INSPQ INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

# Exploration de facteurs environnementaux potentiellement associés à la sclérose latérale amyotrophique

## SYNTHÈSE RAPIDE DES CONNAISSANCES

ÉTAT DES CONNAISSANCES

AVRIL 2026

## AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

Le présent document est une synthèse des connaissances disponibles sur les facteurs de risque associés à la sclérose latérale amyotrophique. Il est centré sur les facteurs environnementaux potentiels de la maladie.

Il a été élaboré à la suite d'une demande du ministère de la Santé et des Services sociaux transmise en septembre 2025. Ce document s'adresse au ministère de la Santé et des Services sociaux et aux personnes œuvrant en santé environnementale.

## PRINCIPAUX CONSTATS

L'approche méthodologique utilisée s'apparente aux revues parapluie et vise à synthétiser les recensions systématiques et les méta-analyses qui portent sur les facteurs environnementaux associés à la sclérose latérale amyotrophique. En analysant l'ensemble des études recensées, les données probantes actuelles sont insuffisantes pour conclure à une association entre la sclérose latérale amyotrophique et les facteurs environnementaux étudiés :

- Les biais et les limites des études concernant les expositions au plomb et autres métaux, aux champs électromagnétiques, aux pesticides et à la β-méthylamino-L-alanine empêchent d'en conclure un lien avec la sclérose latérale amyotrophique.
- Il y n'a aucune donnée probante qui soutient l'hypothèse d'une association entre l'exposition au radon et la sclérose latérale amyotrophique.
- Aucune étude chez l'humain ne porte sur le bisphénol A.

Les différents enjeux méthodologiques examinés dans la littérature consultée sont typiques des études portant sur les causes environnementales de maladies à apparition tardive et à survie limitée, comme la sclérose latérale amyotrophique. Cet exercice a mis en évidence la qualité sous-optimale de la majorité de ces ouvrages et la présence d'importants biais de sélection, d'information et de publication.

Québec

# SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative rare des motoneurones supérieurs (du cerveau) et inférieurs (de la moelle épinière). Elle affecte majoritairement les adultes. Elle est souvent diagnostiquée entre 40 et 70 ans.

Après avoir reçu un diagnostic de la maladie, la majorité des personnes atteintes ont une espérance de vie de deux à cinq ans (Masrori et Van Damme, 2020). La détérioration se reflète par une perte progressive des fonctions motrices et peut varier entre les individus pour diverses raisons.

La SLA peut être familiale ou sporadique. Environ 10 à 15 % des cas seraient familiaux (Feldman *et al.*, 2022). Pour la forme sporadique, des mutations génétiques pourraient survenir chez des individus plus susceptibles d'avoir la maladie.

# MÉTHODOLOGIE

L'approche retenue s'est inspirée d'une revue parapluie visant à recenser les revues systématiques et les méta-analyses portant sur la SLA et les facteurs environnementaux. Elle ne se veut donc pas une analyse systématique. L'annexe 1 présente la stratégie de recherche ainsi que le diagramme PRISMA associé au processus de repérage et de sélection des articles. Cette recension a exclu les résumés, les documents méthodologiques, la littérature grise et les articles scientifiques primaires. Les articles retenus à l'issue du tri ont été lus intégralement par au moins une personne, puis les principaux constats ont été synthétisés et mis en commun.

Une attention particulière a été accordée à la présence potentielle de biais, notamment les biais de sélection, d'information et de confusion. La nature des données (humaines ou provenant de modèles animaux) a également été considérée. Les études portant sur des contextes d'exposition mixtes (occupationnel et environnemental), par exemple aux métaux ou aux pesticides, ont été retenues lorsqu'elles étaient pertinentes. L'autrice et l'auteur du présent document ont également examiné si les études épidémiologiques recensées utilisaient des outils formels d'évaluation de la qualité méthodologique, en fonction du devis d'étude et des biais potentiels.

Bien que les constats présentés puissent éclairer la réflexion, il serait pertinent de réaliser une étude systématique des facteurs environnementaux associés à la SLA et d'approfondir l'analyse causale des associations soulevées.

## Qualité des études et détermination de la causalité

L'autrice et l'auteur du présent document se sont inspirés des perspectives de causalité de Bradford Hill (1965) pour évaluer si une exposition pouvait être à l'origine de la SLA. Les perspectives considérées dans cette note de breffage incluent :

- l'existence d'une association entre un facteur causal potentiel et la SLA;
- la constance de l'ampleur et de la direction de cette association à travers les études;
- la présence d'une relation dose-réponse;

- l'existence de mécanismes biologiques plausibles permettant d'expliquer cette association;
- les preuves expérimentales provenant de modèles animaux appuyant cette relation.

Dans l'appréciation de la causalité, les études écologiques n'ont pas été considérées comme pouvant appuyer un lien causal.

# RÉSULTATS

Cette section traite des potentiels facteurs environnementaux associés à la SLA ciblés par la présente revue, dont les expositions au plomb et autres métaux, au radon, au bisphénol A (BPA), aux champs électromagnétiques, aux pesticides et à la β-méthylamino-L-alanine (BMAA) et cyanobactéries.

## Plomb et autres métaux

**La revue de littérature a permis d'identifier huit études : trois revues systématiques, trois méta-analyses et deux revues parapluie. Six de ces huit revues systématiques/méta-analyses ont rapporté une association positive statistiquement significative entre l'exposition environnementale au plomb et la survenue de la SLA. Toutefois, les mesures d'exposition utilisées dans ces articles étaient hétérogènes, et regroupaient notamment des contextes occupationnels et environnementaux. De plus, la majorité des études présentaient des limites méthodologiques importantes, notamment une possible confusion à savoir que la plombémie élevée pourrait être une conséquence de la maladie plutôt que sa cause.**

**Étant donné ces limites méthodologiques, il n'est pas possible de conclure que l'exposition au plomb est un facteur de risque de SLA dans un contexte d'exposition environnementale.**

Bien que le présent document concerne les expositions environnementales, les distinctions entre l'exposition liée à l'emploi et celle liée à l'environnement pour le plomb étaient parfois ignorées dans les études recensées (par exemple, Meng *et al.* [2019]). Cela limite la capacité de discriminer les potentiels effets liés à une exposition occupationnelle ou de ceux liés à une exposition environnementale.

La revue parapluie de Belbasis *et al.* (2016), qui analyse diverses associations liées à l'environnement, s'appuie principalement sur la méta-analyse de Wang *et al.* (2014) pour l'évaluation d'une potentielle association entre l'exposition au plomb et la survenue de la SLA. Cette dernière rapporte une association statistiquement significative entre l'exposition au plomb (principalement en contexte occupationnel) et la SLA, bien qu'elle comporte certaines limites. Effectivement, la revue de Wang *et al.* (2014) considère des études primaires ayant des risques élevés de biais. Ce constat est également soutenu par Sutedja *et al.* (2009) qui rapportent une faible qualité des études considérées dans le cadre de leur revue.

En général, les études déclarant une association statistiquement significative basent leurs mesures d'exposition sur l'utilisation de biomarqueurs (tests biologiques utilisant sang, cheveux et liquide céphalo-rachidien) et rapportent que le niveau de plomb est plus élevé chez les patients et patientes avec SLA (Wang *et al.*, 2014; Cicero *et al.*, 2017; Meng *et al.*, 2019). Cette approche comporte plusieurs enjeux qui ne sont majoritairement pas déclarés par les auteurs et autrices (figure 1). Par exemple, une plombémie élevée peut résulter du processus pathologique plutôt qu'en être la cause, et ainsi créer une situation de causalité inverse. La considération de la temporalité est essentielle, particulièrement pour les études ayant utilisé des biomarqueurs mesurés après le diagnostic. Ainsi, la SLA est une maladie du motoneurone qui réduit progressivement la mobilité. Cette diminution de la mobilité entraîne une résorption osseuse accrue chez les personnes atteintes (Caplliure-Llopis *et al.*, 2020; Fiore *et al.*, 1999). Pour d'autres contextes que la SLA, la littérature scientifique soutient que la résorption osseuse provoque une plombémie plus élevée (Jackson *et al.*, 2010; Tsaih *et al.*, 2001; Machida *et al.*, 2009; Korrick *et al.*, 2002). La mesure des niveaux de plomb chez des patientes et patients atteints de SLA, sans tenir compte des effets de l'immobilité, peut conduire à une association faussement interprétée comme causale. Cette situation illustre un problème de devis lié à la causalité inverse, où la plombémie élevée pourrait être une conséquence de la maladie plutôt que sa cause.

En outre, les analyses par sous-groupe de mesure d'exposition de la méta-analyse de Meng *et al.* (2019) ont montré des associations plus fortes pour les études ayant utilisé des entrevues individuelles (mesures autorapportées) ou des tests biologiques (avec biomarqueurs), qui présentent potentiellement leurs propres biais. La mesure d'association devenait nulle pour les études ayant utilisé une matrice d'exposition à l'emploi, une mesure d'exposition considérée plus fiable dans ce contexte précis. Cette même étude a également révélé un biais de publication asymétrique important. Dans son ensemble, ces aspects présentent des limites dans la fiabilité des études portant sur l'exposition (environnementale ou occupationnelle) au plomb et la SLA.

Concernant les autres métaux, Kamalian *et al.* (2023), n'ont pas rapporté d'association significative entre l'exposition à des métaux (dont le plomb, le sélénium ou le mercure) et la survenue de la SLA. De la même manière, d'autres études n'ont pas permis de confirmer la présence d'une association entre l'exposition au sélénium ou au mercure (contexte occupationnel et environnemental) et la SLA (Wang *et al.*, 2016; Cicero *et al.*, 2017).

**Figure 1 Processus physiologiques entre la survenue de la maladie et les niveaux de plomb dans le sang**

## Radon

**La revue de littérature a permis d'identifier une revue systématique. Les devis des deux articles primaires utilisés dans la revue systématique étaient écologiques, et donc de nature exploratoire.**

**Étant donné les limites méthodologiques majeures des études comprises dans la revue systématique, il n'est pas possible de conclure que l'exposition au radon est un facteur de risque de la SLA.**

Une recension systématique a évalué le lien entre le radon et la SLA (Gómez-Anca *et al.*, 2020). Les deux études primaires citées pour ce lien étaient de nature écologique. Les études écologiques fondées sur des données agrégées d'exposition au radon présentent, dans les études évaluées, une imprécision, telle que les biais d'information qui deviennent majeurs et qui peuvent en compromettre la validité. Ces limites méthodologiques rendent leur interprétation difficile et ne permettent pas de considérer les résultats comme probants. Une des deux études primaires n'a pas démontré d'association entre la SLA et l'exposition à domicile au radon (Schwartz *et al.*, 2016). L'autre étude effectuée dans 55 comtés britanniques a démontré une association statistiquement significative, mais lorsque trois données aberrantes étaient retirées du modèle, le lien disparaissait (Neilson *et al.*, 1996). Ainsi, pour le radon, il y n'a aucune donnée probante qui soutient l'hypothèse d'une association entre l'exposition au radon et la SLA.

## Bisphénol A (BPA)

**Aucune revue systématique d'étude épidémiologique portant sur l'association entre le bisphénol A (BPA) et la SLA chez les humains n'a été identifiée par la stratégie de recherche. Une revue systématique portant sur le BPA, fondée principalement sur l'extrapolation de résultats provenant d'études animales, a été identifiée. Cette étude a démontré que le BPA pouvait être neurotoxique pour les poissons. Cependant, considérant les limites mécanistiques majeures de cette étude, il n'est pas possible de conclure que l'exposition au BPA soit un facteur de risque de la SLA pour les humains.**

Le BPA est un composé chimique présent surtout dans les plastiques rigides et les revêtements de boîtes de conserve (Santé Canada, 2013).

Une seule recension systématique s'est penchée sur le BPA et le risque de développer la SLA dans une étude animale (Xu *et al.*, 2024). Cette revue rapporte une association entre le BPA et la SLA à partir d'études menées chez le poisson-zèbre. Toutefois, les études citées n'ont pas pu être recensées et, par conséquent, n'offrent aucune référence pour appuyer cette affirmation. Cela dit, une recherche rapide (additionnelle à notre revue parapluie) a permis d'identifier au moins une étude établissant un lien entre l'exposition embryonnaire au BPA chez le poisson-zèbre et une atteinte des neurones moteurs ainsi que d'autres types de neurones (Morrice *et al.*, 2018). Ce modèle, bien qu'intéressant, n'est pas nécessairement transposable à l'humain en raison, entre autres, de différences mécanistiques entre les

deux espèces et le type d'exposition. Ainsi, les résultats de recherche sur les embryons de poissons-zèbres doivent être interprétés avec prudence et ne constituent pas une preuve d'association entre l'exposition au BPA et la SLA chez les humains.

## Champs électromagnétiques

**La revue de littérature a permis d'identifier deux revues systématiques.**

**Aucune association n'est démontrée entre la survenue de la SLA et l'exposition aux champs électromagnétiques (CEM) de très basse fréquence dans l'environnement.**

Au total, deux recensions systématiques ont examiné l'association entre l'exposition aux CEM résidentiels de basses fréquences et la SLA (Röösli *et al.*, 2018; Filippini *et al.*, 2021).

L'étude de Röösli *et al.* (2018) a inclus quatre études cas-témoins et une étude de cohorte. Cette recension n'a pas évalué la qualité des études. L'exposition aux CEM était généralement estimée à partir de la proximité des lignes électriques à haute tension, correspondant à des niveaux de 0,1 à 0,4 µT et moins de 300 Hz (généralement entre 50 et 60 Hz). Aucune association n'a été observée (OR 0,71; IC 95 % : 0,48-1,07).

L'étude de Filippini *et al.* (2021) a repris les cinq études originales de Röösli *et al.* (2018) et a ajouté une étude cas-témoins supplémentaire, en utilisant cette fois-ci un modèle à effets aléatoires. De plus, cette recension a évalué la qualité des études avec l'outil ROBINS-E. Selon Filippini *et al.* (2021), aucune des études n'était à risque élevé de biais. Aucune association statistiquement significative n'a été observée, que ce soit pour la distance aux lignes à haute tension ou pour l'exposition mesurée en µT. Il est à noter que trois études prenaient en compte la durée de résidence (dans les cinq années précédant le diagnostic ou à vie), tandis que deux ne considéraient que l'adresse de résidence au moment du diagnostic. Aucune hétérogénéité significative n'a été relevée entre les études.

Dans leur ensemble, la littérature ne supporte pas la présence d'une association entre les CEM de très basse fréquence dans l'environnement et la survenue de la SLA.

## Pesticides

**La revue de littérature a permis d'identifier trois revues systématiques.**

**Les preuves scientifiques actuelles portant sur l'association entre l'exposition aux pesticides (groupe ou substances individuelles) et la SLA semblent contradictoires et insuffisantes.**

Il est important de souligner que les pesticides ne constituent pas une catégorie homogène, mais un ensemble de produits aux effets variés selon leurs cibles (herbicides, fongicides, acaricides, insecticides, rodenticides, etc.). Chaque groupe comprend de nombreux composés chimiques distincts, aux mécanismes d'action parfois biologiques, chimiques ou physiques. Les différentes substances

possèdent leur propre toxicocinétique et toxicodynamique. Ainsi, lorsque l'exposition est simplement décrite comme « pesticide », sans précision sur le type de produit, la voie d'exposition ou la dose, il devient impossible d'établir une relation causale. Une telle analyse ne peut alors être qu'exploratoire.

La méta-analyse de Kamel *et al.* (2012) n'a offert aucun résultat statistiquement significatif entre l'exposition aux pesticides en tant que groupe et pour des substances individuelles (organochlorés, pyréthrinoïdes, etc.). Celle de Malek *et al.* (2012) a rapporté une association positive seulement chez les hommes, alors que la classe et la famille des pesticides n'étaient généralement pas mentionnées dans les études primaires. En outre, les mesures d'exposition étaient hétérogènes et concernaient majoritairement des expositions occupationnelles plutôt qu'environnementales.

De la même manière, une revue systématique de Lini *et al.* (2024) a recensé deux études qui n'ont pas démontré d'association entre l'exposition aux fongicides et la SLA.

Dans leur ensemble, les études considérées ne permettent pas d'établir un lien entre l'exposition environnementale aux pesticides et la SLA. Des études de meilleure qualité, ciblant l'exposition environnementale à des pesticides spécifiques, seraient nécessaires pour établir la présence ou non d'une association.

## β-méthylamino-L-alanine (BMAA) et cyanobactéries

**Une recension systématique de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) portant sur l'épidémiologie, les expériences de laboratoire et les mécanismes biologiques présumés suggère qu'il n'y a pas d'association causale entre l'exposition aux BMAA produites par les cyanobactéries et la SLA.**

Bien que la BMAA ait reçu une certaine attention médiatique comme potentiel facteur de risque, notre stratégie de recherche n'a révélé aucune recension systématique portant sur ce composé. La BMAA est un acide aminé produit par certaines cyanobactéries, mais dépourvu de fonction physiologique chez l'humain. En l'absence de recension à ce sujet, l'auteur et l'autrice du présent document ont consulté, à l'aide d'un expert, des rapports d'organisations internationales. Un document portant sur l'association entre la BMAA et la SLA publiée par l'OMS en 2021 a été retenu (Chernoff *et al.*, 2021).

Cette analyse précise qu'une forme particulière de SLA, associée à des symptômes de maladie de Parkinson et de démence, a été décrite dans les îles du Pacifique dans les années 1950, connue sous le nom de « complexe SLA parkinsonisme démence ». La BMAA, qui aurait été présente dans l'alimentation et qui était associée aux cyanobactéries, a rapidement été suspectée comme facteur causal, à la suite d'analyses environnementales et alimentaires locales (Chernoff *et al.*, 2021).

Cependant, la méthode de quantification utilisée à l'époque, la chromatographie liquide avec détection par fluorescence (CL-DF), s'est révélée inappropriée pour identifier et mesurer la BMAA, selon l'OMS (Chernoff *et al.*, 2021). Cette technique tend à surestimer les concentrations de BMAA par plusieurs ordres de grandeur. En revanche, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM-SM) est une méthode plus valide pour obtenir des mesures précises de BMAA. Lorsqu'utilisée, elle détecte très peu ou pas de BMAA dans les échantillons biologiques ou

environnementaux, suggérant que la majorité des espèces de cyanobactéries produisent peu ou pas de cette molécule.

Les études expérimentales chez les primates ont montré qu'une exposition orale massive de BMAA pouvait entraîner des symptômes neurologiques, mais uniquement à des doses irréalistes pour l'humain, c'est-à-dire environ 15 000 fois supérieures à celles associées à une forte consommation de poissons ou de mollusques contenant de la BMAA (Chernoff *et al.*, 2021).

Enfin, aucune étude d'exposition robuste chez l'humain n'a été recensée par le biais de cette revue de littérature, et les études mécanistiques n'ont pas démontré l'intégration de la BMAA dans les protéines. À ce jour, aucun mécanisme toxicologique propre à la BMAA n'a donc été clairement établi.

La conclusion de la recension effectuée par l'OMS est la suivante : « *One can never realistically prove the absence of an effect, but the totality of the evidence for the BMAA-neurodegenerative disease hypothesis at the present time, or better the lack thereof, gives no reasons for immediate concern*. »

# BIAIS POTENTIELS DANS LES ÉTUDES SUR L'ÉTIOLOGIE DE LA SLA

La présente section souligne les principaux biais répertoriés dans les études portant sur une maladie telle que la SLA. Cette approche est d'ailleurs préconisée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 2022). Plusieurs enjeux méthodologiques ont été identifiés, dont certains qui n'étaient pas explorés dans les méta-analyses elles-mêmes. Ainsi, ces biais importants affectent la validité et la fiabilité des interprétations.

Les principaux biais observés dans les études analysant la survenue de la SLA incluent les biais statistiques, les biais de sélection et les biais d'information. Dans le contexte environnemental, les biais de confusion sont, pour l'instant, non établis étant donné qu'aucun facteur causal n'est clairement identifié à ce jour.

Il est pertinent de souligner qu'un trait marquant de la littérature épidémiologique sur la SLA est la rareté des données établissant la plausibilité biologique des facteurs de risque explorés. Cela tient à la difficulté de relier les observations épidémiologiques aux preuves de laboratoire, mais aussi à l'incertitude des mécanismes pathologiques sous-jacents à l'étiologie autre que génétique de la maladie.

## 1. Petits échantillons et biais de publication

La SLA étant une maladie rare, les études qui lui sont consacrées reposent souvent sur de petits échantillons, ce qui augmente la variabilité des estimations et le risque d'associations fortuites. Ce phénomène est souvent observé dans les diagrammes en entonnoir (*funnel plots*) des méta-analyses. En effet, plus les études sont de petite taille, plus la dispersion des effets estimés est large (Sterne *et al.*, 2000). Par ailleurs, les études du domaine de la SLA, tout comme la littérature scientifique en général, sont susceptibles au biais de publication (Dwan *et al.*, 2013). Ainsi, les recherches portant sur des maladies rares cumulent à la fois une plus grande variabilité des effets et une probabilité accrue de

publication lorsqu'un résultat significatif est obtenu. Enfin, lorsque le nombre d'études disponibles est limité, la capacité à détecter ces biais de publication devient très faible, rendant l'interprétation globale des résultats encore plus incertaine (Sterne *et al.*, 2000).

## 2. Biais de sélection

En raison de la rareté de la SLA et de la présumée longue période de latence entre l'exposition et le diagnostic, les études cas-témoins sont fréquemment utilisées. Pour ce type d'étude, les biais de sélection constituent un défi majeur, particulièrement si le recrutement ne suit pas immédiatement le diagnostic. De plus, lorsque la survie diffère selon l'exposition étudiée, par exemple les personnes fumeuses atteintes de SLA présentent une survie médiane de 1,9 an contre 2,7 ans chez celles qui sont non fumeuses (Calvo *et al.*, 2016), le recrutement tardif des cas peut entraîner un biais de survie. En effet, uniquement les patientes et patients ayant survécu plus longtemps peuvent être recrutés, ce qui peut mener à une sous-représentation des personnes exposées si celles-ci ont une survie plus courte. Un biais comparable peut survenir pour les expositions liées au travail, où les individus ayant travaillé plus longtemps tendent à être en meilleure santé, donc survivre plus longtemps lorsqu'atteints de la maladie. Ce biais concerne principalement les études considérant des expositions mixtes (occupationnelles et environnementales), qui ont été conservées dans la présente revue. Bien que les facteurs pouvant engendrer un biais de sélection peuvent concerner des contextes d'exposition qui ne sont pas couverts dans le présent document (p. ex. occupationnel), ils peuvent tout de même biaiser les études analysant des facteurs environnementaux s'ils ne sont pas adéquatement considérés.

## 3. Biais d'information

Les biais d'information sont également fréquents. D'abord, la SLA n'est pas une entité homogène : selon la région initialement atteinte, on distingue les formes bulbaires et celles à atteinte spinale prédominante (Goutman *et al.*, 2022). Environ 10 à 15 % des patientes et patients présentent une démence frontotemporale, et jusqu'à 50 % manifestent des troubles cognitifs ou comportementaux subtils. Ces sous-types pourraient avoir des étiologies distinctes et devraient être analysés séparément.

Étant donné que la SLA se manifeste principalement à un âge avancé, il est probable qu'un temps de latence important existe entre l'exposition et le diagnostic. Cette situation rend la mesure des expositions autorapportées vulnérables aux biais de rappel (p. ex. questionnaires rétrospectifs). De plus, les mutations génétiques observées dans les formes familiales suggèrent qu'un rôle de mutagènes environnementaux pourrait contribuer à l'étiologie de la maladie. Bien que des fenêtres d'exposition critiques soient suspectées dans le déclenchement de la SLA, elles demeurent non définies. Par conséquent, les études qui ne considèrent que des expositions récentes sont probablement fortement biaisées et devraient être considérées comme exploratoires.

## 4. Emploi d'un devis de recherche inapproprié

Dans certaines études, il est présumé que l'exposition à un contaminant est antérieure à la maladie alors qu'elle est estimée à partir d'une mesure biologique captée après la survenue de la maladie. Dans ce contexte, il est possible que l'exposition telle que mesurée résulte du processus pathologique de la maladie. En effet, lorsque la mesure d'exposition est effectuée après l'apparition de la maladie, un enjeu de temporalité survient, où la conséquence (le diagnostic de SLA) précède l'exposition (p. ex. niveau de plombémie). Autrement dit, une causalité inverse peut survenir. Ce phénomène est probablement observé pour les études sur certains biomarqueurs. Les mesures effectuées avant le développement de la maladie (p. ex. données environnementales) sont préférables pour réduire la probabilité de survenue de la causalité inverse.

Finalement, les études écologiques, qui reposent sur des données agrégées pour estimer des expositions passées, sont particulièrement vulnérables aux biais. Dans la majorité des contextes, toutes associations qui en découlent doivent donc être considérées comme exploratoires et non causales.

# CONCLUSION

Cette recension sur la SLA et les diverses hypothèses concernant les facteurs environnementaux potentiellement associés met en évidence, parmi les études considérées, d'importants biais de sélection, d'information et de publication. Les données probantes actuellement disponibles sont insuffisantes pour conclure à l'existence d'une association causale entre la SLA et les facteurs environnementaux étudiés.

# BIBLIOGRAPHIE

Belbasis, L., Bellou, V. et Evangelou, E. (2016). Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis : An Umbrella Review and Critical Assessment of Current Evidence from Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Neuroepidemiology, 46*(2), 96-105. https://doi.org/10.1159/000443146

Calvo, A., Canosa, A., Bertuzzo, D., Cugnasco, P., Solero, L., Clerico, M… Chiò, A. (2016). Influence of cigarette smoking on ALS outcome : a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 87*(11), 1229-1233. doi: 10.1136/jnnp-2016-313793.

Caplliure-Llopis, J., Escrivá, D., Benlloch, M., de la Rubia Ortí, J.E., Estrela, J.M. et Barrios, C. (2020). Poor Bone Quality in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol, 18*, 11:599216. doi: 10.3389/fneur.2020.599216.

Centre international de Recherche sur le Cancer. (2022). *Exposition professionnelle comme pompier. Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérogènes pour l'homme, volume 132*. Organisation mondiale de la Santé.

Cicero CE, Mostile G, Vasta R, Rapisarda V, Signorelli SS, Ferrante M, Zappia M, Nicoletti A. Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review. Environ Res. 2017 Nov;159:82-94. doi: 10.1016/j.envres.2017.07.048.

Dwan, K., Gamble, C., Williamson, P.R. et Kirkham, J.J. (2013). Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias – an updated review. *PLoS One, 8*(7):e66844. doi : 10.1371/journal.pone.0066844

Farace, C., Fenu, G., Lintas, S., Oggiano, R., Pisano, A., Sabalic, A., … Madeddu, R. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis and lead : A systematic update. *Neurotoxicology, 81*, 80-88. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.09.003

Feldman, E.L., Goutman, S.A., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M.G,, Shaw, P.J. et Sobue, G. (2022). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet, 400*(10360),1363-1380. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7

Filippini, T., Hatch, E.E. et Vinceti, M. (2021). Residential exposure to electromagnetic fields and risk of amyotrophic lateral sclerosis : a dose-response meta-analysis. *Sci Rep, 11*(1), 11939. doi: 10.1038/s41598-021-91349-2

Fiore, C.E., Pennisi, P., Ciffo, F., Scebba, C., Amico, A. et Di Fazzio, S. (1999). Immobilization-dependent bone collagen breakdown appears to increase with time : evidence for a lack of new bone equilibrium in response to reduced load during prolonged bed rest. *Horm Metab Res, 31*(1), 31-6. doi: 10.1055/s-2007-978693

Gómez-Anca, S. et Barros-Dios, J.M. (2020). Radon Exposure and Neurodegenerative Disease. *Int J Environ Res Public Health, 17*(20), 7439doi: 10.3390/ijerph17207439.

Goutman, S.A., Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chió, A., Savelieff, M.G., Kiernan, M.C, et Feldman, E.L. (2022). Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol, 21*(5), 480-493. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00465-8

Chernoff, N., Faassen, E.J. et Hill, D.J. Chapter 2.7 b-Methylamino-L-Alanine (BMAA) Dans Humpage, A.R. et Cunliffe, D.A. (2021). Understanding exposure : Drinking-water. Dans : Chorus, I. et Welker, M.; eds : Toxic Cyanobacteria in Water, 2nd edition. CRC Press, Boca Raton (FL), on behalf of the World Health Organization, Geneva, CH. Indik, J.H., Gimbel, J.R., Abe, H., Alkmim-Teixeira, R., Birgersdotter-Green, U., Clarke, G.D., … Woodard, P.K. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm, 14*(7), e97-e153. doi : 10.1016/j.hrthm.2017.04.025

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (2011). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz*). Health Phys, 100*(1),112. doi: 10.1097/HP.0b013e3181f06c86

Jackson, L.W., Cromer, B.A. et Panneerselvamm, A. (2010). Association between bone turnover, micronutrient intake, and blood lead levels in pre- and postmenopausal women, NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect, 118*(11),1590-6. doi: 10.1289/ehp.1002158

Jalilian, H., Najafi, K., Khosravi, Y. et Röösli, M. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis, occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and electric shocks : a systematic review and meta-analysis. *Rev Environ Health, 36*(1),129-142. doi: 10.1515/reveh-2020-0041

Kamalian, A., Foroughmand, I., Koski, L., Darvish, M., Saghazadeh, A., Kamalian, A., … Roos, P. M. (2023). Metal concentrations in cerebrospinal fluid, blood, serum, plasma, hair, and nails in amyotrophic lateral sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology : Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS), 78*, 127165. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127165

Kamel, F., Umbach, D. M., Bedlack, R. S., Richards, M., Watson, M., Alavanja, M. C. R., … Sandler, D. P. (2012). Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroToxicology, 33*(3), 457-462. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.04.001

Kettunen, P., Koistinaho, J. et Rolova, T. (2024). Contribution of CNS and extra-CNS infections to neurodegeneration : a narrative review. *J Neuroinflammation, 21*(1),152. doi: 10.1186/s12974-024-03139-y

Korrick, S.A., Schwartz, J., Tsaih, S.W., Hunter, D.J., Aro, A., Rosner, B., … Hu, H. (2002). Correlates of bone and blood lead levels among middle-aged and elderly women. *Am J Epidemiol, 156*(4),335-43. doi: 10.1093/aje/kwf042. PMID: 12181103

Lini, R. S., Scanferla, D. T. P., de Oliveira, N. G., Aguera, R. G., Santos, T. da S., Teixeira, J. J. V., … Mossini, S. A. G. (2024). Fungicides as a risk factor for the development of neurological diseases and disorders in humans : A systematic review. *Critical Reviews in Toxicology, 54*(1), 35-54. https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2303481

Machida, M., Sun, S.J., Oguma, E. et Kayama, F. (2009). High bone matrix turnover predicts blood levels of lead among perimenopausal women. *Environ Res, 109*(7),880-6. doi: 10.1016/j.envres.2009.06.005

Malek, A. M., Barchowsky, A., Bowser, R., Youk, A. et Talbott, E. O. (2012). Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis : A meta-analysis of epidemiological studies : pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environmental Research, 117*, 112-119. https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.06.007

Masrori, P. et Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis : a clinical review. *Eur J Neurol, 27*(10),1918-1929. doi: 10.1111/ene.14393

Meng, E., Mao, Y., Yao, Q., Han, X., Li, X., Zhang, K. et Jin, W. (2020). Population-based study of environmental/occupational lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 41*(1), 35-40. https://doi.org/10.1007/s10072-019-04067-z

Morrice, J.R., Gregory-Evans, C.Y. et Shaw, C.A. (2018). Modeling Environmentally-Induced Motor Neuron Degeneration in Zebrafish. *Sci Rep, 8*(1), 4890. doi: 10.1038/s41598-018-23018-w

Neilson, S., Robinson, I. et Rose, F.C. (1996). Ecological correlates of motor neuron disease mortality : a hypothesis concerning an epidemiological association with radon gas and gamma exposure. *J Neurol, 243*(4), 329-36. doi : 10.1007/BF00868407

Petrou, C. *Guest Post : Reputation and Publication Volume at MDPI and Frontiers* (2023). The Scholarly Kitchen. https://scholarlykitchen.sspnet.org/2023/09/18/guest-post-reputation-and-publication-volume-at-mdpi-and-frontiers-the-1b-question/

Röösli, M. et Jalilian, H. (2018). A meta-analysis on residential exposure to magnetic fields and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Environ Health, 33*(3), 309-313. doi: 10.1515/reveh-2018-0019

Santé Canada. (s. d.). *Le bisphénol A (BPA).* https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-maison-et-jardin/bisphenol-bpa.html

Schwartz, G.G. et Klug, M.G. ( 2016). Motor neuron disease mortality rates in U.S. states are associated with well water use. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 17*(7-8), 528-534. doi: 10.1080/21678421.2016.1195409

Sterne, J.A., Gavaghan, D. et Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis : power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol, 53*(11), 1119-29. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00242-0

Sutedja, N.A., Veldink, J.H., Fischer, K., Kromhout, H., Heederik, D., Huisman, M.H., … van den Berg, L.H. (2009). Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis : a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler, 10*(5-6), 302-9. doi: 10.3109/17482960802455416

Tsaih, S.W., Korrick, S., Schwartz, J., Lee, M.L., Amarasiriwardena, C., Aro, A., … Hu, H. (2001). Influence of bone resorption on the mobilization of lead from bone among middle-aged and elderly men : the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect, 109*(10), 995-9. doi: 10.1289/ehp.01109995

Wang, M.-D., Gomes, J., Cashman, N. R., Little, J. et Krewski, D. (2014). A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine, 56*(12), 1235-1242. https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000323

Wang, M.-D., Little, J., Gomes, J., Cashman, N. R. et Krewski, D. (2017). Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *NeuroToxicology, 61*, 101-130. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.015

Xu, Y., Nie, J., Lu, C., Hu, C., Chen, Y., Ma, Y., Huang, Y. et Lu, L. (2024). Effects and mechanisms of bisphenols exposure on neurodegenerative diseases risk : A systemic review. *Sci Total Environ, 919*, 170670. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.170670

# ANNEXE 1 STRATÉGIE DE RECHERCHE ET DIAGRAMME PRISMA

## Stratégie(s) de recherche

Étant donné l'échéancier très court, l'autrice et auteur du présent document se sont inspirés d'une approche de type « revue parapluie » *(umbrella review*) incluant des revues systématiques et méta-analyses.

Trois bases de données ont été sondées, soit Embase, Pubmed et Medline. Les mots-clés utilisés sont présentés dans les tableaux ci-bas. En excluant les doublons, le nombre total d'articles obtenus était de 1 143.

Un premier tri sur la base du titre et du résumé a été effectué. Les critères d'exclusion des études étaient :

- les études qui n'étaient pas des revues systématiques;
- les études qui ne caractérisaient pas l'exposition environnementale;
- les études rapportant des issues de santé composites (p. ex. SLA combinée à d'autres troubles neurologiques);
- les études publiées dans une autre langue que l'anglais ou le français;
- les études portant sur les habitudes de vie ou la santé au travail (sauf contexte d'exposition mixte).

Après le premier tri portant uniquement sur le résumé, un second tri a été effectué à partir des études complètes retenues, les mêmes critères d'exclusion ayant été appliqués. Les articles publiés par les éditeurs MDPI et Frontiers ont été conservés et analysés, malgré les réserves soulevées quant à la rigueur de leur processus éditorial (Petrou, 2023).

En plus de la stratégie de recherche documentaire, la consultation d'un expert a aussi permis d'inclure une étude pertinente de l'OMS qui traite des cyanotoxines en général et des liens entre les BMAA et la SLA en particulier.

Au total, après lecture complète des articles retenus, ce sont 18 études qui ont été conservées pour le présent document.

**Stratégie de recherche pour PubMed**

*Interrogée le 2025-09-26*

| # | Requête | Résultats |
|---|---|---|
| 1 | Amyotrophic Lateral Sclerosis etiology | 19 170 |
| 2 | "Meta-Analysis" or "Systematic review" | 211 952 |
| 3 | 1 and 2 | 313 |
| 4 | 3 and (english or french).lg. | 303 |

### Stratégie de recherche pour Medline (Ovid)

*Interrogée le 2025-10-03*

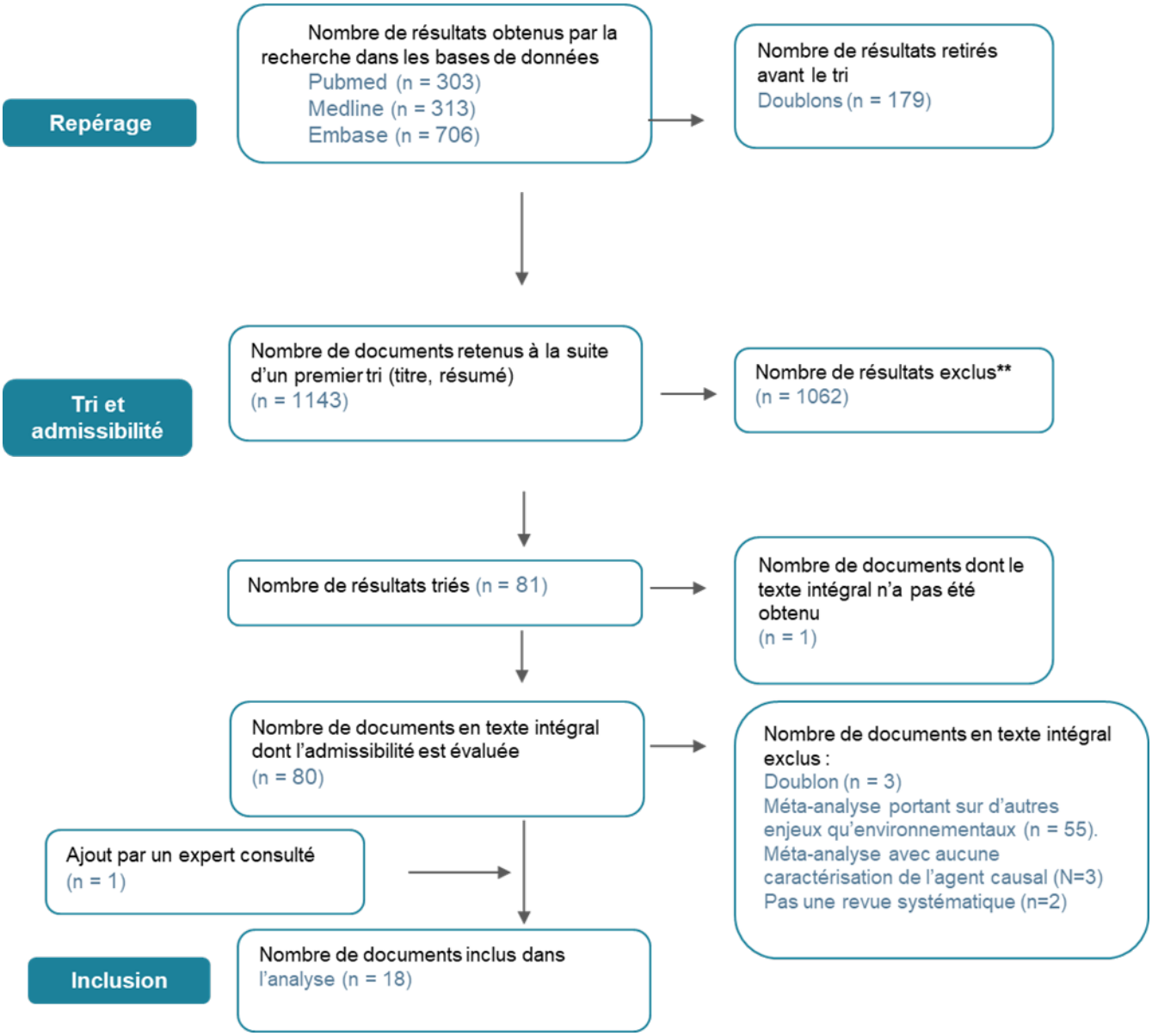
| # | Requête | Résultats |
|---|---|---|
| 1 | Amyotrophic Lateral Sclerosis/ or ("amyotrophic lateral sclerosis" or "Gehrig* Disease" or "Lou-Gehrig* Disease").ti,kf. | 30 665 |
| 2 | Meta-Analysis/ or "systematic review"/ or ("Network Meta-Analysis" or "Systematic review" or Meta-analysis).pt. or (((systematic or umbrella) adj review*) or meta-analy* or metaanaly* or metasynthe* or meta-synthe*).tw. | 588 930 |
| 3 | 1 and 2 | 670 |
| 4 | 3 and (english or french).lg. | 668 |
| 5 | ..l/ 4 yr=2000-3000 | 666 |
| 6 | 5 not (treatment* or gene*).ti,ab,kf. | 313 |

### Stratégie de recherche pour Embase (Ovid)

*Interrogée le 2025-10-03*

| # | Requête | Résultats |
|---|---|---|
| 1 | amyotrophic lateral sclerosis/ or ("amyotrophic lateral sclerosis" or "Gehrig* Disease" or "Lou-Gehrig* Disease").ti,kf. | 58 335 |
| 2 | "meta analysis"/ or "systematic review"/ or ("Network Meta-Analysis" or "Systematic review" or Meta-analysis).pt. or (((systematic or umbrella) adj review*) or meta-analy* or metaanaly* or metasynthe* or meta-synthe*).tw. | 862 614 |
| 3 | 1 and 2 | 1 633 |
| 4 | 3 and (english or french).lg. | 1 614 |
| 5 | ..l/ 4 yr=2000-3000 | 1 602 |
| 6 | 5 not (treatment* or gene*).ti,ab,kf. | 706 |

# DIAGRAMME PRISMA




** Selon les critères d'exclusion.

# Exploration de facteurs environnementaux potentiellement associés à la sclérose latérale amyotrophique


**AUTRICE ET AUTEUR**

Florence Bouchard, conseillère scientifique
Stéphane Perron, médecin spécialiste en santé publique
Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie

**SOUS LA COORDINATION DE**

Marie-Eve Levasseur, cheffe d'unité par intérim
Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie

**COLLABORATION**

Geneviève Grenier, conseillère scientifique
Secrétariat général

Nicolas Parenteau, médecin spécialiste en santé publique
Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie

**RÉVISION**

Félix Lamothe, conseiller scientifique
Codjo Giraud Ulrich Ekanmian, conseiller scientifique spécialisé
Elisabeth Canitrot, conseillère scientifique spécialisée
Ciprian Mihai, conseiller scientifique spécialisé
Mathieu Gauthier, conseiller scientifique spécialisé
Mariejka Beauregard, médecin spécialiste en santé publique
Institut national de santé publique du Québec

Nicolas Dupré, neurologue et professeur titulaire
Centre hospitalier universitaire de Québec et Université Laval


Les personnes qui ont révisé ce document ont été conviées à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

L'autrice et l'auteur, ainsi que les membres du comité scientifique et les personnes qui ont révisé ce document ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.


**RELECTURE ET MISE EN PAGE**

Aurélie Franco, agente administrative
Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie



*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue ou en écrivant un courriel à : droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*



Dépôt légal – 2e trimestre 2026
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-555-04207-0 (PDF)
DOI : https://doi.org/10.64490/RVQI6213



© Gouvernement du Québec (2026)



Nº de publication : 3845


Institut national de santé publique Québec