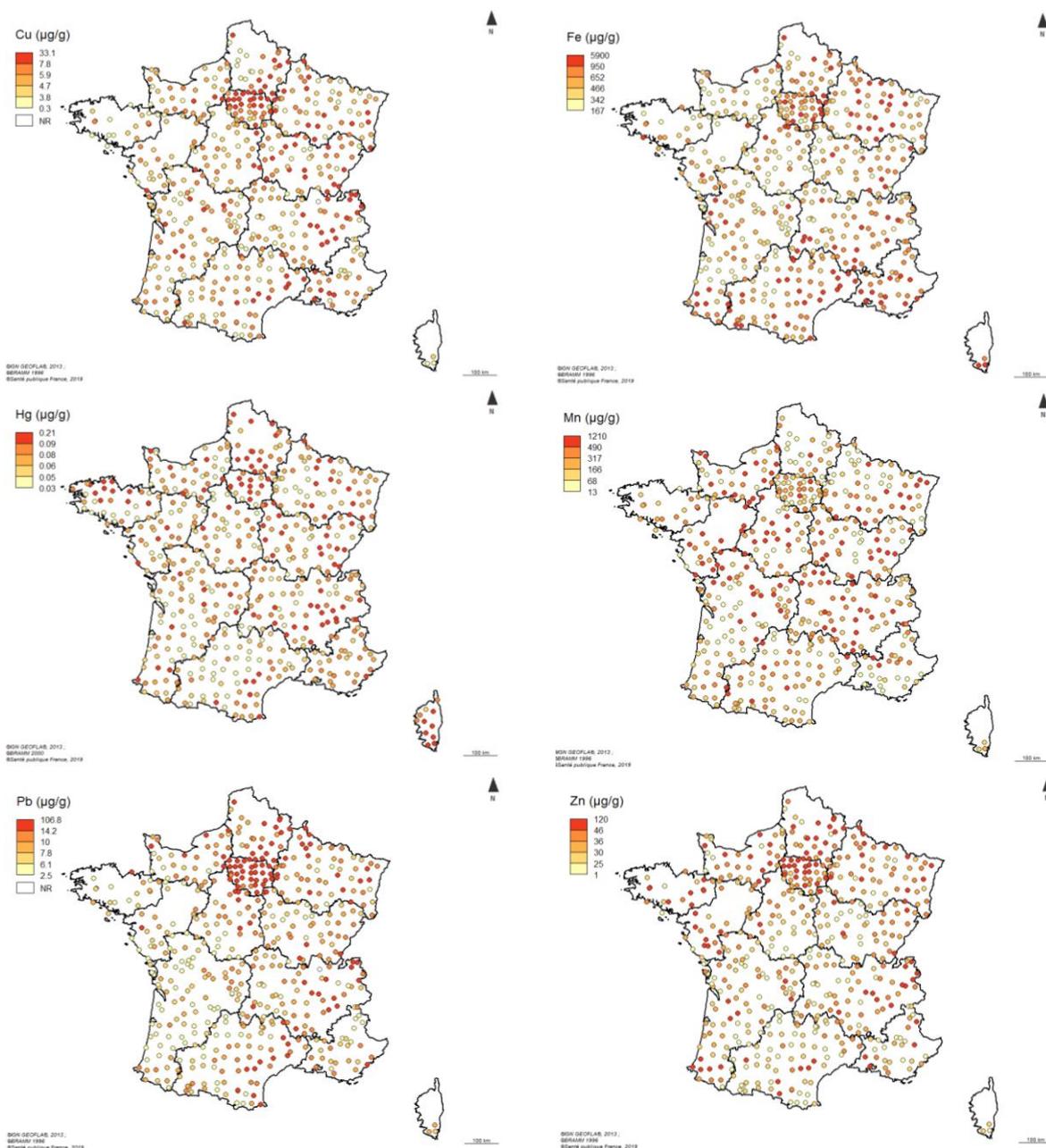
Points de prélèvement de la campagne 1996.

Annexe 14. Distribution des concentrations de métaux dans les mousses ($\mu\text{g/g}$) aux points de prélèvement

| Métal | Campagne BRAMM | N prélèvements | DS | Moyenne | Min | Percentiles | | | Max |
|-------|-------------------|-------------------|-------|---------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | | | | | | 25 ^{ème} | 50 ^{ème} | 75 ^{ème} | |
| Cu | 1996 | 510 | 3,0 | 6,0 | 0,3 | 4,0 | 5,3 | 7,2 | 33,1 |
| Fe | 1996 | 511 | 638 | 738 | 167 | 373 | 549 | 871 | 5900 |
| Hg | 2000 | 528 | 0,028 | 0,075 | 0,028 | 0,057 | 0,070 | 0,087 | 0,207 |
| Mn | 1996 | 511 | 245 | 293 | 13 | 87 | 233 | 439 | 1210 |
| Pb | 1996 | 510 | 9,7 | 11,4 | 2,5 | 6,4 | 8,8 | 12,9 | 106,8 |
| Zn | 1996 | 511 | 15,2 | 35,8 | 1 | 26 | 32 | 42 | 120 |

DS : Déviation standard.

Annexe 15. Valeurs de concentrations des ETM dans les mousses ($\mu\text{g/g}$) aux points de prélèvements des campagnes BRAMM 1996 (Cu, Fe, Mn, Pb, Zn) et 2000 (Hg)



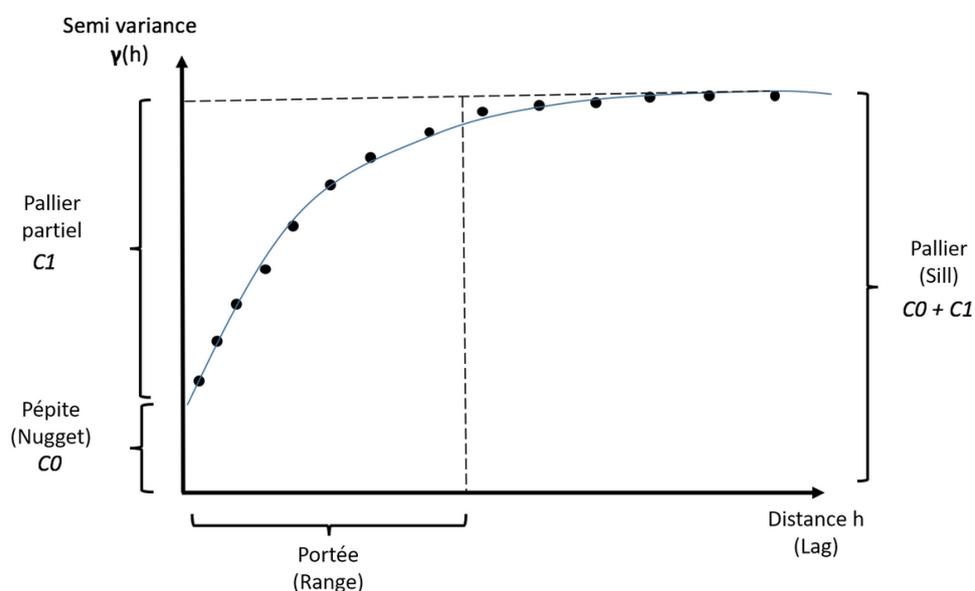
Bornes définies par rapport aux quintiles de la distribution.

Annexe 16. Paramètres des modèles exponentiels de *kriége* utilisées pour interpoler les valeurs des métaux

| Métal | Paramètres | Valeur |
|-------|-----------------|----------|
| Cu | Pépite | 3,95 |
| | Pallier partiel | 1,27 |
| | Portée (en km) | 84 |
| Fe | Pépite | 96100 |
| | Pallier partiel | 23500 |
| | Portée (en km) | 200 |
| Hg | Pépite | 0,000444 |
| | Pallier partiel | 0,000190 |
| | Portée (en km) | 60 |
| Mn | Pépite | 10 |
| | Pallier partiel | 13 |
| | Portée (en km) | 70 |
| Pb | Pépite | 106 |
| | Pallier partiel | 41 |
| | Portée (en km) | 113 |
| Zn | Pépite | 10460 |
| | Pallier partiel | 18383 |
| | Portée (en km) | 23 |

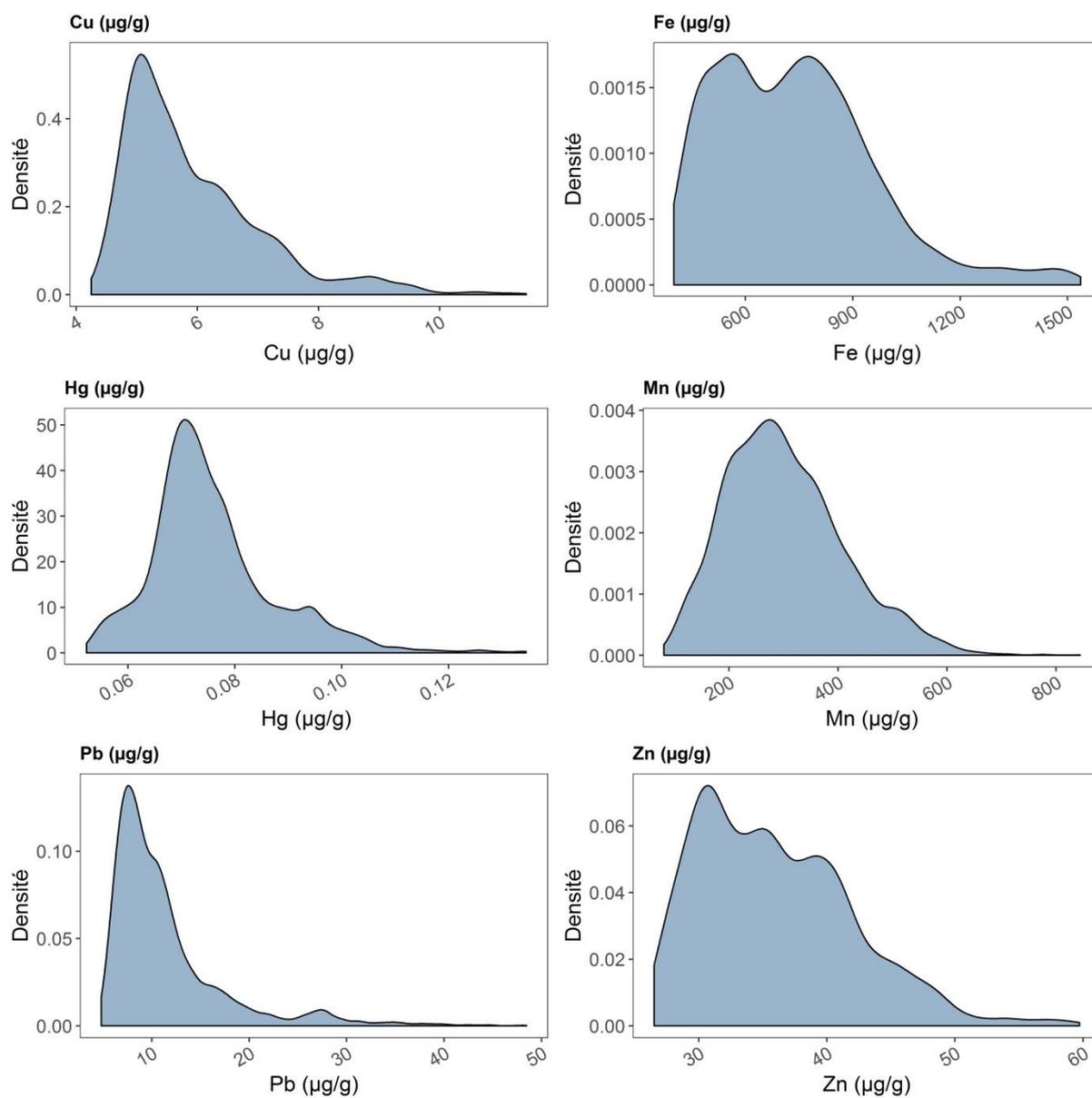
Interprétation des paramètres :

- La **pépite** correspond à la variabilité inter-site et traduit l'erreur de mesure.
- Le **pallier partiel** correspond à l'amplitude de variation de la variable d'intérêt. Plus le pallier partiel est important par rapport à la pépite, plus la structure spatiale de la variable est importante.
- Le **pallier** (pépite + pallier partiel) correspond au plateau où la semi-variance devient constante.
- La **portée** est la distance pour laquelle la semi-variance atteint le palier. Au-delà de la portée, les observations ne présentent plus de corrélation spatiale.

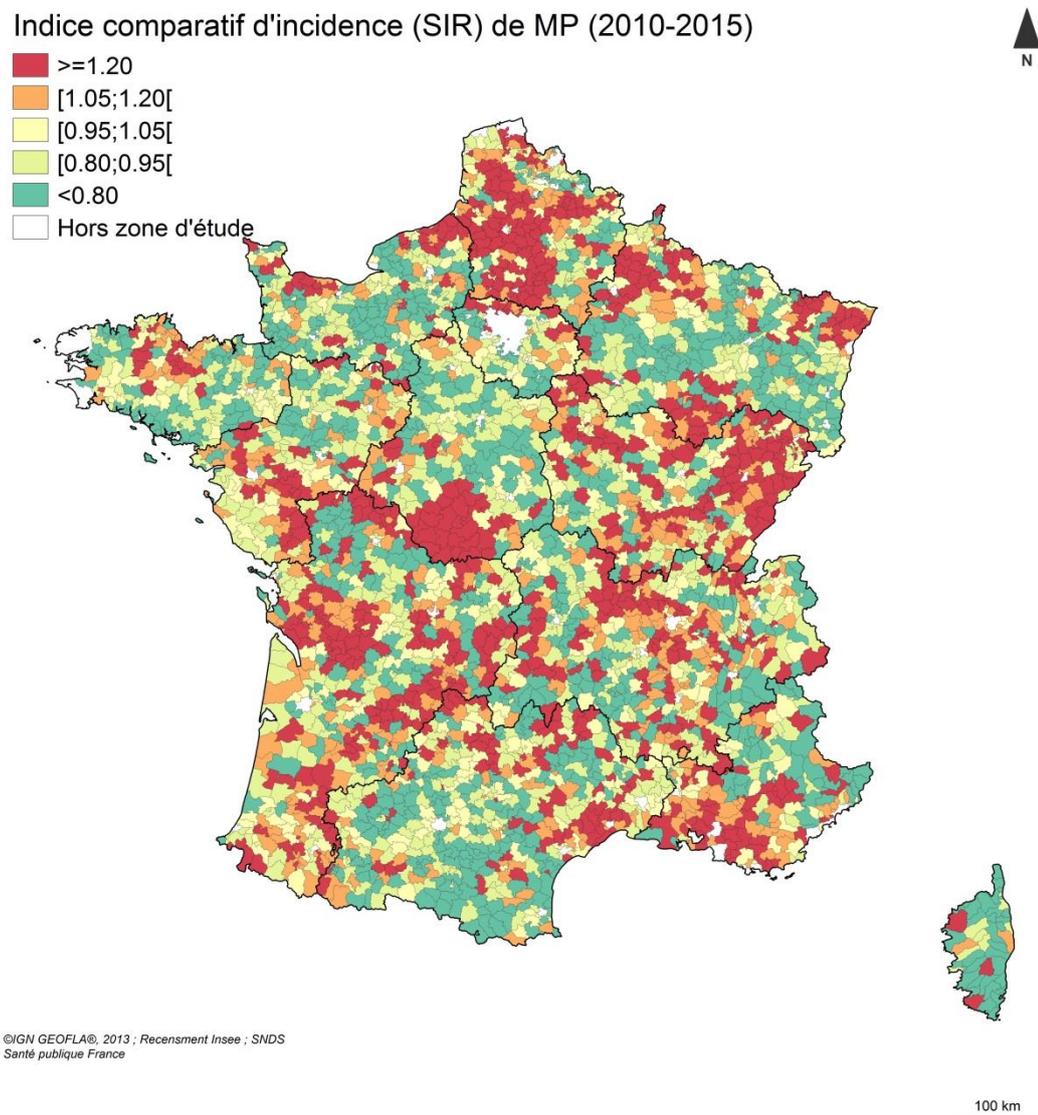


Source : <http://www.agrodata-consulting.com/blog/variogramme-viticulture-precision>

Annexe 17. Densités des concentrations de métaux dans les mousses ($\mu\text{g/g}$) dans les zones cantonales de l'étude ($n=3\ 344$)



Annexe 18. Indice comparatif d'incidence (SIR) de la maladie de Parkinson (2010-2015) dans les zones cantonales de l'étude



Annexe 19. Association entre les concentrations en métaux dans les mousses des zones cantonales et l'incidence de la MP (2010-2015)

| Exposition | Catégorie | Médiane (µg/g) ^a | N zones cantonales | N cas | Personnes -années | Modèle univarié ^b | | Modèle multivarié ^b | |
|----------------|-----------|-----------------------------|--------------------|--------|-------------------|------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | | | | | | IRR (IC 95%) | p-tendance | IRR (IC 95%) | p-tendance |
| Cuivre (Cu) | 1 | 4,8 | 669 | 16 817 | 42 449 401 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 5,2 | 669 | 17 891 | 48 067 644 | 0,99 (0,96-1,02) | | 1,00 (0,97-1,04) | |
| | 3 | 5,6 | 669 | 17 335 | 43 096 367 | 0,99 (0,96-1,03) | <0,001 | 1,02 (0,98-1,06) | <0,001 |
| | 4 | 6,3 | 669 | 17 936 | 46 901 820 | 1,00 (0,97-1,04) | | 1,04 (1,00-1,08) | |
| | 5 | 7,4 | 668 | 23 264 | 63 295 155 | 1,09 (1,05-1,12) | | 1,15 (1,10-1,20) | |
| Fer (Fe) | 1 | 474 | 669 | 16 226 | 42 135 246 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 587 | 669 | 20 014 | 50 364 828 | 1,05 (1,01-1,08) | | 1,05 (1,02-1,09) | |
| | 3 | 722 | 669 | 20 489 | 57 956 474 | 1,05 (1,01-1,08) | 0,148 | 1,04 (1,00-1,08) | 0,251 |
| | 4 | 837 | 669 | 15 835 | 43 346 526 | 1,04 (1,00-1,08) | | 1,03 (0,99-1,07) | |
| | 5 | 1016 | 668 | 20 679 | 50 007 313 | 1,04 (1,00-1,07) | | 1,02 (0,98-1,07) | |
| Mercure (Hg) | 1 | 0,064 | 669 | 17 297 | 41 883 815 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 0,070 | 669 | 17 984 | 46 227 080 | 0,98 (0,95-1,02) | | 1,00 (0,97-1,04) | |
| | 3 | 0,073 | 669 | 20 115 | 50 975 172 | 1,02 (0,98-1,05) | 0,023 | 1,04 (1,00-1,08) | 0,116 |
| | 4 | 0,079 | 669 | 16 859 | 45 640 948 | 0,97 (0,94-1,00) | | 0,99 (0,95-1,03) | |
| | 5 | 0,093 | 668 | 20 988 | 59 083 372 | 1,04 (1,00-1,07) | | 1,05 (1,00-1,10) | |
| Manganèse (Mn) | 1 | 176 | 668 | 20 886 | 52 354 220 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 239 | 669 | 18 429 | 46 779 314 | 0,98 (0,95-1,01) | | 0,99 (0,96-1,03) | |
| | 3 | 289 | 669 | 18 702 | 50 028 008 | 1,00 (0,96-1,03) | 0,637 | 1,01 (0,97-1,05) | 0,988 |
| | 4 | 350 | 669 | 18 776 | 51 494 180 | 0,99 (0,95-1,02) | | 1,01 (0,97-1,05) | |
| | 5 | 449 | 669 | 16 450 | 43 154 665 | 0,99 (0,96-1,02) | | 1,02 (0,98-1,06) | |
| Plomb (Pb) | 1 | 6,5 | 669 | 18 598 | 43 213 084 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 8,0 | 669 | 15 328 | 39 678 408 | 0,96 (0,93-0,99) | | 0,96 (0,93-0,99) | |
| | 3 | 9,7 | 669 | 18 897 | 46 218 982 | 0,97 (0,94-1,01) | 0,371 | 0,94 (0,91-0,98) | 0,012 |
| | 4 | 11,9 | 669 | 17 978 | 49 610 097 | 0,95 (0,92-0,99) | | 0,91 (0,87-0,95) | |
| | 5 | 18,7 | 668 | 22 442 | 65 089 816 | 1,00 (0,96-1,03) | | 0,91 (0,86-0,95) | |
| Zinc (Zn) | 1 | 29,0 | 669 | 15 800 | 34 440 251 | 1,00 (Ref.) | | 1,00 (Ref.) | |
| | 2 | 31,6 | 669 | 17 563 | 40 454 874 | 1,01 (0,97-1,04) | | 1,01 (0,97-1,04) | |
| | 3 | 35,2 | 669 | 18 690 | 49 572 866 | 0,96 (0,92-0,99) | 0,881 | 0,96 (0,92-0,99) | 0,757 |
| | 4 | 39,0 | 668 | 19 981 | 54 899 242 | 1,00 (0,97-1,04) | | 1,01 (0,97-1,05) | |
| | 5 | 44,4 | 669 | 21 209 | 64 443 154 | 1,00 (0,97-1,04) | | 0,98 (0,94-1,03) | |

^a Médiane de la valeur de concentration du métal dans les mousses obtenue au niveau des zones cantonales après krigeage et agrégation des données.

^b Modèle de Poisson ajusté sur le tabagisme, l'indice de défavorisation et la densité de neurologues.

Annexe 20. Associations stratifiées par sexe entre les concentrations en métaux dans les mousses des zones cantonales et l'incidence de la MP (2010-2015)

| Exposition | Catégorie | Modèle univarié ^a | | Modèle multivarié ^a | |
|-------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | IRR _{Hommes} (IC 95%) | IRR _{Femmes} (IC 95%) | IRR _{Hommes} (IC 95%) | IRR _{Femmes} (IC 95%) |
| Cuivre (Cu) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 1,00 (0,96-1,04) | 0,97 (0,93-1,01) | 1,00 (0,97-1,04) | 0,98 (0,94-1,02) |
| | 3 | 1,01 (0,97-1,05) | 0,99 (0,94-1,03) | 1,02 (0,97-1,06) | 1,01 (0,97-1,06) |
| | 4 | 1,01 (0,97-1,05) | 0,97 (0,93-1,02) | 1,01 (0,97-1,06) | 1,00 (0,95-1,05) |
| | 5 | 1,12 (1,07-1,16) | 1,04 (1,00-1,08) | 1,14 (1,08-1,19) | 1,10 (1,05-1,16) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | <0,001 | 0,011 | <0,001 | <0,001 |
| Fer (Fe) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 1,00 (0,97-1,04) | 1,05 (1,01-1,10) | 1,02 (0,98-1,06) | 1,06 (1,01-1,11) |
| | 3 | 1,04 (1,00-1,09) | 1,02 (0,98-1,07) | 1,05 (1,00-1,10) | 1,03 (0,98-1,09) |
| | 4 | 1,04 (1,00-1,08) | 1,00 (0,95-1,05) | 1,02 (0,98-1,07) | 1,01 (0,96-1,07) |
| | 5 | 1,05 (1,01-1,09) | 1,01 (0,96-1,06) | 1,02 (0,98-1,08) | 1,04 (0,98-1,11) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,004 | 0,538 | 0,717 | 0,211 |
| Mercure (Hg) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 0,99 (0,95-1,03) | 1,00 (0,96-1,04) | 1,00 (0,96-1,04) | 1,02 (0,97-1,07) |
| | 3 | 1,04 (1,00-1,07) | 1,03 (0,98-1,07) | 1,05 (1,00-1,09) | 1,06 (1,01-1,11) |
| | 4 | 1,00 (0,96-1,04) | 0,95 (0,91-0,99) | 1,00 (0,96-1,05) | 0,99 (0,94-1,04) |
| | 5 | 1,04 (1,00-1,09) | 1,03 (0,99-1,07) | 1,03 (0,98-1,09) | 1,06 (1,01-1,12) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,032 | 0,324 | 0,372 | 0,102 |
| Manganèse (Mn) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 0,97 (0,93-1,00) | 0,99 (0,95-1,04) | 0,98 (0,95-1,02) | 1,00 (0,96-1,05) |
| | 3 | 0,98 (0,94-1,01) | 1,01 (0,97-1,06) | 1,00 (0,96-1,04) | 1,03 (0,98-1,07) |
| | 4 | 0,98 (0,94-1,02) | 1,00 (0,96-1,04) | 1,00 (0,96-1,05) | 1,02 (0,98-1,07) |
| | 5 | 0,97 (0,93-1,01) | 1,02 (0,97-1,06) | 1,00 (0,96-1,04) | 1,05 (1,00-1,10) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,235 | 0,451 | 0,820 | 0,485 |
| Plomb (Pb) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 0,96 (0,93-1,00) | 0,97 (0,93-1,01) | 0,96 (0,92-1,00) | 0,96 (0,92-1,01) |
| | 3 | 1,02 (0,98-1,05) | 0,97 (0,93-1,01) | 0,98 (0,93-1,02) | 0,94 (0,90-0,99) |
| | 4 | 1,00 (0,96-1,04) | 0,93 (0,89-0,97) | 0,95 (0,91-1,00) | 0,90 (0,85-0,95) |
| | 5 | 1,03 (0,98-1,07) | 0,97 (0,93-1,01) | 0,94 (0,89-0,99) | 0,89 (0,83-0,95) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,034 | 0,333 | 0,138 | 0,012 |
| Zinc (Zn) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 1,02 (0,98-1,06) | 1,00 (0,96-1,05) | 1,01 (0,97-1,05) | 1,01 (0,96-1,05) |
| | 3 | 1,00 (0,96-1,04) | 0,91 (0,88-0,95) | 0,99 (0,95-1,03) | 0,92 (0,88-0,97) |
| | 4 | 1,02 (0,98-1,06) | 0,98 (0,94-1,02) | 1,01 (0,97-1,06) | 1,00 (0,95-1,05) |
| | 5 | 1,01 (0,97-1,05) | 0,99 (0,94-1,03) | 0,99 (0,94-1,03) | 0,99 (0,94-1,04) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,711 | 0,566 | 0,948 | 0,668 |

^a Modèle de Poisson multivarié ajusté sur le tabagisme (calculé séparément pour chaque sexe), l'indice de défavorisation et la densité de neurologues.

^b Interaction calculée par différence des estimations obtenues pour les tendances.

Annexe 21. Associations stratifiées par âge entre les concentrations en métaux dans les mousses des zones cantonales et l'incidence de la MP (2010-2015)

| Exposition | Catégorie | Modèle univarié ^a | | Modèle multivarié ^a | |
|-------------------|--|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| | | IRR _{<75 ans} (IC 95%) | IRR _{≥75 ans} (IC 95%) | IRR _{<75 ans} (IC 95%) | IRR _{≥75 ans} (IC 95%) |
| Cuivre (Cu) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 0,97 (0,93-1,01) | 1,00 (0,96-1,04) | 0,98 (0,94-1,02) | 1,01 (0,97-1,05) |
| | 3 | 1,02 (0,98-1,06) | 0,98 (0,93-1,02) | 1,04 (1,00-1,09) | 1,00 (0,96-1,05) |
| | 4 | 0,99 (0,95-1,03) | 1,01 (0,97-1,05) | 1,02 (0,98-1,07) | 1,04 (0,99-1,09) |
| | 5 | 1,05 (1,01-1,10) | 1,11 (1,06-1,15) | 1,10 (1,05-1,16) | 1,17 (1,11-1,24) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Fer (Fe) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 1,00 (0,96-1,04) | 1,07 (1,03-1,12) | 1,00 (0,96-1,05) | 1,08 (1,03-1,13) |
| | 3 | 1,00 (0,96-1,04) | 1,07 (1,03-1,12) | 0,97 (0,93-1,02) | 1,08 (1,03-1,14) |
| | 4 | 0,98 (0,94-1,02) | 1,08 (1,03-1,12) | 0,95 (0,90-1,00) | 1,07 (1,02-1,13) |
| | 5 | 0,95 (0,91-0,99) | 1,11 (1,06-1,16) | 0,93 (0,89-0,99) | 1,09 (1,03-1,15) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,006 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Mercure (Hg) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 1,03 (0,99-1,07) | 0,96 (0,92-1,00) | 1,01 (0,97-1,06) | 1,00 (0,96-1,05) |
| | 3 | 1,05 (1,01-1,10) | 1,00 (0,96-1,05) | 1,04 (1,00-1,09) | 1,05 (1,00-1,10) |
| | 4 | 1,02 (0,98-1,06) | 0,94 (0,90-0,98) | 1,02 (0,97-1,07) | 0,98 (0,93-1,03) |
| | 5 | 1,09 (1,05-1,14) | 1,01 (0,97-1,06) | 1,07 (1,01-1,12) | 1,05 (1,00-1,11) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | <0,001 | 0,434 | 0,023 | 0,263 |
| Manganèse (Mn) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 0,98 (0,94-1,01) | 0,98 (0,94-1,03) | 0,96 (0,93-1,00) | 1,01 (0,97-1,05) |
| | 3 | 1,03 (0,99-1,08) | 0,97 (0,93-1,01) | 1,02 (0,97-1,06) | 1,00 (0,96-1,05) |
| | 4 | 1,00 (0,96-1,04) | 0,98 (0,94-1,02) | 0,99 (0,95-1,03) | 1,02 (0,98-1,07) |
| | 5 | 1,04 (1,00-1,08) | 0,95 (0,91-0,99) | 1,03 (0,99-1,08) | 1,01 (0,96-1,06) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,036 | 0,028 | 0,209 | 0,395 |
| Plomb (Pb) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 0,96 (0,92-1,00) | 0,96 (0,92-1,00) | 0,95 (0,91-0,99) | 0,96 (0,92-1,00) |
| | 3 | 0,98 (0,94-1,02) | 0,98 (0,94-1,02) | 0,96 (0,92-1,01) | 0,94 (0,89-0,98) |
| | 4 | 1,00 (0,96-1,04) | 0,92 (0,88-0,96) | 0,95 (0,91-1,00) | 0,88 (0,83-0,93) |
| | 5 | 1,02 (0,98-1,06) | 0,98 (0,94-1,03) | 0,93 (0,87-0,98) | 0,89 (0,84-0,95) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | 0,021 | 0,803 | 0,056 | 0,019 |
| Zinc (Zn) | 1 | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) | 1,00 (Ref.) |
| | 2 | 1,02 (0,98-1,06) | 1,00 (0,96-1,04) | 1,03 (0,98-1,07) | 0,99 (0,95-1,04) |
| | 3 | 1,03 (0,98-1,07) | 0,92 (0,88-0,96) | 1,03 (0,98-1,08) | 0,92 (0,88-0,96) |
| | 4 | 1,08 (1,04-1,13) | 0,95 (0,91-0,99) | 1,08 (1,03-1,14) | 0,97 (0,92-1,02) |
| | 5 | 1,11 (1,06-1,16) | 0,93 (0,89-0,97) | 1,09 (1,03-1,15) | 0,91 (0,87-0,96) |
| | <i>p</i> -tendance <i>p</i> -interaction ^b | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

^a Modèle de Poisson multivarié ajusté sur le tabagisme, l'indice de défavorisation et la densité de neurologues.

^b Interaction calculée par différence des estimations obtenues pour les tendances.

Titre : Association des activités professionnelles et de l'exposition aux métaux avec deux maladies neurodégénératives à partir du Système National des Données de Santé

Mots clés : Epidémiologie, maladie de Parkinson, maladie du motoneurone, métaux, militaire, bases de données médico-administratives

Résumé : Peu d'études françaises ont abordé le rôle des expositions chimiques autres que les pesticides dans les maladies neurodégénératives. Des interrogations persistent notamment sur le rôle de l'exposition environnementale ou professionnelle aux métaux dans la maladie de Parkinson (MP) et sur l'existence d'un excès de maladies du motoneurone (MMN) parmi les militaires qui peuvent être exposés au plomb ou à d'autres produits. Nous avons abordé ces questions en France à travers des études nationales au sein du Système National des Données de Santé (SNDS). Nous avons observé une augmentation de l'incidence de la MP (2010-2014) dans les cantons caractérisés par des proportions élevées de travailleurs dans les secteurs de l'agriculture, la métallurgie et l'industrie textile ; l'exposition professionnelle aux pesticides, métaux et solvants respectivement pourraient contribuer à ces associations. Par ailleurs, nous avons constaté une incidence de la MMN (2010-2016) plus élevée de 16%

chez les hommes de 50 ans et plus affiliés à la Caisse nationale militaire de sécurité sociale par rapport aux hommes de la population générale. Le tabagisme et des facteurs professionnels pourraient expliquer cette association. Enfin, nous avons utilisé des données de biosurveillance à partir de mousses prélevées dans les zones rurales pour étudier le rôle des retombées atmosphériques en métaux (cuivre, fer, mercure, manganèse, plomb, zinc) dans la MP. Son incidence (2010-2015) était 4% plus élevée dans les zones où la concentration en métaux dans les mousses était la plus élevée. Une association positive et statistiquement significative est retrouvée pour le cuivre et le mercure. En utilisant différents indicateurs pour approcher l'exposition aux métaux, ce travail souligne la complexité d'étudier le rôle étiologique de nuisances dont les déterminants d'exposition sont à la fois environnementaux et professionnels.

Title : Association of occupational activities and exposure to metals with two neurodegenerative diseases using the *Système National des Données de Santé*

Keywords : Epidemiology, Parkinson's disease, motor neuron disease, metals, military, health insurance databases

Abstract : Few French studies have examined the role of chemical exposures other than pesticides in neurodegenerative diseases. There are still uncertainties regarding the role of environmental or occupational exposure to metals in Parkinson's disease (PD) and the excess risk of motor neuron disease (MND) among military personnel who can be exposed to lead and other products. We have examined these questions in France through nationwide incidence studies within national health insurance databases (*Système National des Données de Santé*, SNDS). We observed an increased PD incidence (2010-2014) in areas characterized by high proportions of workers in agriculture, metallurgy and textile sectors; occupational exposure to pesticides, metals, or solvents respectively may contribute to these associations. Furthermore, we observed a 16% increased incidence of MND (2010-2016) among men aged 50

years and older covered by the national military social security fund (*Caisse nationale militaire de sécurité sociale*) compared to men from the general population. This excess risk is possibly explained by smoking and occupational factors. Finally, we used biomonitoring data from mosses obtained in rural regions to investigate the role of atmospheric deposition of metals (copper, iron, mercury, manganese, lead, zinc) in PD. Its incidence (2010-2015) was 4% higher in areas where overall metal concentrations in mosses were the highest. There was a statistically significant positive association for copper and mercury. Using different indicators to assess exposure to metals, our work highlights the complexity of studies on the etiologic role of chemicals whose exposure determinants are both environmental and occupational.

