

par de fortes concentrations de monoxyde de carbone se sont trouvés associés avec la maladie de Parkinson apparue à un âge avancé. Il se peut que l'exposition à de fortes doses de substances chimiques neurotoxiques aille de pair avec un risque accru de dégénérescence du système nerveux à la vieillesse.

L'intoxication chronique

Dans nombre de pays où les risques liés aux substances chimiques neurotoxiques ont été reconnus, les autorités en sont venues à abaisser le niveau autorisé d'exposition; toutefois, en ce qui concerne la plupart des produits chimiques, le niveau d'exposition auquel aucun symptôme de nocivité ne peut se manifester durant une exposition prolongée n'est toujours pas connu. L'exposition répétée à des niveaux qui s'inscrivent dans une gamme allant de faible à modéré durant plusieurs mois, voire plusieurs années, risque d'altérer les fonctions du système nerveux de façon insidieuse et progressive. L'interférence persistante avec les processus moléculaires et cellulaires soumet les fonctions neurophysiologiques et psychologiques à des altérations lentes qui, durant leurs premières manifestations, peuvent passer inaperçues, car il existe dans les circuits du système nerveux des réserves considérables et les atteintes peuvent fort bien se trouver compensées au début par un nouvel apprentissage.

Ainsi donc, l'atteinte initiale du système nerveux ne s'accompagne pas nécessairement de troubles fonctionnels et peut se trouver réversible. Toutefois, à mesure que l'exposition se prolonge, des signes et des symptômes, souvent en eux-mêmes dépourvus de spécificité, font leur apparition, incitant le sujet à solliciter l'assistance d'un médecin. Enfin, l'atteinte peut s'aggraver à tel point qu'un syndrome clinique patent, en général irréversible, s'établit.

La figure 7.8 présente schématiquement le processus continu de détérioration de la santé qu'induit l'exposition aux neurotoxiques. La progression du dysfonctionnement neurotoxique dépend autant de la durée que de l'ordre de grandeur de l'exposition, c'est-à-dire de la dose absorbée, et peut subir l'influence d'autres facteurs relevant du lieu de travail, de l'état de santé et de la sensibilité de chacun, de même que du mode de vie, en particulier de la consommation d'alcool et de l'exposition aux substances neurotoxiques utilisées durant les loisirs, telles que les colles dont on se sert pour le montage de pièces de mobilier ou encore pour l'assemblage de maquettes en matière plastique, les peintures et leurs décapants.

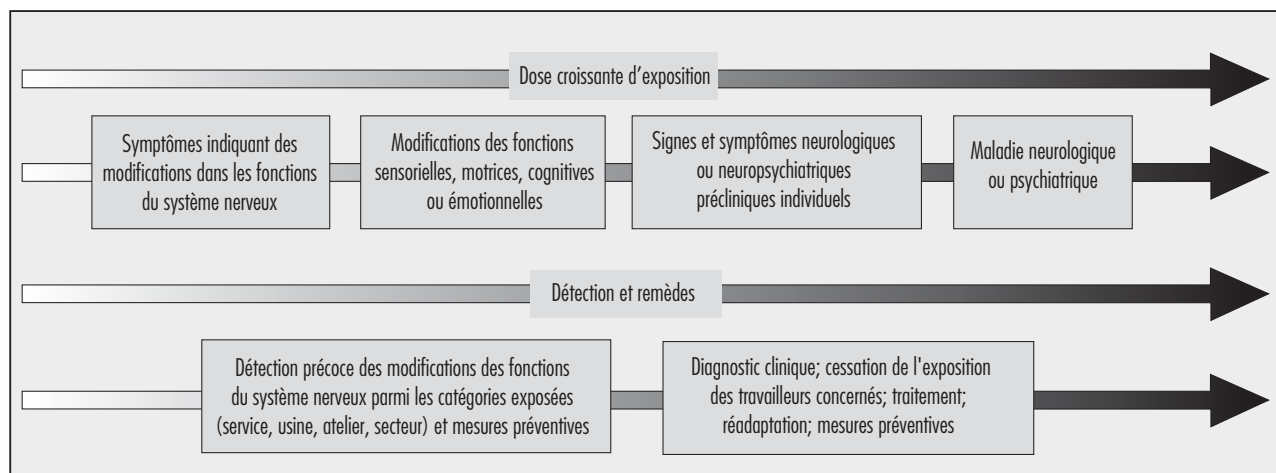
Pour déterminer les maladies causées par les neurotoxiques chez les travailleurs et pour surveiller l'atteinte précoce du sys-

tème nerveux chez les actifs, on use de stratégies différentes. Le diagnostic clinique s'appuie sur tout un ensemble de signes et de symptômes, et aussi sur l'anamnèse et sur les antécédents d'exposition de chaque individu; toute étiologie étrangère à l'exposition aux neurotoxines doit être systématiquement écartée. Pour suivre l'évolution des cas de dysfonctionnement précoce chez les travailleurs en activité, il importe de pouvoir se référer à un tableau de la situation dans un groupe donné. Le plus souvent, les observations recueillies sur la dysfonction dans le groupe s'apparenteront au tableau clinique établi pour la maladie. C'est un peu comme si, pour dresser le tableau de ce qui se passe dans le système nerveux, on rassemblerait d'abord les observations sur les altérations discrètes constatées précocement. Le profil de la réaction précoce observée sur une collectivité fournit une indication quant à la spécificité et au type d'action de la substance ou du mélange neurotoxique en cause. Sur les lieux de travail où l'on peut craindre une exposition à des substances neurotoxiques, la surveillance de la santé exercée parmi des groupes de travailleurs peut se révéler particulièrement utile aux fins de la prévention et des mesures à prendre sur les lieux de travail pour parer à la propagation d'une maladie grave (voir figure 7.9). Des observations faites sur les lieux de travail dans le monde entier ont permis de rassembler des informations précieuses sur les manifestations précoces de dysfonctionnement du système nerveux dans des collectivités de travailleurs exposés.

Les symptômes précoces de l'intoxication chronique

Le changement d'humeur est presque toujours le premier symptôme de l'altération initiale du fonctionnement du système nerveux. L'irritabilité, l'euphorie, les sautes d'humeur soudaines, un excès de fatigue, des sentiments d'hostilité, l'anxiété, la dépression et la tension sont quelques-uns des états psychiques le plus fréquemment liés à l'exposition aux substances neurotoxiques. On observe également des problèmes de mémoire, la difficulté de se concentrer, des céphalées, la vision brouillée, une sensation d'ébriété, des vertiges, de la lenteur, des fourmillements dans les mains et dans les pieds, la perte de la libido, etc. Bien qu'au début ces symptômes ne soient pas assez marqués pour interférer avec le travail, ils n'en traduisent pas moins un déficit de bien-être et entament la capacité de jouir pleinement des relations familiales et sociales. Souvent, en raison même de l'absence de spécificité de ces symptômes, les travailleurs, les employeurs et les professionnels de la santé au travail sont enclins à les ignorer et à rechercher d'autres causes que l'exposition sur le lieu de travail. De fait, ces

Figure 7.8 • Détérioration progressive de la santé en fonction de l'augmentation de la dose de neurotoxiques



symptômes peuvent fort bien aggraver une situation personnelle déjà difficile.

Sur les lieux de travail où sont utilisées des substances neurotoxiques, les travailleurs, les employeurs et les membres du personnel de la sécurité et de la santé au travail devraient se tenir particulièrement au courant de la symptomatologie de l'intoxication précoce, qui est un indice de la vulnérabilité du système nerveux à l'exposition. Des questionnaires sur les symptômes, dont le tableau 7.9 fournit un exemple, ont été mis au point pour servir à l'étude et à la surveillance des lieux de travail où sont utilisées des substances neurotoxiques.

Les perturbations motrices, sensorielles et cognitives précoces dans l'intoxication chronique

A mesure que l'exposition aux substances neurotoxiques se prolonge, on peut observer des changements dans les fonctions motri-

Tableau 7.9 • Liste de contrôle des symptômes chroniques

Symptômes présentés au cours du mois écoulé

1. Vous êtes-vous fatigué plus facilement que prévu pour le type de travail que vous effectuez?
2. Avez-vous eu une impression d'étourdissements ou de vertiges?
3. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer?
4. Avez-vous présenté une confusion ou une désorientation?
5. Avez-vous eu des problèmes de mémoire?
6. Les membres de votre famille ont-ils remarqué que vous aviez des problèmes de mémoire?
7. Avez-vous dû prendre des notes pour ne pas oublier les choses?
8. Avez-vous trouvé difficile de comprendre le sens des journaux?
9. Vous êtes-vous senti irritable?
10. Vous êtes-vous senti déprimé?
11. Avez-vous eu des palpitations cardiaques même sans faire d'efforts particuliers?
12. Avez-vous souffert d'une crise psychomotrice?
13. Avez-vous dormi plus souvent que vous n'en avez l'habitude?
14. Avez-vous eu des difficultés d'endormissement?
15. Avez-vous été gêné par une perte de coordination ou d'équilibre?
16. Avez-vous senti une diminution de la force musculaire dans les jambes ou les pieds?
17. Avez-vous senti une diminution de la force musculaire dans les bras ou les mains?
18. Avez-vous eu des difficultés pour bouger les doigts ou saisir des objets?
19. Avez-vous eu un engourdissement des mains et des fourmillements dans les doigts pendant plus d'une journée?
20. Avez-vous eu un engourdissement des mains et des fourmillements dans les orteils pendant plus d'une journée?
21. Avez-vous eu des maux de tête au moins une fois par semaine?
22. Avez-vous eu des difficultés pour rentrer chez vous en voiture après le travail pour cause de vertiges et de fatigue?
23. Vous êtes-vous senti en état d'euphorie causé par des produits chimiques utilisés sur le lieu de travail?
24. Avez-vous constaté une moins bonne tolérance à l'alcool?

Source: d'après Johnson, 1987.

Figure 7.9 • Prévention de la neurotoxicité au travail

Un travailleur non exposé à une substance neurotoxique ne présentera jamais de troubles de la santé d'origine neurotoxique causés par cette substance. Une exposition zéro équivaut à une protection totale contre les effets neurotoxiques. Il s'agit là du principe de base de la prévention primaire.



TESTS DE TOXICITÉ

Les nouvelles substances chimiques introduites dans le milieu de travail devraient toujours avoir été soumises au préalable à des tests de neurotoxicité. En l'absence de tels tests avant la mise sur le marché, les travailleurs peuvent en effet être exposés à des composés susceptibles d'avoir des effets sanitaires graves. L'utilisation professionnelle de la méthyl-*n*-butylcétone aux États-Unis est l'exemple classique des dangers possibles de l'utilisation, sur le lieu de travail, de substances neurotoxiques n'ayant pas été testées au préalable (Spencer et Schaumburg, 1980).



MOYENS DE PRÉVENTION TECHNIQUE

Les moyens de prévention technique (systèmes de ventilation, installations de production en circuit fermé) constituent le meilleur moyen de ne pas exposer les travailleurs à des concentrations dépassant les valeurs limites d'exposition admissibles. Le confinement des procédés chimiques, qui évite le dégagement de substances toxiques dans l'environnement du lieu de travail, est la solution idéale. Si un tel confinement s'avère impossible, les systèmes de ventilation par aspiration localisée (qui captent les polluants à la source et les empêchent de se disséminer dans l'air que respirent les travailleurs) sont utiles s'ils sont bien conçus et bien entretenus, et s'ils fonctionnent correctement.



ÉQUIPEMENT DE PROTECTION INDIVIDUELLE

S'il n'est pas possible de recourir à des moyens de prévention technique pour réduire l'exposition des travailleurs à des substances neurotoxiques, on devra mettre des équipements de protection individuelle à leur disposition. Comme les substances neurotoxiques à usage professionnel sont nombreuses et que les voies d'exposition diffèrent selon le lieu de travail et les conditions de travail, le type d'équipement de protection individuelle doit être choisi avec soin. Le plomb, par exemple, peut être toxique par voie inhalatoire (lorsque les travailleurs inhalent de la poussière qui en contient) ou par ingestion (lorsqu'ils l'absorbent avec des aliments ou de l'eau). C'est pourquoi l'équipement de protection individuelle doit prémunir contre ces deux types de risque. Il pourra s'agir dans un cas d'un dispositif de protection respiratoire, dans l'autre, du respect de mesures d'hygiène individuelle. L'absorption par la peau intacte est une autre voie importante d'exposition à de nombreuses substances neurotoxiques (comme les solvants industriels). Des gants imperméables, des blouses et tout équipement approprié doivent être mis à la disposition du personnel pour prévenir la pénétration par voie cutanée. Cette mesure devrait s'ajouter aux mesures de prévention technique ou aux dispositifs de protection respiratoire. Il importe de bien adapter, grâce à une planification adéquate, l'équipement de protection individuelle au type de travail exécuté.



MESURES ORGANISATIONNELLES DE PRÉVENTION

On entend par mesures organisationnelles de prévention l'ensemble des mesures prises par la direction d'une entreprise pour réduire les risques sur le lieu de travail grâce à la planification, à la formation et à la rotation du personnel, à des changements dans les procédés de production, ou remplacement des produits nocifs par d'autres qui le seraient moins (Urie, 1992) ainsi qu'à la stricte observation de la réglementation en vigueur.



DROIT DES TRAVAILLEURS À L'INFORMATION

L'employeur a l'obligation d'assurer aux travailleurs un lieu de travail ou une expérience professionnelle leur permettant de préserver leur santé; les travailleurs, pour leur part, doivent respecter les consignes sur leur lieu de travail. Ils doivent savoir quelles mesures prendre pour se protéger. Autrement dit, ils ont le droit d'être informés du pouvoir neurotoxique des substances qu'ils mettent en œuvre et des mesures de protection qu'ils peuvent prendre.



SURVEILLANCE DE LA SANTÉ DES TRAVAILLEURS

Les travailleurs devraient, si les conditions le permettent, être examinés régulièrement par des médecins du travail ou par d'autres médecins spécialistes. Lorsque les travailleurs sont appelés à utiliser des substances neurotoxiques ou travaillent à des postes où de telles substances sont présentes, les médecins devraient être informés des effets de ces produits. Par exemple, une exposition à de faibles concentrations de nombreux solvants organiques provoquera des symptômes de fatigue, des céphalées, des troubles du sommeil ou de la mémoire. En cas d'exposition à des doses élevées de plomb, les signes de saturnisme sont la main tombante et la détérioration des nerfs périphériques. En cas de signes et symptômes d'intoxication par une substance neurotoxique, le travailleur devrait être soustrait à l'exposition à cette substance et des efforts devraient être faits pour en réduire les concentrations sur le lieu de travail.

Barry L. Johnson

ces, sensorielles et cognitives des travailleurs exposés, qui ne présentent par ailleurs aucune manifestation clinique d'anomalie. Le système nerveux étant un mécanisme complexe — dont plusieurs zones sont vulnérables à certaines substances chimiques particulières, cependant que d'autres sont sensibles à l'action d'un grand nombre d'agents toxiques —, maintes fonctions du système nerveux peuvent être affectées par un même agent toxique ou par un mélange de neurotoxines. Le temps de réaction, la coordination entre la vue et l'ouïe, la mémoire immédiate, la mémoire visuelle et la mémoire auditive, l'attention et la vigilance, la dextérité manuelle, le vocabulaire, la réorientation de l'attention, la force de préhension, la vitesse motrice, la fermeté des mains, l'humeur, la perception visuelle des couleurs, la perception vibrotactile, l'ouïe et l'odorat sont quelques-unes des nombreuses fonctions

dont on a vu qu'elles peuvent être altérées par diverses substances neurotoxiques.

De la comparaison entre la performance de travailleurs exposés et celle de travailleurs non exposés, compte tenu du degré d'exposition, il a été possible de tirer des informations précieuses sur le type de déficit précoce que cette exposition peut provoquer. Anger (1990) propose un excellent condensé des résultats auxquels ont abouti les recherches conduites jusqu'en 1989 aux postes de travail mêmes sur le comportement du système nerveux. Le tableau 7.10, établi sur la base de cet article, cite des exemples des déficits neurofonctionnels régulièrement constatés sur des groupes de travailleurs actifs exposés à quelques-unes des substances neurotoxiques les plus courantes.

Bien qu'à ce stade de la transition entre bonne santé et maladie, le déficit observé ne se situe pas dans la fourchette de l'anomalie clinique, des atteintes à la santé peuvent néanmoins résulter de ces changements. Par exemple, s'ils sont devenus moins vigilants et s'ils ont perdu une partie de leurs réflexes, les travailleurs courent un plus grand risque d'accident. L'odorat est mis à contribution pour détecter les fuites et la saturation d'un masque (rupture de la cartouche), de même que la perte d'odorat, aiguë ou chronique, rend le travailleur moins apte à prendre conscience d'une situation potentiellement dangereuse. Les changements d'humeur interfèrent parfois avec les relations personnelles au travail, dans la vie sociale comme au foyer. Ces premières étapes de la détérioration du système nerveux — qu'il est possible d'observer sur des groupes de travailleurs exposés que l'on compare à d'autres non exposés, ou à partir du degré de l'exposition qu'ils subissent — reflètent un bien-être amoindri et annoncent peut-être le risque de voir se poser à l'avenir des problèmes neurologiques plus alarmants.

La santé mentale dans l'intoxication chronique

Ce n'est pas d'aujourd'hui que l'on impute des troubles neuropsychiatriques à l'exposition aux substances neurotoxiques. Les descriptions cliniques vont des troubles affectifs, notamment l'anxiété et la dépression, aux manifestations de comportement psychotique et aux hallucinations. L'exposition aiguë à de fortes doses de métaux lourds, de solvants organiques ou de pesticides peut provoquer le délire. La «démence manganique» a été observée sur des sujets exposés depuis longtemps au manganèse et le syndrome bien connu du «chapelier fou» est une intoxication par le mercure. L'encéphalopathie toxique de type 2a qui se caractérise par une altération persistante de la personnalité impliquant la fatigue, l'instabilité émotionnelle, ainsi que des changements dans la maîtrise des impulsions, l'humeur et la motivation en général a été associée à l'exposition aux solvants organiques. De plus en plus de bilans cliniques et d'études démographiques démontrent que, loin de s'atténuer avec le temps, les troubles de la personnalité perdurent bien après que l'exposition a cessé, alors que l'on observe une amélioration dans le cas d'autres formes d'atteinte.

Durant la transition entre bonne santé et maladie, les variations de l'humeur, l'irritabilité et l'excès de fatigue sont souvent les tout premiers indices d'une surexposition à des substances neurotoxiques. Bien que les études conduites sur les lieux de travail fassent régulièrement état de symptômes neuropsychiatriques, il est rare que l'on considère que ces symptômes posent un problème de santé mentale ayant des répercussions sur le bien-être psychique et social. Par exemple, l'altération de l'état de santé mentale retentit sur le comportement, rendant difficiles les relations personnelles et provoquant des conflits familiaux, ce qui peut aggraver l'état mental de l'individu. Sur les lieux de travail des entreprises qui ont mis sur pied des programmes destinés à aider leurs salariés aux prises avec des problèmes personnels, l'ignorance des effets possibles sur la santé mentale de l'exposition aux substances neurotoxiques peut conduire à des traitements qui agissent sur les

Tableau 7.10 • Effets neurofonctionnels observés régulièrement en cas d'exposition à certaines des principales substances neurotoxiques sur le lieu de travail

	Solvants organiques mixtes	Sulfure de carbone	Styrène	Organo-phosphorés	Plomb	Mercure
Acquisition	+				+	
Affectivité	+		+		+	
Catégorisation	+					
Codage	+	+			+	
Vision des couleurs	+		+			
Versatilité conceptuelle	+					
Tendance à la distraction					+	
Intelligence	+	+		+	+	+
Mémoire	+	+	+	+	+	+
Coordination motrice	+	+	+		+	+
Vitesse motrice	+	+	+		+	+
Sensibilité au contraste visuel proximal	+					
Seuil de perception des odeurs	+					
Identification des odeurs	+				+	
Personnalité	+	+				+
Relations spatiales	+	+			+	
Seuil vibrotactile	+			+		+
Vigilance	+	+			+	
Champ visuel					+	+
Vocabulaire					+	

Source: d'après Anger, 1990.

effets et non pas sur les causes. Il est intéressant de relever que parmi les nombreux cas rapportés d'«hystérie collective» ou de maladie psychogène, les industries où se sont déclarées des «hystéries collectives» ou des maladies psychogènes et les industries où le personnel est exposé à des substances neurotoxiques sont surreprésentées. Il est possible que ces substances, qui pour une large part n'ont pas été mesurées, aient contribué aux symptômes rapportés.

Les manifestations de l'exposition aux neurotoxiques sur la santé mentale peuvent s'apparenter à celles que provoquent les stressseurs psychosociaux liés à une mauvaise organisation du travail, de même que les réactions psychologiques aux accidents, les situations génératrices de stress aigu, les intoxications graves, que l'on appelle troubles du stress post-traumatique (dont il est question dans le chapitre n° 5 «La santé mentale») de la présente *Encyclopédie*. Il importe de bien connaître la relation entre les problèmes de santé mentale et les conditions de travail pour pouvoir mettre en œuvre les mesures de prévention et de traitement qui s'imposent.

Considérations générales sur l'évaluation du dysfonctionnement neurotoxique précoce

Il convient de tenir compte d'un certain nombre de facteurs lorsqu'on évalue le dysfonctionnement du système nerveux des travailleurs en activité. En premier lieu, plusieurs des fonctions neuropsychologiques et neurophysiologiques soumises à l'examen régressent avec l'âge, certaines subissant l'influence de la culture du sujet ou du niveau de l'éducation qu'il a reçue. Ce sont des facteurs dont il faut tenir compte lorsqu'on considère la relation entre l'exposition et les altérations subies par le système nerveux. Pour ce faire, on peut comparer des groupes de statut socio-démographique analogue ou recourir aux méthodes statistiques d'ajustement. Il importe cependant d'éviter certains écueils. Par exemple, l'ancienneté des travailleurs âgés peut être plus longue, et on a suggéré que certaines substances neurotoxiques ont la propriété d'accélérer le vieillissement. Sur les lieux de travail, la ségrégation peut confiner les travailleurs peu instruits, les femmes et les membres de minorités dans des postes très exposés. En second lieu, la consommation d'alcool, de tabac et de drogues, qui tous contiennent certaines substances neurotoxiques, peut aussi influencer sur les symptômes et sur le rendement. Il importe de bien connaître le milieu de travail pour identifier les différents facteurs qui contribuent au dysfonctionnement du système nerveux et mettre en œuvre des mesures de prévention.

● LES SYNDROMES CLINIQUES ASSOCIÉS À LA NEUROTOXICITÉ

Robert G. Feldman

Les syndromes neurotoxiques que l'on doit aux substances qui nuisent au tissu nerveux figurent parmi les dix premières affections professionnelles recensées aux États-Unis. Les effets neurotoxiques sont à la base des critères qui servent à fixer les limites d'exposition de 40% des agents déclarés dangereux par l'Institut national des États-Unis pour la sécurité et la santé au travail (United States National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)).

Un neurotoxique est une substance capable de perturber la fonction normale du tissu nerveux, en causant une détérioration cellulaire irréversible ou en provoquant la mort des cellules. Selon ses caractéristiques propres, un neurotoxique donné attaquera des sites particuliers ou des éléments cellulaires spécifiques du système nerveux. Ces composés, qui sont non polaires, ont une plus

grande liposolubilité et, partant, un plus large accès au tissu nerveux que les substances chimiques très polaires et moins liposolubles. Le type et la taille des cellules, ainsi que les divers systèmes neurotransmetteurs affectés dans différentes régions du cerveau, les mécanismes protecteurs détoxifiants innés, de même que l'intégrité des membranes cellulaires et des organites intracellulaires, ont tous une influence sur les réactions aux substances neurotoxiques.

Les neurones (le neurone est l'unité cellulaire fonctionnelle du système nerveux) se caractérisent par une vitesse de métabolisme élevée et sont le plus exposés aux atteintes neurotoxiques, avant les oligodendrocytes, les astrocytes, les microglies et les cellules de l'endothélium capillaire. Les altérations structurelles de la membrane cellulaire réduisent l'excitabilité et entravent la transmission des impulsions. L'action toxique modifie la forme des protéines, la teneur en fluides et la capacité d'échange ionique des membranes, ce qui provoque le gonflement des neurones et des astrocytes, ainsi qu'une détérioration des cellules délicates qui enveloppent les capillaires sanguins. L'interruption des mécanismes neurotransmetteurs bloque l'accès aux récepteurs postsynaptiques, produit de faux effets de neurotransmission et altère la synthèse, le stockage, la libération, la reprise ou l'inactivation enzymatique des neurotransmetteurs naturels. Les manifestations cliniques de la neurotoxicité sont, par conséquent, déterminées par plusieurs facteurs différents: les caractéristiques physiques du neurotoxique, la dose d'exposition à cet agent, la vulnérabilité des cellules cibles, l'aptitude de l'organisme à métaboliser et à excréter le toxique, ainsi que les moyens de récupération des structures et des mécanismes affectés. Le tableau 7.11 énumère plusieurs sources d'exposition à des substances chimiques et les syndromes de neurotoxicité qui s'y rattachent.

Pour établir le diagnostic d'un syndrome de neurotoxicité et pour le différencier des maladies nerveuses dont l'étiologie n'est pas neurotoxique, il importe de bien comprendre la pathogenèse des symptômes neurologiques ainsi que des autres signes et symptômes observés, d'être conscient du fait que certaines substances peuvent affecter le tissu nerveux, d'être documenté sur l'exposition, d'avoir la preuve de la présence d'une neurotoxine ou de ses métabolites dans les tissus d'une personne affectée et d'établir la relation temporelle précise entre l'exposition et l'apparition des symptômes, ainsi que de la régression de ceux-ci après que l'exposition a cessé.

Après l'apparition des symptômes, il est rare en général que l'on dispose de la preuve qu'une substance neurotoxique a atteint un niveau de dose intoxicante. A moins que le milieu fasse l'objet d'un contrôle régulier, il faut nécessairement rester très vigilant pour dépister les cas d'atteinte neurotoxicologique. L'identification des symptômes qu'il est possible de rapporter au système nerveux central ou au système nerveux périphérique, ou encore à l'un et à l'autre système, peut aider le clinicien à incriminer certaines substances qui ont une prédilection plus marquée pour une partie ou une autre du système nerveux. Les convulsions, la faiblesse, les tremblements ou tressaillements, l'anorexie (entraînant la perte de poids), les troubles de l'équilibre, la dépression du système nerveux central, la narcose (état de stupeur ou d'inconscience), les troubles de la vision, la perturbation du sommeil, l'ataxie (incapacité de coordonner les mouvements musculaires volontaires), la fatigue et les troubles tactiles sont autant de symptômes communément évoqués après une exposition à certaines substances chimiques. Innombrables sont les symptômes qui constituent les syndromes liés à l'exposition aux neurotoxiques.

Les syndromes comportementaux

Des troubles comportant des manifestations à prédominance comportementale, qui vont de la psychose aiguë à la dépression et à l'apathie chronique, ont été observés chez certains travailleurs.

Tableau 7.11 • Expositions chimiques et syndromes neurotoxiques associés

Neurotoxique	Sources d'exposition	Diagnostic clinique	Siège de la pathologie ¹
Métaux			
Arsenic	Pesticides; pigments; peinture antiparasite; galvanoplastie; fruits de mer; fonderies; semi-conducteurs	Aigu: encéphalopathie Chronique: neuropathie périphérique	Inconnu a) Axones c)
Plomb	Brasage; grenaille de plomb; whisky clandestin; insecticides; carrosserie automobile; fabrication d'accumulateurs; fonderies; fusion en métallurgie; peinture à base de plomb; tuyauteries en plomb	Aigu: encéphalopathie Chronique: encéphalopathie et neuropathie périphérique	Vaisseaux sanguins a) Axones c)
Manganèse	Industries du fer et de l'acier; opérations de soudage; opérations de finition des métaux; engrais; fabrication de pièces d'artifice et d'allumettes; fabrication de piles sèches	Aigu: encéphalopathie Chronique: maladie de Parkinson	Inconnu a) Neurones des noyaux striés c)
Mercur	Instruments scientifiques; matériel électrique; amalgames; galvanoplastie; photographie; fabrication de feutre	Aigu: céphalée; nausées; début de tremblements Chronique: ataxie; neuropathie périphérique; encéphalopathie	Inconnu a) Axone c) Inconnu c)
Etain	Fabrication de boîtes de conserve; brasage; composants électroniques; plastiques à base de polyvinyle; fongicides	Aigu: défaillances de la mémoire; crises psychomotrices; désorientation Chronique: encéphalo-myélopathie	Neurones du système limbique a) et c) Myéline c)
Solvants			
Sulfure de carbone	Fabrication de rayonne; conservateurs; textiles; colle pour caoutchouc; vernis; galvanoplastie	Aigu: encéphalopathie Chronique: neuropathie périphérique; maladie de Parkinson	Inconnu a) Axones c) Inconnu
n-Hexane; méthylbutylcétone	Peintures; laques; vernis; composés pour nettoyage des métaux; encres à séchage rapide; décapants pour peintures; colles; adhésifs	Aigu: narcose Chronique: neuropathie périphérique	Inconnu a) Axones c)
Perchloroéthylène	Décapants pour peintures; agents de dégraissage; agents d'extraction; nettoyage à sec; industrie textile	Aigu: narcose Chronique: neuropathie périphérique; encéphalopathie	Inconnu a) Axones c) Inconnu
Toluène	Solvants pour caoutchouc; agents de nettoyage; colles; fabrication de benzène; essence; carburéacteurs; peintures et diluants; laques	Aigu: narcose Chronique: ataxie, encéphalopathie	Inconnu a) Cervelet c) Inconnu
Trichloroéthylène	Agents de dégraissage; industrie de la peinture; vernis; détachants; procédé de décaféinisation, nettoyage à sec; solvants pour caoutchouc	Aigu: narcose Chronique: encéphalopathie; neuropathie crânienne	Inconnu a) Inconnu c) Axones c)
Insecticides			
Organophosphorés	Agriculture; fabrication et application	Aigu: intoxication cholinergique Chronique: ataxie; paralysie; neuropathie périphérique	Acétylcholinestérase a) Faisceaux longs de la moelle épinière c) Axones c)
Carbamates	Agriculture; fabrication et application; poudres antipuces	Aigu: intoxication cholinergique Chronique: tremblements; neuropathie périphérique	Acétylcholinestérase a) Système dopaminergique c)

¹ a): effets aigus; c): effets chroniques.

Source: d'après Feldman, 1990, avec autorisation de l'éditeur.

Il est impérieusement nécessaire de faire la différence entre la défaillance de mémoire associée à d'autres maladies neurologiques, par exemple la maladie d'Alzheimer, l'artériosclérose ou une tumeur du cerveau, et des déficits cognitifs liés à l'exposition toxique à des solvants organiques, à des métaux ou à des insecticides. Les troubles passagers de la conscience ou les crises d'épilepsie avec ou sans troubles moteurs associés doivent être identifiés par le diagnostic en tant que manifestations primaires distinctes des troubles similaires de la conscience liés à des effets neurotoxiques. Les syndromes subjectifs et comportementaux d'intoxication

tels que la céphalée, le vertige, la fatigue et l'altération de la personnalité revêtent la forme d'une encéphalopathie bénigne s'accompagnant d'une sensation de griserie et peuvent évoquer une exposition au monoxyde de carbone, au dioxyde de carbone, au plomb, au zinc, aux nitrates ou à des mélanges de solvants organiques. Il faut recourir à des tests neuropsychologiques normalisés afin de confirmer les constatations de déficit cognitif chez des sujets supposés atteints d'encéphalopathie toxique, qu'il importe de ne pas confondre avec les syndromes de démence associés à d'autres pathologies. Les tests spécifiques appliqués dans les

batteries diagnostiques de tests doivent comporter un grand nombre de tests des fonctions cognitives qui permettront de prédire le comportement et la vie quotidienne du sujet, et aussi des tests qui se sont préalablement révélés sensibles aux effets de neurotoxiques connus. Ces batteries normalisées devront comporter des tests qui auront été validés chez des sujets chez qui l'atteinte cérébrale présente des formes particulières et chez qui l'on a constaté des déficits structuraux, afin que l'on puisse distinguer clairement ces états pathologiques des effets neurotoxiques. En outre, les tests devront comporter des mesures de contrôle interne permettant de déceler l'influence de la motivation, de l'hypocondrie, de la dépression et des difficultés d'apprentissage; le langage dont on usera devra tenir compte du contexte culturel et du niveau d'instruction des sujets.

Chez les sujets exposés aux substances toxiques, on observe une progression entre les formes bénignes et les formes graves des atteintes du système nerveux central:

- *Le syndrome affectif organique (effet de type I)*, dans lequel les troubles bénins de l'humeur sont ceux dont le sujet se plaint de façon prédominante, avec des caractéristiques qui évoquent avant tout des troubles affectifs organiques de type dépressif. Ce syndrome est apparemment réversible après cessation de l'exposition à l'agent nocif.
- *L'encéphalopathie toxique chronique bénigne*, qui comporte, outre les troubles de l'humeur, une atteinte plus marquée du système nerveux central. Les sujets présentent des signes manifestes de perturbation de la mémoire et de la fonction psychomotrice, que des tests neuropsychologiques peuvent confirmer. Parfois, on observe également une déficience de l'orientation visuelle dans l'espace, ainsi que de l'élaboration de concepts abstraits. Les activités de la vie quotidienne et la performance au travail s'en trouvent perturbées.
- *L'altération persistante de la personnalité ou de l'humeur (effet de type II A) ou la dégradation de la fonction intellectuelle (type II)* sont observées dans certains cas. L'évolution de l'encéphalopathie toxique chronique bénigne est insidieuse. Ses symptômes peuvent persister après cessation de l'exposition, puis disparaître progressivement, tandis qu'un déficit fonctionnel durable peut être observé chez certains individus. Si l'exposition perdure, l'encéphalopathie peut progresser jusqu'à un stade plus sévère.
- *Dans le cas de l'encéphalopathie toxique chronique grave (effet de type III)*, on observe un état de démence qui s'accompagne d'une altération généralisée de la mémoire, ainsi que d'autres troubles cognitifs. Les effets cliniques ne peuvent pas en être attribués spécifiquement à un agent précis. L'encéphalopathie chronique imputable au toluène, au plomb ou à l'arsenic ne se distingue pas de celle qui relève d'autres étiologies d'intoxication. La présence d'autres éléments associés (troubles visuels causés par l'alcool méthylique) peut aider à différencier les syndromes en fonction d'étiologies chimiques particulières.

Les travailleurs longtemps exposés à des solvants peuvent présenter des troubles permanents de la fonction du système nerveux central. Du fait que l'on se trouve en présence d'une abondance de symptômes subjectifs — céphalée, fatigue, mémoire défaillante, anorexie, douleurs thoraciques diffuses —, il est souvent difficile de confirmer cet état individuellement. Une étude épidémiologique dans laquelle des peintres en bâtiment exposés aux solvants étaient comparés à des travailleurs non exposés de l'industrie a montré, par exemple, que les peintres soumis à des tests psychologiques d'évaluation de la capacité intellectuelle et de la coordination psychomotrice obtenaient des résultats moyens nettement inférieurs à ceux des témoins. De même, leurs performances lors des tests de mémoire et de temps de réaction étaient nettement inférieures aux prévisions. Des différences entre des travailleurs exposés aux carburateurs pendant plusieurs années

et des travailleurs non exposés étaient également perceptibles lors de tests exigeant une attention soutenue et une grande rapidité motrice sensorielle. Des dégradations de la performance psychologique et des altérations de la personnalité ont été signalées aussi chez des peintres en carrosserie automobile. Il s'agissait notamment de la mémoire visuelle et verbale, d'une moindre réactivité aux émotions et de résultats médiocres obtenus lors de tests d'intelligence verbale.

On a décrit récemment un syndrome neurotoxique controversé, *le syndrome d'intolérance aux produits chimiques*, observé sur des sujets présentant une gamme étendue de symptômes qui affectent des systèmes organiques multiples dès lors qu'ils sont exposés à divers produits chimiques présents sur leur lieu de travail ou dans l'environnement, même à faible dose. Les perturbations de l'humeur se caractérisent par la dépression, la sensation de fatigue, l'irritabilité et la difficulté de se concentrer. Les symptômes resurgissent dès que le sujet se retrouve exposé à des stimuli prévisibles, déclenchés par des agents chimiques appartenant à diverses classes structurales et toxicologiques et reçus à des doses très inférieures à celles qui provoquent des réactions indésirables parmi la population. Plusieurs des symptômes de ce syndrome se manifestent chez des individus qui ne sont affectés que d'une forme bénigne d'altération de l'humeur, de céphalées, de fatigue, d'irritabilité et de prédisposition à l'oubli lorsqu'ils se trouvent dans un bâtiment mal ventilé où se dégagent des substances volatiles provenant de matériaux de construction et de revêtements de sol synthétiques. Les symptômes disparaissent après que les travailleurs ont évacué les lieux.

Les perturbations de la conscience, les attaques et le coma

La conscience peut être perturbée lorsque le cerveau vient à manquer d'oxygène — par exemple, en présence de monoxyde de carbone, de dioxyde de carbone, de méthane ou d'agents qui bloquent la respiration tissulaire, comme l'acide cyanhydrique ou d'autres agents qui provoquent une imprégnation massive des nerfs, notamment certains solvants. La perte de conscience peut être précédée de convulsions chez les travailleurs exposés à des substances anticholinestésiques comme les insecticides organophosphorés. Des attaques peuvent aussi se produire chez des sujets atteints d'encéphalopathie causée par le plomb associée à un œdème cérébral. Les manifestations de toxicité aiguë qui suivent l'intoxication par les organophosphorés comportent des symptômes d'atteinte du système neurovégétatif qui précèdent l'apparition d'étourdissements, de céphalées, de vision trouble, de myosis, de douleurs thoraciques, d'accroissement des sécrétions bronchiques et d'attaques. Ces manifestations parasympathiques s'expliquent par l'action inhibitrice de ces substances toxiques sur l'activité de la cholinestérase.

La dyskinésie

Un ralentissement des mouvements, une hypertonie musculaire marquée et des anomalies posturales ont été observés chez des travailleurs exposés au manganèse, au sulfure de carbone et à l'action toxique d'un sous-produit de la mépéridine, la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Il arrive que les sujets atteints semblent avoir contracté la maladie de Parkinson. *Le parkinsonisme secondaire à l'exposition aux substances toxiques* a les caractéristiques d'autres troubles nerveux tels que la chorée et l'athétose. Le tremblement typique avec mouvement d'émiettement («pill-rolling» tremor) n'apparaît pas dans ces cas qui, généralement, réagissent mal au traitement par la lévodopa. La dyskinésie (dégradation de l'aptitude au mouvement volontaire) peut être un symptôme commun de l'intoxication par le bromométhane. On constate parfois des mouvements spasmodiques des doigts, de la face, des muscles péri-buccaux et du cou, ainsi que des spasmes des extrémités. Le tremblement est habituel après

l'intoxication par le mercure. Il est plus marqué et s'accompagne d'ataxie (incoordination de l'action musculaire) à la suite de l'inhalation de toluène.

L'opsoclonie est une agitation anormale des yeux dans tous les sens, souvent observée dans l'encéphalite du tronc cérébral, mais qui peut aussi apparaître après une exposition au chlordécone. L'anomalie consiste en accès irréguliers de mouvements brusques, involontaires et rapides des deux yeux simultanément, de manière coordonnée, qui peuvent être multidirectionnels chez les sujets gravement atteints.

Les céphalées

Les travailleurs se plaignent souvent de maux de tête à la suite d'une exposition à diverses vapeurs métalliques, vapeurs de zinc notamment et vapeurs de solvants, céphalées qui peuvent s'expliquer par la vasodilatation (élargissement des vaisseaux sanguins), et aussi par l'œdème du cerveau. La douleur apparaît souvent en pareil cas, de même que dans les intoxications par le monoxyde de carbone, dans l'hypoxie (par la raréfaction de l'oxygène) ou l'exposition au dioxyde de carbone. Si le syndrome des bâtiments malsains s'accompagne de maux de tête, on estime que la cause en est l'excès de dioxyde de carbone présent dans des locaux insuffisamment ventilés.

La neuropathie périphérique

Les fibres des nerfs périphériques qui exercent des fonctions motrices prennent naissance dans les neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière. Les axones moteurs s'étendent vers la périphérie jusqu'aux muscles qu'ils innervent. Le corps cellulaire d'une fibre de nerf sensitif se trouve dans le ganglion de la racine postérieure ou dans la substance grise postérieure de la moelle épinière. Après réception des informations en provenance de la périphérie, détectées par les récepteurs distaux, les impulsions nerveuses parviennent, par conduction centripète, aux corps des cellules nerveuses où se fait la connexion avec les voies de la moelle épinière qui transmettent les informations au tronc cérébral et aux hémisphères cérébraux. Certaines fibres sensitives sont reliées directement à des fibres motrices à l'intérieur de la moelle épinière, constituant ainsi la base de l'activité réflexe et des réponses motrices rapides aux sensations nocives. Ces interactions sensitivo-motrices existent dans toutes les parties du corps; les nerfs crâniens sont les équivalents des nerfs périphériques prenant naissance dans les neurones du tronc cérébral et non pas de la moelle épinière. Les fibres des nerfs sensitifs et des nerfs moteurs suivent des parcours communs en faisceaux et sont dénommés nerfs périphériques.

On distingue plusieurs modes d'action toxique visant les fibres des nerfs périphériques: certaines substances toxiques affectent sélectivement les axones (axonopathies), d'autres provoquent un déficit sensitivo-moteur distal, d'autres encore attaquent en priorité la gaine de myéline et les cellules de Schwann. Les axonopathies sont manifestes aux stades précoces dans les membres inférieurs où les axones sont les plus longs et les plus éloignés du corps de la cellule nerveuse. Une démyélinisation se produit au hasard dans les segments situés entre les étranglements de Ranvier. Si la dégradation axonale est suffisamment sévère, une démyélinisation secondaire survient; aussi longtemps que les axones restent intacts, la régénération des cellules de Schwann et la remyélinisation demeurent possibles. Un tableau fréquemment observé dans les neuropathies d'origine toxique est l'axonopathie distale suivie d'une démyélinisation segmentaire secondaire. La déperdition de myéline réduit la vitesse de conduction des impulsions nerveuses. C'est alors que s'établissent de façon intermittente des fourmillements et un engourdissement graduels qui évoluent jusqu'à la perte de sensibilité, des accès de paresthésie et la faiblesse musculaire, tous symptômes imputables à la détérioration des fibres

motrices et sensitives. La neuropathie périphérique se caractérise alors par la régression ou la disparition des réflexes tendineux et par des tableaux anatomiquement concordants de déficit sensoriel, plus marqué dans les membres inférieurs que dans les membres supérieurs.

On a observé parfois des faiblesses motrices dans les extrémités distales, qui évoluent jusqu'à l'instabilité de la démarche et l'incapacité à saisir les objets. Les portions distales des membres sont plus sévèrement atteintes, mais dans les cas graves, l'affaiblissement, voire l'atrophie des muscles proximaux peuvent s'ensuivre. Les groupes de muscles extenseurs sont touchés avant les fléchisseurs. Les symptômes peuvent parfois progresser pendant quelques semaines, même après que l'exposition a cessé. Il arrive que la détérioration de la fonction nerveuse persiste plusieurs semaines après que le sujet a été soustrait à l'exposition.

Selon le type de la neuropathie et sa gravité, un examen électrophysiologique des nerfs périphériques peut être utile pour rassembler un complément d'informations sur la fonction déficiente. On pourra observer une réduction de la vitesse de conduction, de moindres amplitudes des potentiels d'action des nerfs sensitifs ou moteurs et même des temps de latence prolongés. La diminution des vitesses de conduction motrice ou sensitive accompagne en général une démyélinisation des fibres nerveuses. Si les valeurs de la vitesse de conduction restent normales en présence d'une atrophie musculaire, il faut suspecter une neuropathie axonale. Des exceptions sont possibles s'il se produit une déperdition progressive de fibres des nerfs moteurs ou sensitifs dans la neuropathie axonale, qui retentit sur la vitesse maximale de conduction, par suite de l'abandon des fibres nerveuses de plus grand diamètre dont la conduction est plus rapide. La régénération des fibres se produit aux premiers stades de la guérison, dans le cas des axonopathies caractérisées par le ralentissement de la conduction, en particulier dans les segments distaux. L'examen électrophysiologique des sujets atteints de neuropathie toxique devrait comporter des mesures de la vitesse de conduction motrice et sensitive dans les membres supérieurs et inférieurs. Il importe d'accorder une attention particulière aux caractéristiques de conduction avant tout sensitive du nerf sural de la jambe. Cette observation revêt un grand intérêt lorsque le nerf sural est ensuite utilisé à des fins de biopsie, car il permet d'établir une corrélation anatomique entre l'histologie des fibres nerveuses effilées et les caractéristiques de conduction. Une étude électrophysiologique différentielle des capacités de conduction des segments proximaux par rapport aux segments distaux d'un nerf est utile en ce qu'elle permet de déterminer une axonopathie distale d'origine toxique ou pour localiser un blocage neuropathique de la conduction, sans doute imputable à une démyélinisation.

Lorsqu'on suspecte une polyneuropathie neurotoxique, il importe d'en bien connaître la physiopathologie. Par exemple, chez des sujets qui présentent une neuropathie causée par le *n*-hexane et la méthylbutylcétone, les vitesses de conduction des nerfs moteurs sont réduites, mais, dans certains cas, les valeurs peuvent se maintenir dans une fourchette normale si seules les fibres d'excitation les plus rapides se trouvent stimulées et sont prises en considération dans le résultat de l'évaluation. Etant donné que les solvants neurotoxiques à base d'hexacarbonate provoquent une dégénérescence axonale, des altérations secondaires affectent la myéline et expliquent la régression généralisée de la vitesse de conduction, bien que sa valeur se situe dans la plage normale ménagée par les fibres conductrices préservées.

Les techniques électrophysiologiques comprennent des tests spéciaux autres que les mesures de la vitesse directe de conduction ou les recherches portant sur l'amplitude et la latence. Les potentiels somatosensitifs évoqués, les potentiels auditifs évoqués et les potentiels visuels évoqués sont autant de moyens d'étudier les caractéristiques des systèmes conducteurs sensitifs, et aussi cer-

tains nerfs crâniens spécifiques. On peut étudier les circuits afférents-efférents en recourant à des tests du clignotement réflexe qui suscitent des réponses du cinquième nerf crânien au septième muscle crânien innervé; les réflexes H font intervenir les voies des réflexes moteurs segmentaires. La stimulation par les vibrations sélectionne les fibres de gros calibre parmi les plus petites que l'on observe. Il existe des techniques électroniques bien maîtrisées qui permettent de mesurer le seuil à partir duquel on pourra obtenir une réponse, puis de déterminer la vitesse de transmission de cette réponse ainsi que l'amplitude de la contraction musculaire, ou l'amplitude et la configuration d'un potentiel d'action sensitive évoqué. Tous les résultats physiologiques devront être évalués en fonction du tableau clinique, ce qui nécessite une bonne compréhension du processus physiopathologique sous-jacent.

Conclusion

Différencier un syndrome neurotoxique d'une maladie neurologique primaire soumet le médecin du travail à un formidable défi. Rassembler une anamnèse cohérente, maintenir un degré élevé de suspicion et assurer à chacun des sujets comme aux collectivités dont il a la charge un suivi de qualité, tels sont à la fois son devoir et son réconfort. Le dépistage précoce de la maladie imputable aux agents toxiques là où ils se trouvent ou d'une exposition particulière est impérieusement nécessaire, car un diagnostic éclairé permet de soustraire précocement un individu aux risques que l'exposition à une substance toxique fait courir à sa santé et de prévenir une affection neurologique peut-être irréversible. En outre, le dépistage le plus précoce possible des atteintes dans un milieu particulier peut permettre d'apporter des changements qui protégeront ceux qui se trouvent encore épargnés.

● L'ÉVALUATION DES DÉFICITS NEUROTOXIQUES

Donna Mergler

Les batteries de tests neurofonctionnels

Les signes et symptômes neurologiques subcliniques sont observés depuis longtemps parmi les travailleurs actifs exposés aux neurotoxiques, mais ce n'est que depuis le milieu des années soixante que les efforts de recherche se sont concentrés sur le développement de batteries de tests sensibles capables de déceler les changements discrets, difficilement perceptibles, qui sont présents aux stades précoces de l'intoxication dans les fonctions perceptives, psychomotrices, cognitives, sensorielles et motrices, et qui les affectent.

La première batterie de tests neurocomportementaux destinée aux études sur les lieux de travail a été mise au point par Helena Hänninen, qui a fait œuvre de pionnier dans l'examen des déficits comportementaux imputables à l'exposition aux substances toxiques (batteries de tests Hänninen) (Hänninen et Lindstrom, 1979). Depuis lors, des efforts ont été déployés dans le monde entier pour créer et, dans certains cas, informatiser des batteries de tests comportementaux. Anger (1990) a décrit cinq de ces batteries mises au point en Australie, en Suède, en Grande-Bretagne, en Finlande et aux États-Unis, ainsi que deux batteries de dépistage des substances neurotoxiques en provenance des États-Unis, qui ont servi pour des études portant sur des travailleurs exposés aux neurotoxiques. En outre, le Neurobehavioral Evaluation System (NES) (Système informatisé d'évaluation comportementale des neurotoxiques) et le Swedish Performance Evaluation System (SPES) (Système suédois d'évaluation des performances) ont été largement utilisés partout dans le monde. Il existe également des

batteries de tests conçues pour l'étude des fonctions sensorielles, notamment pour la mesure de la vision, du seuil de perception vibrotactile, de l'odorat, de l'ouïe et des mouvements de va-et-vient (Mergler, 1995). Des recherches concernant plusieurs agents neurotoxiques ont été conduites à l'aide de l'une ou l'autre de ces batteries, qui ont largement enrichi nos connaissances quant aux atteintes neurotoxiques précoces; il n'en a pas moins été difficile de procéder à des comparaisons de recoupement, compte tenu du nombre de tests différents qui, sous des appellations similaires, peuvent être utilisés selon des protocoles différents eux aussi.

Dans l'intention de normaliser les informations puisées dans les études consacrées aux substances neurotoxiques, un groupe de travail de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Johnson, 1987) a proposé la notion de batterie «de base». S'appuyant sur les connaissances acquises à l'époque de la réunion (1985), le groupe de travail a sélectionné un certain nombre de tests afin de constituer la Neurobehavioral Core Test Battery (NCTB) (Batterie de tests neurocomportementaux de base), instrument relativement peu coûteux, actionné manuellement, qui a été utilisé avec succès dans plusieurs pays (Anger et coll., 1993). Les tests qui composent cette batterie ont été choisis pour incorporer plusieurs domaines spécifiques du système nerveux dont on savait depuis un certain temps déjà qu'ils répondaient aux atteintes neurotoxiques. Une batterie de base plus récente, qui comporte des tests manuels et des tests informatisés, vient d'être proposée par un groupe de travail de l'Agence des États-Unis pour l'enregistrement des substances toxiques et des maladies (United States Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)) (Hutchinson et coll., 1992). Ces deux batteries sont présentées au tableau 7.12.

Les auteurs des deux batteries de tests «de base» insistent sur le fait que, si ces batteries sont certes utiles pour la normalisation des résultats, elles ne pourvoient nullement à l'évaluation détaillée des fonctions du système nerveux. Il conviendra d'user de tests complémentaires différents selon le type d'exposition; par exemple, une batterie de tests propres à évaluer le dysfonctionnement du système nerveux chez des travailleurs exposés au manganèse comprendra une forte proportion de tests des fonctions motrices, en particulier de ceux qui exigent des mouvements alternés rapides, tandis qu'un test destiné à des travailleurs exposés au méthylmercure comprendra des contrôles du champ visuel. Le choix des tests pour un lieu de travail quelconque doit être fait à partir de ce que l'on sait communément de l'action du toxique particulier, ou des toxiques auxquels des personnes sont exposées.

Des batteries de tests plus sophistiquées, mises en œuvre et interprétées par des psychologues spécialement formés sont un élément critique de l'évaluation clinique de l'intoxication neurotoxique (Hart, 1988). Cette évaluation comprend des tests de l'aptitude intellectuelle, de l'attention, de la concentration et de l'orientation, de la mémoire, de la perception visuelle, des aptitudes constructives et motrices, du langage, des fonctions de conception et d'exécution, du bien-être psychologique, ainsi qu'une évaluation d'une simulation éventuelle. Le profil de la performance d'un sujet est examiné à la lumière des éléments passés et présents de l'anamnèse médicale et psychologique, et aussi des antécédents d'exposition. Le diagnostic final se fonde sur une pléiade de déficits interprétés en corrélation avec le type d'exposition considéré.

La mesure de l'état émotionnel et de la personnalité

Les études concernant les effets des substances neurotoxiques comportent d'ordinaire des mesures des troubles affectifs ou de la personnalité, sous la forme de questionnaires relatifs aux symptômes, aux échelles de l'humeur ou aux indices de la personnalité. La NCTB décrite plus haut comporte le Profile of Mood States

Tableau 7.12 • Exemples de batteries de tests de base pour évaluer les effets neurotoxiques précoces

Batteries de tests neurocomportementaux de base		Ordre des tests	Agence pour l'enregistrement des substances toxiques et des maladies Série de tests neurocomportementaux dans l'environnement pour adultes	
Domaine fonctionnel	Test		Domaine fonctionnel	Test
Sûreté motrice	Viser (mouvement de visée en poursuite)	1	Vision	Acuité visuelle, sensibilité au contraste proximal
Attention/vitesse de réponse	Temps de réaction simple	2		Vision des couleurs (test désaturé Lanthony D-15)
Vitesse motrice perceptive	Codage (WAIS-R)	3	Somatosensitif	Seuil de perception vibrotactile
Dextérité manuelle	Santa Ana (version d'Helsinki)	4	Force motrice	Dynamomètre (avec évaluation de la fatigue)
Perception/visuelle/mémoire	Rétention visuelle de Benton	5	Coordination motrice	Santa Ana
Mémoire auditive	Mémoire des chiffres (WAIS-R, WMS)	6	Fonction intellectuelle supérieure	Matrices progressives de Raven (révisées)
Affect	Profil des états d'humeur	7	Coordination motrice	Test de frappe des doigts (une main) ¹
		8	Attention soutenue (cognitif), vitesse (moteur)	Temps de réaction simple (étendu) ¹
		9	Codage cognitif	Chiffre symbole avec rappel retardé ¹
		10	Apprentissage et mémoire	Apprentissage de chiffres en série ¹
		11	Indice de niveau d'éducation	Vocabulaire ¹
		12	Humeur	Echelle de l'humeur ¹

¹ Existe en version informatisée.

WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale (Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes). WMS = Wechsler Memory Scale (Echelle clinique de mémoire de Wechsler).

(POMS) (profil des états d'humeur), évaluation quantitative de l'humeur. Soixante-cinq adjectifs qualificatifs se rapportant aux variations de l'humeur d'un sujet durant les huit derniers jours écoulés sont appliqués aux degrés de tension, de dépression, d'hostilité, de vigueur, de fatigue et de confusion. La plupart des études comparatives de l'exposition aux neurotoxiques sur le lieu de travail font état de différences entre sujets exposés et sujets non exposés. Une étude concernant des travailleurs exposés au styrène rapporte des relations dose-réponse entre le taux, mesuré après un poste de travail, d'acide mandélique urinaire (l'indicateur biologique du styrène) et les taux mesurés de tension, d'hostilité, de fatigue et de confusion (Sassine et coll., 1996).

Des tests de plus longue durée et plus élaborés portant sur l'humeur et la personnalité, comme le Minnesota Multiphasic Personality Index (MMPI) (Indice multiphasique de la personnalité du Minnesota), qui rendent compte à la fois d'états émotionnels et de caractéristiques de la personnalité, ont été appliqués dans un premier temps à l'évaluation clinique, mais aussi par la suite à l'étude du lieu de travail. Cet indice permet en outre d'évaluer l'exagération des symptômes et les réponses inconsistantes. Dans une étude portant sur des travailleurs de la microélectronique qui avaient été exposés à des substances neurotoxiques, les résultats de l'indice faisaient ressortir des niveaux cliniquement significatifs de dépression, d'anxiété, de préoccupations somatiques et de perturbation de la réflexion (Bowler et coll., 1991).

Les mesures électrophysiologiques

L'activité électrique que produit la transmission de l'information le long des fibres nerveuses, ainsi qu'entre une cellule et une autre, peut être enregistrée et servir à déterminer ce qui se passe dans le système nerveux de personnes ayant subi une exposition toxique. L'interférence avec l'activité neuronale peut ralentir la transmission ou modifier le schéma électrique. Les enregistrements électrophysiologiques exigent des instruments précis et sont le plus souvent pratiqués en laboratoire ou en milieu hospitalier. Des initiatives ont toutefois été prises pour mettre au point un matériel

plus léger et transportable, qui se prête mieux à l'utilisation sur les lieux de travail.

Les mesures électrophysiologiques enregistrent la réponse globale d'un grand nombre de fibres nerveuses ou d'autres fibres; pour qu'une altération puisse être correctement enregistrée, elle doit avoir déjà pris une extension considérable. Ainsi donc, dans le cas de la plupart des substances neurotoxiques, les symptômes, de même que les altérations sensorielles, motrices et cognitives, peuvent en général être décelés parmi des groupes de travailleurs exposés avant qu'il soit possible d'observer des différences électrophysiologiques. Pour ce qui est de l'examen clinique des personnes chez qui l'on suspecte des troubles neurotoxiques, les méthodes électrophysiologiques renseignent sur le type et l'étendue des atteintes du système nerveux. Seppäläinen (1988) a publié une récapitulation des techniques électrophysiologiques appliquées à la détection précoce des manifestations de neurotoxicité chez des êtres humains.

La vitesse de conduction des nerfs sensitifs, en direction du cerveau, et des nerfs moteurs, à partir du cerveau, se mesure par électroneurographie (ENG). On peut calculer la vitesse de conduction nerveuse en opérant des stimulations en différents points du corps et en les enregistrant en un autre point. Cette technique peut fournir des informations en ce qui concerne les grandes fibres myélinisées; s'il se produit une démyélinisation, la vitesse de conduction diminue. Des vitesses de conduction réduites ont souvent été observées chez des travailleurs exposés au plomb, en l'absence de symptômes neurologiques (Maizlish et Feo, 1994). Des vitesses réduites de conduction des nerfs périphériques ont aussi été associées à d'autres neurotoxiques, par exemple au mercure, aux hexacarbones, au sulfure de carbone, au styrène, à la méthyl-*n*-butylcétone, à la méthyléthylcétone, ainsi qu'à certains mélanges de solvants. L'exposition au trichloroéthylène affecte le nerf trijumeau (un nerf facial). Toutefois, si la substance toxique agit d'abord sur les fibres peu myélinisées ou dépourvues de myéline, les vitesses de conduction restent le plus souvent normales.

On recourt à l'électromyographie (EMG) pour mesurer l'activité électrique dans les muscles. Des anomalies électromyographiques ont été observées chez des travailleurs exposés à des substances telles que le *n*-hexane, le sulfure de carbone, la méthyl-*n*-butylcétone, le mercure et certains pesticides. Ces altérations s'accompagnent souvent de modifications électroneurographiques et de symptômes de neuropathie périphérique.

L'électroencéphalographie (EEG) permet de mettre en évidence les variations des ondes cérébrales. Chez des sujets intoxiqués par des solvants organiques, on a observé des anomalies locales et diffuses des ondes lentes. Certaines études rapportent des altérations de l'électroencéphalogramme imputables à l'exposition prolongée à des pesticides à base de composés organophosphorés et de phosphure de zinc.

La méthode des potentiels exposés fournit un autre moyen d'examiner l'activité du système nerveux en réaction à une stimulation sensorielle. On pose des électrodes enregistreuses sur l'emplacement spécifique du cerveau qui répond aux stimuli particuliers et on enregistre le degré de latence et l'amplitude du potentiel lent relié à l'événement. Des temps de latence accrus ou des valeurs maximales d'amplitude réduites, ou ces deux phénomènes à la fois, ont été observés, qui répondaient à des stimuli visuels, auditifs ou somatosensitifs d'une gamme étendue de substances neurotoxiques.

L'électrocardiographie permet d'enregistrer les variations de la conduction électrique du cœur. Quoiqu'elle ne soit pas souvent utilisée dans les études portant sur des substances neurotoxiques, des variations des ondes électrocardiographiques ont été observées chez des sujets exposés au trichloroéthylène.

Les enregistrements électro-oculographiques ont révélé des altérations des mouvements des yeux chez des travailleurs exposés au plomb.

Les techniques d'imagerie cérébrale

Depuis quelques années, plusieurs techniques d'imagerie cérébrale ont été mises au point. Les images obtenues par tomographie à émission de positrons révèlent l'anatomie du cerveau et de la moelle épinière. Elles ont été utilisées pour étudier l'atrophie cérébrale chez des travailleurs et des patients exposés aux solvants, mais les résultats ne sont guère probants. Avec l'imagerie par résonance magnétique, on peut examiner le système nerveux en utilisant un champ magnétique puissant. Cette méthode est particulièrement utile pour l'examen clinique en ce qu'elle permet d'écarter un diagnostic concurrent, par exemple celui des tumeurs du cerveau. La tomographie par émission de positrons, qui livre des images des processus biochimiques, a été utilisée avec succès pour l'étude des altérations que l'intoxication par le manganèse inflige au cerveau. La tomographie par émission d'un photon unique renseigne sur le métabolisme cérébral et se révélera peut-être comme un moyen de mieux comprendre de quelle façon les neurotoxiques agissent sur le cerveau. Toutes ces techniques sont extrêmement coûteuses et, partant, ne sont guère accessibles à tous les hôpitaux et à tous les laboratoires.

● LE DIAGNOSTIC

Anna Maria Seppäläinen

Le diagnostic des maladies neurotoxiques n'est pas chose facile. Deux sortes d'erreurs guettent le praticien: ou bien l'on n'a pas établi qu'un agent neurotoxique était à l'origine des symptômes neurologiques, ou bien les symptômes neurologiques (et surtout neurocomportementaux) ont été diagnostiqués à tort comme résultant d'une exposition neurotoxique de caractère professionnel.

Dans l'un et l'autre cas, l'erreur peut être lourde de risque, le diagnostic précoce étant important s'il s'agit d'une maladie neurotoxique et le meilleur traitement consistant à soustraire le sujet à l'exposition prolongée et à surveiller l'état de santé des autres travailleurs afin que l'exposition au même risque leur soit épargnée. D'un autre côté, il peut arriver que, sur un lieu de travail, des inquiétudes infondées agitent le personnel parce qu'un travailleur se dit porteur de graves symptômes qu'il impute à l'exposition à des substances chimiques, alors qu'en fait ou bien il se trompe, ou bien le risque n'existe pas réellement pour les autres travailleurs. Il existe en outre une raison pratique de pouvoir recourir à des procédures fiables de diagnostic, puisque dans maints pays le diagnostic et le traitement des maladies professionnelles, ainsi que le déficit de la capacité de travail et l'invalidité imputables à ces maladies, sont couverts par l'assurance; il s'ensuit que la réparation financière peut être contestée si les critères de diagnostic ne sont pas solides. Le tableau 7.13 présente un exemple d'arbre de décision pour l'évaluation des affections neurologiques.

L'exposition et les symptômes

Les syndromes de neurotoxicité aiguë se rencontrent surtout dans des circonstances accidentelles, des travailleurs se trouvant brièvement exposés à des doses très élevées d'une substance chimique ou d'un mélange de substances chimiques, en général par inhalation. Les vertiges, les malaises et parfois la perte de conscience consécutifs à la dépression du système nerveux central sont les symptômes les plus courants. Lorsque le sujet est soustrait à l'exposition, les symptômes disparaissent assez rapidement, à moins que l'exposition ait été intense au point de mettre la vie en danger, auquel cas le coma et la mort peuvent s'ensuivre. Dans de telles circonstances, la reconnaissance du risque *doit absolument* se faire sur le lieu de travail même et la victime doit être évacuée aussitôt et transportée à l'air pur.

En règle générale, les symptômes d'atteinte neurotoxique apparaissent après une exposition brève ou de longue durée, et l'exposition professionnelle se situe bien souvent à des niveaux relativement bas. En pareil cas, les symptômes aigus peuvent s'être manifestés au travail, mais il n'est pas nécessaire qu'ils soient présents pour diagnostiquer une encéphalopathie toxique chronique ou une neuropathie toxique chronique. Quoi qu'il en soit, les sujets se plaignent fréquemment de maux de tête, d'étourdissements ou d'irritation des muqueuses à la fin de la journée de travail, mais ces symptômes s'effacent habituellement la nuit, durant les fins de semaine ou pendant les vacances. A cet égard, on

Tableau 7.13 • Arbre de décision en cas de maladie neurotoxique

- I. Évaluer l'exposition: niveau, durée et type
- II. Rassembler les symptômes: symptômes à évolution insidieuse du système nerveux central ou du système nerveux périphérique
- III. Signes et tests complémentaires: dysfonction du système nerveux central; tests neurologiques et psychologiques
dysfonction du système nerveux périphérique; test sensoriel quantitatif, tests de conduction nerveuse
- IV. Autres maladies exclues par le diagnostic différentiel

peut se référer utilement à la liste de pointage reproduite plus haut au tableau 7.10.

Dans l'hypothèse où le sujet a été exposé à des substances chimiques neurotoxiques, le diagnostic des maladies neurotoxiques commence par la recherche des symptômes. En 1985, un groupe de travail conjoint de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Nordic Council of Ministers (Conseil des ministres des pays nordiques) a étudié la question de l'intoxication par les solvants organiques et établi une série de symptômes de base que l'on observe dans la plupart des cas (OMS/Nordic Council of Ministers, 1985). Les symptômes de base sont la fatigabilité, l'amnésie, la difficulté de se concentrer et la perte d'initiative. En général, ces symptômes se manifestent tout d'abord après une modification fondamentale de la personnalité qui évolue progressivement et affecte l'énergie, l'intellect, l'émotivité et la motivation. Parmi les autres symptômes de l'encéphalopathie toxique chronique, il faut citer la dépression, la dysphorie, la labilité émotionnelle, les céphalées, l'irritabilité, les troubles du sommeil et les vertiges. Si le système nerveux périphérique est lui aussi atteint, le sujet peut avoir à se plaindre d'étourdissements et parfois de faiblesse musculaire. Ces symptômes chroniques peuvent s'étendre sur une année au moins après que l'exposition proprement dite a cessé.

L'examen clinique et les tests

L'examen clinique devrait comprendre des observations neurologiques, où l'attention devrait se concentrer sur l'altération des fonctions nerveuses supérieures, par exemple la mémoire, la cognition, le raisonnement et l'émotion; sur l'altération des fonctions du cervelet, qui se traduit par des tremblements, des troubles de la démarche, de la statique et de la coordination; enfin, sur les fonctions du système nerveux périphérique, en particulier par des tests de la sensibilité aux vibrations et d'autres tests de contrôle des sensations. Des tests psychologiques peuvent fournir des mesures objectives des fonctions du système nerveux supérieur, notamment les fonctions psychomotrices, celle de la mémoire immédiate, du raisonnement verbal et non verbal, et de la perception. Aux fins du diagnostic individuel, les tests devraient comporter quelques épreuves qui renseignent sur le niveau intellectuel du sujet avant la maladie. La recherche des antécédents de performance scolaire, puis professionnelle, de même que des tests psychologiques que le sujet pourrait avoir subi antérieurement, par exemple à l'occasion du conseil de révision préalable au service militaire, peuvent faciliter l'évaluation du niveau normal de performance du sujet.

Des tests quantitatifs portant sur les modalités sensorielles, la sensibilité aux vibrations et la thermosensibilité permettent d'étudier le système nerveux périphérique. Les observations sur la vitesse de conduction nerveuse et l'électromyographie peuvent souvent révéler une neuropathie à un stade précoce. Il convient dans ces tests d'accorder une attention toute particulière aux fonctions des nerfs sensitifs. L'amplitude du potentiel d'action sensorielle décroît plus souvent que la vitesse de conduction des nerfs sensitifs dans les neuropathies axonales, et la plupart des neuropathies toxiques sont de nature axonale. Les études neuro-radiologiques telles que la tomodynamométrie et l'imagerie par résonance magnétique ne signalent généralement rien de pertinent quant à l'encéphalopathie toxique chronique, mais peuvent se révéler utiles pour le diagnostic différentiel.

Aux fins de ce diagnostic, précisément, d'autres maladies neurologiques et psychiatriques doivent être prises en considération. La démente d'étiologie différente doit être écartée, de même que les symptômes de dépression et de stress causés par divers agents. Il peut être nécessaire de procéder à une consultation psychiatrique. L'abus d'alcool est un facteur qui prête à confusion, car il suscite des symptômes analogues à ceux que cause l'exposition

aux solvants et, par ailleurs, certains travaux publiés font état d'une exposition aux solvants qui peut inciter le sujet à abuser des boissons alcooliques. Il importe également d'écarter certaines causes de neuropathies, en particulier les syndromes de provocation, le diabète et les affections rénales; la consommation d'alcool est également une cause de neuropathie. La combinaison de l'encéphalopathie et de la neuropathie est plus susceptible de se révéler d'origine toxique que chacune de ces pathologies prise séparément.

Avant d'arrêter la décision définitive, il importe d'évaluer une nouvelle fois l'exposition. Y a-t-il eu une exposition qualifiée, compte tenu de son niveau, de sa durée et de sa qualité? Les solvants sont plus susceptibles d'induire un syndrome psycho-organique ou une encéphalopathie toxique; le plus souvent, toutefois, les hexacarbones causent d'abord une neuropathie. Le plomb et certains autres métaux provoquent des neuropathies, quoique l'implication du système nerveux central puisse être décelée ultérieurement.

LA NEUROÉPIDÉMIOLOGIE EN MILIEU DE TRAVAIL

*Olav Axelson**

Les observations cliniques ont permis de rassembler assez tôt des connaissances sur les effets neurotoxiques d'expositions de caractère professionnel. Les effets constatés étaient plus ou moins aigus et se rapportaient à l'exposition à des métaux tels que le plomb et le mercure, ou à des solvants comme le sulfure de carbone et le trichloroéthylène. Avec le temps, cependant, des effets plus chroniques et cliniquement moins affirmés d'agents neurotoxiques ont pu être évalués par les méthodes modernes d'examen et par des études systématiques portant sur des collectivités plus nombreuses qu'auparavant. Il n'en reste pas moins que l'interprétation des constatations, par exemple des effets chroniques de l'exposition aux solvants (Arlien-Søborg, 1992), prête à controverse et à débat.

S'il est toujours difficile d'interpréter les effets neurotoxiques chroniques, cela tient à la fois à la diversité et à l'imprécision des symptômes et des signes, et au problème corollaire que pose la définition d'une entité pathologique pertinente qui se prête à des études épidémiologiques concluantes. Par exemple, dans le cas de l'exposition aux solvants, les effets chroniques pourraient comprendre les problèmes de mémoire et de concentration, la fatigue, l'abolition de l'initiative, une labilité affective, l'irritabilité et parfois aussi des vertiges, des céphalées, une intolérance à l'alcool et une régression de la libido. Les méthodes neurophysiologiques ont également révélé diverses perturbations fonctionnelles, difficiles elles aussi à condenser en une même entité pathologique.

De même, divers effets neurocomportementaux semblent devoir être imputés à d'autres expositions professionnelles, telles que l'exposition modérée au plomb ou le soudage accompagné d'une exposition discrète à l'aluminium, au plomb ou au manganèse, ou encore l'exposition à des pesticides. Là aussi, on se trouve en présence de signes neurophysiologiques ou neurologiques tels que la polyneuropathie, les tremblements et la perte d'équilibre chez des sujets exposés aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés et à d'autres insecticides.

Étant donné les problèmes épidémiologiques que pose la définition d'une entité pathologique parmi les nombreux types d'effets neurocomportementaux dont il a été question, il est également devenu naturel de prendre en considération certains troubles neu-

* D'après Axelson, 1996.

ropsychiatriques plus ou moins bien définis sur le plan clinique et liés à des expositions de type professionnel.

Depuis les années soixante-dix, plusieurs études se sont concentrées tout particulièrement sur l'exposition aux solvants et sur le syndrome psycho-organique, lorsqu'il est assez grave pour entraîner l'incapacité. Plus récemment, la démence d'Alzheimer, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et les états apparentés ont retenu l'attention des spécialistes de l'épidémiologie professionnelle.

Pour ce qui concerne l'exposition aux solvants et le syndrome psycho-organique (ou encéphalopathie toxique chronique en médecine clinique professionnelle, lorsque l'exposition est prise en compte dans le diagnostic), le problème de la définition d'une entité pathologique pertinente se posait et incitait en premier lieu à considérer en bloc les diagnostics d'encéphalopathie, de démence et d'atrophie cérébrale, la névrose, la neurasthénie et la nervosité étant également incluses comme des manifestations non nécessairement distinctes dans la pratique médicale (Axelson, Hane et Hogstedt, 1976). Dernièrement, des entités pathologiques plus spécifiques, telles que la démence organique et l'atrophie cérébrale, ont aussi été associées à l'exposition aux solvants (Cherry, Labrèche et McDonald, 1992). Les résultats n'ont cependant pas été tout à fait cohérents, car aucune fréquence excessive de «démence présénile» n'a été constatée à l'occasion d'une étude cas-témoins à grande échelle conduite aux États-Unis et qui portait sur 3 565 cas de troubles neuropsychiatriques divers comparés à 83 245 témoins hospitalisés (Brackbill, Maizlish et Fischbach, 1990). Toutefois, dans une comparaison portant sur des peintres en bâtiment et des maçons, on a enregistré un excédent de 45% environ de cas de troubles neuropsychiatriques suivis d'incapacité chez les peintres de race blanche, à l'exception des peintres au pistolet.

Il semble également que l'exposition professionnelle joue un rôle dans les troubles plus caractérisés que le syndrome psycho-organique. Ainsi, en 1982, une relation entre la sclérose en plaques et l'exposition aux solvants par des colles a été signalée pour la première fois dans l'industrie italienne de la chaussure (Ama-ducci et coll., 1982). Cette relation s'est trouvée considérablement renforcée par des travaux publiés ultérieurement en Scandinavie (Flodin et coll., 1988; Landtblom et coll., 1993; Grønning et coll., 1993) et ailleurs, au point que treize études contenant des informations sur l'exposition aux solvants ont pu être mentionnées dans une revue (Landtblom et coll., 1996). Dix de ces études étaient assez riches en données pour trouver place dans une méta-analyse dont il ressort que les personnes exposées aux solvants courent un risque deux fois plus grand que les personnes non exposées de développer la sclérose en plaques. Certaines études associent également la sclérose en plaques aux travaux radiologiques, au soudage et au travail avec les herbicides phénoxy (Flodin et coll., 1988; Landtblom et coll., 1993). La maladie de Parkinson semble plus fréquente dans les zones rurales (Goldsmith et coll., 1990) où elle frappe en particulier les jeunes (Tanner, 1989). Plus intéressante encore, une étude publiée à Calgary (Canada) révèle que le risque est triplé en cas d'exposition à des herbicides (Semchuk, Love et Lee, 1992).

Tous les sujets qui se souvenaient d'expositions spécifiques ont rendu compte d'une exposition aux herbicides phénoxy ou aux thiocarbamates. L'un deux s'est souvenu de l'exposition au paraquat, chimiquement apparenté à la N-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) et à laquelle on impute un syndrome de type parkinsonien. Toutefois, ce syndrome n'a pas été observé chez le personnel exposé au paraquat (Howard, 1979). Des études cas-témoins en provenance du Canada, de Chine, d'Espagne et de Suède font état d'une relation avec l'exposition à des substances chimiques non désignées, utilisées dans l'industrie, à des pesticides et à des métaux, en particulier au manganèse, au fer et à l'aluminium (Zayed et coll., 1990).

Une étude publiée aux États-Unis rapporte un risque accru d'atteinte des neurones moteurs, qui cumule les symptômes de sclérose latérale amyotrophique, de paralysie bulbaire progressive et d'atrophie musculaire progressive, associés au soudage et au brasage (Armon et coll., 1991). Le soudage apparaît également comme un facteur de risque, tout comme les travaux électriques et le travail avec des produits d'imprégnation, dans une étude suédoise (Gunnarsson et coll., 1992). Dans le cas d'une prédisposition héréditaire à des pathologies de neurodégénérescence et de thyroïdisme, compliquée par l'exposition aux solvants chez les sujets de sexe masculin, le risque atteint 15,6. D'autres études font également valoir que l'exposition au plomb et aux solvants peut revêtir une certaine importance (Campbell, Williams et Barltrop, 1970; Hawkes, Cavanagh et Fox, 1989; Chio, Tribolo et Schiffer, 1989; Sienko et coll., 1990).

En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, une méta-analyse groupant onze études cas-témoins (Graves et coll., 1991) ne rapporte aucun indice concluant de risque professionnel, mais, plus récemment, un risque accru que courraient les ouvriers a été signalé (Fratiglioni et coll., 1993). Une autre étude récente, qui incluait notamment des sujets très âgés, faisait valoir que l'exposition aux solvants pouvait constituer un facteur de risque assez important (Kukull et coll., 1995). L'hypothèse récente selon laquelle la maladie d'Alzheimer pourrait être rapportée à l'exposition à des champs électromagnétiques était plus surprenante encore (Sobel et coll., 1995). Ces deux dernières études vont sans doute stimuler l'intérêt porté à plusieurs investigations nouvelles conduites selon les protocoles indiqués.

Ainsi donc, compte tenu des perspectives qui s'ouvrent aujourd'hui à la neuro-épidémiologie, telles qu'elles viennent d'être brièvement évoquées, il semble qu'il y ait de bonnes raisons d'entreprendre de nouvelles études en relation avec le travail et portant sur des troubles neurologiques et neuropsychiatriques plus ou moins négligés jusqu'à présent. Il n'est pas impossible que diverses expositions professionnelles contribuent à l'apparition de ces troubles comme il arrive, nous l'avons vu, dans le cas de nombreuses formes de cancer. En outre, de même que dans la recherche des causes du cancer, des éléments d'information ouvrant des perspectives nouvelles quant aux causes profondes de quelques-uns parmi les troubles neurologiques les plus graves et quant aux mécanismes qui les déclenchent pourront nous être révélés par l'épidémiologie professionnelle.

Références bibliographiques

- Amaducci, L., Arfaïoli, C., Inzitari, D. et Marchi, M., 1982: «Multiple sclerosis among shoe and leather workers: An epidemiological survey in Florence», *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 65, pp. 94-103.
- Anger, W.K., 1986: «Workplace exposures», dans Z. Annu (directeur de publication): *Neurobehavioral Toxicology* (Baltimore, Johns Hopkins University Press).
- , 1990: «Worksite behavioral research: Result, sensitive methods, test batteries and the transition from laboratory data to human health», *Neurotoxicology*, vol. 11, n° 4, pp. 627-717.
- Anger, W.K., Cassitto, M.G., Liang, Y., Amador, R., Hooisma, J., Chrislip, D.W., Mergler, D., Keifer, M. et Hörtnagel, J., 1993: «Comparison of performance from three continents on the WHO-recommended Neurobehavioral Core Test Battery (NCTB)», *Environmental Research*, vol. 62, pp. 125-147.
- Arlén-Søborg, P., 1992: *Solvent Neurotoxicity* (Boca Raton, Floride, CRC Press).
- Armon, C., Kurland, L.T., Daube, J.R. et O'Brian, P.C., 1991: «Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis», *Neurology*, vol. 41, pp. 1077-1084.
- Axelsson, O., 1996: «Where do we go in occupational neuroepidemiology?», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 22, n° 2, pp. 81-83.
- Axelsson, O., Hane, M. et Hogstedt, C., 1976: «A case-referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents», *ibid.*, vol. 2, n° 1, pp. 14-20.
- Bowler, R., Mergler, D., Rauch, S., Harrison, R. et Cone, J., 1991: «Affective and personality disturbance among women former microelectronics workers», *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 47, pp. 41-52.
- Brackbill, R.M., Maizlish, N. et Fischbach, T., 1990: «Risk of neuropsychiatric disability among painters in the United States», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 16, n° 3, pp. 182-188.
- Campbell, A.M.G., Williams, E.R. et Bartrop, D., 1970: «Motor neuron disease and exposure to lead», *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, vol. 33, pp. 877-885.
- Cherry, N.M., Labrèche, F.P. et McDonald, J.C., 1992: «Organic brain damage and occupational solvent exposure», *British Journal of Industrial Medicine*, vol. 49, pp. 776-781.
- Chio, A., Tribolo, A. et Schiffer, D., 1989: «Motor neuron disease and glue exposure», *The Lancet*, vol. 2, p. 921.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E. et Roth, R.T., 1986: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (New York, Oxford University Press).
- Feldman, R.G., 1990: «Effects of toxins and physical agents on the nervous system», dans W.G. Bradley, R.B. Daroff, G.M. Fenichel et C.D. Marsden (directeurs de publication): *Neurology in Clinical Practice* (Stonham, Massachusetts, Butterworth).
- Feldman, R.G. et Quenzer, L.D., 1984: *Fundamentals of Neuropsychopharmacology* (Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates).
- Flodin, U., Söderfeldt, B., Noorlind-Brage, H., Fredriksson, M. et Axelsson, O., 1988: «Multiple sclerosis, solvents and pets: A case-referent study», *Archives of Neurology*, vol. 45, pp. 620-623.
- Fratiglioni L., Ahlbom, A., Viitanen, M. et Winblad, B., 1993: «Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: A population-based case-control study», *Annals of Neurology*, vol. 33, pp. 258-266.
- Goldsmith, J.R., Herishanu, Y., Abarbanel, J.M. et Weinbaum, Z., 1990: «Clustering of Parkinson's disease points to environmental etiology», *Archives of Environmental Health*, vol. 45, pp. 88-94.
- Graves, A.B., van Duijn, C.M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Heyman, A., Jorm, A.F. et coll., 1991: «Occupational exposure to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies», *International Journal of Epidemiology*, vol. 20, supplément n° 2, pp. 58-61.
- Grönning, M., Albrechtsen, G., Kvåle, G., Moen, B., Aarli, J.A. et Nylund, H., 1993: «Organic solvents and multiple sclerosis», *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 88, pp. 247-250.
- Gunnarsson, L.G., Bodin, L., Söderfeldt, B. et Axelsson, O., 1992: «A case-control study of motor neuron disease: Its relation to heritability and occupational exposures, particularly solvents», *British Journal of Industrial Medicine*, vol. 49, pp. 791-798.
- Hänninen, H. et Lindstrom, K., 1979: *Neurobehavioral Test Battery of the Institute of Occupational Health* (Helsinki, Institute of Occupational Health).
- Hart, D.E., 1988: *Neuropsychological Toxicology: Identification and Assessment of Human Neurotoxic Syndromes* (New York, Pergamon Press).
- Hawkes, C.H., Cavanagh, J.B. et Fox, A.J., 1989: «Motor neuron disease: A disorder secondary to solvent exposure?», *The Lancet*, vol. 1, pp. 73-76.
- Howard, J.K., 1979: «A clinical survey of paraquat formulation workers», *British Journal of Industrial Medicine*, vol. 36, pp. 220-223.
- Hutchinson, L.J., Amsler, R.W., Lybarger, J.A. et Chappell, W., 1992: *Neurobehavioral Test Batteries for Use in Environmental Health Field Studies* (Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)).
- Johnson, B.L., 1987: *Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations* (Chichester, Wiley).
- Kandel, E.R., Schwartz, H.H. et Kessel, T.M., 1991: *Principles of Neural Sciences* (New York, Elsevier).
- Kukull, W.A., Larson, E.B., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Pfanschmidt, M.L. et coll., 1995: «Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: A case-control study», *American Journal of Epidemiology*, vol. 141, n° 11, pp. 1059-1071.
- Landtblom, A.M., Flodin, U., Karlsson, M., Pålhagen, S., Axelsson, O. et Söderfeldt, B., 1993: «Multiple sclerosis and exposure to solvents, ionizing radiation and animals», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 19, n° 6, pp. 399-404.
- Landtblom, A.M., Flodin, U., Söderfeldt, B., Wolfson, C. et Axelsson, O., 1996: «Organic solvents and multiple sclerosis: A synthesis of the cement evidence», *Epidemiology*, vol. 7, pp. 429-433.
- Maizlish, D. et Feo, O., 1994: «Alteraciones neuropsicológicas en trabajadores expuestos a neurotóxicos», *Salud de los Trabajadores*, vol. 2, pp. 5-34.
- Mergler, D., 1995: «Behavioral neurophysiology: Quantitative measures of sensory toxicity», dans L. Chang et W. Slikker (directeurs de publication): *Neurotoxicology: Approaches and Methods* (New York, Academic Press).
- O'Donoghue, J.L., 1985: *Neurotoxicity of Industrial and Commercial Chemicals*, vol. I et II (Boca Raton, Floride, CRC Press).
- Organisation mondiale de la santé (OMS), 1979: *Principes et méthodes d'évaluation de la toxicité des produits chimiques*, Critères d'hygiène de l'environnement, n° 6 (Genève).
- Organisation mondiale de la santé (OMS) et Nordic Council of Ministers, 1985: *Chronic Effects of Organic Solvents on the Central Nervous System and Diagnostic Criteria*, Environmental Health Criteria No. 5 (Genève).
- Sassine, M.P., Mergler, D., Larribe, F. et Bélanger, S., 1996: «Détérioration de la santé mentale chez des travailleurs exposés au styrène», *Revue d'épidémiologie, de médecine sociale et de santé publique*, vol. 44, pp. 14-24.
- Semchuk, K.M., Love, E.J. et Lee, R.G., 1992: «Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals», *Neurology*, vol. 42, pp. 1328-1335.
- Seppäläinen, A.M.H., 1988: «Neurophysiological approaches to the detection of early neurotoxicity in humans», *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 14, pp. 245-297.
- Sienko, D.G., Davis, J.D., Taylor, J.A. et Brooks, B.R., 1990: «Amyotrophic lateral sclerosis: A case-control study following detection of a cluster in a small Wisconsin community», *Archives of Neurology*, vol. 47, pp. 38-41.
- Simonsen, L., Johnsen, H., Lund, S.P., Matikainen, E., Midtgård, U. et Wennberg, A., 1994: «Methodological approach to the evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 20, n° 1, pp. 1-12.
- Sobel, E., Davanipour, Z., Sulkava, R., Erkinjuntti, T., Wikström, J., Henderson, V.W. et coll., 1995: «Occupations with exposure to electromagnetic fields: A possible risk factor for Alzheimer's disease», *American Journal of Epidemiology*, vol. 142, n° 5, pp. 515-524.
- Spencer, P.S. et Schaumburg, H.H., 1980: *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (Baltimore, Williams and Wilkins).
- Tanner, C.M., 1989: «The role of environmental toxins in the etiology of Parkinson's disease», *Trends in Neuroscience*, vol. 12, pp. 49-54.
- Urie, R.L., 1992: «Personal protection from hazardous materials exposures», dans J.B. Sullivan et G.R. Krieger (directeurs de publication): *Hazardous Materials Toxicology: Clinical Principles of Environmental Health* (Baltimore, Williams and Wilkins).
- Zayed, J., Ducic, G., Campanella, G., Panisset, J.C., André, P., Masson, H. et coll., 1990: «Facteurs environnementaux dans l'étiologie de la maladie de Parkinson», *Canadian Journal of Neurological Science*, vol. 17, n° 3, pp. 286-291.

Références complémentaires

- Agec, J.M., McCarroll, H.J., Tortosa, R.D., Berry, D.A., Szabo, R.M. et Peimer, C.A., 1992: «Endoscopic release of the carpal tunnel: A randomized prospective multicenter study», *Journal of Hand Surgery*, vol. 17, n° 6, pp. 987-995.
- Baker, E.L. et Ehrenberg, R., 1990: «Preventing the work-related carpal tunnel syndrome: Physician reporting and diagnostic criteria», *Annals of Internal Medicine*, vol. 112, n° 5, pp. 317-319.
- Baker, E.L., Feldman, R.G. et French, J.G., 1990: «Environmentally related disorders of the nervous system», *Medical Clinics of North America*, vol. 74, n° 2, pp. 325-345.
- Baker, E.L. et Schothefeld, A., 1995: «Disorders of the nervous system», dans B.S. Levy et I.H. Wegman (directeurs de publication): *Occupational Health: Recognizing and Preventing Work Related Disease* (Boston, Little, Brown and Co.).
- Beaglehole, R., Bonita, R. et Kjellstrom, T., 1994: *Éléments d'épidémiologie* (Genève, OMS).
- Bleecker, M.L., 1994: *Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology* (Baltimore, Williams and Wilkins).
- Bleecker, M.L. et Agnew, J., 1987: «New techniques for the diagnosis of carpal tunnel syndrome», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 13, n° 4, pp. 385-388.
- Bleecker, M.L., Bohlman, M., Moreland, R. et Tipton, A., 1985: «Carpal tunnel syndrome: Role of carpal canal size», *Neurology*, vol. 35, pp. 1599-1604.
- Chang, L. et Slikker, W., 1995: *Neurotoxicology: Approaches and Methods* (New York, Academic Press).
- Chow, J.C., 1993: «The Chow technique of endoscopic release of the carpal ligament for carpal tunnel syndrome: Four years of clinical results», *Arthroscopy*, vol. 9, n° 3, pp. 301-314.
- Clarkson, T.W., 1987: «Metal toxicity in the central nervous system», *Environmental Health Perspectives*, vol. 75, pp. 59-64.

- Cullen, M.R., 1987: «The worker with multiple chemical sensitivities: An overview», *Occupational Medicine*, vol. 2, pp. 655-661.
- Dawson, D.M., 1993: «Entrapment neuropathies of the upper extremities», *New England Journal of Medicine*, vol. 329, n° 27, pp. 2013-2018.
- Dehart, R.L., 1992: «Multiple chemical sensitivity — What is it? Multiple chemical sensitivities». Addendum to: *Biologic Markers in Immunotoxicology* (Washington, DC, National Academy Press).
- Ecobichon, D.J. et Joy, R.M., 1991: *Pesticides and Neurological Diseases* (Boston, CRC Press).
- Feldman, R.G., 1993: «Manganese», dans P.J. Vinken, G.W. Bruyn et H.L. Flawans (directeurs de publication): *Handbook of Clinical Neurology* (Amsterdam, Elsevier).
- Feldman, R.G. et Travers, P.H., 1984: «Environmental and occupational neurology», dans R.G. Feldman (directeur de publication): *Neurology: The Physicians Guide* (New York, Thieme-Stratton).
- Foa, V., Gilioli, R. et Maroni, M., 1983: «Nervous system, peripheral», dans L. Parmeggiani (directeur de publication): *ILO Encyclopaedia of Health and Safety*, 3^e édition (Genève, BIT).
- Gamberale, F., Iregren, A. et Kjellberg, A., 1989: *SPES: Computerized Swedish Performance Evaluation System* (Solna, Suède, Arbetsmiljö Institutet).
- Girlanda, P., Dattola, R., Venuto, C., Mangiapane, R., Nicolosi, C. et Messina, C., 1993: «Local steroid treatment in idiopathic canal tunnel syndrome: Short-long-term efficacy», *Journal of Neurology*, vol. 240, n° 3, pp. 187-190.
- Hagberg, M., Morgenstern, H. et Kelsh, M., 1992: «Impact of occupations and job tasks on the prevalence of carpal tunnel syndrome», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 18, n° 6, pp. 337-345.
- Hane, M., Axelson, O., Blume, J., Hogstedt, C., Sundell, L. et Ydrevorg, B., 1977: «Psychological function changes among house painters», *ibid.*, vol. 3, n° 2, pp. 91-99.
- Hänninen, H., Eskelinen, K., Husman, K. et Nurminen, M., 1979: «Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents», *ibid.*, vol. 4, n° 4, pp. 240-255.
- Knave, B., Anshlem-Olson, B., Elofsson, S., Gamberale, F., Isaksson, A., Mundus, P., Persson, H., Struwe, G., Wennberg, A. et Westerholm, P., 1978: «Long-term exposure to jet fuel. II: A cross sectional epidemiological investigation on occupationally exposed industry workers with special reference to the nervous system», *ibid.*, vol. 4, n° 1, pp. 19-45.
- Kreiss, K., Wegman, D.H., Niles, C.A., Siroky, M.B., Krane, R.J. et Feldman, R.G., 1980: «Neurologic dysfunction of the bladder in workers exposed to dimethylaminopropionitrile», *Journal of the American Medical Association*, vol. 243, pp. 741-745.
- Kuschner, S.H., Ebrahimzadeh, E., Johnson, D., Brien, W.W. et Sherman, 1992: «Tinel's sign and Phalen's test in carpal tunnel syndrome», *Orthopaedics*, vol. 15, pp. 1297-1302.
- Letz, R., 1990: «The neurobehavioral evaluation system (NES): An international effort», dans B.L. Johnson, W.K. Anger, A. Durao et C. Xintaris (directeurs de publication): *Advances in Neurobehavioral Toxicology: Applications in Environmental and Occupational Health* (Chelsea, Michigan, Lewis Publishers).
- Lippmann, M., 1990: «Review. Lead and human health: Background and recent findings», *Environmental Research*, vol. 51, pp. 1-24.
- Murphy, R.X.J., Chernofsky, M.A., Osborne, M.A. et Wolson, A.H., 1993: «Magnetic resonance imaging in the evaluation of persistent carpal tunnel syndrome», *Journal of Hand Surgery*, vol. 18, n° 1, pp. 113-120.
- Norton, S., 1986: «Toxic responses of the central nervous system», dans C.D. Klassen, D.O. Amdur et J. Doull (directeurs de publication): *Casarett and Doull's Toxicology* (New York, MacMillan).
- Planguwets, J., 1983: «Nervous system, central and autonomous», dans L. Parmeggiani (directeur de publication): *ILO Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, 3^e édition (Genève, BIT).
- Preston, D.C. et Logigian, E.L., 1992: «Lumbrical and interossei recording in carpal tunnel syndrome», *Muscle and Nerve*, vol. 15, n° 11, pp. 1253-1257.
- «Proceedings of the International Conference on Organic Solvent Toxicity. Stockholm, 15-17 October 1984», 1985: *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 11, supplément n° 1, pp. 1-103.
- «Proceedings of the Workshop on Neurobehavioural Effects of Solvents. October 13-16, 1985, Raleigh, North Carolina, USA», 1986, *Neurotoxicology*, vol. 7, n° 4, pp. 1-95.
- Spaans, F., 1987: «Compression and entrapment neuropathies», dans W.B. Matthew (directeur de publication): *Handbook of Clinical Neurology* (Amsterdam, Elsevier).
- Taylor, J., 1992: «Disorders of the nervous system», chap. 13, dans A.B. Tarcher (directeur de publication): *Principles and Practice of Environmental Medicine* (New York, Plenum Medical Book).
- Valciukas, J.A., 1991: *Foundations of Environmental and Occupational Neurotoxicology* (New York, Van Nostrand Reinhold).
- , 1993: «The effect of exposure to industrial solvents on the developing brain and behavior of children», dans H.L. Needleman et D. Bellinger (directeurs de publication): *Prenatal Exposure to Toxicants: Developmental Consequences* (Baltimore, Johns Hopkins University Press).
- Virchow, R., 1866: *Post-Mortem Examinations and the Position of Pathology among Biological Studies*, réimpression de l'édition de 1873 (Metuchen, New Jersey, Scarecrow Reprint).
- White, R.F., Feldman, R.G. et Proctor, S.P., 1992: «Neurobehavioral effects of toxic exposures, clinical syndromes in adult neuropsychology», dans R.F. White (directeur de publication): *The Practitioner's Handbook* (Amsterdam, Elsevier).