



HAL
open science

Les maladies professionnelles hors tableaux : étude épidémiologique rétrospective (2005-2011) auprès des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) lorrains

Claire Chanson

► To cite this version:

Claire Chanson. Les maladies professionnelles hors tableaux : étude épidémiologique rétrospective (2005-2011) auprès des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) lorrains. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01734304

HAL Id: hal-01734304

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734304v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2013

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine du Travail

Par

Claire CHANSON

Le 31 janvier 2013

LES MALADIES PROFESSIONNELLES HORS TABLEAUX :
ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE RÉTROSPECTIVE (2005-2011) AUPRÈS DES
COMITÉS RÉGIONAUX DE RECONNAISSANCE DES MALADIES
PROFESSIONNELLES (CRRMP) LORRAINS.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Christophe PARIS

PRESIDENT

Monsieur le Professeur Francis. GUILLEMIN

JUGE

Madame le Docteur Isabelle THAON

JUGE

Madame le Docteur Martine LEONARD

JUGE et DIRECTEUR

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- "Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales"	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle : <ul style="list-style-type: none">• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE

- Alain BERTRAND - Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY -

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -

Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre

CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE -

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard

DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER

- Pierre GAUCHER - Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI -

Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT -

Pierre LANDES -

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre

LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU

- Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET

- Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert

PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON -

Jean-Marie POLU - Jacques POUREL

Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD -

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT -

Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta

TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ

Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET -

Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur

Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie

CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques

FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE,
PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur

Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur

Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE
D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER –

Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;
addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE
MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur
Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur
Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et
CHIRURGIE PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur
Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas
SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI –

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur

Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur
Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur
Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno
GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur
Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON –
Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU
SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela
PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal
KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine

ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur
Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de
communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE,
IMMUNOLOGIE**

**2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte :
biologique)*)**

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE
D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et
CHIRURGIE PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

**1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;
médecine générale ; addictologie*)**

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

**5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la
reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick
RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe
NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE

Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel
BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE -
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER -

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel
SCHMITT

Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER -

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET – Professeur
Michel WAYOFF

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Paul MICHELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	Professeur David ALPERS (2011) <i>Université de Washington (USA)</i> Professeur Yunfeng ZHOU (2009) <i>Université de WUHAN (CHINE)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>	

A Notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Christophe PARIS

Co-Directeur de Thèse

Professeur de Médecine et santé au Travail

Service de Consultations des Pathologies Professionnelles du CHU de Nancy,

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse et de juger ce travail.

Vous avez été responsable de l'enseignement théorique et clinique qui nous a été prodigué pendant notre internant et avez suivi notre parcours.

Nous avons été reçue dans votre service et vous nous avez accordée votre confiance.

Nous avons beaucoup appris à vos côtés.

Veillez accepter notre profond respect et notre profonde admiration.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur d'Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention

Nous sommes particulièrement honorée de votre participation à notre jury de thèse.

Merci d'être le juge de ce travail qui, nous l'espérons, vous apportera de l'intérêt.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

A Notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Isabelle THAON

Maître de Conférences Universitaire-Praticien Hospitalier

Service de Consultations des Pathologies Professionnelles du CHU de Nancy,

Nous avons eu le privilège de pouvoir bénéficier de votre enseignement durant notre internat de Médecine du Travail. Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement et pour la disponibilité que vous nous avez accordée.

Veillez trouver dans cet hommage la marque de notre profond respect.

A Notre Juge et Directeur de Thèse,

Madame le Docteur Martine LEONARD

Médecin Inspecteur du Travail de Lorraine,

Direction Régionale des Entreprises, de la Concurrence, de la Consommation, du Travail et de l'Emploi (DIRECCTE),

Vous nous avez fait l'honneur de diriger et de juger ce travail.

Nous avons été reçue dans votre service et nous avons bénéficié au cours de notre formation de la compétence, de la richesse, et de la rigueur de votre enseignement.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre soutien et vos encouragements tout au long de ce travail, qui sans vous, n'aurait pas pu voir le jour.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect, de toute notre gratitude, et de notre sincère admiration.

La réalisation du masque de saisie des données, l'analyse statistique, la présentation des résultats ont été réalisés avec l'aide d'Élodie SPEYER, du Service d'Épidémiologie et Évaluation Cliniques du CHU de Nancy.

Nous adressons nos sincères remerciements à Madame BARBA, secrétaire à la Direction Régionale des Entreprises, de la Concurrence, de la Consommation, du Travail et de l'Emploi de Lorraine, pour sa collaboration, son aide technique, ses encouragements et sa bienveillance.

Bruno. Ta présence m'est bonheur.

« *Le suprême bonheur de la vie est d'avoir la conviction d'être aimé pour soi ou, plus précisément, d'être aimé malgré soi* » Victor Hugo

Le Pottum, pour tout ce à quoi il m'a ouvert.

Mes parents, pour avoir développé ma curiosité, m'avoir appris la valeur du travail, et m'avoir ouverte à la poésie de la musique.

Ma sœur Anne, brillante sous tout point de vue. « *Si j'avais à écrire un livre de morale, il aurait quatre-vingt-dix-neuf pages blanches et sur la dernière j'écrirais : il suffit d'aimer.* » Albert Camus

Mon frère Pierre-Yves, pétaradant sous tout point de vue, et pour son soutien constant.

Annie, pour sa générosité, son humour et sa perspicacité.

Anne-Lise, Clémence et Pierre pour les bons moments passés ensemble.

Ma grand-mère, modèle de volonté et de raison. Mamie, merci pour tout ce que tu as fait et fais (aujourd'hui encore, et aujourd'hui en particulier !) pour moi.

Alain et Mireille, pour leurs multiples attentions.

Marie-Françoise et Jean, pour leur accueil et leur lucidité.

Céline, Alexandre et leur petit Romain, pour leur soutien de chaque instant, pour toutes ces lonnnngues après-midi de glandouille et de pur bonheur, pour leur sincérité, et pour l'abnégation dont ils font preuve. « Un gros big up » pour vous. (« *Faut s'rendre à l'évidence Watson, t'es c... comme un balai* » dixit le Duc, l'Archiduc).

Nadine et Roby, pour leurS accueilS chaleureux, leur bienveillance, leur patience, leur tolérance.

Vincent et Marie, pour leur amitié sincère, pour toutes les soirées passées et à venir, et pour leur vraie tolérance.

Mon trésor de Cha, merveilleuse créature. « *Un seul mot nous libère du poids des souffrances de la vie, c'est le mot Amour.* » Sophocle

Mimie, dont l'âme est aussi lumineuse que ses vêtements sont sombres. Mimie, tu es une chance pour ceux qui croisent ton chemin. Quant à toi Ben, qui doit exploser tous les scores de calcul du QI, tu es une catastrophe pour tous les joueurs qui te croisent sur le tapis de jeu.

Céline et Aurélien, pour qui mon affection a été instantanée, immédiate, évidente... Vous m'avez manqué durant tous ces mois de dur labeur !!!

Lorène, pour tous ces bons moments, jamais assez longs, pour émettre et confronter nos avis pondérés sur à peu près tous les sujets.

Céline F, pour sa vraie gentillesse, son ouverture d'esprit, sa délicatesse d'âme, son altruisme.

Ben, Math, et leur petite Jeanne, pour toutes les vacances passées et à venir à Gre.

Morky, Kath et leur petite Charlie, à qui je souhaite le meilleur.

Oliv, pour sa persévérance, sa sincérité, ses remises en question constructives, sa tenacité. Pour m'avoir accompagnée sur toutes ces foulées; et surtout pour sa mémorable chute aux Burrons.
« L'amour ne ressent pas les fardeaux, ne songe pas aux difficultés, il se surpasse, n'invoque pas l'excuse d'un quelconque empêchement ». Thomas A Kempis

Mélanie et Rémy pour ses combines tombées du camion.

Mais aussi à Bombardier, à Nico, Kathy et leur petite Oriane, à M et Mme LEFEBVRE, à Nathalie, à qui je témoigne de tout mon plaisir de les connaître.

Mes co-internes de Médecine du Travail : Mélodie (à qui je dédicace la suivante : *« Tout a une fin sauf la banane, qui en a deux »*), Cécile (pour son franc-parler et ses conseils judicieux relationnels, vestimentaires, financiers, culinaires...), Virginie (parce que tu cumules autant de qualités qu'un litre d'essence ne cumule de taxes, et pour nos soirées « hôtel room » à Stras et paillettes west coast world), Mériem (à notre été « agricole »), Fanny, Camille, Domitille, Julie, Dany, Stéphanie, Elisabeth, Sébastien,...

Les secrétaires et infirmières inoubliables que j'ai rencontrées, et dont j'ai partagé le quotidien pendant des semaines avec un vrai plaisir :

Marie-Thérèse, Fred, Yolande, Catherine, Véronique, de la dream team

Odile et ses créoles (et sa collection de chaussures, mais aussi et surtout pour son aide contre le chevalier noir !!), Nadine, femme de l'ombre pleine de lumière,

Monique, pour son aide précieuse et son accueil rassurant, Marie-Thérèse,

Blandine et toute l'équipe de l'UPM,

Christiane, Corinne, Martine, Sabine,

Annick,

Et enfin Nathalie(s !), Véronique, Stéphanie, Isabelle, Barbara, et Anne-Marie.

Les médecins qui m'ont enrichie, sensibilisée :

Dr LEONARD, pour son humanité, sa patience, sa droiture, son discernement, et pour ses nombreuses qualités professionnelles auxquelles nous aspirons.

Dr BLOCK, Dr PEDUZZI, Dr MARTINI, Dr TOSSA, Dr BERTRAND, Dr JOSSE, Dr LAPREVOTE, Dr JAMAIN, Dr LEDUIGOU, Dr HINGRAY, Dr VIENNET.

Dr BARBIER-BLANCHARD, Dr BEER, Dr BRECHON, Dr DUMAS, Dr GUIDAT, Dr KOENIG, Dr PAQUOT, Dr PAREJAT, Dr WURTZ.

Mon co-interne Gaetan, et ses vidéo du meilleur goût

Et aussi tous les externes avec qui j'ai travaillé : Mathilde, Laetitia, Séverine, Marie-Anne, Yohann, Emilie,...

Tous ceux que j'oublie, mais qui m'ont construite.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Les maladies professionnelles « hors tableaux »

**ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE RÉTROSPECTIVE (2005-
2011) AUPRES DES COMITÉS RÉGIONAUX DE
RECONNAISSANCE DES MALADIES
PROFESSIONNELLES LORRAINS**

LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES ET SIGLES UTILISES

ADF : Avis Défavorable
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AF : Avis Favorable
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIM : Alpha-1-Microglobuline
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARN : Acide RiboNucléique
ARS : Agence Régionale de Santé
AT : Accident du Travail
CARSAT : Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé Au Travail
CBP : cancer broncho-pulmonaire
CEE : Communauté Economique Européenne
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLE : canal lombaire étroit
CLP : « *Classification, Labelling and Packaging of substances* » ; classification, étiquetage et emballage des substances
CMI : Certificat Médical Initial
CMR : Cancérogène(s), Mutagène(s) ou toxique(s) pour la Reproduction
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail
CRRMP : Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles
CSH : Conseil Supérieur d'Hygiène
DREAL : Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement
EPA : Environmental Protection Agency
GACVS : Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GSM : Global Systems for Mobile communication
GST : Glutathion S-Transférase
HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HAS : Haute Autorité de Santé
IARC : International Agency Research Cancer (CIRC)
IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IPP : Incapacité Permanente Partielle
IRC : Insuffisance Respiratoire Chronique
LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien
LMH : Lymphome Malin Hodgkinien
MCP : Maladie à Caractère Professionnel
MIT : Médecin Inspecteur du Travail
MDT : Médecin Du Travail
MM : Myélome Multiple
MP : Maladie Professionnelle
MPI : Maladie Professionnelle Indemnisable
MPK : Maladie de Parkinson
MSA : Mutualité Sociale Agricole
NAC : N-Acétyl-L-Cysteine
NRC : National Research Council
NTP : National Toxicology Program
OIT : Organisation Internationale du Travail
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
PH : Praticien Hospitalier
PST : Plan de Santé au Travail
PRST : Plan Régional de Santé au Travail
PUPH : Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
RR : Risque Relatif
SS : Sécurité Sociale
SEP : Sclérose En Plaques
SIR : Standardized Incidence Ratio
SMR : Standardized Mortality Ratio
SNC : Système Nerveux Central

TASS : Tribunal des Affaires Sanitaires et Sociales

TCE : trichloréthylène

TCI : Tribunal du Contentieux de l'Incapacité

TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif

VHB : Virus de l'Hépatite B

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	35
PARTIE I. GÉNÉRALITÉS	37
1. DÉFINITION DES MALADIES PROFESSIONNELLES EN FRANCE	38
1.1. Définition d'une maladie d'origine professionnelle selon l'exposition subie .	38
1.2. Définition d'une maladie d'origine professionnelle selon le système de réparation envisagé	39
2. LES TABLEAUX DE MALADIES PROFESSIONNELLES INDEMNISABLES 40	
2.1. Dispositions relatives aux tableaux de maladies professionnelles	40
2.1.1. Loi du 9 avril 1898 : indemnisation automatique des accidents du travail 40	
2.1.2. Loi du 25 octobre 1919 : création des tableaux de maladies professionnelles indemnisables du régime général	41
2.1.3. Décret d'application du 17 juin 1955 : création des tableaux de maladies professionnelles indemnisables du régime agricole	41
2.2. Structure des tableaux de maladies professionnelles indemnisables	42
2.3. Évolution des tableaux de maladies professionnelles	44
3. LE COMITE REGIONAL DE RECONNAISSANCE DES MALADIES PROFESSIONNELLES (CRRMP)	47
3.1. Origine historique.....	47
3.2. Dossiers relevant du CRRMP.....	49
3.3. Missions des comités	50
3.4. Compétence territoriale des comités	50
3.5. Composition des comités	51
3.6. Composition du dossier	51
3.7. Rôle des différentes parties avant séance	52

3.7.1.	Rôle du secrétariat permanent du comité	52
3.7.2.	Rôle de l'organisme de sécurité sociale	53
3.7.3.	Rôle du médecin du travail	56
3.8.	Secret	56
3.9.	Déroulement d'une séance du CRRMP	57
3.10.	Contentieux	60
3.11.	Les prestations servies au titre des maladies professionnelles	60
3.12.	Évolution de la réglementation relative aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP)	61
3.12.1.	Textes officiels	62
3.12.2.	Guides pour les CRRMP : évolution de la reconnaissance des maladies professionnelles	64
3.13.	Bilan national de l'activité des CRRMP de France de 1994 à 2010	66
3.13.1.	Evolution du nombre de demandes de reconnaissance soumis aux comités français de 1994 à 2010	66
3.13.2.	Avis rendus par les CRRMP de France	68
3.13.3.	Disparités régionales des CRRMP	69
3.13.4.	Nombre total de dossiers traités par les comités (alinéa 3 et alinéa 4) suivant le régime de sécurité sociale	70
3.13.5.	Nombre de dossiers adressés par les tribunaux	71
4.	LES MALADIES A CARACTERE PROFESSIONNEL.....	71
4.1.	Le cadre réglementaire	71
4.2.	Le réseau «Maladie à Caractère Professionnel» (MCP)	72
PARTIE II : ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE – APPROCHE		
QUANTITATIVE : DONNÉES RÉGIONALES DES MALADIES HORS		
TABLEAUX EN LORRAINE DE 2005 A 2011 77		
1.	MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	78
1.1.	Objectifs	78
1.1.1.	Objectif principal	78
1.1.2.	Objectifs secondaires	78

1.2.	Matériel et méthode	78
1.2.1.	Type d'étude	78
1.2.2.	Population	78
1.2.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion	79
1.2.4.	Méthode de recueil des données	80
1.2.5.	Plan d'analyse des données	81
1.2.6.	Aspects éthiques	92
2.	RESULTATS	93
2.1.	Données administratives	93
2.1.1.	Nombre de dossiers alinéa 4 soumis aux comités lorrains	93
2.1.2.	Provenance géographique des dossiers	94
2.1.3.	Régime de sécurité sociale	96
2.1.4.	Provenance judiciaire des dossiers	97
2.2.	Caractéristiques socio-démographiques des déclarants	97
2.2.1.	Sexe des déclarants	97
2.2.2.	Age des déclarants	99
2.2.3.	Déclarants décédés	100
2.3.	Caractéristiques socio-professionnelles des déclarants	101
2.3.1.	Ancienneté au poste dans l'entreprise	101
2.3.2.	Catégorie socio-professionnelle des déclarants	102
2.3.3.	Secteur d'activité	106
2.4.	Expositions professionnelles subies	109
2.4.1.	Principales expositions professionnelles subies	109
2.4.2.	Expositions professionnelles subies selon le type de pathologie	110
2.5.	Descriptif médical des dossiers	111
2.5.1.	Familles de pathologies présentées	111
2.5.2.	Couples «nuisance-pathologie» présentés en comités	113
2.6.	Argumentaire des CRRMP lorrains	114
2.6.1.	Définition et nuances du lien «direct et essentiel»	114
2.6.2.	Eléments justifiant le lien direct	116
2.6.3.	Eléments justifiant le lien essentiel	124
2.6.4.	Lien direct et lien essentiel	130

2.7.	Avis rendus par les comités lorrains	131
2.8.	Positions adoptées par les autres CRRMP pour les dossiers issus d'une voie de contentieux.....	132
2.9.	Discussion et illustrations autour des argumentaires des comités lorrains ...	132
2.9.1.	Eléments du lien direct	133
2.9.2.	Eléments du lien essentiel	139
2.9.3.	La particularité des psychopathologies	147
3.	DISCUSSION	159
3.1.	Justification de l'étude.....	159
3.2.	Atteinte de l'objectif principal.....	159
3.3.	Comparaison des résultats avec les données nationales des maladies hors tableaux en France	159
3.3.1.	Nombre de dossiers annuels étudiés	160
3.3.2.	Provenance judiciaire des dossiers	160
3.3.3.	Décès	160
3.3.4.	Descriptif médical des dossiers.....	161
3.3.5.	Les affections néoplasiques.....	161
3.3.6.	L'amiante, une nuisance centrale	163
3.3.7.	La place des psychopathologies	164
3.3.8.	Avis émis	164
3.4.	Limites de l'étude.....	165
3.5.	Biais de l'étude	165

**PARTIE III. APPROCHE QUALITATIVE - ETUDE DES COUPLES
« NUISANCE-PATHOLOGIE » DECLARES : ETAT DES
CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES 167**

1.	METHODOLOGIE	168
1.1.	Critères de choix des associations « nuisance-pathologie » étudiés	168
1.2.	Méthodologie de la recherche bibliographique	169
2.	LES PESTICIDES : DES EFFETS SUR LA SANTE QUI SE PRECISENT ...	169

2.1. Un couple d'actualité, objet d'un nouveau tableau du régime agricole : maladie de Parkinson et pesticides	170
2.1.1. Pesticides et myélome multiple	180
2.1.2. Pesticides et lymphome malin non hodgkinien	183
2.1.3. Pesticides et leucémie à tricholeucocytes.....	188
2.1.4. Pesticides et cancer prostatique	190
2.2. L'amiante, une cancérogénicité encore incomplètement élucidée ?.....	192
2.2.1. Cancers ORL et amiante.....	193
2.2.2. Cancers digestifs et amiante	200
2.2.3. Cancer ovarien et amiante	206
2.3. Autres couples.....	211
2.3.1. Tabagisme secondaire et cancers.....	211
2.3.2. Sclérose en plaques et vaccination contre le virus de l'hépatite B	217
2.3.3. Tumeurs cérébrales et usage professionnel du téléphone portable	227
3. Discussion	235
CONCLUSION.....	237
BIBLIOGRAPHIE	240
ANNEXES.....	265

INTRODUCTION

En France en 2010, plus de 60 000 maladies professionnelles (MP) ont été reconnues. Le nombre des déclarations de maladies professionnelles et des reconnaissances décrit depuis une décennie une courbe exponentielle.

Les conséquences de ces maladies professionnelles sont lourdes pour chaque salarié concerné, en termes de handicaps dans sa vie professionnelle, mais aussi personnelle et sociale. Si la prise de conscience de cette réalité s'est faite progressivement, la nécessité de prévenir ces risques de MP est devenue une priorité de santé publique. Ainsi les différents plans santé travail nationaux (PST 2) et régionaux (PRST2) ainsi que les évolutions législatives et réglementaires témoignent d'une volonté de renforcer les actions de prévention primaire.

Le coût de ces maladies professionnelles s'élève à plus de 2 milliards d'euros pour la Caisse accident du travail – maladie professionnelle (AT/MP) [1]. Dans un contexte économique en crise, ce coût élevé ne peut qu'entraîner des conséquences défavorables pour les entreprises. La problématique des maladies professionnelles est un enjeu majeur tant pour la santé des salariés que pour la santé économique des entreprises.

Près de 95% des maladies professionnelles reconnues le sont à travers le système des tableaux de maladies professionnelles. Le système complémentaire fondé sur un examen individuel des demandes par les Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles, comités chargés d'établir le lien de causalité entre la pathologie et l'activité professionnelle ne concerne que 5% des cas. Les tableaux constituent donc la principale voie de reconnaissance des MP, ce qui souligne les enjeux attachés à leur actualisation au gré de l'évolution des connaissances scientifiques.

Si les tableaux de maladies professionnelles permettent d'avoir un bon suivi du nombre des déclarations et des reconnaissances des MP aux plans national et régional et de leur évolution au fil du temps en fonction des expositions, les maladies non recensées dans ces tableaux des régimes de sécurité sociale ne bénéficient pas, quant à elles, d'un suivi aussi clair et organisé, ce qui rend leur connaissance parcellaire et opaque.

L'objectif de notre travail est de décrire sur une période de sept années consécutives les pathologies dites «hors tableaux» dont souffrent les salariés lorrains prétendant à une reconnaissance au titre des maladies professionnelles.

Après avoir rappelé la réglementation relative aux maladies professionnelles, le rôle et l'organisation des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), nous présenterons les données nationales de leur activité depuis leur création. Nous recenserons ensuite de manière exhaustive les caractéristiques des déclarations effectuées par les salariés lorrains entre 2005 et 2011, ainsi que les avis rendus par les comités lorrains. Puis nous tenterons de mettre en évidence les arguments des membres des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) lorrains leur permettant de faire un lien direct et essentiel entre la pathologie déclarée et le travail effectué. Nous analyserons enfin les principaux couples «exposition professionnelle-pathologie déclarée» ressortant de notre étude, à travers l'étude de la littérature scientifique internationale.

PARTIE I. GÉNÉRALITÉS

1. DÉFINITION DES MALADIES PROFESSIONNELLES EN FRANCE

1.1. Définition d'une maladie d'origine professionnelle selon l'exposition subie

Une maladie professionnelle est définie comme une affection apparue progressivement suite à l'exercice habituel d'une profession, avec la notion que vraisemblablement, elle «ne se serait pas produite dans un autre métier».

La maladie professionnelle est une atteinte à la santé qui résulte d'une série d'événements à évolution lente auxquels on ne saurait assigner une origine et une date certaine, contractée au cours du travail. Elle comprend principalement les lésions résultant d'actions lentes d'agents extérieurs (comme la température) ou d'actions continues de postures, gestes ou instruments de travail. Les symptômes apparaissent après une période de latence. La maladie professionnelle se distingue de l'accident du travail, provoqué par un événement ou une série d'évènements survenus à des dates certaines par le fait ou à l'occasion du travail.

Selon l'INRS, *«une maladie est dite professionnelle si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou si elle résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle et si elle figure dans un des tableaux du régime général ou agricole de la Sécurité Sociale».*

Toutefois, établir une relation causale directe entre l'activité professionnelle et la maladie d'un salarié peut s'avérer complexe. C'est pourquoi la reconnaissance d'une origine professionnelle à une pathologie résulte :

- soit du principe de présomption d'origine professionnelle si toutes les conditions, médicales, professionnelles et administratives détaillées dans un des tableaux de maladie professionnelle indemnisable sont remplies ;
- soit de l'avis d'un système complémentaire de reconnaissance, le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), institué par la loi n°93-121 du 27 janvier 1993.

1.2. Définition d'une maladie d'origine professionnelle selon le système de réparation envisagé

On distingue deux sous-ensembles juridiques : les maladies professionnelles indemnissables (MPI), et les maladies à caractère professionnel (MCP). Leur système de réparation les distingue.

Le terme de MPI désigne les maladies soit figurant sur la liste restrictive des tableaux de MP, soit reconnues par le système complémentaire de reconnaissance du CRRMP. Les victimes bénéficient d'une réparation spécifique, au même titre que les accidents du travail. Dans les régimes général (article L.461-1 alinéa 2 du Code de la Sécurité Sociale) et agricole (article L.761-19 du Code rural et de la pêche maritime) de sécurité sociale, *«est présumée d'origine professionnelle toute maladie désignée dans un tableau de maladies professionnelles, et contractée dans les conditions mentionnées à ce tableau»*.

Les MCP quant à elles, désignent toutes les autres maladies d'origine professionnelle ne rentrant pas dans le cadre précédemment cité. Les salariés affectés ne bénéficient pas de la réparation spécifique des MPI, et sont pris en charge au titre de l'assurance maladie comme toute autre maladie.

A noter qu'il existe une sous-déclaration des maladies professionnelles en France. Les MP doivent être déclarées aux caisses d'assurance maladie et reconnues par ces dernières pour donner droit à compensation. Ne sont donc comptabilisées ni les MP non déclarées, ni celles non reconnues, bien qu'elles puissent être au moins en partie, causées par le travail.

Le rapport DIRICQ, chargé d'évaluer la sous déclaration des AT/MP, estime qu'au minimum la moitié des cancers des hommes liés à des agents cancérigènes listés dans les tableaux de MP ne sont pas reconnus [2]. Selon ce même rapport, il existe au niveau national une sous-déclaration des maladies professionnelles, qui pourrait provenir :

- De la victime : mal informée du lien entre son travail et sa maladie, découragée par les procédures parfois complexes à suivre pour obtenir réparation ou, par crainte de perdre son emploi, elle ne déclare pas la maladie.
- De l'employeur : il peut dissuader le salarié de déclarer sa maladie, du fait du coût que cette déclaration peut occasionner à l'entreprise.

- Des acteurs du système de soins : établir le lien entre le travail et la maladie peut s'avérer difficile, d'autant plus lorsqu'elle peut avoir des causes multifactorielles, ou se manifester après un délai de latence conséquent compliquant la prise de conscience de la responsabilité du travail.

2. LES TABLEAUX DE MALADIES PROFESSIONNELLES INDEMNISABLES

La maladie professionnelle indemnisable (MPI) est une notion médico-légale créée par la loi du 25 octobre 1919 révisée par les décrets de 1946. Selon cette loi, une maladie peut être reconnue comme d'origine professionnelle si elle figure dans l'un des tableaux annexés au livre IV du Code de la Sécurité Sociale (CSS) pour les salariés relevant du régime général, ou au livre VII du Code rural et de la pêche maritime pour ceux relevant du régime agricole.

2.1. Dispositions relatives aux tableaux de maladies professionnelles

2.1.1. Loi du 9 avril 1898 : indemnisation automatique des accidents du travail

Avant 1898, il n'existe aucune législation spécifique aux accidents du travail (AT) et maladies professionnelles (MP). Ceux-ci relèvent du régime de droit commun, fondé sur la notion de responsabilité de l'auteur de l'accident, c'est-à-dire l'employeur. Il incombe à la victime de démontrer la faute de celui-ci dans la survenue de son accident du travail ou de sa maladie professionnelle.

La loi du 9 avril 1898 crée l'indemnisation automatique des AT. Elle établit la présomption de responsabilité de l'employeur, sans avoir à prouver la faute de celui-ci, dès lors que l'accident se produit pendant l'activité professionnelle et sur les lieux du travail. Il revient à l'employeur ou à son assureur d'apporter la preuve inverse.

2.1.2. Loi du 25 octobre 1919 : création des tableaux de maladies professionnelles indemnisables du régime général

Calquée sur celle du 9 avril 1898, la loi du 25 octobre 1919 permet l'indemnisation des maladies professionnelles en vertu du principe de présomption d'origine. Sans avoir à apporter la preuve du lien de causalité entre la maladie et l'activité professionnelle, les salariés bénéficient d'une réparation forfaitaire, analogue à celle des AT.

Cette loi est historiquement issue de la notion de réparation individuelle du préjudice subi, réparation dichotomique dans le cadre du droit civil français : la maladie professionnelle résulte-t-elle, oui ou non, d'une faute de l'employeur. Après plusieurs années de débats, la loi du 25 octobre 1919 crée une liste de maladies professionnelles indemnisables pour répondre à cette question. Cette liste établie par le législateur étend ainsi aux maladies professionnelles le système d'indemnisation automatique instauré pour les AT par la loi du 9 avril 1898. Le travailleur n'a pas à apporter la preuve du lien entre sa maladie et une faute de son employeur, les conditions habituelles et normales d'exercice de son activité professionnelle et l'état pathologique rapporté suffisent à l'indemnisation du salarié du régime général. Ce sont les employeurs qui financent intégralement la branche accident du travail - maladies professionnelles.

Toutefois, la liste des MPI est en réalité très restrictive. En 1919, elle ne reconnaît que deux maladies, le saturnisme et l'hydrargyrisme. L'élargissement de cette liste est d'emblée extrêmement débattue, et engendre des luttes sociales et politiques très dures. La loi du 1 janvier 1931 inscrit le dispositif d'actualisation de la liste dans le champ du décret, afin de le soustraire à l'aléa d'un amendement voté par surprise. La liste des MPI quitte alors le débat social et politique publics, pour devenir une question technique qui relève de l'administration et des experts. Ce n'est que dans les années 1990 que la question des maladies professionnelles rejaillit dans le débat public, suite aux affaires du sang contaminé et de l'amiante et aux fortes médiatisations dont elles ont bénéficiées.

2.1.3. Décret d'application du 17 juin 1955 : création des tableaux de maladies professionnelles indemnisables du régime agricole

L'ordonnance du 2 novembre 1945 institue le transfert de la gestion du risque professionnel à la sécurité sociale du régime agricole. Suite au décret du 16 avril 1955 paru au Journal Officiel, codifiant

sous le nom de Code rural et de la pêche maritime les textes législatifs relatifs à l'agriculture, le décret d'application du 17 juin 1955 institue les 14 premiers tableaux du régime agricole. Cette réglementation spécifique, parallèle à celle du régime général, permet de prendre en compte des particularités propres à l'agriculture, par exemple au niveau des activités professionnelles. Les tableaux des maladies professionnelles indemnissables sont prévus à l'article 12.571-25 du Code rural et de la pêche maritime.

2.2. Structure des tableaux de maladies professionnelles indemnissables

Chaque tableau de MPI possède un titre, qui précise une nuisance ou un risque, et mentionne le mécanisme à l'origine de la pathologie.

Puis le tableau comporte l'énumération des conditions auxquelles le salarié doit satisfaire pour obtenir l'indemnisation de sa pathologie, soit quatre notions disposées en colonnes. Si toutes ces conditions, médicales, professionnelles et administratives sont remplies, la présomption d'imputabilité s'applique : l'affection est systématiquement "présumée" d'origine professionnelle, sans qu'il soit nécessaire d'en établir la preuve.

Ainsi chaque tableau comporte :

- la désignation de la maladie : symptômes cliniques, éléments biologiques, résultats d'examens complémentaires particuliers (...) que doit présenter le malade. Leur énumération est limitative et figure dans la colonne de gauche du tableau.
- le délai de prise en charge, qui représente le délai maximal entre la fin de l'exposition au risque et la date de la première constatation médicale de la maladie, est mentionné dans la colonne centrale. Dans certains tableaux seulement, cette même colonne peut préciser une durée minimale d'exposition au risque (ou encore une dose seuil de risque, par exemple pour la chaleur ou l'oxyde de carbone).
- la liste des métiers ou circonstances d'exposition professionnelle susceptibles de provoquer l'affection. Elle figure dans la colonne de droite du tableau. Elle peut être limitative (seuls les

travailleurs affectés aux travaux énumérés peuvent être reconnus au titre de l'alinéa 2 de l'article L461-1 du code de la sécurité sociale), ou indicative (même si son activité professionnelle ne figure pas clairement dans cette liste, un salarié exposé au risque mentionné au titre du tableau peut être reconnu).

Il incombe à la victime elle-même de demander la reconnaissance de sa maladie en tant que MPI à l'organisme de sécurité sociale, dans un délai de 15 jours après la cessation du travail ou la constatation de la maladie. La déclaration de la victime doit être accompagnée d'un certificat médical initial (CMI) descriptif établi par un médecin. Il revient à l'organisme de sécurité sociale de reconnaître ou non le caractère professionnel de la maladie déclarée, dans un délai de 3 mois.

A la différence de l'AT qui est déclaré par l'employeur, la maladie professionnelle doit être déclarée aux caisses d'assurance maladie par la victime. Pour la tarification des AT/MP, elle est imputée au dernier établissement dans lequel la victime a été exposée sauf en cas de contestation justifiée ou faillite, auquel cas elle est inscrite sur le « compte spécial », les dépenses correspondantes étant mutualisées entre toutes les entreprises. Il est de fait impossible d'associer une activité économique ou une taille d'établissement à toute maladie professionnelle sur le « compte spécial ». A noter que la grande majorité des maladies liées à l'amiante est sur compte spécial.

Figure 1 : Tableau n°8 du régime général

8			RÉGIME GÉNÉRAL
Affections causées par les ciments (alumino-silicates de calcium)			
Date de création : Décret du 12 juillet 1936		Dernière mise à jour : Décret du 11 février 2003	
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies	
Ulcération, pyodermite. Dermite eczématiforme récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par un test épicutané.	30 jours 15 jours	Fabrication, concassage, broyage, ensachage et transport à dos d'homme des ciments.	
Blépharite.	30 jours	Fabrication, à l'aide de ciments, de matériaux agglomérés et d'objets moulés.	
Conjonctivite.	30 jours	Emploi des ciments dans les chantiers du bâtiment et des travaux publics.	

2.3. Évolution des tableaux de maladies professionnelles

Le premier tableau du régime général a été créé en 1919 (n°1 : Affections dues au plomb et à ses composés). Le dernier à numéro plein date de 1999 (n°98 : Affections chroniques du rachis lombaire provoquées par la manutention manuelle de charges lourdes). La mise à jour la plus récente date du 1 août 2012, et concerne le tableau n°57 : Affections périarticulaires provoquées par certains gestes et postures de travail.

A l'heure actuelle, les tableaux du régime général reconnaissent 112 maladies professionnelles.

Concernant le régime agricole, le premier tableau a été créé en 1955 (MP n°1 : Tétanos), le dernier a été ratifié par décret le 4 mai 2012 (MP n°58 : Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides).

Le régime agricole comptabilise 58 tableaux (58 simples et 9 bis), et reconnaît 67 maladies professionnelles. Ci-dessous, nous présentons un exemple de MPI du régime agricole, le dernier en date.

Figure 2 : Tableau n°58 du régime agricole

Régime agricole

Tableau n° 58 créé par le décret n° 2012-665 du 4 mai 2012

Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1)

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE PRISE en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer cette maladie
Maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie.	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : — lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; — par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

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

Ces tableaux ne sont pas figés. Ils sont créés et modifiés par décret au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des progrès des connaissances médicales : inscription de nouveaux tableaux ; révision, abrogation ou séparation des tableaux existants créant des numéros bis et ter.

L'actualisation des tableaux se heurte à plusieurs difficultés. Elle nécessite une mise à jour régulière eu égard à l'évolution à la fois des techniques et des process de fabrication, et des connaissances scientifiques rendues complexes face à des pathologies d'origine plurifactorielle (il

peut être difficile de quantifier dans quelle proportion le travail intervient dans l'apparition de l'affection). D'autres difficultés sont liées aux négociations entre partenaires sociaux, souvent en profond désaccord sur les problématiques de santé au travail.

Seuls les tableaux publiés au Journal Officiel font foi. Les tableaux inscrits attribuent d'emblée et de manière systématique une origine professionnelle aux affections mentionnées. La mise à jour régulière des tableaux est donc fondamentale pour la prévention des risques professionnels et la protection des salariés en amont, l'indemnisation des malades atteints d'une maladie d'origine professionnelle et la tarification des cotisations patronales au titre de la branche AT/MP en aval.

C'est le ministère du travail qui reçoit les demandes de création ou de correction des tableaux. Ces demandes peuvent émaner de diverses sources : syndicats, CNAMTS, INSERM, Association des accidentés de la vie (FNATH), Professeurs de médecine du travail, parlementaires... Ces demandes sont présentées à la Commission des Pathologies Professionnelles, branche spécialisée du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT), placée sous l'autorité du ministère du travail.

La composition de la Commission des Pathologies Professionnelles est comparable à celle de toutes les instances consultatives ministérielles. Elle se compose de six membres représentants des organismes publics et des départements ministériels, de cinq représentants du patronat, de cinq représentants de salariés proposés par les confédérations syndicales sur un critère de représentativité nationale, et d'un nombre non défini de personnes dites «qualifiées» choisies parmi les experts siégeant au COCT. C'est sur l'avis de cette commission que s'appuiera le COCT pour se prononcer sur les évolutions des tableaux de MP. Les créations, révisions, et abrogations validées par ces deux instances seront alors notifiées par décret qui paraîtra au Journal Officiel.

Ces modifications résultent de l'ampleur des signalements d'une part, et de la discussion contradictoire entre partenaires sociaux d'autre part. Il s'agit par conséquent d'une procédure laborieuse, tardive et lente, coûteuse en temps et en négociations.

Concernant le régime agricole, c'est le Ministère de l'agriculture qui propose les différentes évolutions. Puis l'avis d'une commission spécialisée en matière de maladies professionnelles est recherché pour toute institution, révision, ou abrogation d'un tableau.

3. LE COMITE REGIONAL DE RECONNAISSANCE DES MALADIES PROFESSIONNELLES (CRRMP)

3.1. Origine historique

Si ce système de listes de MPI offre l'avantage de la présomption d'imputabilité, à l'inverse, sa réactivité et sa flexibilité font défaut. Dès 1960, il est l'objet de critiques nationales et internationales au sujet de son caractère restrictif. L'Organisation Internationale du Travail et la Communauté Européenne préconisent alors un élargissement du concept des maladies professionnelles au-delà du simple système des tableaux.

En juin 1990, le ministère de tutelle missionne un groupe de travail présidé par l'inspecteur général des affaires sociales Georges DORION, pour évaluer et améliorer les principes régissant la branche AT/MP. La commission DORION va donc s'attacher à étudier les bénéfices et les limites du système des tableaux de MPI établi.

Les principaux avantages identifiés sont :

- la simplicité : les principes de présomption d'imputabilité et de réparation forfaitaire limitent les conflits en matière de maladies professionnelles, puisqu'elles reprennent et établissent les conclusions issues d'un consensus social, aboutissement des discussions contradictoires menées. Ces principes dispensent les assurés d'établir une relation de cause à effet entre leur travail et la maladie dont ils souffrent.
- la protection des travailleurs : l'inscription dans un tableau d'une maladie professionnelle implique une vigilance particulière des différents acteurs de la santé au travail (médecins du travail, employeurs, ...) dans le but d'éviter l'apparition de ces pathologies dont l'origine professionnelle est admise.

Les inconvénients dégagés concernent :

- un manque de souplesse, une certaine intransigeance, ou inflexibilité : sont exclues de ce régime de réparation les maladies non inscrites dans un tableau, et les maladies ne

remplissant pas toutes les conditions médico-légales définies dans le tableau correspondant. Dès lors, il incombe au salarié victime d'apporter la preuve de l'origine professionnelle de son affection, à travers une procédure complexe, non spécifique (de droit commun), et aléatoire. La CNAMTS estime ainsi que près de 57% des déclarations de maladie professionnelle n'ont pas pu aboutir à une reconnaissance entre 1974 et 1988.

- un manque de réactivité : entre le moment où émerge une nouvelle affection d'origine professionnelle, et celui où elle figurera officiellement dans la liste des MPI, de nombreuses années se seront écoulées. Cette inertie a pour conséquence d'occulter la dangerosité de certaines expositions, de retarder le signalement des procédés pathogènes, de maintenir les salariés exposés dans une situation pathogène et dangereuse, de complexifier l'indemnisation des victimes, et de fausser le système de tarification et le financement de la branche AT/MP.

Aussi la commission DORION se prononce en juillet 1991 en faveur de la coexistence de deux systèmes de reconnaissance des maladies professionnelles :

- le système des tableaux officiels de MPI, basé sur les principes de présomption d'imputabilité et de réparation forfaitaire.
- un système complémentaire, basé sur l'évaluation experte et singulière d'un lien de causalité entre une exposition professionnelle et une pathologie, et sur la notion de preuve à apporter par la victime. Ce système complémentaire préfigure les Comités Régionaux de Reconnaissance des Maladies Professionnelles, que l'article 7-1 de la loi n°93-121 du 27 janvier 1993 du Code de la Sécurité Sociale instituera deux ans plus tard. Ces comités ont vocation de permettre à des travailleurs dont la maladie n'est pas désignée dans un tableau (donc exclue de la présomption d'origine), de prétendre à une réparation au titre des maladies professionnelles, sous réserve que l'origine professionnelle de la pathologie soit démontrée.

Les Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles, institués par la loi n° 93-121 et codifiés aux 3èmes et 4ème alinéas de l'article L.461-1 du Code de la Sécurité Sociale, complètent alors le système des tableaux de MPI, codifiés à son alinéa 2.

Selon l'article L.461-1, 3ème alinéa du Code de la Sécurité Sociale : *«Si une ou plusieurs conditions tenant au délai de prise en charge, à la durée d'exposition ou à la liste limitative des travaux ne sont pas remplies, la maladie telle qu'elle est désignée dans un tableau de maladies professionnelles peut être reconnue d'origine professionnelle lorsqu'il est établi qu'elle est directement causée par le travail habituel de la victime.»*

Selon l'article L.461-1, 4ème alinéa du Code de la Sécurité Sociale : Peut être également reconnue d'origine professionnelle *«une maladie caractérisée non désignée dans un tableau des maladies professionnelles lorsqu'il est établi qu'elle est essentiellement et directement causée par le travail habituel de la victime et qu'elle entraîne le décès de celle-ci ou une incapacité permanente partielle de 25% au moins»*. Pour qu'un dossier soit présenté au CRRMP il doit justifier d'une incapacité permanente d'un taux au moins égal à 25%, ou entraîner le décès du travailleur du fait de la pathologie en cause (taux d'Incapacité Permanente Partielle de travail \geq 25% fixé par le décret n° 2002-153 du 18 avril 2002).

L'analyse des avis émis par le CRRMP participe à l'évolution des tableaux. Au terme de l'instruction d'un dossier de demande de MP, la caisse peut par conséquent prendre quatre types de décisions :

- notifier la reconnaissance d'une MP dans le cadre des tableaux.
- notifier un refus d'ordre administratif (conditions médicales non remplies, absence d'exposition au risque, délai dépassé). La voie de recours pour la victime est alors celle du contentieux général de la Sécurité Sociale.
- notifier un refus d'ordre médical. Le contentieux relève alors de l'expertise médicale.
- saisir le CRRMP et lui transférer le dossier au titre des alinéas 3 ou 4.

3.2. Dossiers relevant du CRRMP

Il nous a semblé légitime de reprendre cette partie procédurale très technique et spécifique du «Guide destiné aux Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles» publié par l'INRS [3-4]. Le paragraphe à suivre s'appuie donc très largement sur ce document.

Les demandeurs couverts par le régime général, le régime agricole, le régime des mines relèvent du CRRMP. Les demandeurs fonctionnaires ou dépendant du régime des indépendants ne sont pas concernés.

3.3. Missions des comités

Le comité a pour vocation de rendre un avis motivé sur le lien de causalité entre une maladie ne figurant pas dans un des tableaux des maladies professionnelles indemnissables, et le travail exercé par la victime qui en revendique la reconnaissance.

Il s'agit pour les membres du comité d'établir entre le travail habituel de la victime et sa maladie :

- un lien «*direct*» dans le cadre de l'alinéa 3 de l'article L.461-1
- un lien «*direct et essentiel*» dans le cadre de l'alinéa 4 de l'article L.461-1.

La présomption d'imputabilité disparaît, la preuve de la relation causale doit par conséquent être apportée. Cet avis peut être favorable ou défavorable à la reconnaissance, et s'impose à l'organisme gestionnaire.

Le comité s'intéresse aux causes et à la pathogénèse de la maladie au cours d'une instruction contradictoire. Sa mission est d'ordre médical. Il y a nécessité que la maladie soit caractérisée, que les modalités d'exposition soient précisées, et que les éventuels facteurs étiologiques professionnels soient évalués.

Le CRRMP dispose pour remplir son mandat d'arguments médicaux et d'arguments relatifs à l'exposition professionnelle.

3.4. Compétence territoriale des comités

Chaque CRRMP a pour compétence territoriale l'échelon régional du contrôle médical de la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

Le comité régional compétent est celui dans le ressort duquel se trouve l'organisme de sécurité sociale dont relève la victime.

3.5. Composition des comités

Les membres du comité sont désignés par le préfet de région pour une durée de 4 ans, sur proposition du directeur régional des Agences Régionales de Santé (ARS). L'article D. 461-27 mentionne trois membres dont la présence est indispensable au déroulement d'une session :

- un médecin conseil régional du régime concerné (ou son représentant),
- le Médecin Inspecteur du Travail mentionné à l'article L. 8123-1 du code du travail, (ou son représentant),
- un Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PUPH), ou un Praticien Hospitalier (PH) exerçant dans un service de pathologies professionnelles.

Le comité auditionne obligatoirement l'ingénieur conseil régional du service de prévention ou son représentant. Il bénéficie de toute latitude pour entendre la victime et l'employeur. Il est habilité à requérir tous les avis nécessaires, notamment celui de l'Inspecteur du Travail.

3.6. Composition du dossier

Le dossier contient, en application de l'article D. 461-29 :

- la déclaration de maladie professionnelle, c'est-à-dire la demande motivée de reconnaissance du caractère professionnel de la pathologie présentée, signée par la victime ou ses ayants-droits ;
- le certificat médical initial descriptif, établi par un médecin, qui identifie la maladie professionnelle déclarée (sous pli confidentiel) ;
- l'avis motivé du(des) médecin(s) du travail de(s) l'entreprise(s) où la victime a été employée, portant sur la pathologie déclarée, et la réalité de l'exposition aux risques présents dans l'(les) entreprise(s) (sur papier libre, dans un délai de 1 mois, et sous pli confidentiel). Le rôle du(des) médecin(s) du travail est fondamental : il formule un avis sur l'éventuelle relation

entre la maladie déclarée, et l'exposition professionnelle qu'il aura caractérisée avec soin. Le secrétariat du comité doit vérifier que l'avis du(des) médecin(s) du travail concerné(s) a bien été recherché. A cette occasion, le médecin du travail doit être informé de la possible communication de son avis motivé à l'employeur, par l'intermédiaire d'un médecin désigné par la victime ou ses ayants droit.

- le rapport circonstancié du(des) employeurs(s), décrivant les postes de travail successivement occupés, et permettant d'estimer les risques professionnels encourus (sur papier libre, dans un délai de 1 mois) ;
- les conclusions des enquêtes administratives et techniques conduites par les caisses compétentes :
 - l'enquête technique incombe à l'ingénieur conseil régional du service de prévention de l'organisme gestionnaire. Il détaille les expositions subies : nature, durée, intensité... sous respect du secret de fabrication.
 - l'enquête administrative répond aux contraintes réglementaires de la législation professionnelle ;
- le rapport du service du contrôle médical de l'organisme de sécurité sociale gestionnaire, adressé sous pli confidentiel «secret médical» au comité. Il s'agit d'une observation médicale précise et argumentée par un médecin-conseil qui porte sur la pathologie déclarée et ses causes éventuelles. Ce rapport comprend obligatoirement le rapport d'évaluation du taux d'incapacité permanente de la victime. Y sont potentiellement mentionnés les antécédents médico-chirurgicaux de la victime, ainsi que d'éventuels cofacteurs extra-professionnels.

3.7. Rôle des différentes parties avant séance

3.7.1. Rôle du secrétariat permanent du comité

Le comité bénéficie d'un secrétariat permanent, qui dépend du contrôle médical régional de l'organisme de sécurité sociale concerné. Ce secrétariat reçoit le dossier à étudier une fois complété, transmis par l'organisme gestionnaire, et s'assure de son exhaustivité : déclaration de maladie professionnelle, CMI, rapport circonstancié du(des) employeur(s). Il reçoit sous pli confidentiel les

données médicales, l'avis motivé du(des) médecin(s) du travail, le rapport du service médical de l'organisme de sécurité sociale.

Il adapte la périodicité des séances au rythme des demandes.

Le comité dispose en règle générale de 3 mois à compter de sa saisine pour instruire le dossier et signifier sa décision. Un délai supplémentaire de 3 mois peut être accordé en cas de nouveaux examens ou enquêtes complémentaires demandés. En cas de dépassement de ces délais, le caractère professionnel de la maladie est acquis.

Chaque semestre, un rapport d'activité intermédiaire est adressé au préfet de région. Chaque année est adressé au ministre chargé de la sécurité sociale et au ministre chargé du travail un rapport d'activité.

3.7.2. Rôle de l'organisme de sécurité sociale

Dès réception d'une demande de reconnaissance en MP, l'organisme de sécurité sociale diligente une enquête administrative auprès de l'agent concerné qualifié en matière de prévention, et demande un avis à son service médical. C'est au cours de cette phase que s'exprime le caractère contradictoire de la procédure.

- Rôle du service administratif de l'organisme de sécurité sociale

Il informe l'employeur, et lui adresse une demande d'information à l'attention du médecin du travail, à retourner sous enveloppe confidentielle directement au service médical de l'organisme de sécurité sociale concerné. Elle informe par lettre simple la victime ou ses ayants-droits de la saisine du dossier.

Le service administratif de l'organisme de sécurité sociale concerné recueille et instruit les éléments techniques du dossier. Il diligente une enquête pour réunir des informations suffisantes et de bonne qualité qui seront portées à la connaissance du comité (par exemple enquêtes des institutions représentatives du personnel, avis de la victime, de l'employeur, synthèse de l'agent enquêteur...)

- Rôle du service médical de l'organisme de sécurité sociale

Le service médical de l'organisme de sécurité sociale concerné recueille et instruit les éléments médicaux du dossier. Il transmet au secrétariat du comité un dossier recevable et complet. Il mentionne les délais sur la saisine. Il a pour mission en application du 2ème alinéa de l'article D. 461-30 du Code de la Sécurité Sociale, de notifier à la victime (ou à ses ayants droit) et à l'employeur, la saisine du CRRMP. Il les informe de façon motivée, d'un éventuel recours au délai complémentaire, peu de temps avant le terme du délai initial d'instruction.

Le médecin conseil doit confirmer le diagnostic d'une maladie caractérisée, en s'assurant que le dossier comporte tous les éléments permettant un diagnostic positif et étiologique, et éventuellement un diagnostic différentiel : antécédents, antécédents d'AT/MP, examens complémentaires, avis spécialisés, facteurs de risque extra-professionnels, périodes d'arrêts de travail, comptes rendus d'hospitalisation...

Le médecin conseil recherche la date de première constatation médicale, c'est-à-dire la date à laquelle les premières manifestations de la maladie ont été constatées médicalement (certificat médical, courriers médicaux, examens complémentaires...), même si le diagnostic de certitude a été posé ultérieurement. De cette date dépendent le délai de prise en charge (et donc l'orientation d'un dossier vers le CRRMP si ce délai est dépassé, entraînant la perte de la présomption d'origine), la recherche des expositions subies, et les réflexions du comité (les facteurs temporels possèdent une grande importance dans l'imputabilité d'une exposition professionnelle pour une pathologie définie).

Dans le cadre de l'alinéa 3, le médecin conseil doit s'assurer de la présence obligatoire des pièces médicales figurant dans la partie gauche du tableau. Dans le cadre de l'alinéa 4, il doit évaluer la stabilisation de la maladie, de façon à fixer un taux d'incapacité permanente prévisionnel. Seuls les dossiers bénéficiant d'une $IPP \geq 25\%$ peuvent être présentés en CRRMP. Les victimes pour lesquelles il n'a pas été reconnu de taux d'incapacité permanente d'au moins 25% peuvent saisir le Tribunal du Contentieux de l'Incapacité (TCI) dans un délai d'un mois à compter du jour où il lui a été notifié la décision de l'organisme de sécurité sociale relative à son taux d'incapacité.

Le médecin conseil rédige alors une observation médicale destinée à porter à la connaissance des membres du CRRMP tous les éléments susceptibles d'intervenir dans l'établissement d'un lien entre le travail de la victime et la pathologie déclarée. Ce rapport reprend : la date retenue comme date de première constatation médicale, les antécédents y compris d'accident du travail/maladie professionnelle, l'examen clinique, les expositions professionnelles et extra-professionnelles, les différents examens complémentaires réalisés, les conclusions des éventuelles expertises...

Le médecin conseil conclut sur son avis concernant l'origine professionnelle de la pathologie déclarée. L'avis du service médical est obligatoire à l'instruction d'un dossier.

Ce rapport rédigé par le médecin conseil est communicable directement à la victime, et indirectement à l'employeur.

C'est le médecin-conseil qui a examiné la victime ou qui a statué sur son taux d'incapacité permanente qui sera le rapporteur devant le comité de l'ensemble du dossier.

- Rôle de l'ingénieur de prévention de l'organisme de sécurité sociale

L'ingénieur-conseil en chef du service prévention de la CARSAT est obligatoirement entendu par les membres du CRRMP selon l'article D.461-30 alinéa 4 pour le régime général. Pour le régime agricole, le comité entend un conseiller en prévention de la mutualité sociale agricole, en vertu de l'article D.751-37 du Code rural et de la pêche maritime. Pour le régime des mines, l'agent chargé des enquêtes techniques est un ingénieur de la DREAL.

Ces ingénieurs conseils peuvent rendre au comité un rapport écrit de l'enquête technique menée, respectant les secrets de fabrication. Leur enquête a pour vocation de préciser la nature, la durée et l'intensité des expositions subies par le déclarant.

En outre, son audition présente l'avantage de pouvoir dialoguer avec les membres du CRRMP.

Afin de respecter le secret médical, l'ingénieur-conseil est entendu après que les membres du comité aient porté à leur connaissance le contenu du dossier médical du déclarant, et délibèrent en l'absence de l'ingénieur-conseil, après son audition.

3.7.3. Rôle du médecin du travail

Comme nous l'avons vu précédemment, l'avis motivé du(des) médecin(s) du travail de(s) l'entreprise(s) où la victime a exercé, portant sur la maladie et attestant ou non de l'exposition à un(aux) risque(s) professionnel(s) rencontré(s) constitue l'une des pièces du dossier.

Cet avis est susceptible d'être communiqué aux différentes parties. Ce qui peut donc être à l'origine de certaines difficultés ; en effet, en ce qui concerne l'hygiène, les conditions de travail et la protection de la santé des salariés, le médecin du travail est le conseiller de l'employeur et des salariés, c'est-à-dire de chacune des parties opposées dans le litige que constitue la déclaration de maladie professionnelle. Ainsi, à travers cet avis motivé, il s'expose à contrarier l'une ou l'autre des parties.

Toutefois, et en dépit de son rôle potentiellement décisif, cet avis ne constitue pas une pièce obligatoire à l'instruction du dossier, mais il doit obligatoirement être recherché: son absence n'est ni un motif de refus, ni une cause d'impossibilité de traitement du dossier.

3.8. Secret

Les membres du comité sont tenus au secret médical. Celui-ci couvre tous les éléments du dossier dont ils ont pu avoir connaissance. Seule leur est autorisée la communication à l'organisme de sécurité sociale de leurs avis motivés. De plus, ils sont astreints à l'obligation de réserve en ce qui concerne leur position personnelle et les délibérations. La communication de tout document ayant été utile au comité ne relève pas de sa compétence, mais de celle de l'organisme de sécurité sociale.

Les personnes non membres qui ont assisté à tout ou partie d'une séance d'un CRRMP sont également soumises à l'obligation de réserve.

L'ingénieur conseil, obligatoirement auditionné, n'est pas destinataire des données médicales contenues dans le dossier en voie d'instruction : certificat médical, rapport du service médical, éléments médicaux retenus dans l'avis motivé du médecin du travail, ne lui sont pas transmis.

L'enquête technique réalisée par le service de prévention, est soumise au secret de fabrication de(s) l'entreprise(s) concernée(s).

Quant au médecin du travail, il est soumis à la fois :

- au secret professionnel d'ordre médical. En effet, l'avis qui lui est demandé ne constitue pas une dérogation au secret médical prévue par le code pénal (L.226-13), tant en ce qui concerne les éléments strictement médicaux, que les données relatives à l'exposition au risque professionnel.
- au secret de fabrication, qu'il ne doit pas enfreindre lors de la rédaction de cet avis motivé.

3.9. Déroulement d'une séance du CRRMP

La participation des trois membres composant le CRRMP est requise : en cas d'absence d'un des trois membres, la séance ne peut avoir lieu.

- Présentation du dossier :

Le médecin conseil rapporteur porte à la connaissance des membres du comité les différents éléments du dossier, de façon chronologique et exhaustive. L'envoi préalable du dossier est possible sur demande des membres du comité, notamment pour les dossiers complexes.

- Audition de l'ingénieur de prévention de la CRAM ou de l'organisme équivalent :

Cette audition est obligatoire.

- Audition du déclarant et de l'employeur :

Non obligatoire, l'audition des deux parties opposées reste toutefois possible. Chacune des parties est informée de l'audition de la partie adverse ; il est proposé à la partie non initiatrice d'une audition, la possibilité d'être également entendue si elle le souhaite.

- Avis complémentaire :

Le recours à tout avis complémentaire, médical ou technique, est autorisé au comité.

- Évaluation de l'exposition :

Plusieurs éléments transmis par le secrétariat permanent du comité permettent à ses membres d'évaluer l'exposition subie :

- le descriptif du(des) poste(s) de travail par l'(les) employeur(s)
- les conclusions étayées des l'enquêtes administrative et technique de l'organisme gestionnaire
- l'avis motivé du médecin du travail.

L'audition de l'ingénieur-conseil régional ou de son représentant, obligatoire, parachève cette information.

- Diagnostic de la maladie :

Dans le cadre de l'alinéa 4 sont étudiées les maladies ne figurant pas dans un tableau de maladies professionnelles (maladie non désignée, critères de désignation de la maladie non remplis, maladie mentionnée mais exposition non mentionnée dans la colonne des travaux susceptibles de provoquer la maladie), bénéficiant d'une incapacité permanente évaluée à au moins 25%, ou responsable du décès de la victime.

Si la maladie étudiée n'est pas caractérisée, si le diagnostic posé est imprécis, ou s'il est mis en doute par les membres du comité, le comité ne peut qu'émettre un avis négatif. En effet, préciser ou corriger un diagnostic médical ne relève pas des missions du comité. Si tel est le cas, l'avis émis doit mentionner clairement ce motif d'imprécision.

- Lien de causalité :

Le lien de causalité entre une affection et une ou des exposition(s) s'évalue de manière singulière et collégiale. L'établissement d'un lien « direct et essentiel » s'effectue en deux temps : d'abord vérifier l'imputabilité scientifique de(s) l'exposition(s) sur l'apparition de la maladie déclarée (lien direct), puis rechercher d'autres causes extraprofessionnelles susceptibles à elles seules d'expliquer l'apparition de la maladie (lien essentiel). Ceci n'exclut pas la participation d'autres causes, à condition que leur rôle étiopathogénique soit mineur.

Le comité justifie son avis par un faisceau d'arguments issus de la littérature scientifique : tous les supports sont utilisables : ouvrages « historiques », périodiques, banques de données électroniques, sites internet d'organismes nationaux et internationaux, littérature grise,...

Une consultation des avis antérieurement émis par d'autres CRRMP peut éventuellement compléter ces ressources bibliographiques (consultables auprès de la direction des risques professionnels de la CNAMTS).

- Prise de décision du comité :

La délibération fait suite à un vote ou à un consensus. Les trois membres du comité participent à la rédaction de l'avis motivé, que chacun signera en personne.

- Rédaction de l'avis :

L'avis motivé rédigé est communicable à l'ensemble des parties par l'organisme de sécurité sociale ; sa compréhension doit donc être abordable par tous les destinataires. Il doit respecter les secrets médical et professionnel.

Il convient de mettre en évidence le raisonnement suivi et les arguments utilisés par les membres du comité.

- Destination de l'avis rendu :

L'avis du comité est destiné à l'organisme gestionnaire, qui rend une décision conforme à cet avis. Puis il le porte à la connaissance de la victime ou de ses ayants droit, et en adresse une copie pour information à l'employeur. Les délais et voies de recours doivent être indiqués dans cette décision administrative.

- Rapport annuel d'activité :

Le comité adresse chaque année au ministre chargé de la sécurité sociale et au ministre chargé du travail un rapport de son activité, dont le modèle est fixé par arrêté.

La direction des risques professionnels de la CNAMTS élabore une synthèse nationale de ces rapports d'activité régionaux, et l'adresse aux services concernés des ministères chargés de la sécurité sociale et du travail. La qualité de cette synthèse est donc directement liée à la qualité de la rédaction des avis.

3.10. Contentieux

Les litiges liés à un avis émis par le comité suivent la procédure normale du contentieux général de la sécurité sociale.

Le dossier est alors examiné par :

- les commissions de recours amiable
- le Tribunal des Affaires Sanitaires et Sociales : pour se prononcer, le TASS mandate un autre CRRMP, différent de celui précédemment saisi, en application de l'article R.142-24-2.
- en appel, la Cour d'Appel.

3.11. Les prestations servies au titre des maladies professionnelles

Le salarié atteint d'une maladie professionnelle reconnue par le CRRMP a droit à la réparation de son préjudice sous la forme de prestations compensatoires : prise en charge des frais médicaux, remboursement des frais funéraires en cas de décès, versement d'indemnités journalières, et en cas d'attribution d'une IPP, versement d'une rente ou d'un capital.

Le taux d'incapacité partielle du salarié est évalué après consolidation de son état par le médecin conseil de sa caisse dans le secteur privé, ou par expertise dans le secteur public. La rente est versée dès le lendemain de la date de consolidation de la blessure. Elle a pour but de compenser la perte d'intégrité physique et la perte de gain.

- si le taux d'incapacité permanente partielle est inférieur à 10% : le salarié touchera un capital, calculé en fonction de son salaire antérieur et de son taux d'incapacité permanente partielle (salaire x 0,5 IP).

- si le taux d'incapacité permanente partielle est supérieur à 10% : le salarié touchera une rente viagère, calculée en fonction de son salaire antérieur et de son taux d'incapacité permanente partielle, versée jusqu'au décès de la victime.
- D'autres avantages peuvent découler du taux d'IP proposé. Pour un taux d'IP \geq 40%, l'assuré peut prétendre à une part supplémentaire au niveau de son quotient familial et être exonéré de redevance audiovisuelle et de taxe d'habitation. Lorsque le taux est \geq 66,6% l'assuré de certains régimes de sécurité sociale (régimes des mines notamment) peut bénéficier du logement, du chauffage. Une majoration pour tierce personne est versée aux victimes dont le taux d'IPP dépasse 80%.
- Pour les accidents ou maladies professionnels mortels, une rente est servie aux ayants droits de la victime (rente viagère au conjoint égale à 40% du salaire annuel de l'assuré, rente aux enfants jusqu'à leur 20 ans égale à 20 à 30% du salaire annuel de l'assuré).

3.12. Évolution de la réglementation relative aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP)

La loi n°93-121 du 27 janvier 1993 en son article 7 (portant diverses mesures d'ordre social codifiées à l'article L.461-1 du code de la sécurité sociale) complétée par la loi n°94-43 du 18 janvier 1994 et ses deux décrets d'application n°93-692 et 93-683 du 27 mars 1993, ont institué le système complémentaire des CRRMP : ce système parallèle aux tableaux annexés au livre IV du Code de la Sécurité Sociale, basé sur l'expertise individuelle, témoignait de la volonté du législateur d'améliorer la procédure de reconnaissance des maladies professionnelles. Comme nous l'avons vu, le cadre des maladies professionnelles s'écarte du principe de droit commun qui oblige celui par la faute duquel le dommage est arrivé de réparer les conséquences de sa faute; il remplace la notion de faute par la notion de risque, puis la nécessité de la preuve de la relation de cause à effet entre le dommage et l'exposition au risque par la présomption d'origine.

Des circulaires successives du ministre d'État, ministre des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville et de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ont été adressées aux organismes de sécurité sociale afin de détailler les modalités de fonctionnement de ces comités.

Par ailleurs, dans les buts d'apporter une aide technique utile et d'harmoniser les décisions prises par les différents comités du territoire national, deux groupes de travail ont été constitués en septembre 1993 dans le cadre de la Commission des maladies professionnelles du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels (remplacée par la Commission des Pathologies Professionnelles, branche spécialisée du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail ou COCT), l'un présidé par Mme le professeur CONSO, le second par M. le professeur DALLY.

Ces groupes de travail étaient composés de Médecins Inspecteurs Régionaux du Travail, de médecins conseil régionaux et de médecins universitaires. Ils ont élaboré un guide intitulé «*Guide destiné aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles*», dont les comités «*pouvaient utilement s'inspirer dans le cadre de leur mission*». Ce guide a été validé par la Direction Générale du Travail et la Direction de la Sécurité Sociale, et publié au premier trimestre 1994 par l'Institut National de Recherche et de Sécurité [3].

Nous allons tenter de retracer ci-après l'historique réglementaire de la mise en place de ces comités et nous intéresser à l'évolution des guides pour les CRRMP, véritables appuis techniques.

3.12.1. Textes officiels

La circulaire DSS/AT/93/77 n°93-77 du 12 août 1993 émise par le ministre des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, relative à la mise en place des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles précisait les premières modalités de mise en place et d'exercice de ces comités régionaux nouvellement créés. Elle concernait la composition des comités, la correspondance entre les 18 comités régionaux du territoire national et les circonscriptions administratives du contrôle médical de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (à titre d'exemple, les échelons régionaux de Lorraine et de Champagne-Ardenne du contrôle médical étaient alors reliés pour ces deux régions à la Direction Régionale des affaires sanitaires et sociales de Nancy et à la Direction Régionale du travail et de l'emploi (DRTE) de Nancy), le rôle des Préfets de région et des Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS), désormais Agences Régionales de la Santé (ARS), dans la désignation des membres des comités (médecins inspecteurs du travail ou MIT (anciennement

dénommés médecins inspecteurs régionaux du travail et de la main d'œuvre ou MIRTMO), professeurs d'université et praticiens hospitaliers), ainsi que l'organisation des secrétariats des comités.

Concernant les salariés du régime agricole et les salariés du régime des mines, ce sont respectivement le décret n°94-723 du 18 août 1994 relatif aux modalités d'adaptation des dispositions concernant les comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles pour le régime d'assurance contre les accidents du travail et les maladies professionnelles des salariés de l'agriculture, et le décret n°94-1207 du 26 décembre 1994 portant organisation de la sécurité sociale dans les mines et relatif notamment à la reconnaissance des maladies professionnelles qui ont fixé les modalités de la reconnaissance des maladies professionnelles par le biais des CRRMP des affiliés du régime minier et des affiliés du régime agricole.

La circulaire DSS/AT/94/06 du 21 janvier 1994 émise par le ministre des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, complétait la circulaire du 12 août 1993 concernant les modalités de fonctionnement des CRRMP. Elle rappelait à cette occasion les conditions d'accès aux comités exigées au titre de l'alinéa 4, c'est-à-dire pour les maladies non désignées dans un tableau, à savoir un taux d'incapacité permanente partielle d'au moins 66,66% ou le décès de la victime. Ce taux a par la suite été revu à la baisse : le décret n° 2002-543 du 18 avril 2002 a fixé le taux d'IPP à 25% (article R 461-8 du code de la Sécurité sociale).

La circulaire DSS/AT n°95-33 du 11 avril 1995 relative à la reconnaissance des maladies professionnelles en matière de pneumoconioses précisait les compétences respectives des collèges des trois médecins et des CRRMP dans les cas de certaines pneumoconioses présentées dans le cadre d'un alinéa 3, objets d'une procédure spécifique. Elle a été abrogée par la circulaire DSS/4B n°96-507 du 9 août 1996 concernant les modalités d'application du livre IV du code de la sécurité sociale aux pneumoconioses, toujours dans un souci d'amélioration de la reconnaissance des maladies professionnelles, qui fixait de nouvelles modalités de traitement des dossiers de pneumoconioses (rôle du collège des trois médecins, ...) entre autres.

De nombreux autres documents ont paru au Journal Officiel de la République française, venant préciser, compléter ou modifier les circulaires citées ci-dessus, participant ainsi à l'évolution de la réglementation relative au fonctionnement des CRRMP.

3.12.2. Guides pour les CRRMP : évolution de la reconnaissance des maladies professionnelles

La première version du guide destiné aux CRRMP, aide technique destinée aux comités, reprenait et développait les notions introduites par la circulaire DSS/AT/94/06 du 21 janvier 1994, document de référence officiel. Les plans de ces deux documents étaient globalement superposables hormis une partie plus réglementaire clôturant le texte officiel. Les guides se sont successivement appuyés sur la législation en vigueur consignée dans des documents officiels tels que des circulaires ou des notes techniques émanant du ministère du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle.

La première version datant du premier trimestre 1994 reprenait des informations administratives concernant la composition, la compétence territoriale, les missions et le fonctionnement des comités, la constitution des dossiers, l'importance de caractériser les expositions professionnelles subies. Le guide abordait la nécessité du secret médical. Il fixait le cadre des maladies visées aux troisième et quatrième alinéas de l'article L.461-1 du Code de la Sécurité Sociale, respectivement des situations dérogatoires aux tableaux existants, et des maladies graves ne figurant dans aucun tableau. Il soulignait les éléments de réflexion décisifs sur lesquels les comités pourraient fonder leur décision d'imputation pour chaque famille de pathologies. Il invoquait une *«sagesse dans le discernement»* des comités pour attester d'une relation de causalité nécessairement *«hautement probable»*.

Les notions développées par ce guide se sont progressivement étoffées ; en témoigne le volume du document, passé des 6 pages du premier guide en 1994 aux 24 pages du dernier guide, publié en 2010. La partie médicale du guide s'est notablement progressivement développée ; elle émet des recommandations au sujet des couples nuisance-pathologie les plus fréquemment présentés. Elle a pour vocation notamment d'aider les comités :

- à se référer à des données scientifiques validées sur la dangerosité intrinsèque de la nuisance incriminée quant à la pathologie présentée, en insistant sur la valeur de notions épidémiologiques (niveaux de preuve, critères de Hill...);

- à attester de l'existence de facteurs de risques professionnels significatifs à travers une évaluation reproductible de l'exposition subie (recours à des matrices emploi-exposition, à des données météorologiques, à des ingénieurs de prévention spécialisés compétents,...mais aussi situation épidémiologique des maladies professionnelles reconnues dans l'entreprise) ;
- à prendre en compte les facteurs extra-professionnels, puis à estimer la part de risque attribuable à ces facteurs de risque non professionnels, afin de vérifier le caractère prépondérant du risque attribuable aux facteurs professionnels. Pour ce faire, le guide propose des facteurs de susceptibilité individuels à considérer, distincts des facteurs professionnels : âge (facteur de risque classique des maladies rhumatologiques mais qui évoque également une exposition longue à des contraintes biomécaniques professionnelles d'où la difficulté à identifier les phénomènes dégénératifs liés à l'âge et ceux liés au cumul des expositions physiques professionnelles), antécédents médico-chirurgicaux (fractures, obésité, maladies métaboliques),...

En effet dans le cadre d'une saisine au titre de l'alinéa 4, le comité se heurte à de multiples difficultés, largement discutées dans le guide 2010, parmi lesquelles :

- la pathogénèse des maladies néoplasiques fait intervenir la notion d'épigénétique, interaction indissociable des susceptibilités individuelles liées au patrimoine génétique et des facteurs environnementaux rencontrés ; d'où la difficulté d'individualiser la responsabilité des facteurs exclusivement professionnels.
- les délais de latence et les durées et intensité d'exposition requises sont variables selon les couples pathologie-nuisance étudiés (10 ans dans la majorité des cas, moins par exemple pour les leucémies liées au benzène), d'où la nécessité d'évaluer avec le plus de précision possible l'exposition subie par le déclarant ;
- il existe plusieurs classifications de la cancérogénicité d'un agent professionnel (CIRC, UE,...) ce qui peut prêter à confusion ; notons que le CIRC a évalué certains procédés industriels ou certaines situations d'exposition. Par ailleurs, pour certaines nuisances à l'heure actuelle non évaluées, le lien direct et essentiel s'avère par conséquent plus complexe à démontrer ;

- pour les contraintes biomécaniques, les notions fondamentales d'exposition «*habituelle*», le caractère «*répétitif*» ou «*prolongé*», la définition du caractère «*forcé*», ... font appel à une quantification difficilement reproductible ;
- si la nature de l'agent causal professionnel influe sur la localisation d'un cancer, un cancer ne possède aucune caractéristique pathognomonique d'une exposition professionnelle et ne peut donc être rattaché de manière indiscutable à une exposition professionnelle (même un mésothéliome malin, s'il est étroitement lié à une exposition à l'amiante, n'exclut pas une exposition para-professionnelle à l'amiante, environnementale ou domestique par exemple) ;
- le diagnostic précis et sans ambiguïté d'un cancer (type anatomopathologique discuté, métastase d'un site primitif non retrouvé...) ou d'une psychopathologie, peut être délicat à poser, or il est indispensable à la saisine du comité dans le cadre d'un alinéa 4 ;
- dans le cas des psychopathologies ou des maladies rhumatologiques, l'existence d'antécédents revêt une valeur capitale et oriente la décision des comités. L'absence de ces éléments antérieurs peut a contrario s'avérer difficile à vérifier.

3.13. Bilan national de l'activité des CRRMP de France de 1994 à 2010

Une minorité des MP sont reconnues dans le cadre du système complémentaire : 90 à 95% d'entre elles sont reconnues au titre des tableaux. Nous allons ici nous intéresser aux principales données reflétant l'activité nationale des CRRMP de France, de 1994 à 2010 [5].

3.13.1. Evolution du nombre de demandes de reconnaissance soumis aux comités français de 1994 à 2010

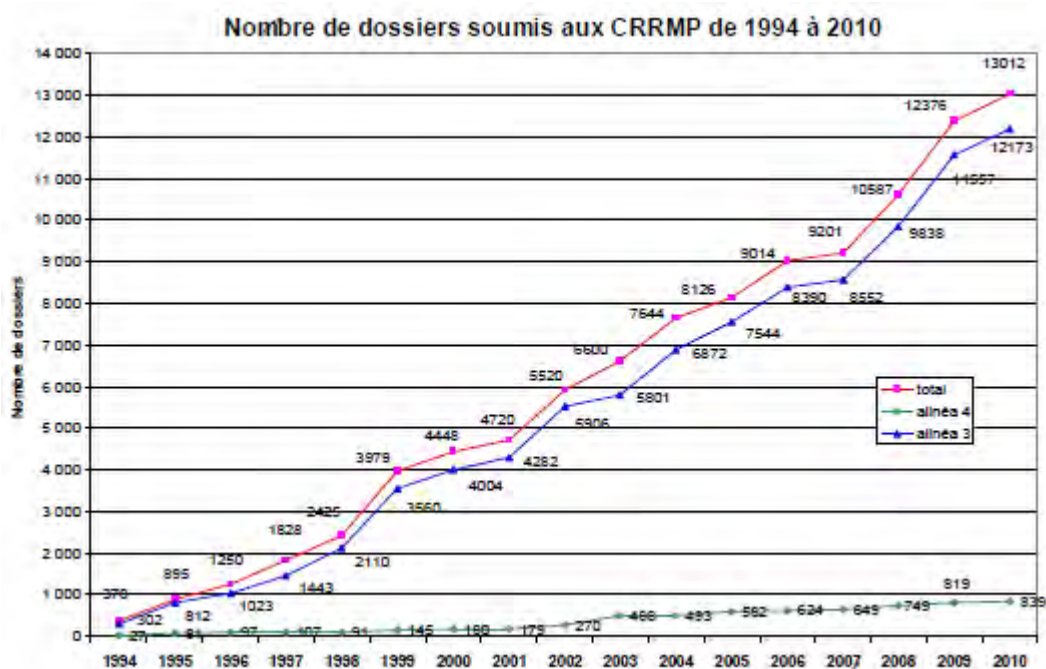
Au total, 13012 dossiers ont été étudiés par les CRRMP de France en 2010 dont 839 dossiers hors tableaux. Ces derniers représentent 6,4% du total des dossiers présentés (alinéa 3 et alinéa 4).

On constate une augmentation régulière du nombre de déclarations de MP «hors tableaux» soumis aux 18 CRRMP de France.

En 1994, première année d'existence des CRRMP, 27 dossiers alinéa 4 étaient comptabilisés sur les 370 dossiers étudiés au total. Dix ans plus tard en 2004, 493 étaient soumis aux CRRMP, soit près de 18 fois plus (sur un total de 7 644 dossiers). Ce chiffre était encore presque multiplié par 2 entre 2004 et 2010. Avant 2002 le nombre de dossiers alinéa 4 restait inférieur à 300, il est depuis 2003 supérieur à 400, et suit une constante augmentation.

Les dossiers alinéa 4 représentent depuis 1994 entre 3,5% et 7,0% environ de l'ensemble des dossiers étudiés en comité. Ce taux se stabilise depuis 2004 aux alentours de 6-7%.

Figure 3 : Nombre de dossiers soumis aux CRRMP de France de 1994 à 2010



Sur la période 2005-2011, soulignons que le nombre de déclarations de MP en France a augmenté de +157% (toutes MP confondues : déclarations de maladies professionnelles dans le cadre

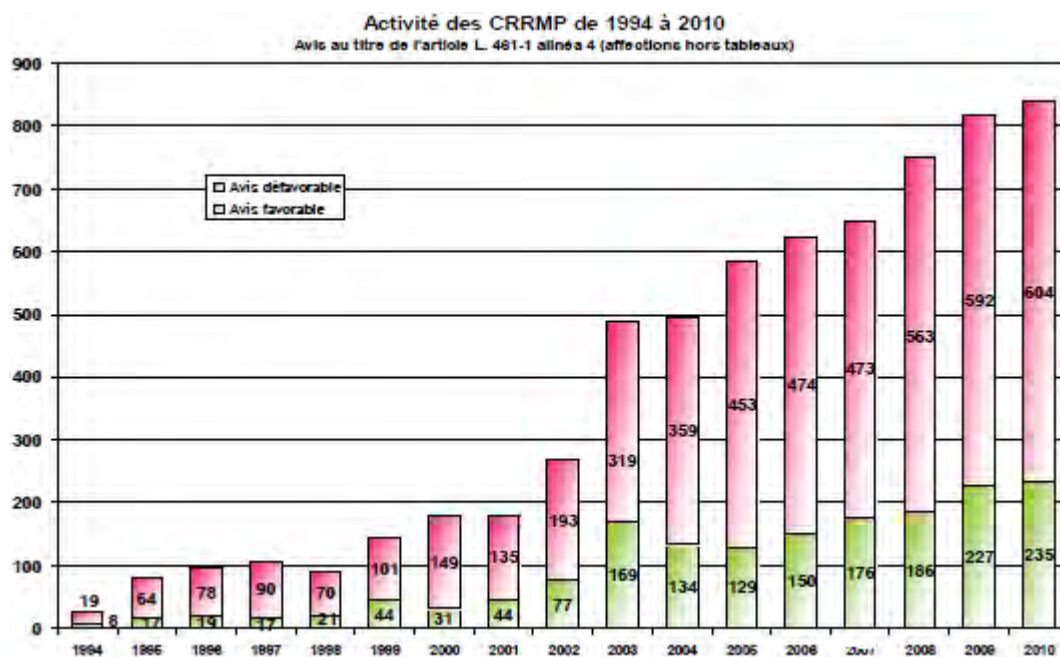
d'un tableau de MPI, et aux titres des alinéas 3 et 4). Le rythme moyen annuel de progression du nombre de déclarations de MP en France était de +8,5%.

3.13.2. Avis rendus par les CRRMP de France

Les comités de France émettent un avis favorable à la reconnaissance en maladie professionnelle dans 23,4% des cas en moyenne pour les dossiers alinéas 4. Les extrêmes se situent à 3,0% en 1994 et 34,6% en 2003.

A titre de comparaison, le pourcentage des dossiers alinéas 3 reconnus par les CRRMP en 2010 est de 48%.

Figure 4 : Avis rendus pour les dossiers alinéa 4 par les CRRMP de France de 1994 à 2010

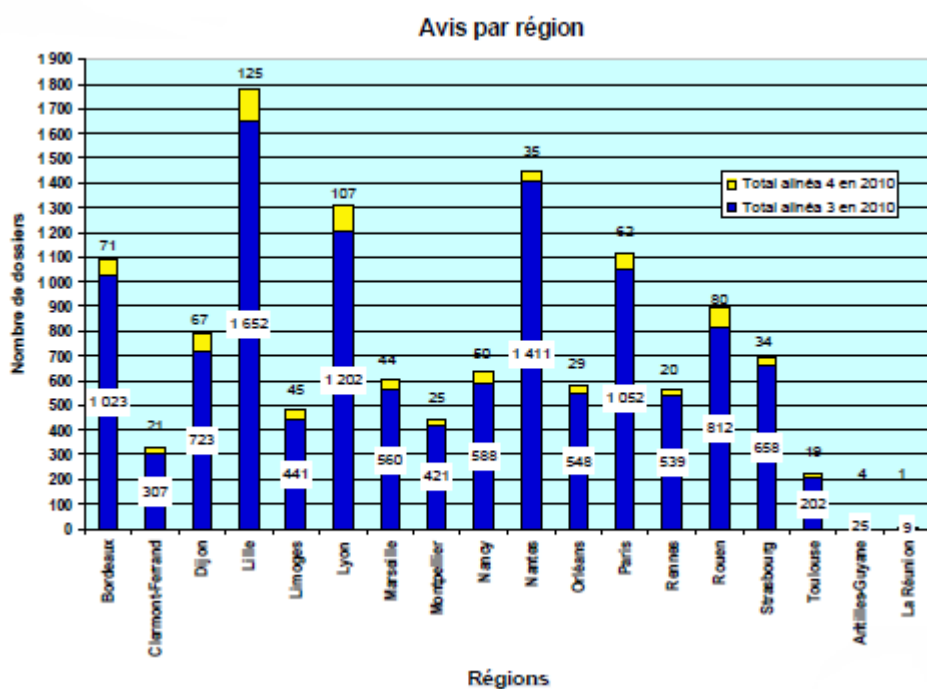


3.13.3. Disparités régionales des CRRMP

3.13.3.1. Nombre de dossiers alinéa 4 présentés selon la région

On note une large variation de nombre de dossiers soumis en comité selon la région considérée. Par exemple en 2010, le CRRMP de La Réunion a étudié 1 dossier alinéa 4, et le CRRMP de Toulouse a traité 19 dossiers. Et les deux régions les plus sollicitées étaient Lille et Lyon, avec respectivement 125 et 107 dossiers.

Figure 5 : Nombre de dossiers étudiés en CRRMP en 2010 par région

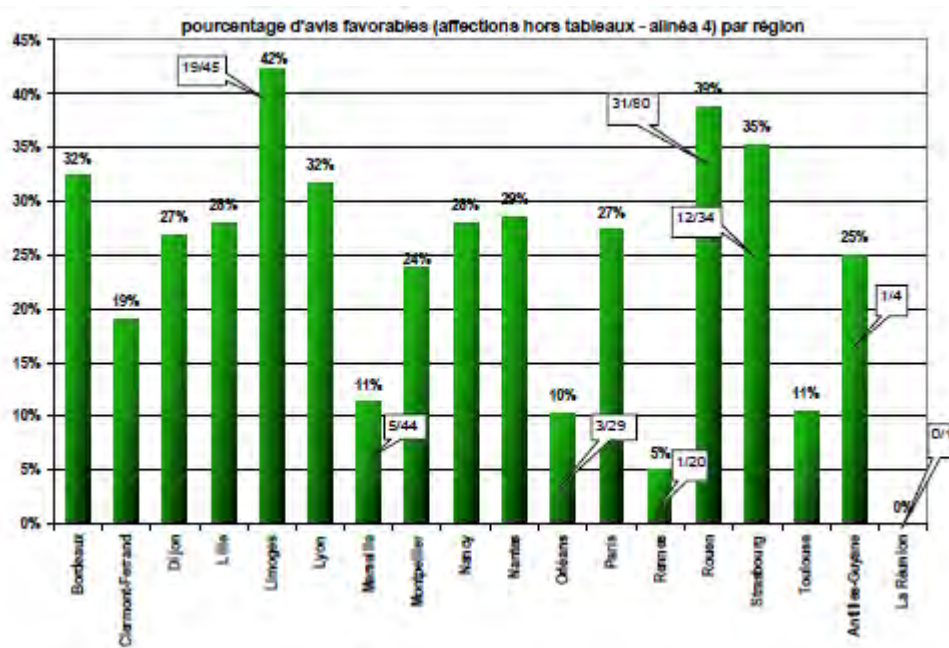


3.13.3.2. Avis émis en 2010 selon la région

Le pourcentage d'avis favorable rendu varie selon la région. Par exemple en 2010, si les CRRMP ont émis en moyenne un avis favorable pour 23,6% des dossiers alinéa 4, c'est le CRRMP de

Limoges qui rendait la plus grande proportion d'avis favorable avec 42,0% des avis rendus, et les CRRMP de La Réunion et de Rennes qui émettaient les plus faibles pourcentages d'avis favorable à une reconnaissance, avec respectivement 0% et 5,0%.

Figure 6 : Taux de reconnaissance des dossiers alinéa 4 en 2010 par région



3.13.4. Nombre total de dossiers traités par les comités (alinéa 3 et alinéa 4) suivant le régime de sécurité sociale

Le régime général est le principal émetteur des demandes de reconnaissance aux titres des alinéas 3 et 4 parmi les régimes de sécurité sociale. Il représentait en 2010 environ 94% des dossiers étudiés. Le régime agricole représentait quant à lui 3,8% des dossiers, le régime minier 1,4% des dossiers, et les autres régimes 0,8% des dossiers.

Il n'a pas été possible de retrouver le nombre de salariés adhérents en 2010 à chacun des différents régimes cités ; nous n'avons donc pas pu retrouver ni comparer les proportions de dossiers émis par chacun de ces régimes.

3.13.5. Nombre de dossiers adressés par les tribunaux

En 2010, on retrouvait en moyenne 37,3 dossiers par comité issus d'une voie de contentieux (Tribunal des Affaires Sanitaires et Sociales ou Cour d'Appel), tous alinéas confondus, ce qui représentait environ 4,6% de l'ensemble des dossiers présentés.

4. LES MALADIES A CARACTERE PROFESSIONNEL

Dès 1919 et la création des tableaux de MPI du régime général, la notion de maladie à caractère professionnel a été définie par le législateur. Cette notion désigne toute maladie susceptible d'être d'origine professionnelle et n'entrant pas dans le cadre des tableaux de maladies professionnelles indemnisables.

4.1. Le cadre réglementaire

Selon l'article L.461-6 du CSS, «en vue tant de la prévention des maladies professionnelles que d'une meilleure connaissance de la pathologie professionnelle et de l'extension ou de la révision des tableaux, est obligatoire, pour tout docteur en médecine qui peut en connaître l'existence, notamment les médecins du travail, la déclaration de tout symptôme d'imprégnation toxique et de toute maladie, lorsqu'ils ont un caractère professionnel, et figurent sur une liste établie par arrêté interministériel, après avis du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (...). Ils doivent également déclarer tout symptôme et toute maladie non compris dans cette liste mais qui présentent, à son avis, un caractère professionnel. (...). La déclaration prévue aux deux alinéas précédents est établie et transmise selon des modalités fixées par voie réglementaire».

Le Code du travail stipule dans son article 4624-25 que le médecin du travail peut s'aider d'examens complémentaires dans son exercice de dépistage des MCP.

Ainsi, le médecin du travail envoie la déclaration de MCP au Médecin Inspecteur du Travail, à l'employeur qui l'intègre dans son bilan annuel, et à l'inspecteur du travail concerné. Ce dernier est

appelé à étudier cette déclaration, et peut décider de mener une enquête préventive en liaison avec le Médecin Inspecteur du Travail.

Le signalement de MCP entraîne pour l'employeur certaines obligations légales prévues par le Code du travail :

- la mention du nombre de salariés atteints par des maladies à caractère professionnel dans son bilan social (article R.2323-17)
- la mise à jour du Document Unique d'Évaluation des Risques (article R.4121-2)
- l'analyse des conditions de travail, voire la mise en place de formations à la sécurité pour les salariés concernés (article R.4141-8) en cas de MCP graves ou répétées survenant à un même poste de travail ou à une même fonction
- la possibilité pour le CHSCT d'organiser des enquêtes (article L.4612-5) ou de mandater un expert agréé (article L.4612-5)

Mais à la fin des années 1990, il s'est avéré que ce circuit réglementaire ne suffisait pas à fournir toutes les informations attendues en termes de veille sanitaire. Les explications avancées concernaient l'information insuffisante du corps médical en général sur cette problématique de santé au travail, et sur les modalités concrètes de déclaration, mais aussi la réticence des médecins à déclarer des maladies à des non médecins, et enfin la difficulté pour des médecins non spécialisés en médecine du travail à appréhender les risques d'un poste de travail.

C'est devant ce constat de sous-signalement qu'ont été organisées depuis 2002 des « campagnes régionales MCP » par l'Inspection Médicale du Travail et l'Institut National de Veille Sanitaire.

4.2. Le réseau «Maladie à Caractère Professionnel» (MCP)

Le département Santé Travail de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), créé en 1998, a pour mission de développer la surveillance épidémiologique des risques professionnels en France.

Suite à un partenariat établi avec l'Inspection Médicale du Travail, un programme de surveillance des pathologies d'origine professionnelles baptisé «réseau MCP» a été mis en place. Les principaux objectifs de ce réseau étaient :

- d'obtenir des informations sur la fréquence des problèmes de santé rencontrés dans un cadre professionnel par les salariés actifs, pour améliorer la connaissance des pathologies d'origine professionnelle et détecter d'éventuelles pathologies émergentes ou de nouveaux facteurs de risque (puis mieux cibler les politiques de prévention)
- de pouvoir évaluer l'ampleur de la sous-déclaration des pathologies susceptibles d'être reconnues au titre des MPI,
- et éventuellement d'étendre le système de reconnaissance des maladies professionnelles par la révision ou l'extension des tableaux de MP.

Après une première expérimentation en 2002 dans la région Pays de la Loire, ce programme de veille en santé au travail s'est progressivement étendu. En 2012, il compte 15 régions.

Ce réseau s'organise en deux quinzaines annuelles, pendant lesquelles les maladies à caractère professionnel constatées en visite médicale sont recensées, à savoir les maladies non déclarées, déclarées mais en cours d'instruction, ou les maladies déclarées mais refusées.

Ces Quinzaines permettent d'estimer les prévalences et les incidences des affections jugées par les médecins du travail comme imputables au travail. Elles permettent de réaliser des synthèses nationales et régionales, par l'InVS conformément à l'article L.1413-4 de la loi du 9 août 2004 du Code de santé publique, qui peuvent être confrontés aux résultats issus d'autres systèmes de surveillance.

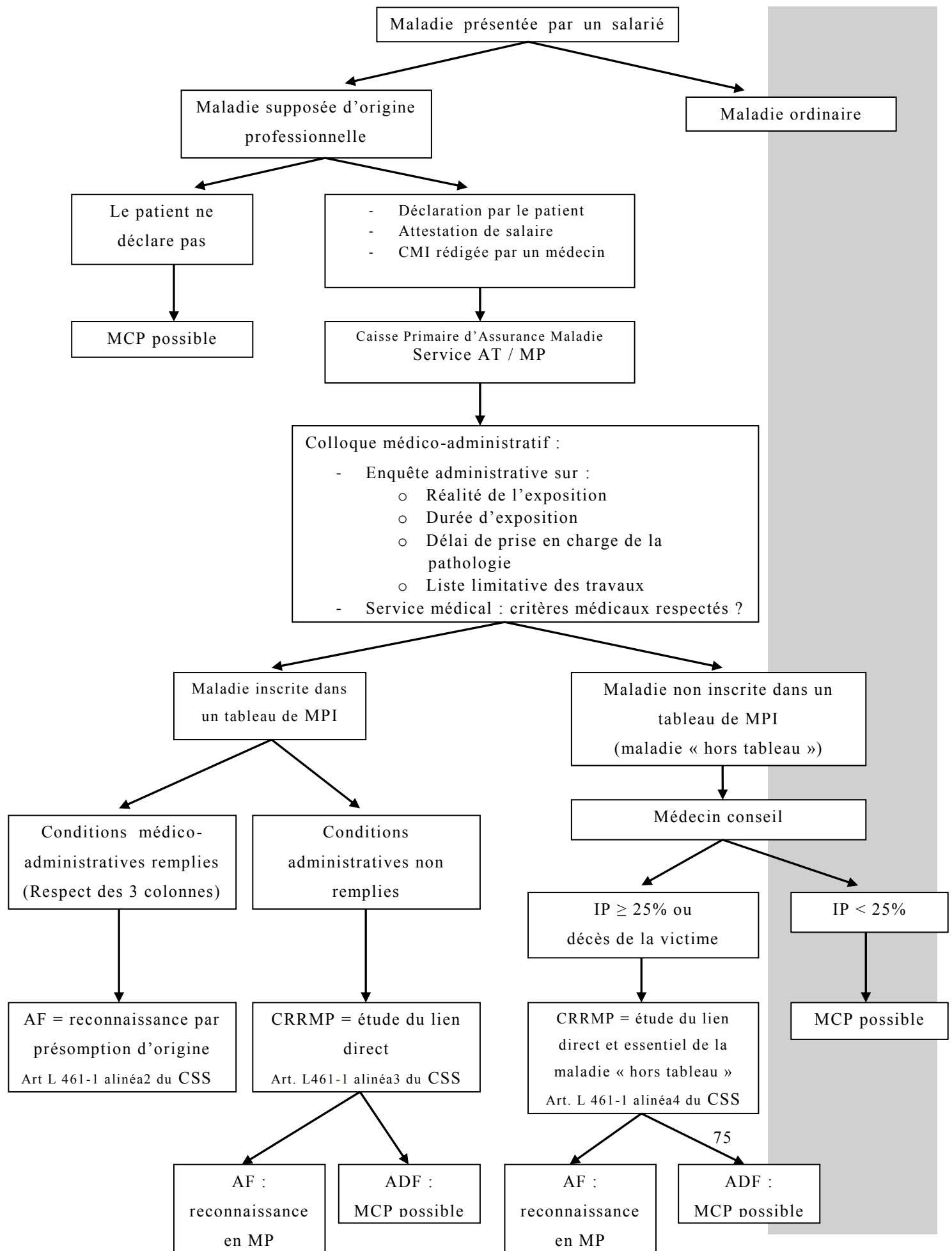
Ce programme de surveillance des maladies à caractère professionnel basé sur la clinique médicale du travail et l'expertise des médecins du travail fait partie du Plan santé travail 2010-2014. Son extension à l'ensemble des régions françaises est prévue.

D'ores et déjà, ces campagnes ponctuelles régionales permettent quelques constats :

- il existe un nombre significatif de maladies et symptômes que les médecins du travail mettent en lien avec les conditions de travail : entre 5 et 7% des salariés suivis ;
- les MCP les plus fréquemment signalées concernent les troubles musculo-squelettiques, les troubles psychiques puis les pertes d'acuité auditive ;

- une partie de ces MCP pourrait faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle ; mais pour diverses raisons, cette déclaration n'est pas faite systématiquement : il existe une sous-déclaration des maladies professionnelles.

Figure 7 : Procédures de reconnaissance en MP d'une maladie déclarée par un salarié ou un ancien salarié (ou retraité)



**PARTIE II : ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE –
APPROCHE QUANTITATIVE : DONNÉES
RÉGIONALES DES MALADIES HORS TABLEAUX
EN LORRAINE DE 2005 A 2011**

1. MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

1.1. Objectifs

1.1.1. Objectif principal

Décrire les caractéristiques administratives, socio-démographiques, socio-professionnelles et médicales des salariés lorrains ayant saisi le CRRMP pour une maladie n'apparaissant dans aucun des tableaux de maladie professionnelle indemnisable, puis identifier sur quels éléments les experts du comité avaient fondé leur avis (favorable ou défavorable à la prise en charge).

1.1.2. Objectifs secondaires

Mettre en parallèle ces résultats avec les données nationales disponibles reflétant l'activité des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles français sur la période étudiée.

1.2. Matériel et méthode

1.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, exhaustive et rétrospective des dossiers présentés en CRRMP lorrains du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2011 au titre de l'alinéa 4.

1.2.2. Population

1.2.2.1. Population-cible :

La population-cible est constituée de l'ensemble des salariés ayant souffert durant la période 2005-2011 d'une maladie dont le taux d'incapacité permanente a été estimé à 25% au moins,

n'appartenant à aucun tableau de maladie professionnelle indemnisable, et dont l'origine pourrait être professionnelle.

1.2.2.2. Population-source :

La population-source est constituée de l'ensemble des salariés ayant souffert durant la période 2005-2011 d'une maladie dont le taux d'incapacité permanente a été estimé à 25% au moins, n'appartenant à aucun tableau de maladie professionnelle indemnisable, dont l'origine pourrait être professionnelle, et ayant saisi dans le cadre de l'alinéa 4 un des comités lorrains de reconnaissance des maladies professionnelles durant la période 2005-2011.

1.2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

1.2.3.1. Critères d'inclusion :

- les travailleurs vivants ou décédés, dont la maladie d'origine potentiellement professionnelle a permis la saisine d'un comité lorrain au titre de l'alinéa 4 par lui-même ou par ses ayants-droit.
- les travailleurs salariés.
- les travailleurs issus des régimes de sécurité sociale suivants : général, agricole, minier (avant 2010).
- les travailleurs dont la déclaration en maladie professionnelle « hors tableaux » a été examinée par un des deux CRRMP lorrains, à savoir les travailleurs : de Moselle (dossiers examinés par le CRRMP de Strasbourg), de Meurthe-et-Moselle, de Meuse, des Vosges (dossiers examinés par le CRRMP de Nancy) et les travailleurs de Champagne-Ardenne ayant déclaré leur maladie supposée d'origine professionnelle durant la période allant du 01/01/2010 au 31/12/2011; pour des raisons de vacance du poste de MIT de Champagne-Ardenne pour les années 2010 et 2011, ces dossiers ont été traités par le CRRMP de Nancy.
- les dossiers non lorrains issus d'une voie de contentieux pour lesquels le TASS a saisi un CRRMP lorrain afin d'émettre un nouvel avis.

- les déclarants dont le dossier a été soumis en CRRMP durant la période allant du 01/01/2005 au 31/12/2011.

1.2.3.2. Critères d'exclusion :

- les salariés souffrant d'une maladie dont le taux d'incapacité permanent n'a pas atteint 25% après avis d'un médecin conseil.
- les salariés souffrant d'une maladie admise dans un des tableaux de maladie professionnelle indemnisable.
- les salariés des autres régimes de sécurité sociale : les agents de la fonction publique (d'Etat, hospitalière, et territoriale), les agents titulaires de la SNCF, de la RATP, d'EDF et de GDF, de la Banque de France, la majorité des marins professionnels.
- les déclarants dont le dossier n'a pas été traité par les CRRMP lorrains durant la période allant du 01/01/2005 au 31/12/2011.

1.2.4. Méthode de recueil des données

1.2.4.1. Comités concernés

Il convient de mentionner une particularité de la région lorraine. Composée de quatre départements, la région lorraine dépend de 2 CRRMP. L'un est localisé à Nancy et détient la compétence de la Meuse, de la Meurthe-et-Moselle et des Vosges. L'autre est localisé à Strasbourg et instruit les dossiers de Moselle et d'Alsace.

Les territoires géographiques de compétence des CRRMP ne se superposent pas avec le découpage administratif de la région pour des raisons historiques. Cette coexistence de deux CRRMP est liée au régime juridique particulier dénommé «droit local» qui existe et s'applique dans les trois départements dits «d'Alsace-Moselle», à savoir le Bas-Rhin, le Haut-Rhin et la Moselle, territoires cédés puis repris par les autorités françaises aux voisins allemands lors de la Première Guerre mondiale.

Il s'agit d'un régime juridique qui conserve les dispositions les plus favorables à la population civile entre celles mises en place par les autorités allemandes et celles issues de la législation française. Le droit local concerne principalement la réglementation professionnelle, les

établissements de crédit, l'établissement des jours fériés, la législation en matière de remboursement des dépenses de santé, l'aide sociale aux plus démunis, l'organisation de la justice et des tribunaux, le régime des cultes. Créé en 1919, il a été supprimé lors de l'annexion nazie de ces trois départements puis rétabli par l'ordonnance du 15 septembre 1945 au terme des hostilités.

1.2.4.2. Collecte d'informations

Devant la progression du nombre de dossiers traités au titre de l'alinéa 4, le Médecin Inspecteur du Travail de la région Lorraine, membre des deux CRRMP, a décidé d'établir un listing anonyme de tous les dossiers présentés dans l'un ou l'autre des comités lorrains. Un numéro d'anonymat a systématiquement été attribué à chaque dossier de maladie hors tableau instruit par les comités lorrains. Le listing établi a consigné les différentes variables d'intérêt, citées ci-après.

1.2.5. Plan d'analyse des données

1.2.5.1. Matériel

La saisie des données a été effectuée à l'aide d'un masque de saisie construit grâce au logiciel EPIDATA®. Le masque a été construit par un médecin épidémiologiste le 12 juin 2012, et modifié le 27 juin 2012.

1.2.5.2. Données recueillies

Pour chaque dossier, un recueil rétrospectif des données suivantes a été effectué :

- données administratives du dossier : année de présentation en comité ; régime de sécurité sociale concerné (le régime minier a intégré le régime général en 2010) ; provenance géographique du dossier (en 2010 et 2011, les dossiers issus de la région Champagne-

Ardenne ont été instruits par le CRRMP de Nancy) ; provenance judiciaire du dossier (dossier issu du Tribunal des Affaires Sanitaires et Sociales ou de la Cour d'Appel) ;

- caractéristiques socio-démographiques du déclarant : sexe ; âge à la date de rédaction du certificat médical initial ; déclarant (salarié victime ou ayant-droit si le déclarant était décédé) ;
- caractéristiques socio-professionnelles du déclarant :
 - * catégorie socio-professionnelle d'appartenance du déclarant, élaborée à partir du niveau 1 d'agrégations emboîtés de la nomenclature française simplifiée des Professions et Catégories Socio-professionnelles de 2003 éditée par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) [6].

Les sept groupes socio-professionnels suivants ont été utilisés : les agriculteurs et ouvriers agricoles ; les cadres et professions supérieures ; les professions intermédiaires ; les employés administratifs ; les employés de commerce ou de service ; les ouvriers qualifiés ; et les ouvriers non qualifiés. A noter que les ouvriers agricoles ont été inclus dans le groupe «agricole», non pas dans le groupe «ouvrier qualifié».

* secteur d'activité économique de l'entreprise supposée responsable de la pathologie déclarée, selon une classification en 4 groupes (agriculture, industrie (minière incluse), construction, et tertiaire) inspirée du découpage de l'économiste CLARK : le secteur primaire qui concerne la collecte et l'exploitation des ressources naturelles est ici résumé au secteur agricole ; le secteur secondaire, qui implique les industries de la transformation des matières premières, a été divisé en deux secteurs : celui de l'industrie, et celui de la construction ; enfin le secteur tertiaire, qui regroupe les industries de service, est conservé) ; ancienneté du déclarant dans la profession incriminée ;

- expositions professionnelles subies, inspirées de la fiche «nuisances» réalisée pour l'enquête SUMER 1994 [7]

- données médicales : diagnostic de la pathologie déclarée retenu parmi 6 groupes, issus des chapitres de la version 10 de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) établie par l'Organisation Mondiale de la Santé ;

La CIM-10 est une classification médicale codifiée, qui classe les maladies et une très large variété de symptômes, signes, lésions traumatiques, circonstances sociales et causes externes de blessures ou de maladies. Les affections y sont répertoriées avec une précision qui dépend de leur importance, c'est-à-dire de leur fréquence et de l'intensité du problème de santé publique qu'elles occasionnent. Publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé, cette classification est utilisée au niveau international pour l'enregistrement des causes de morbidité et de mortalité touchant le domaine de la médecine. La table analytique possède 22 chapitres.

Nous nous sommes inspirés de cette classification : certains chapitres ont été repris, d'autres regroupés. Les chapitres «II : tumeurs», «III : maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaires» ont été réunis sous la terminologie commune de « pathologies néoplasiques ». Les chapitres «V : troubles mentaux et du comportement», «VI : maladies du système nerveux», «X : maladies de l'appareil respiratoire», et«XIII : maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif» ont été repris à l'identique. Les autres chapitres n'ont pas été utilisés. Les pathologies peu représentées dans le cadre de l'alinéa 4, à déclaration plus anecdotique (sclérodémie systémique, endocardite à SAMR, ...) ont été regroupées malgré leur appartenance à un chapitre spécifique de la CIM-10 sous le terme de «pathologies diverses».

En définitive, les 6 groupes de pathologies utilisés sont les suivants : affections néoplasiques, psychopathologies, affections du système nerveux central, affections respiratoires, affections rhumatologiques, affections «autres».

- argumentaire du comité : description des principales motivations des membres du comité quant à la décision prise, apparaissant dans la rédaction de l'avis et diffusées, en distinguant celles justifiant un lien direct de celles justifiant un lien essentiel.

- Les éléments justifiant un lien direct
 - * intensité ou dose cumulée de l'exposition
 - * probabilité d'exposition
 - * évolutivité de la symptomatologie présentée par rapport à l'exposition professionnelle habituelle (amélioration ou aggravation, ou absence d'évolutivité)
 - * délai d'apparition de la pathologie par rapport aux événements professionnels produits (compatibilité du délai)

 - Les éléments justifiant un lien essentiel :
 - * spécificité de la pathologie déclarée
 - * existence d'un terrain personnel à risque ou d'antécédent personnel de la pathologie
 - * existence de cofacteurs extraprofessionnels
 - * apports des examens complémentaires (favorables ou défavorables à la reconnaissance en maladie professionnelle de la pathologie déclarée, ou non contributifs)
- avis rendu par le CRRMP : favorable ou défavorable à la prise en charge de la pathologie en maladie professionnelle.
- avis des autres CRRMP saisis, uniquement pour les dossiers issus d'une voie de contentieux.

1.2.5.3. Remarques-précisions méthodologiques

Concernant l'intensité ou dose cumulée de l'exposition professionnelle subie :

Il est très délicat d'attribuer à une exposition professionnelle une gradation en termes d'intensité ou de dose cumulée subie. Ceci fait appel à des notions qualitatives et quantitatives : dangerosité intrinsèque de la nuisance en cause, durée ou fréquence d'exposition (ponctuelle, habituelle, intermittente, quotidienne, continue), conditions de travail vécues (existence d'équipements de protection individuels ou collectifs, polyvalence de l'activité)...

Dans la majorité des avis rendus, les membres du CRRMP ont pu qualifier l'exposition subie par des adjectifs univoques (exposition «*intense*», «*limitée*», «*faible*»), qui ont permis de classer l'exposition délétère dans les catégories suivantes :

- l'item «intensité élevée» regroupait les qualificatifs suivants des expositions professionnelles : soit «*intensives*» ; soit «*habituelles*» ou «*répétitives*» pendant une période supérieure à quinze ou vingt ans selon la nuisance incriminée ; soit quotidiennes pendant plus de dix ans ; Exemples : un chauffeur poids lourds exposé pendant 18 ans aux vibrations, un exploitant agricole ayant manipulé de manière intermittente durant 38 ans des pesticides, ou encore un soudeur à l'étain possédant 37 ans d'ancienneté.
- l'item «intensité modérée» a été saisi pour des expositions soit régulières pendant une dizaine d'années (entre cinq et quinze ans) voire plus selon la dangerosité de la nuisance et le type de pathologie en cause, soit quotidiennes pendant une période allant de cinq à dix ans. Citons une ouvrière de production exposée quotidiennement à des colorants durant 6 ans, un ouvrier exposé «*régulièrement*» aux fumées de soudage pendant 20 ans.
- l'item «intensité faible» a été choisi pour les expositions qualifiées d'«*occasionnelles*», de «*ponctuelles*», ou celles ne dépassant pas cinq années pour des expositions «*régulières*». Exemples : une ouvrière en production de chaussures pendant trois ans exposée à des solvants, ou encore un déclarant souffrant de conflits disco-radicaux L4 L5 et L5 S1 compliqués de lombosciatiques bilatérales, ayant exercé la profession de plâtrier pendant quatre ans, ou encore un conducteur d'engins du BTP exposé à des HAP à travers une cabine fermée pendant 13 ans.
- l'item «intensité très faible» concernait des expositions très occasionnelles ou sur des durées très limitées. Exemples : un aide-maçon ayant déclaré une thrombose de la veine centrale de la rétine attribuée à la chaleur et aux poussières subies pendant une mission de 15 jours ; une exposition non avérée «*possible*», indirecte «*environnementale*», et qualifiée de «*très occasionnelle*» à l'amiante pendant 20 ans chez un ouvrier ; un peintre en bâtiment âgé de 28 ans «*peu ou pas exposé aux isocyanates*» ; ou encore un serrurier «*qui a été amené à être*

potentiellement exposé lors de missions de quelques jours à du benzène» au cours de ses 3 années d'activité professionnelle.

- l'item «sans objet» a été choisi pour les psychopathologies, dont les facteurs étiologiques restent non reproductibles et difficilement quantifiables, et pour les pathologies pour lesquelles aucun agent nuisible n'a été mis en évidence après enquête.
- l'item «manquant» a été saisi pour les expositions insuffisamment documentées.

Tableau 1 : Cotation de l'intensité de l'exposition professionnelle subie (en fonction de la dose cumulée de l'exposition subie)

Cotation de l'intensité de l'exposition	Qualificatif choisi par le comité	Dose cumulée de l'exposition en l'absence de précision concernant la fréquence	Dose cumulée de l'exposition en présence de précisions concernant la fréquence
Intensité élevée	«intensives»	«habituelles» ou «répétitives» > 15-20 ans	quotidienne > 10 ans
Intensité modérée		5 ans ≤ régulières ≤ 15 ans	5ans ≤ quotidienne ≤ 10 ans
Intensité faible	«occasionnelles» ou «ponctuelles»	régulières ≤ 5 ans	
Intensité très faible	«très occasionnelles» ou «durées très limitées»		

En l'absence de données chiffrées objectivables concernant l'intensité des expositions subies, nous avons utilisé les critères les plus reproductibles possibles, tout en reconnaissant que ces estimations restent des estimations : elles possèdent un caractère subjectif et discutable au moins en partie.

Par exemple, nous avons qualifié de faible l'exposition aux HAP du conducteur d'engins du BTP sus-cité, exposé à travers une cabine fermée pendant 13 ans : c'est en effet la présence du cloisonnement qui nous a amené à moduler l'intensité de l'exposition, que nous avons estimée significativement atténuée. Par ailleurs, les adjectifs choisis par le comité expert ont considérablement simplifié notre travail.

Concernant la réalité de l'exposition subie :

La vraisemblance de l'exposition s'est basée sur différentes sources d'information : éléments médicaux présents dans le dossier (études de poste du médecin du travail...), pièces fournies par l'employeur, reconstitution du cursus professionnel par le déclarant, mais aussi sur des savoirs plus généraux comme la connaissance des process ou des matériaux habituellement utilisés à l'époque considérée... Dans la majorité des avis rendus (sauf 22 avis), le comité se prononçait sur la probabilité de l'exposition subie à travers l'emploi d'adverbes ou de qualificatifs pertinents, l'utilisation du conditionnel, ou encore le choix d'un verbe n'appelant aucune hésitation... Par exemple :

- L'exposition a été qualifiée de certaine dans les cas suivants : *«il existe des sollicitations articulaires», «a été de façon certaine exposé à», ou «a exercé une activité professionnelle comportant de la manutention» ou «une exposition avérée à».*
- Elle a été estimée probable lorsqu'elle était vraisemblable mais non confirmée au sens strict, c'est-à-dire en l'absence de preuves établies, et lorsqu'elle était uniquement basée sur des connaissances générales relatives à l'époque considérée. La réalité de l'exposition restait donc contestable. Citons les cas suivants pour illustrer notre propos : l'exposition était qualifiée de *«potentielle»* ; l'avis mentionnait : *«a été exposée à des teintures ; ces teintures pouvaient contenir des colorants appartenant à la famille des métallo-complexes...connue pour son pouvoir cancérigène».*

- Enfin, l'item «douteuse-possible» désignait une exposition désignée d'«*incertaine*». A également été considérée comme douteuse l'exposition dont on pouvait lire : «*aurait été soumis à*» ou «*l'étude du dossier n'apporte aucune preuve de l'exposition à*» ou encore «*pour un soudeur il n'a pas pu être identifié de maintien prolongé en flexion du rachis cervical*», ou enfin «*peintre exposé à des produits qui ne contenaient plus de goudrons*»
- L'item «sans objet» a été choisi lorsqu'aucune nuisance professionnelle n'était retrouvée.

Concernant l'évolutivité des symptômes :

- Nous avons considéré comme présentant une rythmicité professionnelle une pathologie aggravée par le retour ou à défaut le maintien à l'exposition professionnelle incriminée : une psychopathologie acutisée lors des périodes d'activité, le syndrome de Raynaud d'une sclérodémie aggravé par l'exposition au froid chez une vendeuse au rayon boucherie...
- A contrario, nous avons récusé la notion d'évolutivité lorsque l'évolution de la pathologie semblait indépendante de l'exposition d'après les éléments disponibles.
- L'item «sans objet» a été saisi pour les pathologies dont l'histoire naturelle est non régressive et/ ou d'évolution autonome : pathologies arthrosique, cancéreuse,...

Concernant le délai de survenue de la pathologie déclarée :

L'état actuel des connaissances médicales a permis de distinguer les latences :

- plutôt compatibles (en général plusieurs années pour des cancers voire plusieurs dizaine d'années pour les cancers attribués à l'amiante),
- discutables pour des pathologies dont la physiopathologie restait incomplètement élucidée (par exemple, une SEP survenue 1 mois après vaccination contre l'hépatite B),
- incompatibles pour des pathologies présentant une discordance entre la chronologie déclarée et le mécanisme physiopathologique supposé, par exemple concernant une thrombose d'une veine rétinienne survenue 15 jours après l'embauche chez un maçon exposé à diverses poussières et à la chaleur, ou en cas de date du CMI antérieure à la prise de fonction.
- l'item «sans objet» a été saisi en l'absence de lien entre la nuisance incriminée et la pathologie déclarée.

Concernant la spécificité de la lésion déclarée :

Il est souvent impossible d'attribuer à une maladie une étiologie essentiellement professionnelle sur son seul intitulé diagnostique. Par exemple, la BPCO, l'arthrose, sont des maladies fréquentes en population générale, et connaissent des déterminants à la fois individuels (âge, sexe, tabac pour la BPCO ; âge, poids, activité extraprofessionnelle pour l'arthrose) et professionnels. Seule une faible proportion de pathologies peut être essentiellement attribuée à une profession exercée à partir de son seul intitulé, en dépit de tout examen complémentaire. Citons quelques exemples.

Une arthrose du poignet droit chez un garagiste droitier exposé aux microtraumatismes, que seule une exposition habituelle, répétitive, prolongée, critères vraisemblablement retrouvés dans un cadre professionnel, peut expliquer.

Ou par exemple la bilatéralité d'un cancer testiculaire chez un agriculteur exposé aux pesticides, la bilatéralité présentée évoquant une cause générale plus qu'une cause locale.

A l'inverse, n'ont pas pu être reconnues comme spécifiques une psychopathologie, une discopathie à partir de 45-50 ans, ou encore une hémopathie répandue en population générale.

Concernant l'existence d'un terrain personnel à risque :

Ont été principalement considérés comme terrains à risque, des éléments d'ordre intrinsèques, à savoir :

- l'âge pour des pathologies dégénératives en général : arthrose apparue après 45 ans, BPCO survenue après 40 ans ; maladie de Parkinson déclarée après 45 ans. A contrario, l'item «existence d'un terrain personnel à risque : non» a été coché pour une maladie de Parkinson apparue avant 45 ans.
- l'existence d'une comorbidité, qui interfère avec la pathologie déclarée ;
- les antécédents personnels de maladie psychiatrique pour une psychopathologie.

A noter que certaines pathologies rhumatologiques (arthrose par exemple), néoplasiques (hémopathies), ou vasculaires, possèdent des facteurs de risque familiaux. En vertu du secret médical, ces notions ne sont jamais soulevées dans l'avis rendu.

Enfin, les pathologies néoplasiques ont en général été classées «sans objet» puisque leur déterminisme génétique et par conséquent la notion de terrain personnel favorable ne peut être ni quantifié ni objectivé en l'état actuel des connaissances scientifiques.

Soulignons également que la notion de terrain à risque faisait référence à des éléments à déterminisme individuels : âge, propension d'un organisme à déclencher une affection (malformation congénitale d'une vertèbre pour un canal lombaire étroit), tandis que la notion de cofacteur se rapprochait des éléments à déterminisme extérieur à l'individu : il désignait davantage un comportement, répété, choisi, volontaire (tabagisme ou activité extra-professionnelle par exemple), survenue d'un accident du travail.

Concernant les cofacteurs extraprofessionnels :

Les cofacteurs désignent les éléments plutôt extrinsèques, comme le tabagisme, ou la survenue d'un accident du travail. Cette notion de cofacteur a été très largement recherchée et renseignée dans les avis rendus par les membres du CRRMP. Cette notion occupe en effet une place centrale dans la notion de lien «essentiel». Ainsi, les cofacteurs étaient dans la plupart des avis explicitement qualifiés soit d'«absents», soit de «présents et suffisants». Ils ont été désignés comme «présents et discutables» dans seulement deux cas : une atteinte polyvasculaire attribuée à un stress professionnel, pour laquelle l'avis précisait la «présence d'un facteur extra-professionnel pouvant expliquer en partie cette pathologie» ; et une gonarthrose unilatérale qui n'a pas été reconnue «*compte tenu des causes possibles non professionnelles*».

Concernant les examens complémentaires :

- ont été considérés comme «favorables» à la reconnaissance en maladie professionnelle les examens complémentaires qui attestaient d'une exposition à un agent professionnel délétère, par exemple : la biopsie pulmonaire effectuée chez un peintre sableur métalliseur déclarant une pneumopathie interstitielle, et qui retrouvait une concentration de particules métalliques nettement supérieur à la valeur trouvée chez un fumeur non exposé professionnellement au dioxyde de titane incriminé ; l'existence de plaques pleurales radiologiques chez un fondeur

déclarant une BPCO attribuée à l'amiante. En effet, ces examens valident l'exposition de l'organisme à une exposition néfaste qui peut être rattachée au contexte professionnel.

- ont été considérés comme «défavorables» à la reconnaissance en maladie professionnelle les examens complémentaires qui ne retrouvaient pas les stigmates caractéristiques (voire pathognomoniques) d'une exposition à la nuisance professionnelle incriminée, ou encore les examens complémentaires qui permettaient d'attribuer la maladie déclarée à une origine autre que professionnelle (origine congénitale ou extra-professionnelle).

Citons les exemples suivants : un plâtrier exposé au port de charges et aux postures contraignantes, expositions délétères pour le rachis et pourvoyeuses de discopathies, déclarant des conflits disco-radiculaires L4 L5 et L5 S1 compliqués de lombosciatiques bilatérales compliquant une arthrose rachidienn, arthrose dont l'imagerie certifiait les localisations diffuses ; une BPCO attribuée à l'amiante pour laquelle il n'a pas été retrouvé de plaques pleurales à la radiographie pulmonaire ; une fibrose pulmonaire rattachée à l'amiante en l'absence de trouble ventilatoire obstructif associé et dépourvue de spécificité radiologique.

- l'item «*examens complémentaires non contributifs*» a été saisi pour des examens qui n'orientaient ni en faveur ni en défaveur d'une étiologie professionnelle. Par exemple, une atteinte polyvasculaire mise en évidence à l'échographie chez un soudeur, un cancer broncho-pulmonaire localisé selon l'imagerie au lobe inférieur droit chez un ébéniste exposé aux amines aromatiques : si ces examens complémentaires ont une valeur diagnostique, ils sont dépourvus de toute orientation étiologique. De même, pour la plupart des psychopathologies et des pathologies néoplasiques, il n'existe aucun examen complémentaire à visée «étiologique», qui attesterait d'une origine professionnelle.

1.2.5.4. Analyses statistiques

Une analyse descriptive globale a été réalisée en exprimant les données quantitatives sous forme de moyenne, et les variables qualitatives en pourcentage. Les données socio-démographiques et socio-professionnelles ont été rapportées aux données chiffrées relatives à la population salariée lorraine. Enfin les variables d'intérêt ont été comparées en fonction du type d'avis rendu (favorable ou

défavorable), à l'aide du test exact de Fisher pour les variables qualitatives ou du test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité retenu était 5%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS© version 9.3 (SAS Inst., Cary, NC, USA) par le département d'Épidémiologie et de Santé Publique de la Faculté de Médecine de Nancy.

1.2.6. Aspects éthiques

Aucune donnée nominative sur l'entreprise ou le salarié concerné par la saisie d'un comité lorrain au titre de l'alinéa 4 n'a été recueillie, toutes les données ont été anonymisées lors du recueil rétrospectif, aucun salarié n'a donc été interrogé.

La saisie des informations a été effectuée par une personne unique.

2. RESULTATS

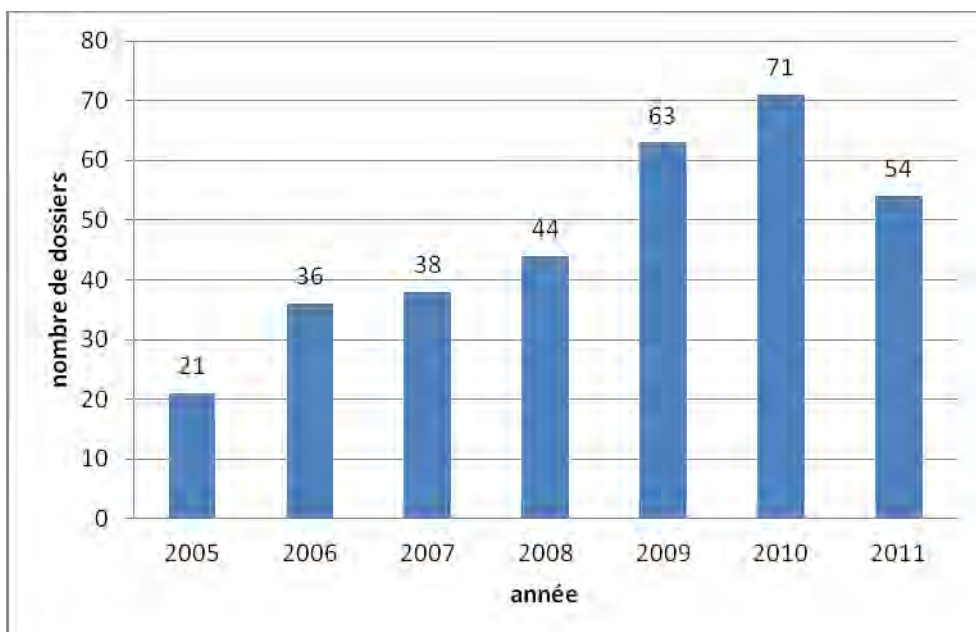
Cette partie présente les résultats de notre étude conduite auprès des CRRMP lorrains sur la période 2005-2011, complétés par des éléments d'analyse. Le cas échéant ces résultats sont discutés, au vu des données épidémiologiques lorraines que nous avons retrouvées.

2.1. Données administratives

2.1.1. Nombre de dossiers alinéa 4 soumis aux comités lorrains

Au total, **327 maladies «hors tableaux»** ont été étudiées en Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles de Lorraine entre 2005 et 2011.

Figure 8 : Nombre de dossiers alinéa 4 présentés en Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles lorrains de 2005 à 2011.



On constatait une augmentation du nombre de dossiers soumis aux CRRMP de Lorraine entre 2005 et 2011 : sur une période de cinq ans entre 2005 et 2009, 162 dossiers ont été présentés, soit presque autant que durant les deux seules dernières années (125 dossiers de 2010 à 2011).

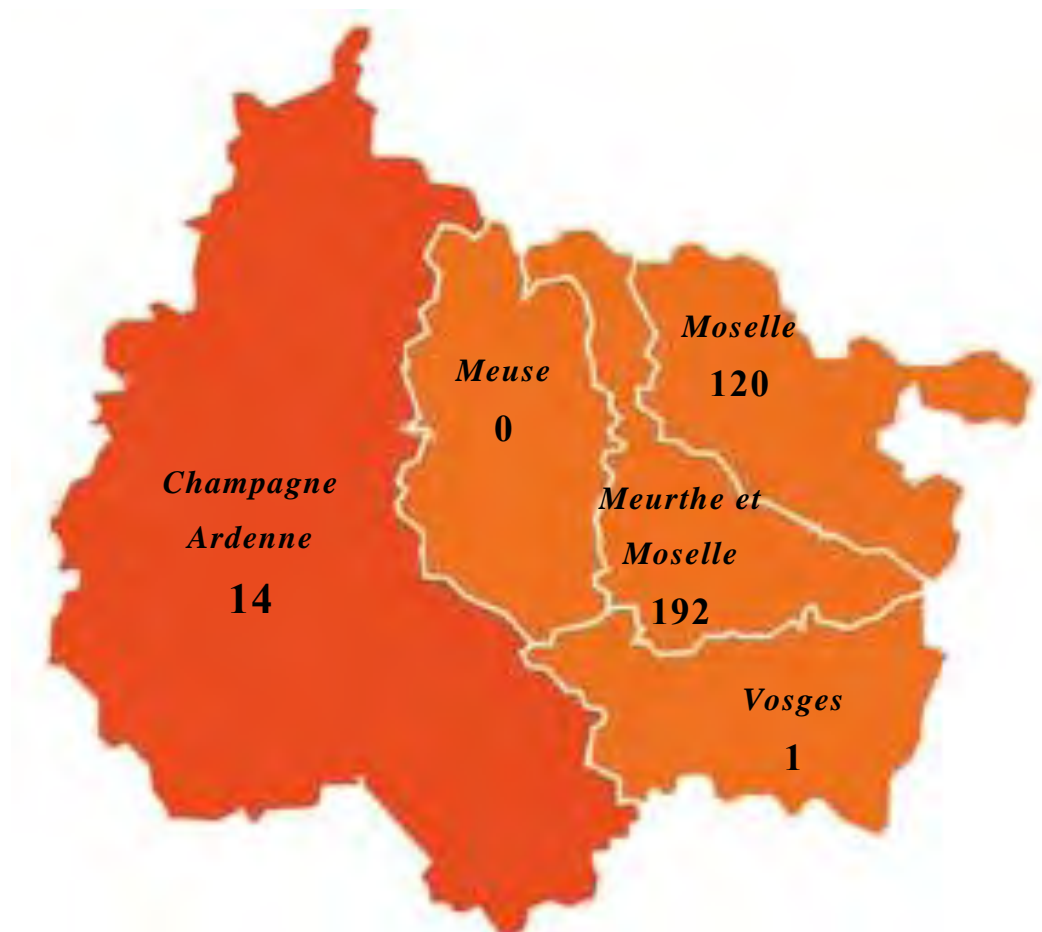
Le nombre de déclarations de MP «hors tableaux» en Lorraine montre une croissance constante depuis 2005, après une année de légère baisse en 2011. Au total, sur la période 2005-2011, le nombre de déclarations au titre de l'alinéa 4 a augmenté de +157%. Le **rythme moyen annuel de progression était de +20,7%**. Sur la seule dernière année, en 2011, le rythme de progression était inversé par rapport à cette moyenne, avec -24% de dossiers.

Le rythme moyen annuel de progression des dossiers « hors tableaux » dépassait ainsi celui des déclarations de maladies professionnelles tous alinéas confondus, qui était en augmentation avec un rythme moyen annuel de 8,5%, soit une croissance de +117% sur la période 2005-2011.

2.1.2. Provenance géographique des dossiers

Les deux principaux départements de provenance des dossiers étaient **la Meurthe-et-Moselle et la Moselle**, avec respectivement 58,7% et 36,7%. Rappelons que la région Champagne-Ardenne n'a émis des dossiers qu'en 2010 et 2011 (14 au total).

Figure 9 : Provenance géographique des dossiers présentés en Comités lorrains de 2005 à 2011



Si l'on ne considérait que les dossiers lorrains, à l'exclusion des dossiers champenois, la Meurthe-et-Moselle et la Moselle étaient les principaux départements émetteurs de dossiers, avec respectivement 61,3% et 38,3% des dossiers, et se plaçaient devant les Vosges (1 dossier en 7 ans soit 0,3% des dossiers). Le département de la Meuse était le moins représenté, avec 0 dossier ($p=0,097$ non significatif).

En 2009, les salariés Mosellans représentaient 45% de la population salariée lorraine, devant les salariés Meurthe-et-Mosellans (31%), les salariés Vosgiens (16%) et les salariés Meusiens (8%).

Les salariés du secteur industriel présentaient une répartition superposable (38,8% en Moselle, 28,8% en Meurthe-et-Moselle, 22,7% dans les Vosges et 9,7% en Meuse), répartition également décrite par les salariés issus du secteur de la construction (44,6% en Moselle, 30,2% en Meurthe-et-Moselle, 17,4% dans les Vosges et 7,7% en Meuse) [8-9]

Le nombre de dossiers émis par département ne correspondait ni au poids relatif de salariés dans chacun des départements lorrains, ni à la structure par secteur d'activité de ces départements. En d'autres termes, la **Meurthe-et-Moselle était sur-représentée**.

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées permettant d'expliquer cette sur-représentation :

- Une meilleure information des salariés sur la possibilité de déclarer une maladie professionnelle hors tableau
- Une meilleure connaissance de cette procédure par les médecins de soins, y compris les praticiens hospitaliers
- L'existence du Centre de consultations des pathologies professionnelles au CHU de Nancy, qui émet un certain nombre de CMI de maladies professionnelles hors tableaux (à hauteur de 20% en ce qui concerne les dossiers de psychopathologies)
- Le recrutement de patients adressés au centre de consultations des pathologies professionnelles, majoritairement Meurthe-et-Mosellans pour des raisons de proximité.
- La concentration plus importante du secteur tertiaire en Meurthe-et-Moselle, dont émanent 29,4% des dossiers.

2.1.3. Régime de sécurité sociale

Les dossiers relevaient à 87,8% du régime général de la sécurité sociale. C'était le régime de sécurité sociale le plus représenté, devant les régimes agricole (7,6% des dossiers) et minier (4,6%, disparu en 2011) ($p=0,00009$ représentatif).

Cette répartition statistiquement significative se superposait au poids de chacun des régimes.

2.1.4. Provenance judiciaire des dossiers

Les dossiers étaient issus d'une voie judiciaire dans environ 1 cas sur 5 : **14,7% des dossiers** présentés provenaient d'une voie de contentieux, soit Tribunal des Affaires Sanitaires et Sociales, soit Cour d'Appel ($p=0,261$ non significatif).

Les pathologies proportionnellement les plus concernées par cette voie judiciaire étaient les psychopathologies, les maladies rhumatologiques et les pathologies du système nerveux central (taux équivalent de provenance judiciaire des dossiers de 16,7% des dossiers de chacune de ces trois familles de pathologies). A l'inverse, les cancers montraient une provenance judiciaire moindre (12,5% des dossiers de cancers étaient issus d'une voie de contentieux).

La difficulté de distinguer la part des facteurs professionnels de celle des facteurs non professionnels pour les pathologies psychiques et rhumatologiques, et les récentes connaissances scientifiques au sujet des pathologies du système nerveux central (notamment en ce qui concerne la maladie de Parkinson et le rôle des pesticides) peuvent expliquer ces chiffres.

2.2. Caractéristiques socio-démographiques des déclarants

2.2.1. Sexe des déclarants

On retrouvait 82,6% de dossiers concernant des hommes et 17,4% des dossiers concernant des femmes. Le sex ratio s'élevait à **4,7 en faveur des hommes**.

En 2009 ; la population salariée lorraine comptabilisait davantage de femmes salariées que d'hommes salariés : le sex ratio était inversé à 1,1 en faveur des femmes [10].

Ainsi, rapporté aux effectifs lorrains de salariés et de salariées lorrains, on retrouvait une démarche auprès du CRRMP entamée par $2,9 \cdot 10^{-4}$ des salariés lorrains versus $0,6 \cdot 10^{-4}$ des salariées lorraines. En d'autres termes, les hommes déclaraient 4,8 fois plus de MP «hors tableaux» que les femmes.

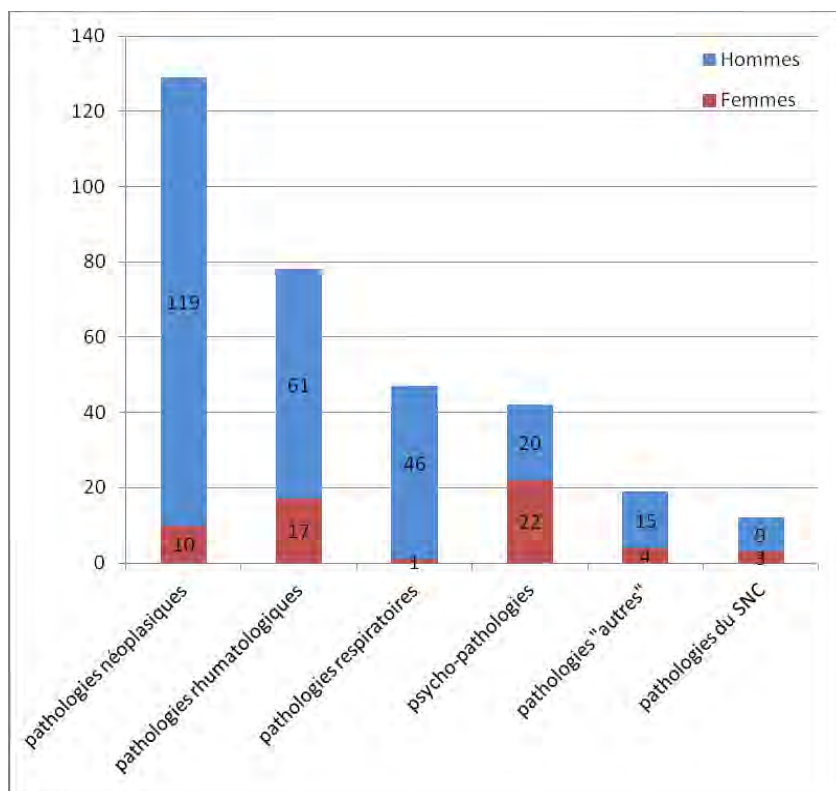
2.2.1.1. Répartition du sexe en fonction du type de pathologie

Cette **sur-représentation des hommes** nécessite d'être mise en lien avec la nature des pathologies déclarées : il s'agissait principalement de cancers (39,4% des dossiers) et de pathologies rhumatologiques (23,9% des dossiers). Cette sur-représentation masculine s'accroît pour les pathologies respiratoires, qui concernaient des hommes à 97,9%.

Mais le sex ratio s'inversait pour les psychopathologies, avec une sur-représentation des femmes (47,6% d'hommes versus 52,4% de femmes).

La prédominance des pathologies cancéreuses, rhumatologiques et respiratoires chez les hommes est également à mettre en lien avec les secteurs d'activité majoritairement masculins comme le BTP, l'industrie et les catégories socio-professionnelles les plus exposées. Ces données seront détaillées ultérieurement.

Figure 10 : Répartition par sexe et par type de pathologie des dossiers présentés aux comités lorrains de 2005 à 2011

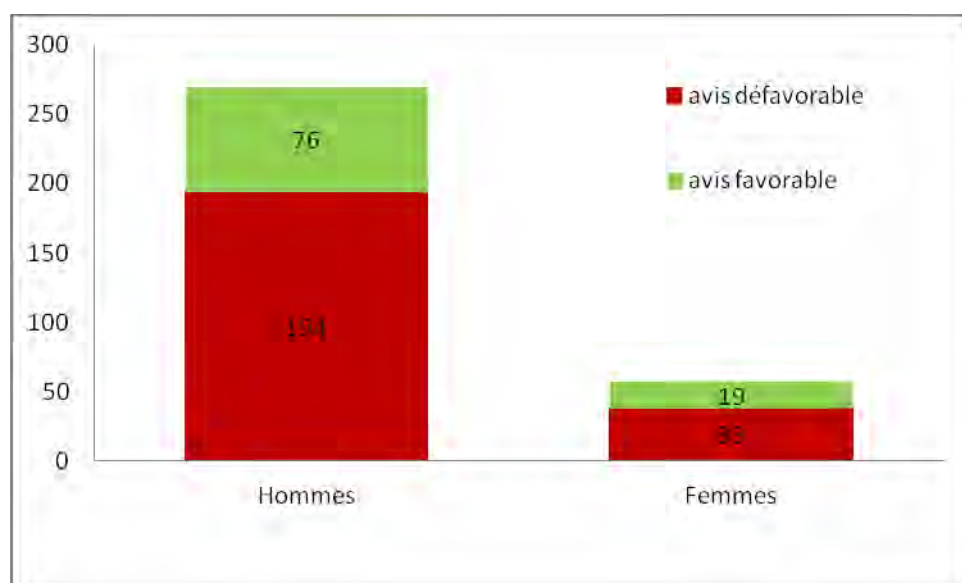


2.2.1.2. Avis émis en fonction du sexe

Étaient reconnus 28,0% de salariés hommes versus 33,3% de salariées femmes.

En proportion, les femmes étaient mieux reconnues que les hommes. Cependant cette donnée est à corréliser avec les pathologies déclarées et les expositions puisque près de 39% des avis favorables des femmes étaient des psychopathologies, type de pathologie globalement mieux reconnue que d'autres.

Figure 11 : Avis émis par les comités lorrains en fonction du sexe de 2005 à 2011



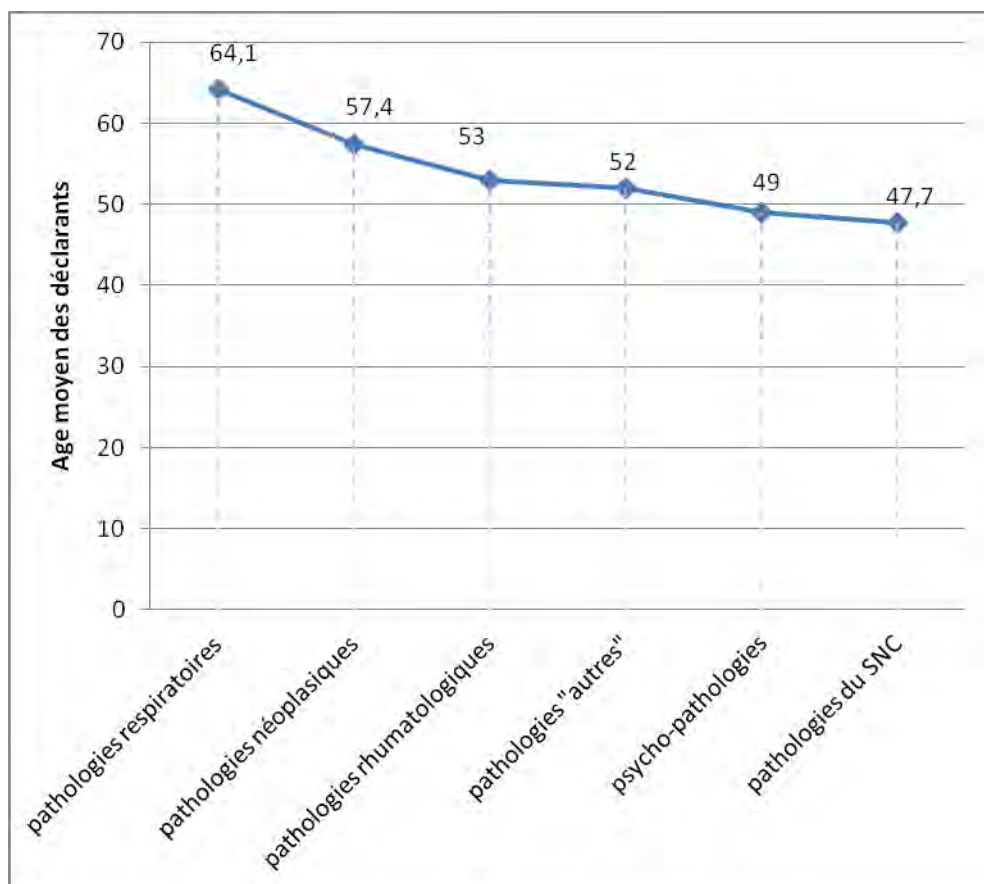
2.2.2. Age des déclarants

L'âge moyen était de 55,5 ans +/- 10,6ans. L'âge médian des déclarants était à 55 ans. Les âges extrêmes étaient à 20 ans et 88 ans.

Nous n'avons pas pu retrouver des données chiffrées relatives à l'âge moyen de la population salariée lorraine. Nous n'avons donc pas pu interpréter l'âge moyen des déclarants, qui s'établissait à 55,5 ans.

Se situaient aux extrêmes de la fourchette moyenne globale de l'âge, les psychopathologies avec une moyenne d'âge de 49 ans +/- 9,8 ans, et les pathologies respiratoires avec une moyenne d'âge de 64,1 ans +/- 11,5 ans.

Figure 12 : Age moyen des déclarants par type de pathologie



2.2.3. Déclarants décédés

On retrouvait 16 déclarations émanant d'ayant-droits, la victime étant décédée. Ceci représentait 5% des dossiers présentés en CRRMP entre 2005 et 2011.

Parmi ces 16 décès, 31% d'avis favorables ont été émis.

Les 5 avis favorables émis concernaient un suicide et 4 cancers : 3 cancers du larynx liés à l'amiante (dont 1 cancer des sinus piriformes), et 1 glioblastome cérébral lié aux pesticides.

Les 11 avis défavorables émis concernaient 8 cancers et 3 BPCO.

- Les cancers refusés étaient les suivants : 1 adénocarcinome gastrique attribué à l'amiante, 1 cancer de la langue attribué à l'amiante, 1 cancer du pharyngo-larynx attribué à l'amiante, 1 adénopathie métastatique sans primitif attribué à l'amiante, 1 cancer de la langue attribué à l'amiante et aux poussières d'oxyde de fer, 1 cancer des voies excréto-biliaires du pancréas attribué à l'amiante et aux HAP, 1 cancer broncho-pulmonaire attribué aux HAP des bitumes, 1 cancer broncho-pulmonaire attribué à des peintures glycérophthaliques et polyuréthanes.
- Concernant les 3 BPCO, 1 BPCO était attribuée à l'amiante et à des poussières d'oxyde de fer, 1 BPCO était mise en lien avec des poussières métalliques, et 1 BPCO était attribuée à l'amiante et aux fumées de soudure.

2.3. Caractéristiques socio-professionnelles des déclarants

2.3.1. Ancienneté au poste dans l'entreprise

L'ancienneté moyenne était de 23,2 ans +/- 13 ans, avec des extrêmes de 0 et 55 ans.

Nous n'avons pas pu retrouver des données chiffrées relatives à l'ancienneté moyenne de la population salariée lorraine. Nous n'avons donc pas pu interpréter l'ancienneté moyenne, qui se situait à 23,2 ans.

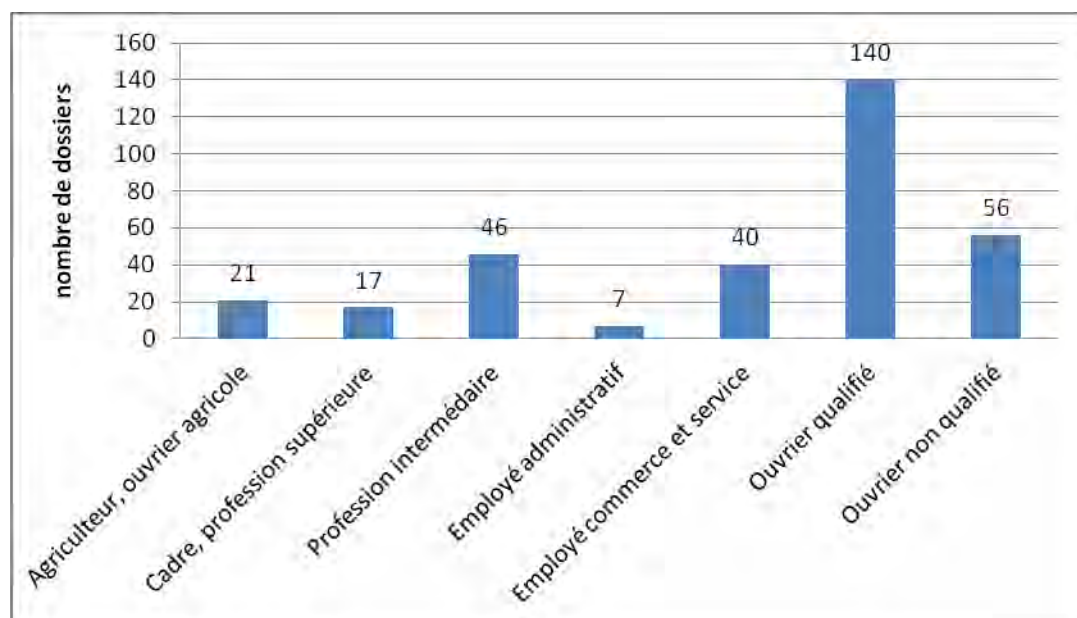
L'ancienneté moyenne des pathologies pour lesquelles les comités ont émis un avis favorable était de 24,2 ans. L'ancienneté moyenne des pathologies pour lesquelles les comités ont émis un avis défavorable était de 22,7 ans

Si l'ancienneté globale moyenne était de 23,2 ans pour l'ensemble des dossiers, une moindre ancienneté était retrouvée pour les psychopathologies avec 15 ans en moyenne. A l'inverse, l'ancienneté était majorée pour les pathologies respiratoires, avec une moyenne de 29 ans d'ancienneté.

2.3.2. Catégorie socio-professionnelle des déclarants

Les **ouvriers qualifiés** étaient les plus représentés à **42,8%**, suivis par les ouvriers non qualifiés (17,1%). Les cadres et professions supérieures puis les employés administratifs étaient les moins représentés avec respectivement 5,2% et 2,1% de l'ensemble des dossiers.

Figure 13 : Nombre de dossiers présentés en CRRMP lorrains par catégorie socio-professionnelle entre 2005 et 2011



2.3.2.1. Avis rendus par les comités lorrains en fonction de la CSP

Proportionnellement, les cadres étaient les mieux reconnus avec 47% d'avis favorables. Cependant cette donnée est à relativiser eu égard au faible nombre de cadres (17 dossiers sur 327). Les employés de commerce et de service sont légèrement moins reconnus que la moyenne avec 25% d'avis favorables.

Figure 14 : Avis émis par les comités lorrains en fonction de la catégorie socio-professionnelle de 2005 à 2011

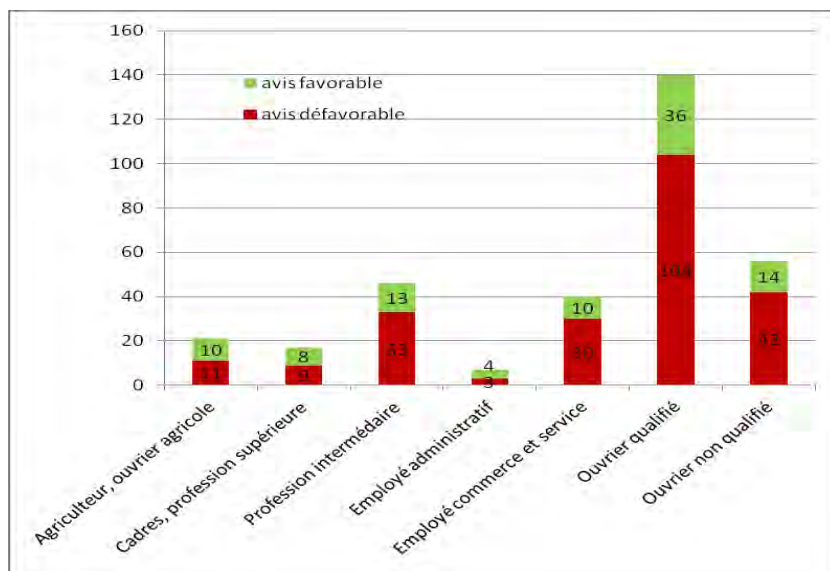
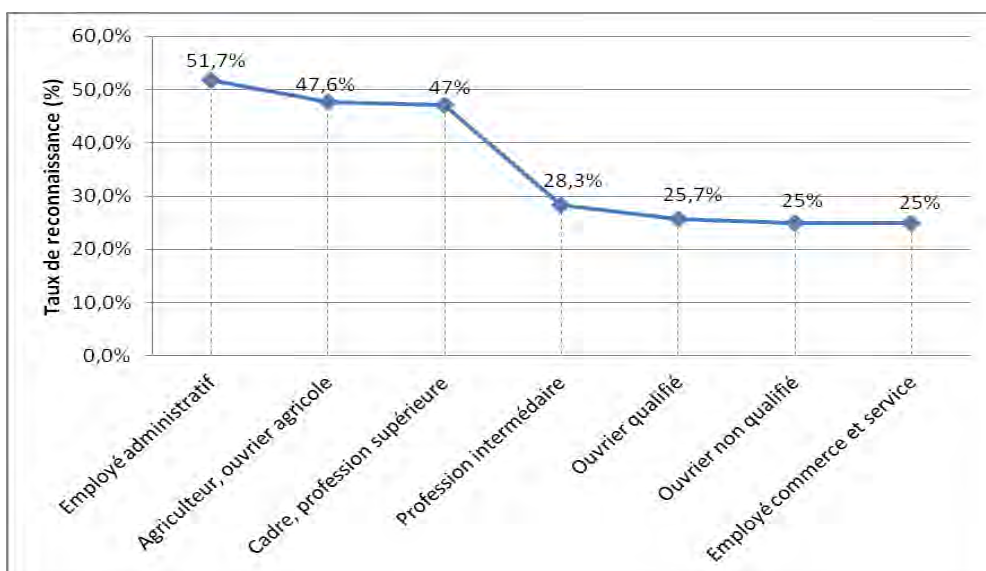


Figure 15 : Taux de reconnaissance par les comités lorrains en fonction de la catégorie socio-professionnelle de 2005 à 2011



2.3.2.2. Répartition des dossiers présentés en comités lorrains en fonction de la CSP simplifiée

Si l'on simplifie les catégories socio-professionnelles (regroupement en quatre catégories : agriculteurs et ouvriers agricoles, professions supérieures et intermédiaires, employés, ouvriers), on remarque que les ouvriers (somme des ouvriers qualifiés et non qualifiés) étaient les plus représentés à 59,9%, et les employés les moins représentés avec 14,3% de l'ensemble des dossiers présentés en CRRMP de 2005 à 2011.

Tableau 2 : Répartition par catégorie socio-professionnelle simplifiée des dossiers présentés en CRRMP de 2005 à 2011 et de la population salariée en Lorraine

	Agriculteurs et ouvriers agricoles	Cadres, professions supérieures et intermédiaires	Employés	Ouvriers
Distribution des CSP en Lorraine [10]	1,3	35,8	32,6	30,3
Distribution des dossiers CRRMP 2005-2011	6,4	19,3	14,3	59,9

Ce tableau indique pour les déclarations de maladies en alinéa 4 une nette **sur-représentation des ouvriers et des agriculteurs et ouvriers agricoles**, ainsi qu'une sous-représentation des cadres et professions supérieures et intermédiaires (par rapport à la répartition par CSP simplifiée de la population salariée lorraine).

Les ouvriers représentent la CSP la plus touchée par les pathologies cancéreuses et rhumatologiques. Ces deux types de pathologies étant les deux types de pathologies les plus souvent déclarées, ceci pourrait expliquer leur sur-représentation.

L'extrapolation régionale réalisée à partir des résultats de l'enquête SUMER 2003 mettait en évidence que les salariés lorrains étaient plus exposés à au moins un produit cancérigène que l'ensemble des salariés au plan national : 14,8% pour les salariés lorrains versus 13,5% au plan

national toutes catégories socioprofessionnelles confondues. Cette différence était liée à un pourcentage d'ouvriers qualifiés et non qualifiés y compris agricoles plus important en Lorraine que sur l'ensemble de la France.

Enfin, les agriculteurs et ouvriers agricoles étant les plus touchés par les pathologies du SNC (notamment par les maladies de Parkinson, attribuées à la manipulation des pesticides inhérente à leur activité), ceci pourrait en outre expliquer en partie leur sur-représentation.

2.3.2.3. Répartition des dossiers présentés en comités lorrains en fonction de la CSP simplifiée et du type de pathologie

Les ouvriers étaient les principaux déclarants (59,9% de l'ensemble), toutes pathologies confondues. Le descriptif par pathologie retrouvait cette prépondérance pour quatre familles de pathologies (76,6% des pathologies respiratoires, 68,5% des pathologies diverses, 65,9% des cancers, 65,4% des pathologies rhumatologiques), et mettait en évidence une sur-représentation des employés pour les psychopathologies (à l'origine de 38,1% des dossiers de psychopathologies) et une sur-représentation des agriculteurs et ouvriers agricoles pour les pathologies du SNC (à l'origine de 50% des dossiers, principalement des maladies de Parkinson).

A l'inverse, le descriptif par pathologie montrait pour les pathologies respiratoires une sous-représentation des employés, puisqu'aucun dossier n'était issu de cette CSP. Concernant les cancers, les psychopathologies, et les pathologies « autres », on constatait une sous-représentation des agriculteurs et ouvriers agricoles (à l'origine de 5,4% des dossiers de cancers, 5,2% des dossiers divers et aucun dossier de psychopathologie). Pour les pathologies du SNC et les pathologies rhumatologiques, les cadres et professions intellectuelles supérieures et intermédiaires étaient les moins représentés (respectivement 8,4% des dossiers liés au SNC et 7,7% des dossiers rhumatologiques).

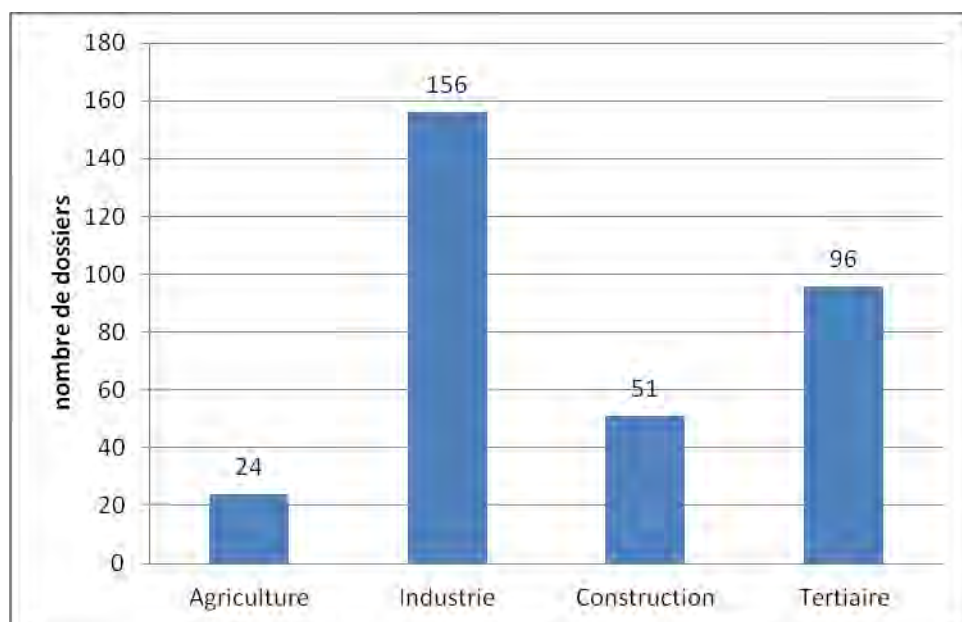
Tableau 3 : Répartition des dossiers présentés en comités lorrains en fonction de la CSP simplifiée et du type de pathologie

Type de pathologie considérée	Données épidémiologiques	CSP retrouvée
Cancer	Sur-représentation	Ouvriers qualifiés (48,8%)
	Sous-représentation	Employés administratifs (0,8%)
Pathologie rhumatologique	Sur-représentation	Ouvriers qualifiés (44,9%)
	Sous-représentation	Employés administratifs (0%)
Pathologie respiratoire	Sur-représentation	Ouvriers qualifiés (63,8%)
	Sous-représentation	Employés administratifs et cadres et professions supérieures (0%)
Psychopathologie	Sur-représentation	Employés de commerce et de service (23,8%)
	Sous-représentation	Agriculteurs et ouvriers agricoles (0%)
Pathologies diverses	Sur-représentation	Ouvriers qualifiés (47,4%)
	Sous-représentation	Employés administratifs (0%)
Maladie du système nerveux central	Sur-représentation	Agriculteurs et ouvriers agricoles (50%)
	Sous-représentation	Employés administratifs et professions intermédiaires (0%)
Total	Sur-représentation	Ouvriers qualifiés (42,8%)
	Sous-représentation	Employés administratifs (2,1%)

2.3.3. Secteur d'activité

Le **secteur industriel** était le principal émetteur de dossiers, à 47,7%, et se plaçait devant les secteurs tertiaire (avec 29,4% des dossiers) et de la construction (avec 15,6% des dossiers). Le secteur agricole était le moins représenté avec 7,3% des dossiers.

Figure 16 : Nombre de dossiers présentés en CRRMP lorrains par secteur d'activité entre 2005 et 2011



En Lorraine en 2008, la majorité des salariés appartenait au secteur tertiaire (à 73,7%). Viennent ensuite les salariés des secteurs secondaire (24,3% des salariés) puis agricole (2% des salariés) [8-9]. Il n'a pas été possible de retrouver des données plus précises qui distinguaient le secteur industriel du secteur de la construction.

La répartition par secteur d'activité des dossiers présentés en CRRMP de 2005 à 2011 semble toutefois globalement se superposer à la répartition par secteur d'activité de la région Lorraine.

Néanmoins, rapporté à l'effectif en Lorraine en 2009 de chacun secteur d'activité, on remarque une sur-représentation du secteur agricole (11,6 dossiers pour 10 000 salariés agricoles) et une moindre représentation du secteur tertiaire (1,2 dossiers pour 10 000 salariés).

La sur-représentation agricole peut être liée à la compétence géographique de la Mutualité Sociale Agricole. En effet elle regroupe à la fois les dossiers des quatre départements lorrains mais

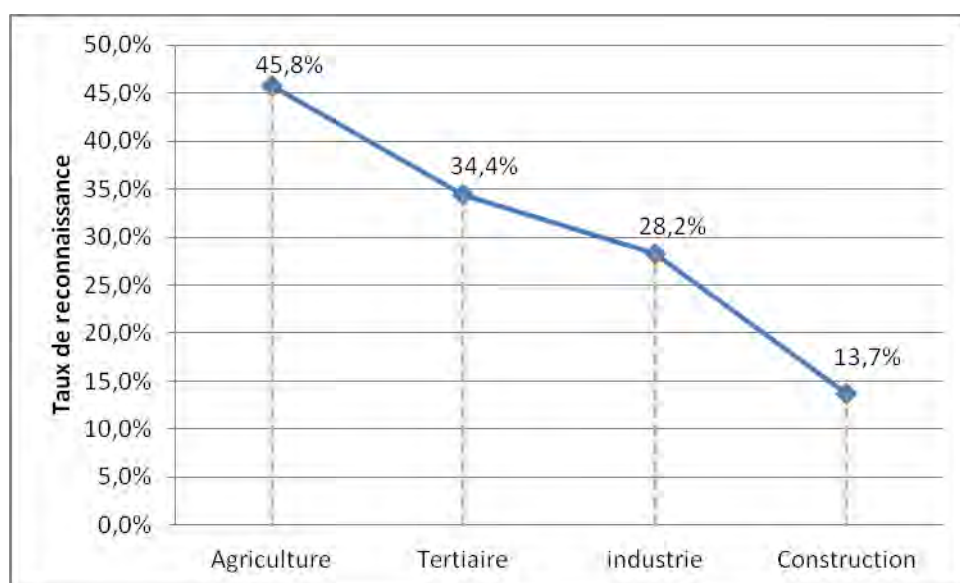
aussi ceux de la Marne et la Haute-Marne dont le poids des activités agricoles est important : l'un pour le secteur vinicole et l'autre pour celui de l'agriculture et de l'élevage.

La moindre représentation du tertiaire paraît plus liée aux types de pathologies prédominantes dans ce secteur, à savoir les psychopathologies plus rarement déclarées actuellement que d'autres types de pathologies.

2.3.3.1. Secteur d'activité et avis émis

La majorité des dossiers provenait du secteur industriel (à 47,7%). Ramenés à la proportion des secteurs d'activité, le secteur agricole était significativement le mieux reconnu avec un avis favorable dans 45,8% des dossiers, le secteur de la construction le moins bien reconnu avec un avis favorable dans 13,7% des dossiers ($p=0,012$).

Figure 17 : Taux de reconnaissance par les comités lorrains des secteurs d'activité de 2005 à 2011



Le secteur agricole a principalement déclaré des pathologies du SNC, précisément des maladies de Parkinson attribuées aux phytosanitaires. Le nombre conséquent de maladies de parkinson reconnues par les différents CRRMP (pour la seule année 2011, 15 déclarations aux CRRMP dont 7 maladies de Parkinson reconnues, et 6 dossiers étudiés et reconnus en Lorraine sur la période 2005-2011) basé sur l'évolution des connaissances scientifiques a contribué à la création d'un nouveau tableau de MPI en 2012 qui reconnaissait l'imputabilité des pesticides dans l'apparition de maladies de Parkinson. On peut donc rattacher la reconnaissance élevée du secteur agricole à ce couple nuisance-pathologie désormais inscrit dans un tableau de MPI du régime agricole.

D'autres pathologies sont actuellement fréquemment reconnues par les CRRMP : ce sont les hémopathies telles que les LMNH attribuées à une exposition aux phytosanitaires. La création d'un tableau est actuellement à l'étude. Notre partie III abordera plus précisément ce couple.

Le secteur de la construction a principalement déclaré des pathologies rhumatologiques, la principale nuisance incriminée étant le port de charges. La fréquente intrication dans ces pathologies des facteurs individuels (rôle de l'âge donc du vieillissement naturel, des malformations congénitales) et la difficulté d'attribuer à ces pathologies répandues en population générale une origine professionnelle prépondérante pourraient expliquer cette moindre reconnaissance du secteur de la construction.

2.3.3.2. Répartition des dossiers selon le secteur d'activité et selon le type de pathologies

Le secteur industriel était le principal secteur déclarant des cancers (62%), des pathologies respiratoires (76,6%), et des pathologies diverses (57,9%). Concernant les psychopathologies, c'était le secteur tertiaire qui représentait la majorité des dossiers (83,3%). Concernant les maladies du SNC, le secteur agricole se positionnait en déclarant principal (50%).

2.4. Expositions professionnelles subies

2.4.1. Principales expositions professionnelles subies

Les principaux agents professionnels incriminés dans l'apparition des pathologies déclarées étaient les suivants.

Tableau 4 : Classement par ordre de fréquence des principales nuisances professionnelles incriminées en CRRMP de 2005 à 2011

Classement	Nuisance professionnelle incriminée	Nombre de pathologies déclarées attribuées à la nuisance
1	Amiante	47
2	Port de charges	36
3	Relations vécues comme délétères	33
4	Postures contraignantes	31
5	Vibrations corps entier	24
6	Gestes répétés	19
7	HAP	17
7	Solvants	17
9	Phytoprotecteurs	16
10	Benzène	11

Les trois principaux agents professionnels incriminés dans l'apparition des pathologies déclarées étaient : l'amiante (14% des dossiers), le port de charges (11% des dossiers), et les relations vécues comme délétères (10% des dossiers). Les autres nuisances professionnelles étaient nettement moins fréquentes et représentaient moins de 7% des dossiers présentés.

Par ailleurs, sur les 16 dossiers dont les victimes étaient décédées, 11 décès soit 69% des dossiers de victimes décédées attribuaient la pathologie fatale à une exposition professionnelle à l'amiante.

2.4.2. Expositions professionnelles subies selon le type de pathologie

Les principaux agents professionnels incriminés par type de pathologie étaient les suivants.

Tableau 5 : Principales nuisances professionnelles incriminées de 2005 à 2011 par type de pathologie

Type de pathologie	Nuisance professionnelle principale incriminée	Nombre de dossiers incriminant la nuisance
Pathologies néoplasiques	amiante	47
Pathologies rhumatologiques	port de charges	36
Pathologies respiratoires	fumées de soudage	8
Psychopathologies	relations vécues comme délétères	33
Pathologies du SNC	pesticides	8

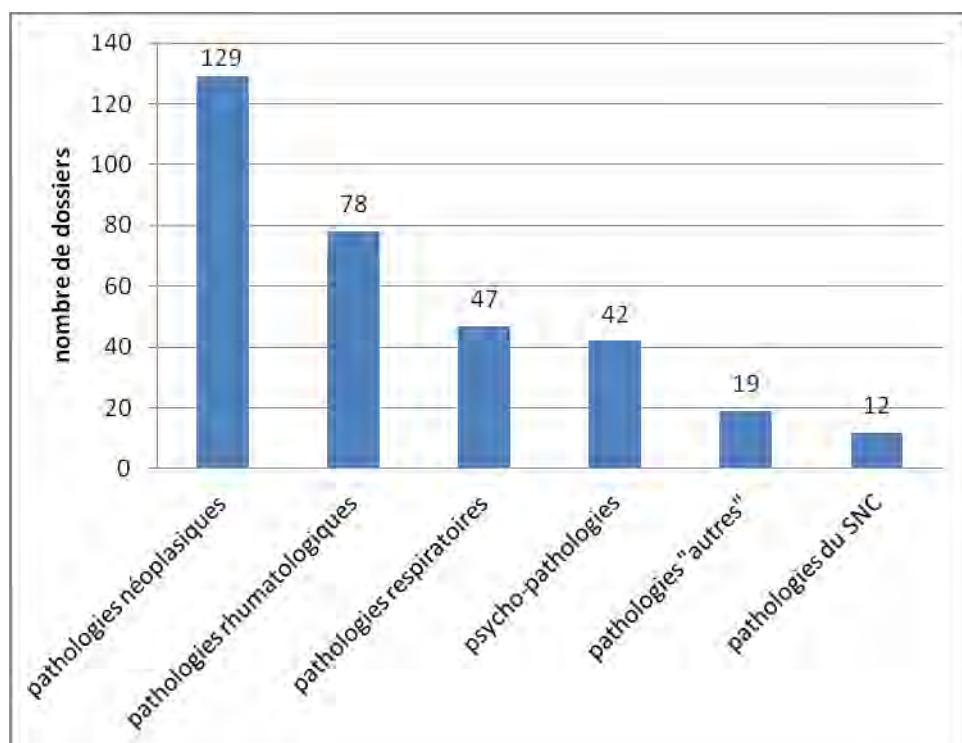
Concernant les pathologies « autres », aucun agent professionnel n'a été retrouvé plus d'une fois.

2.5. Descriptif médical des dossiers

2.5.1. Familles de pathologies présentées

Il s'agissait en majorité de **pathologies néoplasiques** à 39,4%. Les pathologies rhumatologiques occupaient la seconde place en termes de fréquence avec 23,9% des dossiers, devant les pathologies du système respiratoire (14,4%) et les psychopathologies (12,8%). Les maladies du système nerveux central étaient les moins représentées à 3,7%.

Figure 18 : Nombre de dossiers présentés en comité par famille de pathologie entre 2005 et 2011



La prédominance des pathologies cancéreuses (39,4% des dossiers) pourrait en partie s'expliquer par le tissu industriel de la région.

L'extrapolation régionale des données issues de SUMER 2003, déjà citée, éclaire elle aussi ces chiffres. Elle permet de mettre en évidence comme seconde cause du nombre important de salariés exposés à au moins un cancérigène en Lorraine le type de secteurs d'activité existant en Lorraine et exposant à ces risques. Tous secteurs confondus le pourcentage de salariés lorrains exposés était de 15,7 % versus 13,5% pour la France. Les secteurs très exposants étaient essentiellement et sont encore actuellement : la chimie, la métallurgie et transformation des métaux et le bois. Les cancérigènes concernés étaient principalement l'amiante, les fumées de soudage et de la métallurgie, les gaz d'échappement diesel, les poussières de bois, le benzène, les HAP.

Les expositions passées doivent être prises en considération puisqu'une partie des déclarations de MP hors tableaux concernent les retraités, en particulier celles liées aux cancérogènes présents dans les mines de fer et de charbon.

Enfin, l'étude récente du Pr PARIS et de ses collaborateurs apporte elle aussi des éléments explicatifs [11]. Le but de cette étude était de calculer les fractions attribuables à des facteurs professionnels dans une zone du Nord-est de la France, où les taux de cancers du poumon étaient élevés et dont l'activité industrielle était caractérisée par un passé des industries minière et de l'acier. D'après cette étude cas-témoins (246 cas et 531 témoins), la fraction attribuable aux facteurs professionnels dépassait 50%, le facteur le plus important étant pour la silice et pour l'amiante. Ces fractions attribuables étaient plus élevées que celles des autres études antérieures. Ceci était probablement lié à la zone étudiée fortement industrialisée ainsi qu'à la méthode d'évaluation de l'exposition aux différents facteurs professionnels.

Cette étude souligne que les facteurs professionnels sont des facteurs de risque importants à prendre en compte dans la définition des populations à haut risque de cancer du poumon.

2.5.2. Couples «nuisance-pathologie» présentés en comités

L'intégralité des couples «nuisance(s) professionnelle(s) incriminée(s)-pathologie déclarée» étudiés en comités est présentée en annexe 1 («Les principaux couples nuisances professionnelles – pathologies», liste établie d'après un classement en fonction de la famille de pathologie et de la nuisance professionnelle subie).

Les principaux couples «pathologie déclarée – nuisance professionnelle subie» de 2005 à 2011 étaient les suivants, par ordre de fréquence.

Tableau 6 : Principaux couples «pathologie déclarée – nuisance professionnelle subie» présentés en CRRMP de 2005 à 2011 par ordre de fréquence.

Classement	Couples "pathologie déclarée – nuisance professionnelle subie"	Nombre de couples déclarés
1	Relations vécues comme délétères et SAD	33
2	Cancers du larynx et amiante	10
3	Cancer broncho-pulmonaire et HAP	8
3	BPCO et fumées de soudage	8
5	Cancers colo-rectaux et amiante	7
5	Arthrose rachidienne et postures contraignantes	7
7	Cancers urothéliaux et HAP	6
7	Maladie de Parkinson et phytosanitaires	6

Les quatre principaux couples déclarés en CRRMP de 2005 à 2011 étaient :

- les relations vécues comme délétères et les syndromes anxio-dépressifs (33 dossiers)
- l'amiante et les cancers du larynx (10 dossiers)
- les HAP et les cancers broncho-pulmonaires, en équivalence avec les fumées de soudure et BPCO (8 dossiers)

2.6. Argumentaire des CRRMP lorrains

2.6.1. Définition et nuances du lien «direct et essentiel»

Dans le cadre des tableaux de MPI, le lien causal est établi. A l'inverse, dans le cadre du système complémentaire de reconnaissance, il s'agit pour le comité de déterminer par une réflexion singulière et collégiale si la maladie est attribuable en majeure partie à l'exposition subie dans le cadre

du travail du salarié. Le comité s'intéresse pour cela aux causes et à la pathogénèse de la maladie lors d'une instruction contradictoire. Sa mission, d'ordre médical, nécessite que la maladie soit caractérisée, que les modalités d'exposition soient précisées, et que les effets sur la santé des facteurs étiologiques professionnels et éventuellement extra professionnels soient évalués.

Le lien de causalité «direct et essentiel» entre une affection et une ou des exposition(s) professionnelle(s) subie(s) s'effectue en deux temps, celui de l'établissement du lien direct suivi de celui de l'établissement du lien essentiel.

Pour établir le lien direct, il convient d'approuver et de caractériser l'exposition(s) subie(s). A l'instar des colonnes des tableaux de maladies professionnelles indemnifiables, les critères suivants doivent être renseignés au mieux : nuisances professionnelles subies, caractéristiques temporelles de la pathologie (délai d'apparition et évolutivité des symptômes), effets sur la santé du salarié.

Puis il s'agit de valider scientifiquement le lien de causalité présumé, de telle sorte que l'exposition incriminée soit susceptible de causer l'affection au vu des connaissances de la science.

Après validation scientifique de la plausibilité du lien, l'établissement du lien essentiel exige que d'autres causes susceptibles d'expliquer dans une mesure prépondérante l'apparition de la maladie, extraprofessionnelles, soient recherchées. Si la participation d'autres causes n'est pas exclue, leur rôle étiopathogénique doit demeurer mineur.

Une définition du terme «essentiel» a été retrouvée dans un avis : « *partie la plus importante d'une chose, qui en est un élément nécessaire, indispensable* ». Le rôle des nuisances professionnelles doit être prépondérant dans la genèse de la maladie. Ceci n'exclut pas la possibilité qu'une cause extra-professionnelle puisse entrer en ligne de compte, à condition qu'elle soit mineure. Les expositions pathogènes extra-professionnelles, une maladie antérieure quiescente, la survenue d'un accident du travail, susceptibles à eux seuls d'expliquer l'apparition des troubles, doivent être recherchés. Près de 25% des dossiers rejetés (1 dossier rejeté sur 4) l'ont été à cause de l'absence de lien essentiel, en dépit d'un lien direct établi.

2.6.2. Eléments justifiant le lien direct

Les notions de dose cumulée de l'exposition subie, de probabilité de l'exposition subie, d'évolutivité des symptômes en lien avec l'exposition professionnelle, et de latence d'apparition de la pathologie étaient renseignées dans respectivement 77,7%, 93,3%, 59,6% et 97,0% des dossiers soumis aux CRRMP lorrains de 2005 à 2011.

2.6.2.1. Intensité ou dose cumulée de l'exposition

Une intensité élevée d'exposition à la nuisance professionnelle était retrouvée dans 64,2% des dossiers présentés en comité. Une intensité d'exposition très faible était retrouvée dans 3,5% des dossiers.

Tableau 7 : Répartition des dossiers selon l'intensité de l'exposition subie

Intensité ou dose cumulée de l'exposition subie	Effectifs	Taux (%)
Très faible	9	3.5 %
Faible	28	11 %
Modérée	37	14.6 %
Elevée	163	64.2 %
S.O.	17	6.7 %

Parmi les avis favorables rendus, 90,5% concernaient des expositions d'intensité élevée. Un avis favorable était émis pour 46,6% des expositions cotées d'intensité élevée, pour 18,9% des expositions cotées d'intensité modérée et pour 0% des cotations d'intensités faible et très faible. On constatait donc que plus l'exposition était intense, meilleure était la reconnaissance des dossiers. Un avis favorable était émis pour 15,1% des dossiers pour lesquels l'intensité ou dose cumulée de l'exposition n'était pas renseignée ($p \leq 0,0001$).

Tableau 8 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction de l'intensité ou de la dose cumulée de l'exposition professionnelle subie

Intensité ou dose cumulée de l'exposition subie	Taux de reconnaissance (%)
Très faible	0 %
Faible	0 %
Modérée	18.9 %
Elevée	46.6 %
Donnée manquante	15.1 %

L'intensité de l'exposition est un élément fondamental à considérer, afin de le mettre en lien ou non avec la pathologie déclarée qui lui est attribuée. Son importance explique le souci dont fait preuve le comité de qualifier et de quantifier l'exposition subie.

Par exemple, la nécessité pour le comité de quantifier au mieux l'exposition incriminée transparait à travers l'avis sous-cité concernant une exposition à la silice. Il s'appuie sur des notions objectives de fréquence, de tonnage cumulé ou toute autre information chiffrée, de type d'exposition (directe ou indirecte), de mise en oeuvre d'équipements de protection individuelle et collective... Il était écrit : *«de 1991 à 2007, M. X. participait au remplissage des moules avec du sable et les nettoyait à la soufflette d'où une exposition directe intense au cours de cette période»*. Sans reprendre toutes ces précisions, il n'est pas rare que le comité reprenne son évaluation dans l'avis, pour le résumer à travers des qualificatifs univoques : *«exposition longue et intense à la silice»*.

A l'inverse, une documentation insuffisante de la situation professionnelle, de son évolution, ou de la pathologie, complexifie l'établissement du lien direct. Il apparait que ces éléments précisant les conditions de travail vécues sont indispensables à toute prise de décision du comité, qui se prononce quant à des situations toutes singulières.

2.6.2.2. Réalité de de l'exposition

L'exposition professionnelle délétère était certaine dans 83,6% des dossiers.

Tableau 9 : Répartition des dossiers selon la probabilité de l'exposition subie

Probabilité de l'exposition	Effectifs	Taux (%)
Possible ou douteuse	22	7.2 %
Probable	18	5.9 %
Certaine	255	83.6 %
S.O.	10	3.3 %

Parmi les avis favorables rendus, 94,3% concernaient des expositions cotées certaines. Concernant l'influence de la probabilité d'exposition, un avis favorable était émis pour 32,5% des expositions cotées certaines, pour 27,8% des expositions cotées probables, et pour 0% des expositions considérées comme douteuses. On constatait alors que plus l'exposition était certaine, meilleure était la reconnaissance des dossiers. Concernant les dossiers dans lesquels cette information n'était pas renseignée, 31,8% étaient reconnus ($p \leq 0,00005$).

Tableau 10 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction de la réalité de l'exposition professionnelle subie

Probabilité de l'exposition	Taux de reconnaissance (%)
Possible ou douteuse	0 %
Probable	27.8 %
Certaine	32.5 %
Donnée manquante	31.8 %

La réalité de l'exposition est un élément tout autant fondamental. Un avis défavorable rendu pour une BPCO déclarée par un intérimaire en illustre la portée : *«La reconstitution de carrière professionnelle de M. X. apparaît particulièrement complexe, et de ce fait les expositions sont incertaines. Dans ces conditions et même avec une BCPO bien documentée, le comité ne peut établir de lien direct et essentiel.»*

Cet élément du lien direct est souvent étayé par les membres du comité dans leur avis : « *a été exposé de façon certaine à...* » ou « *l'exposition professionnelle est avérée* » ou au contraire « *l'étude du dossier n'apporte aucune preuve de l'exposition à ...malgré l'enquête complémentaire de la caisse* ».

Rappelons par ailleurs que le CRRMP dispose pour remplir son mandat d'arguments médicaux, confidentiels, et d'arguments relatifs à l'exposition professionnelle, couverts par le secret industriel. Le médecin du travail, dont l'avis est obligatoirement recherché, apparaît comme interlocuteur privilégié pour le comité. Ses connaissances à la fois médicales et confidentielles au sujet des salariés, mais aussi sa caractérisation de l'exposition professionnelle incriminée, ou encore l'avis qu'il formule avec soin sur l'éventuelle relation entre la maladie déclarée et l'exposition incriminée, confèrent à son avis une dimension fondamentale. C'est une pièce sur laquelle le comité s'appuie largement pour qualifier et quantifier l'exposition subie, tant en termes d'intensité qu'en termes de probabilité.

2.6.2.3. Evolutivité des symptômes en lien avec l'exposition

L'évolutivité des symptômes en lien avec l'exposition incriminée était sans objet dans 82,1 % des dossiers. Parmi les 35 dossiers restants renseignés, une évolutivité était attestée dans 85,7% des dossiers.

Tableau 11 : Répartition des dossiers selon l'évolutivité des symptômes présentés en lien avec l'exposition subie

Evolutivité des symptômes en lien direct avec l'exposition subie	Effectifs
Oui	30
Non	5
S.O.	160

Les avis favorables rendus concernaient à 72,9% des dossiers dont l'évolutivité des symptômes était sans objet (pathologies qui évoluent de manière autonome : BPCO, arthrose,

cancer,...). Concernant l'influence de l'évolutivité des symptômes par rapport à l'exposition, un avis favorable était émis pour 53,3% des dossiers attestant d'une évolutivité des symptômes en lien avec l'exposition. En cas d'absence d'évolutivité des symptômes par rapport à l'exposition, la reconnaissance des dossiers était nulle. Parmi les dossiers n'ayant pas renseigné cette évolutivité, un avis favorable était rendu pour 27,3% d'entre eux ($p \leq 0,006$).

Tableau 12 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction de l'évolutivité des symptômes par rapport à l'exposition professionnelle subie

Évolutivité des symptômes en lien direct avec l'exposition subie	Taux de reconnaissance (%)
Évolutivité attestée	53.3 %
Absence d'évolutivité	0 %
Donnée manquante	27.3 %

Etablir un parallèle entre l'intensité des symptômes présentés et l'exposition à une nuisance constitue un élément fort pour confirmer ou infirmer un lien. L'évolutivité des symptômes peut permettre ou non d'incriminer une exposition professionnelle.

Concernant l'évolutivité des symptômes en lien avec l'exposition incriminée, l'item «sans objet» était l'item majoritairement saisi pour les cancers, les pathologies du SNC, les pathologies respiratoires, et les pathologies «autres» ; comme nous l'avons vu, il s'agit pour la plupart de pathologies d'évolution autonome après soustraction de l'exposition professionnelle délétère. Concernant les psychopathologies et les pathologies rhumatologiques, c'était l'item attestant d'une évolutivité professionnelle des symptômes qui a été majoritairement saisi (à respectivement 85,7% et 53,3%).

2.6.2.4. Latence de survenue de la pathologie par rapport à l'exposition subie

La latence d'apparition de la pathologie était concordante avec les connaissances scientifiques pour des 67,4% dossiers. Elle était incompatible pour 3,8% des dossiers.

Tableau 13 : Répartition des dossiers selon la latence de survenue de la maladie

Latence de survenue de la maladie	Effectifs	Taux (%)
Plutôt compatible	215	67.4 %
Discutable	73	22.9 %
Incompatible	12	3.8 %
S.O.	19	6 %

Parmi les avis favorables rendus, 98,9% concernaient des latences de survenue de la pathologie compatibles avec l'exposition professionnelle incriminée. Si aucun des dossiers mentionnant une latence incompatible d'apparition de la maladie n'était reconnu, seul 1% des dossiers mentionnant une latence discutable d'apparition de la maladie était reconnu. Parmi les dossiers rapportant une latence compatible, un avis favorable était émis pour 43,3% d'entre eux. On constatait donc que la vraisemblance de la latence de survenue des pathologies en améliorait la reconnaissance. Et un avis favorable était rendu pour 13,0% des dossiers ne précisant pas cette information ($p \leq 0,0001$).

Tableau 14 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction de la latence de survenue de la pathologie en lien avec l'exposition professionnelle subie

Latence de survenue de la maladie	Taux de reconnaissance (%)
Plutôt compatible	43.3 %
Discutable	1 %
Incompatible	0 %
Donnée manquante	13 %

Les pathologies liées à des nuisances professionnelles apparaissent de manière différée, certaines jusqu'à dix, vingt, voire trente années après le début de l'exposition délétère.

Devant la difficulté de chiffrer précisément cette notion fondée à la fois sur des données épidémiologiques et physiopathologiques, nous avons considéré qu'une latence était :

- incompatible si les premières manifestations pathologiques avaient débuté avant même la date de prise du poste incriminé,
- discutable si les symptômes étaient apparus après la prise de fonction mais dans des délais que les données épidémiologiques récusaient,
- et compatible si la pathologie était survenue après cette prise de poste et dans des délais épidémiologiquement vraisemblables.

Une explication relative au lien direct était retrouvée dans 94,2% des avis rédigés et rendus par les comités lorrains.

2.6.2.5. Connaissances scientifiques

Les connaissances scientifiques, qu'elles soient générales ou d'ordre plus médical, apparaissent également comme les fondements du lien direct. Des références bibliographiques internationales, des textes réglementaires, ou encore des précisions quant à certains procédés industriels d'époque, ont parfois été cités dans l'avis, comme nous allons le voir.

Au sujet d'une anémie réfractaire déclarée en 2009 par un serrurier soudeur exposé aux fumées de soudage et aux dérivés benzéniques des produits de nettoyage, en particulier le xylène, et le triméthylbenzène, ont pouvait lire les informations suivantes : *« les formulations des produits de nettoyage à base de dérivés benzéniques pouvaient contenir du benzène dans les impuretés, mais essentiellement dans les années antérieures à 1980 où les processus de fabrication et la réglementation le permettaient et n'imposaient pas de contrôle au niveau de ces impuretés »*. Le comité se réfère ici à un contexte réglementaire et industriel singuliers sur des périodes très précises d'activité du déclarant.

Dans le respect de l'evidence based medicine, des méta-analyses, études jouissant d'un niveau de preuve maximal, ou des données référencées, ou encore la position d'instances compétentes reconnues ont pu être citées: *« de l'étude de la littérature et en particulier de l'avis de l'institut national du cancer de 2010, il ressort un lien direct entre l'exposition à ... et le développement de... »*.

Des faisceaux d'arguments ont pu également être évoqués : «*des études épidémiologiques toutes concordantes*».

Ainsi, le comité entoure sa décision de nombreuses sources fiables pour rendre un avis éclairé. A l'inverse, lorsque l'imputabilité scientifique n'est pas formellement établie, le comité le mentionnait expressément : «*ce lien doit être confirmé par de nouvelles études scientifiques*», ou encore l'avis défavorable suivant : «*absence de lien clair et formel entre...et...*».

2.6.2.6. Elements du lien direct

Tous ces éléments relatifs à un lien direct influençaient significativement l'avis rendu.

Pour les avis ne mentionnant aucune explication relative au lien direct, on retrouvait 15,8% d'avis favorables. Parmi les avis dans lesquels on retrouvait une explication relative au lien direct, on retrouvait 30,0% d'avis favorables. Mais ces résultats n'étaient pas significatifs.

Tableau 15 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction de l'argumentaire relatif au lien direct émanant des comités

Argumentaire de l'avis	Taux de reconnaissance (%)
Aucune explication relative au lien direct	15.8 %
Au moins une explication relative au lien direct	30 %

Si les liens directs étaient globalement bien renseignés dans les avis (renseignés à 94,2% en moyenne, toutes pathologies confondues), ils étaient les mieux étayés pour les pathologies du SNC et les pathologies rhumatologiques, avec un taux d'explicitation de 100% et étaient les moins bien étayés pour les psychopathologies avec un taux d'explicitation de 73,2%.

2.6.3. Eléments justifiant le lien essentiel

Etablir un lien essentiel réclame de mettre en balance l'exposition professionnelle avec les autres éléments interférents non professionnels. C'est pourquoi le comité a le souci de documenter et de préciser au mieux, en des termes quantitatifs et qualitatifs, les expositions subies dans les cadres professionnel et extra-professionnel, afin de pouvoir les comparer: tabagisme en paquets –années, fréquence et cadence d'un geste répété, tonnage journalier d'une charge à manutentionner, ou encore dosimétrie (exposition aux rayonnements ionisants cumulée annuelle en milli-sievert/an). Cette difficulté majeure de rendre compte de la place d'une exposition par rapport à une autre, est soulignée par le comité dans certains avis. Par exemple, on peut lire pour une BPCO refusée à un soudeur *«compte tenu de l'existence d'un cofacteur extraprofessionnel reconnu comme principal facteur causal de BPCO, un avis défavorable a été émis»*. La nuance apportée par l'adjectif «principal» est ici déterminante.

La spécificité lésionnelle, la notion de terrain favorable, de cofacteurs extra-professionnels et d'exams complémentaires étaient renseignés dans respectivement 98,2%, 53,2%, 31,5% et 45,0% des dossiers.

2.6.3.1. Spécificité lésionnelle

La pathologie déclarée ne présentait aucune spécificité d'une quelconque origine professionnelle dans 90,0% des cas.

Tableau 16 : Répartition des dossiers selon la spécificité quant à une origine professionnelle de la pathologie présentée

Spécificité lésionnelle	Effectifs	Taux (%)
Spécificité professionnelle attestée de la pathologie	23	7.2 %
Pas de spécificité professionnelle de la pathologie	289	90 %

Parmi les avis favorables rendus, 84,6% concernaient des pathologies n'ayant aucune spécificité professionnelle. En d'autres termes, 84,6% des pathologies reconnues en maladie professionnelle étaient des maladies possibles en population générale.

Étaient reconnues 60,9% des pathologies possédant une spécificité lésionnelle rattachée à l'exposition professionnelle incriminée, versus 26,6% des pathologies exemptes d'une quelconque spécificité professionnelle ($p \leq 0,00005$), soit une meilleure reconnaissance significative des pathologies possédant une spécificité lésionnelle. En dehors des pathologies pathognomoniques d'une exposition professionnelle endurée (à l'instar des plaques pleurales, pathognomoniques d'une exposition à l'amiante), l'existence d'éléments caractéristiques ou rattachables à l'exposition subie d'une pathologie en facilitait sa reconnaissance en MP.

Tableau 17 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction de la spécificité de la pathologie déclarée par rapport à une exposition professionnelle

Spécificité lésionnelle	Taux de reconnaissance (%)
Oui	60.9 %
Non	26.6 %
Donnée manquante	66.7 %

La spécificité lésionnelle peut permettre à elle-seule d'établir un lien direct et essentiel. Par exemple, c'est la spécificité d'un asthme au dichlorométhane déclarée par un plasturgiste qui a permis sa reconnaissance en MP.

2.6.3.2. Prédisposition personnelle ou antécédent de la pathologie

La notion de terrain fait référence à des éléments intrinsèques, non choisis ou congénitaux le cas échéant : sexe, âge, antécédents de la pathologie (cancer gastrique apparu sur un ulcère), comorbidités (histiocytose X pour un cancer de vessie), anomalies congénitales rhumatologiques (lyse isthmique vertébrale congénitale, subluxation rotulienne)...

Un terrain individuel propice à l'apparition de la maladie ou des antécédents personnels de la pathologie étaient retrouvés dans 78,2% des cas.

Tableau 18 : Répartition des dossiers selon le terrain personnel présenté

Terrain personnel favorable ou antécédents personnels	Effectifs	Taux de reconnaissance (%)
Terrain personnel propice à l'apparition de la maladie ou antécédents personnels de la maladie	136	78.2 %
Aucune prédisposition personnelle	34	19.5 %
S.O.	4	2.3 %

Parmi les avis favorables rendus, 51% des dossiers rapportaient un terrain personnel favorable à la pathologie ou des antécédents personnels de la pathologie. Un avis favorable était émis pour 67,6% des dossiers ne mentionnant aucun terrain à risque, et pour 18,4% des dossiers présentant une notion de terrain préexistant, soit une meilleure reconnaissance significative des déclarants exempts de terrain à risque. Un avis favorable était émis 30,1% des dossiers dans lesquels la notion d'antécédent n'était pas renseignée ($p \leq 0,0001$).

Tableau 19 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction du terrain individuel présenté

Terrain personnel favorable ou antécédents personnels	Taux de reconnaissance (%)
Terrain personnel propice à l'apparition de la maladie ou antécédents personnels	18.4 %
Aucune prédisposition personnelle	67.6 %
Donnée manquante	30.1 %

Le terrain était majoritairement renseigné comme favorable pour les cancers, les pathologies respiratoires, rhumatologiques et diverses. Il était majoritairement renseigné comme défavorable pour les psychopathologies et les pathologies du système nerveux central.

2.6.3.3. Existence de cofacteurs extra-professionnels

Les cofacteurs désignent davantage les éléments possédant un déterminisme extrinsèque. Les cofacteurs principaux retrouvés sont les suivants : tabac, alcool, survenue d'un accident du travail, ou encore exposition environnementale délétère (anthracose pulmonaire attribuée à une exposition environnementale reconnue dans le contexte spatio-temporel considéré, ou tumeur de Grawitz «fréquente dans la région» pour un dossier issu de Moselle)

Dans 77,7% des cas, des cofacteurs extra-professionnels suffisaient à eux-seuls pour expliquer l'apparition de la pathologie déclarée. L'absence de cofacteurs était signifiée dans 19,4% des dossiers.

Tableau 20 : Répartition des dossiers selon l'existence de cofacteurs

Cofacteurs	Effectifs	Taux (%)
Absents	20	19.4 %
Présents et discutables	3	2.9 %
Présents et suffisants	80	77.7 %

Parmi les avis favorables rendus, 90,5% concernaient des dossiers qui n'avaient pas retrouvé de cofacteurs extra-professionnels. Un avis favorable était émis pour 95% des dossiers n'ayant pas retrouvé de cofacteurs extra-professionnels, et pour 0,01% des dossiers mentionnant des cofacteurs dont la présence suffisait à expliquer l'apparition de la pathologie déclarée, soit une influence significative des cofacteurs sur la reconnaissance. Un avis favorable était émis pour 33% des dossiers pour lesquels cette notion de cofacteurs n'était pas renseignée ($p \leq 0,0001$).

Tableau 21 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction de l'existence de cofacteurs

Cofacteurs	Taux de reconnaissance (%)
Absents	95 %
Présents et discutables	33.3 %
Présents et suffisants	0.01 %
Donnée manquante	33 %

La notion de cofacteurs suffisants à eux-seuls pour expliquer l'apparition de la pathologie déclarée était saisie pour toutes les familles de pathologies, hormis pour les psychopathologies, pour lesquelles l'absence de cofacteur était signifiée dans la majorité des dossiers (60% des dossiers).

2.6.3.4. Orientation des examens spécialisés

La majorité des dossiers n'était étayée d'aucun examen complémentaire (55% des dossiers). Lorsqu'ils étaient renseignés, les examens complémentaires étaient non contributifs dans 45,5% des dossiers, ils se prononçaient à 21,8% en faveur d'une prise en charge, et à 32,7% en défaveur d'une prise en charge.

Tableau 22 : Répartition des dossiers selon l'existence d'examens médicaux contenus dans le dossier

Examens complémentaires médicaux	Effectifs	Taux de reconnaissance (%)
En faveur d'un lien	32	21.8 %
En défaveur d'un lien	48	32.7 %
Non contributifs	67	45.5 %

Parmi les avis favorables rendus, 73,2% des avis favorables rendus étaient crédités d'examens complémentaires qui se prononçaient en faveur d'une reconnaissance. Un avis favorable était émis pour 93,8% des dossiers contenant un examen complémentaire favorable à la reconnaissance, et pour 2,1% des dossiers contenant un examen complémentaire défavorable à la reconnaissance ; lorsque l'examen complémentaire existait, l'avis rendu suivait dans 97% des cas son orientation. Un avis favorable était émis pour 15,2% des dossiers contenant un examen complémentaire non contributif. Et si 55% des dossiers n'étaient étayés d'aucun examen complémentaire, un avis favorable était émis pour 30% d'entre eux ($p \leq 0,0001$).

Tableau 23 : Taux de reconnaissance des dossiers en fonction des examens complémentaires médicaux contenus dans le dossier

Examens complémentaires médicaux	Taux de reconnaissance (%)
En faveur d'un lien	93.8 %
En défaveur d'un lien	2.1 %
Non contributifs	15.2 %
Donnée manquante	30 %

L'exemple suivant au sujet d'une pneumopathie interstitielle reflète clairement la portée parfois décisive de certains examens complémentaires spécifiques : *«M. X. a été pendant 4 ans sableur en cabine. L'analyse des fiches techniques du produit de sablage utilisé met en évidence une concentration en dioxyde de titane de 0,9%, la forme micrométrique ou nanométrique n'y est pas précisée. Les examens médicaux effectués retrouvent une concentration très élevée de particules métalliques dans la biopsie pulmonaire ($1503 \cdot 10^7$ particules par gramme pour une normale de $9 \cdot 10^7$ chez un fumeur non exposé professionnellement dont 26 particules par gramme de titane (normale de 3 chez un fumeur non exposé professionnellement). L'exposition certaine au dioxyde de titane et les données médicales notifiées ci-dessus amènent à établir un lien direct et essentiel ente la pathologie présentée et le travail exercé».*

Cet exemple montre aussi qu'un statut tabagique actif n'interdit pas nécessairement l'établissement d'un lien essentiel.

Lorsqu'ils étaient renseignés, les examens complémentaires étaient majoritairement non contributifs pour toutes les familles de pathologies, hormis pour les psychopathologies et pour les pathologies rhumatologiques. Ils se prononçaient à 64,3% en faveur d'une prise en charge pour les psychopathologies, et à 64,1% en défaveur d'une prise en charge pour les pathologies rhumatologiques.

2.6.3.5. Elements du lien essentiel

Tous ces éléments relatifs à un lien essentiel influençaient significativement l'avis rendu.

Un avis favorable était émis pour 32% des avis ne mentionnant aucune explication relative au lien essentiel, et pour 26,1% des avis dans lesquels on retrouvait une explication relative au lien essentiel. Mais ces résultats n'étaient pas significatifs.

Tableau 24 : Taux de reconnaissance en fonction de l'argumentaire relatif au lien essentiel émanant des comités

Argumentaire de l'avis	Taux de reconnaissance (%)
Aucune explication relative au lien essentiel	32 %
Au moins une explication relative au lien essentiel	26.1 %

2.6.4. Lien direct et lien essentiel

Le caractère direct du lien a été globalement mieux justifié dans les avis (à 94,2%) que son caractère essentiel (explicités à 54%). La meilleure explicitation du caractère direct du lien pourrait refléter l'ordre logique de la réflexion menée : d'abord reconnaître l'exposition comme pathogène (lien direct), avant d'en établir le rôle prépondérant dans l'apparition de la maladie (lien essentiel).

Si les liens essentiels étaient globalement bien renseignés dans les avis (renseignés à 54% en moyenne, toutes pathologies confondues), ils étaient les mieux étayés pour les pathologies respiratoires, avec un taux d'explicitation de 83% et étaient les moins bien étayés les pathologies du système nerveux central et les cancers avec des taux d'explicitation respectifs de 41,7% et 33,3%. Dans ces deux familles, le lien essentiel n'a majoritairement pas été renseigné.

Après avoir évoqué dans leur globalité les différents éléments relatifs aux caractères direct et essentiel d'un lien, nous allons citer quelques exemples et soulever les particularités que présente chaque type de pathologie.

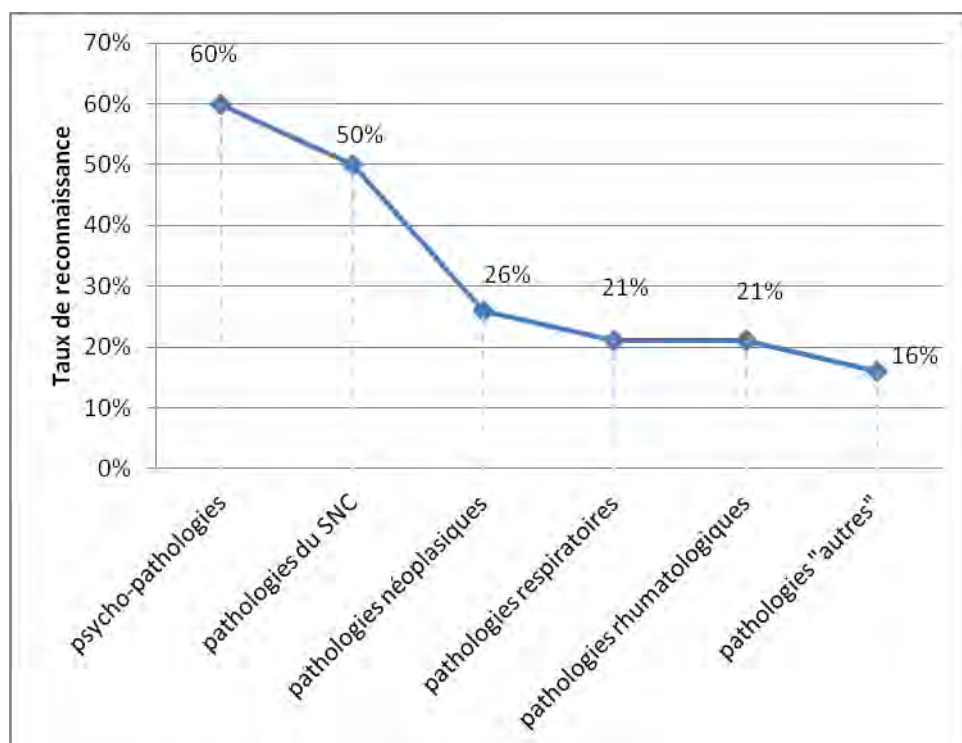
2.7. Avis rendus par les comités lorrains

Un avis favorable à une reconnaissance en MP a été émis pour 29,1% des dossiers alinéa 4 présentés en comités lorrains de 2005 à 2011.

Les comités se sont majoritairement prononcés en faveur d'une reconnaissance pour les seules psychopathologies (59,5% d'avis favorables). A l'inverse, ils ont principalement émis un avis défavorable pour les pathologies néoplasiques (27,1% d'avis favorables), les pathologies respiratoires (21,3%), les pathologies rhumatologiques (20,5%) et les pathologies autres (15,8%). Et ils ont émis autant d'avis favorables que d'avis défavorables pour les pathologies du SNC.

En d'autres termes, le meilleur taux de reconnaissance concernait les psychopathologies (59,5% d'avis favorables). Le taux de reconnaissance le plus bas touchait les pathologies « autres » (15,8% d'avis favorables).

Figure 19 : Taux de reconnaissance par type de pathologies de 2005 à 2011



2.8. Positions adoptées par les autres CRRMP pour les dossiers issus d'une voie de contentieux

Les avis émis pour les dossiers provenant d'une voie de contentieux (soit Tribunal des Affaires Sanitaires et Sociales, soit Cour d'Appel) ont été à 90,5% identiques à ceux initialement émis.

2.9. Discussion et illustrations autour des argumentaires des comités lorrains

Nous allons illustrer avec certains exemples les éléments étudiés par les comités en séance.

2.9.1. Eléments du lien direct

2.9.1.1. Intensité de l'exposition

Pour estimer singulièrement une intensité d'exposition, le comité utilise toutes les informations portées à sa connaissance qui contribuent à quantifier une exposition professionnelle, et s'appuie sur divers éléments objectifs : répétitivité des tâches, tonnage cumulé, fréquence d'exposition, nature du contact, équipements de protection utilisés (...) Certains avis détaillent particulièrement les modalités de l'exposition subie. Des exemples d'intensité faible puis d'intensité forte vont ici illustrer notre propos.

Une hernie cervicale C6 C7 a été refusée chez une viticultrice compte tenu *« des tâches dont la diversité s'oppose à la notion de répétitivité et dont aucune ne peut permettre de faire un lien direct et essentiel entre la hernie discale C6 C7 présentée et le travail même si celui-ci comporte des contraintes physiques non négligeables »*.

A l'inverse, une coxarthrose bilatérale chez un manutentionnaire a pu être reconnue en MP par le comité, qui s'est appuyé sur des données quantifiées portées à sa connaissance *« de 1978 à 1990, le tonnage journalier soulevé par unité de 50 Kg de farine pouvait atteindre jusqu'à 20 tonnes. Plus récemment ce tonnage semblait compris entre 8 et 10T. Les charges pouvaient être déplacées sur des distances conséquentes impliquant la montée ou descente des escaliers. »*

Le comité étudie avec le même souci de précision l'exposition respiratoire subie chez *« un cokier exposé pendant 31 ans aux poussières de charbon, quotidiennement, déclarant une BPCO »*.

Ou encore pour évaluer l'exposition aux phytosanitaires, nuisance professionnelle la plus incriminée dans les pathologies du SNC, des informations quantitatives et qualitatives s'avèrent nécessaires. Le comité témoigne de leur importance lorsqu'il mentionne une *« exposition à de nombreux phytosanitaires dont du glyphosate, de l'atrazine, des organophosphorés, des organochlorés »*.

Enfin, pour les pathologies néoplasiques autant que pour les autres familles de pathologies, il convient de quantifier et qualifier avec le maximum de précision possible l'exposition professionnelle

subie à un ou plusieurs agents cancérogènes. Les précisions concernant la fréquence, la durée, les conditions de cette exposition sont des éléments importants pour que le comité lui attribue le qualificatif le plus adapté. Par exemple, ont été qualifiées de très faible une «*exposition environnementale à l'amiante possible et très occasionnelle*» ou une «*utilisation très ponctuelle d'herbicides, ne dépassant pas 6 jours/an, la durée somme toute minime de cette exposition allant à l'encontre des connaissances scientifiques actuelles concernant un lien avec la survenue d'un LMNH*», ou encore une «*exposition faible cumulée ≤ 10 mSv/an aux rayonnements ionisants*» subie par un technicien de maintenance.

A l'inverse, elle a été qualifiée d'importante dans le dossier suivant concernant un cancer du larynx reconnu chez un pupitreux exposé à la fumée de tabac secondaire «*...Le travail était effectué en milieu clos de petit volume (cabine de 13m²) non ventilé, où M. X. a été soumis à l'important tabagisme actif de deux de ses collègues. Compte tenu de l'atmosphère délétère qu'il respirait quotidiennement, un lien direct et essentiel peut être établi, d'autant que M. X. n'a quant à lui jamais fumé*». Au sujet d'un autre cancer attribué à la fumée de tabac secondaire, le comité a émis un avis défavorable compte tenu de «*l'absence de toute précision quant à la quantification du risque*», survenu chez une responsable de vente travaillant dans un bureau enfumé par ses collègues. Dans ce dossier, la documentation insuffisante de l'exposition subie s'est opposée à l'établissement du lien direct.

2.9.1.2. Probabilité de l'exposition

Des études de poste, l'avis du médecin du travail de l'entreprise, ou des éléments plus reproductibles et objectivables tels que les résultats des dosimétries opérationnelles peuvent constituer des éléments qui aident le comité à se positionner quant à la réalité de l'exposition subie.

Les expositions incriminées peuvent par ailleurs être inhérentes au poste de travail occupé, à savoir les pesticides pour les agriculteurs, la vaccination obligatoire contre le VHB pour les personnels de soins, les fumées de soudage chez les installateurs sanitaires et les soudeurs. L'exposition était donc considérée comme certaine.

Dans plusieurs dossiers rhumatologiques, le recours à l'étude de poste a pu permettre aux membres du comité de confirmer, d'infirmer ou de pondérer de manière singulière l'exposition à certaines gestuelles. Par exemple, le comité a refusé de prendre en charge au titre des MP une maladie de Kienbock chez une boulangère à mi-temps et gardienne d'enfants pour l'autre partie de la journée. L'avis mentionnait : *« dans ces deux activités, Mme X. n'est soumise à aucune vibration ni aucune activité contraignante pouvant expliquer une ostéo-nécrose du semi-lunaire »* ; l'exposition incriminée était alors considérée comme douteuse.

2.9.1.3. Evolutivité des symptômes

L'évolution des troubles en lien avec l'exercice de la profession incriminée peut influencer la position du comité en faveur d'une prise en charge de la pathologie au titre des MP. Par exemple, il était écrit au sujet d'un employé polyvalent dans la restauration déclarant une maladie de Strumpell-Lorrain *« compte tenu des connaissances sur l'affection, pathologie dégénérative génétique qui est par nature évolutive, et en dépit des facteurs de stress et de fatigue aggravant son déficit moteur, le comité n'établit pas de lien direct et essentiel entre la pathologie déclarée et la profession exercée »*. Certes l'exposition professionnelle aggrave la pathologie. Mais elle ne fait qu'acutiser une pathologie déjà présente et en accélère l'évolution naturelle plus qu'elle n'a participé à son déclenchement.

Par ailleurs, le comité justifiait un avis défavorable à la prise en charge d'un emphysème chez un mécanicien poids lourds, au regard de l'*« aggravation de la pathologie depuis l'arrêt des activités professionnelles »*. En effet, la soustraction de la victime au risque professionnel incriminé n'ayant pas permis de stabiliser la pathologie déclarée (cette pathologie n'est pas régressive) le comité ne peut considérer dans ce cas précis que l'exposition professionnelle subie revête un rôle direct ni même de surcroît prépondérant.

L'évolutivité des pathologies rhumatologiques en lien avec les expositions rencontrées dans le cadre professionnel était le plus souvent non renseignée ou « sans objet », au vu de l'évolution autonome de la plupart des pathologies rhumatologiques ou de l'absence du caractère régressif possible. En effet, 33 pathologies arthrosiques étaient comptabilisées (soit 42% des dossiers rhumatologiques), et bien qu'elles puissent être acutisées (accélération d'une arthrose évolutive). par certaines nuisances professionnelles, leur évolution naturelle se fait vers l'aggravation.

De la même façon, l'évolutivité des dossiers de cancers a été considérée comme «sans objet», puisqu'ils ne peuvent régresser ou se stabiliser qu'au prix d'un traitement médical : si elle permet au mieux de stabiliser l'état de santé du salarié, une soustraction au risque professionnel incriminé ne peut suffire à elle seule à interrompre l'évolution de la pathologie néoplasique.

2.9.1.4. Latence de survenue des symptômes

La latence entre l'exposition incriminée et les pathologies rhumatologiques déclarées était en général compatible (63,6% des dossiers). A titre d'exemple, un conflit disco-radiculaire avec lombosciatique bilatérale chez un plâtrier ayant exercé son activité durant 4 ans et 10 mois, conflit apparu 3 ans après cessation de son activité était considéré comme présentant une latence discutable.

Concernant les pathologies néoplasiques, si dans 65,1% des cas l'item de latence compatible a pu être saisi avec une certaine évidence, 29,5% des latences étaient qualifiées de discutables : il s'agissait par exemple d'un cancer de vessie chez un peintre, refusé compte tenu *«du délai très court entre le travail de peintre et l'apparition de la pathologie»*.

La plupart des pathologies respiratoires déclarées respectaient elles-aussi une latence compatible de survenue, les premiers symptômes étant apparus après le début de l'exposition incriminée. A l'inverse, une BPCO survenue plus de 40 années après cessation de l'activité professionnelle incriminée, a été refusée *«compte-tenu d'un tabagisme estimé à 80 PA et du long délai écoulé entre la fin d'exposition au risque et l'apparition de la maladie»*.

Toutes les latences de survenue des pathologies du SNC étaient compatibles avec les expositions professionnelles incriminées. Néanmoins, si le délai de 1 an pour la survenue d'une maladie de Parkinson est désormais notifié dans un tableau, il n'existe aucune précision validée par la science concernant les pathologies démyélinisantes attribuées à la vaccination contre l'hépatite B.

C'est au sein des pathologies «autres» que l'on rencontrait le plus de latences incompatibles (15,8% des dossiers). Citons par exemple un lymphoedème bilatéral des membres inférieurs, pathologie ayant débuté avant l'activité professionnelle chez un blanchisseur industriel, refusé au titre des MP

2.9.1.5. Connaissances scientifiques

Pour toutes les familles de pathologies, l'état d'avancement des connaissances scientifiques possède une place pivot dans l'argumentaire du comité. Par exemple, dans l'avis suivant, le comité soulignait l'importance d'un temps de recul, celui de l'analyse scientifique. Il était écrit : *«les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'avoir une opinion bien fondée quant à la responsabilité des téléphones portables, appareils d'utilisation relativement récente, dans la survenue des tumeurs cérébrales»*.

Les dossiers de pathologies du SNC illustrent bien les différents états d'avancement de la science concernant les liens exposition-pathologie déclarés. Si le lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une maladie de Parkinson est désormais établi, le lien entre une pathologie démyélinisante et la vaccination contre le VHB reste discuté à l'heure actuelle et ne permet aucune conclusion définitive. Les avis émis par le comité témoignent clairement de cette hétérogénéité des connaissances médicales (avis tous favorables pour le premier lien évoqué, avis tous défavorables pour le second)

Enfin, en l'absence de preuves scientifiques validant un lien causal entre une exposition et une pathologie, le comité soulignait dans ses avis le caractère infondé scientifiquement du lien revendiqué. Par exemple, les pathologies cervicales arthrosiques étaient souvent attribuées à tort à des expositions professionnelles. Le comité notifiait alors l'absence de lien scientifique, ce qui ne pouvait permettre de prendre en charge une pathologie en dépit d'une exposition du sujet à certaines nuisances professionnelles. Les exemples suivants viennent illustrer notre propos.

Au sujet d'une arthrose cervicale chez un chauffeur poids lourd-livreur, l'avis justifiait : *«les opérations de conduite et de chargement-déchargement lors des livraisons effectuées ne sont à ce jour pas reconnues comme pouvant à elles-seules être de nature à entraîner une dégénérescence cervicale arthrosique»*. Le comité a en outre invoqué *«la médecine fondée sur les preuves»* pour réfuter le lien entre une cervicarthrose et la manutention répétitive de poids total modéré. Ou encore au sujet d'une hernie discale C5 C6 chez un sellier moquettiste, attribuée à des postures agenouillées la tête penchée vers le sol, le comité mentionnait dans son avis défavorable une *«gestuelle non susceptible de provoquer une atteinte discale quelconque comme le confirme la littérature internationale»*.

Enfin, certains dossiers plus anecdotiques étaient eux-aussi appuyés par des données scientifiques objectivables. On pouvait par exemple lire au sujet d'un maçon exposé aux vibrations mains-bras: *«La rupture des ligaments scapho-ulnaires et luno-triquétral est un phénomène aigu nécessitant un traumatisme vrai et non une exposition chronique».*

Comme en témoignent les argumentaires des avis émis par le comité, l'état des connaissances scientifiques est primordial dans l'étayage de la décision. Et le comité souligne parfois dans ses avis la complexité qu'il rencontre à reconnaître ou non certaines associations, compte tenu des conclusions parfois contradictoires d'études de niveaux de preuve, d'ancienneté ou de puissance différentes.

Cet avis défavorable concernant le lien entre benzène et myélome multiple pour un serrurier sur plateforme pétrochimique exposé au benzène et déclarant un myélome multiple, émis en 2009, illustre bien cette difficulté : *«le benzène est un hématotoxique et un cancérigène reconnu dans la survenue en particulier de leucémies. Le lien entre benzène et myélome multiple a été discuté dans de nombreuses études. Ce ne sont que les études les plus récentes (2006 et 2008) qui ont retrouvé un risque relatif accru avec des délais d'apparition longs. Dans le dossier de M. X, bien que l'exposition au benzène soit indéniable, celle-ci est toutefois limitée dans le temps (missions de quelques jours) et le délai écoulé entre la fin de l'exposition au risque en 2002 et la survenue de la maladie en 2007 ne permettent pas au comité d'établir un lien direct et essentiel.».*

Puis, dans un avis favorable émis en 2011 chez un électromécanicien, le comité appuyait sa position sur une métaanalyse publiée en 2011, qui reconnaissait le lien benzène-myélome multiple.

Par ailleurs, si des avis défavorables émis en 2009 concernant des LMNH attribuées au benzène explicitaient ainsi leur position : *«les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure de façon formelle quant à la relation entre cette exposition et le type de maladie déclarée»* chez un mécanicien automobile exposé à des hydrocarbures notamment au benzène dans un avis *«les données actuelles de la littérature montrent qu'il n'y a pas de lien évident»* dans un autre chez un mécanicien automobile exposé au benzène contenu dans l'essence sans plomb, ce même lien avait abouti à un avis favorable quelques années plus tard : un avis favorable de 2010 notifiait à propos d'un chauffeur poids lourds transporteur de carburant, exposé au benzène lors du chargement d'hydrocarbures *«les données actuelles de la littérature montrent l'existence d'un risque majoré de LMNH en cas d'exposition au benzène».*

L'évolution des connaissances, tant scientifiques que d'ordre parfois plus général, impacte ainsi les décisions rendues. On peut par exemple envisager que les trois dossiers suivants, refusés en l'absence d'agent cancérigène retrouvé, pourraient être éventuellement reconnus dans les années à venir si les connaissances identifient et valident une nuisance cancérigène méconnue à ce jour : il s'agissait d'un myélome multiple chez un agent d'entretien et de maintenance SNCF, un cancer broncho-pulmonaire chez un tourneur en atelier-agent administratif, un cancer gastrique chez un carrossier peintre automobile

2.9.2. Eléments du lien essentiel

2.9.2.1. Spécificité lésionnelle

La spécificité d'un diagnostic peut aboutir à une reconnaissance tout autant qu'une absence de spécificité peut entraîner un refus de reconnaissance. En témoignent les deux exemples suivants.

Le comité a écarté l'origine professionnelle d'un érythème pigmenté fixe alimentaire neutrophilique, pathologie allergique déclarée par un cuisinier, en s'appuyant sur différents arguments : en plus des éléments chronologiques défavorables à l'établissement d'un lien direct : *«les premières manifestations ont été déclenchées par l'ingestion en dehors de toute activité professionnelle»*, et *«pas de lésions décrites sur les lieux de travail»*, les données épidémiologiques se positionnaient en défaveur d'une étiologie professionnelle au vu de l'absence de spécificité lésionnelle : *«prévalence importante de l'allergie au poisson dans la population générale»*.

Dans cet autre cas, la spécificité lésionnelle est l'élément majeur grâce auquel le comité s'est prononcé : un avis favorable à la prise en charge d'une endocardite à SAMS a été rendu à une intérimaire exposée à des risques de microcoupures de la pulpe des doigts lors du tri de pièces métalliques à bords coupants et sales, et par ailleurs pompier volontaire. On lisait : *«compte tenu d'une exposition professionnelle certaine au risque de coupures, de l'apparition de la pathologie en cours d'activité, de la voie d'entrée spécifique cutanée du staphylocoque doré, et compte tenu qu'il n'existe aucun autre facteur étiologique possible, il est établi un lien direct et essentiel entre la pathologie déclarée et l'activité professionnelle réalisée»*.

Pour les pathologies respiratoires, si les plaques pleurales constituent des lésions pathognomoniques d'une exposition à l'amiante, ces pathologies ne possèdent pour la plupart d'entre elles aucune spécificité attestant d'une origine professionnelle. Ce critère n'a donc pas été contributif dans 71,1% des dossiers. Par exemple, l'avis défavorable concernant une insuffisance respiratoire chez un mineur de fer, âgé alors de 88 ans, exposé à l'amiante et aux poussières de fer, mentionnait : *«la fibrose pulmonaire présentée par le patient ne présente aucune spécificité radiologique permettant de la rattacher soit à l'exposition à l'amiante, soit à l'exposition aux poussières de fer en l'absence de trouble ventilatoire obstructif associé».*

Au sujet des pathologies du SNC, les affections déclarées sont répandues en population générale ; elles ne possèdent donc aucune spécificité lésionnelle.

C'est au sujet des pathologies rhumatologiques que la spécificité lésionnelle est la mieux illustrée. Citons par exemple une arthrose interphalangienne bilatérale des rayons II et III chez une harpiste, reconnue en MP compte tenu de la durée d'exposition quotidienne au risque, de la pression exercée précisément par les doigts touchés, et de l'absence d'autre cause envisageable. Ou encore un âge jeune de survenue d'une coxarthrose bilatérale survenue chez un ouvrier d'abattoir dans sa 36^{ème} année qui, si son origine était dégénérative, serait survenue à un âge plus avancé (la maladie arthrosique dégénérative survient dans la population générale après 40 ans) et dont la bilatéralité des lésions témoigne elle-aussi d'une origine professionnelle. En effet, la latéralité d'une lésion rhumatologique est un critère de poids pour attester ou non d'une origine professionnelle. L'avis suivant soulève bien la nuance entre une lésion unilatérale et une lésion bilatérale : *«les manutentions (...) ont été régulières. Cependant la coxarthrose se situe uniquement du côté droit, alors que la manutention répétée aurait dû également entraîner une atteinte à gauche».*

Enfin, au sujet des pathologies néoplasiques, si le mésothéliome est un cancer pathognomonique d'une exposition à l'amiante, nos 129 dossiers de cancers n'ont retrouvé aucun cas dont la spécificité du diagnostic aurait pu à elle seule suffire à attester d'une étiologie professionnelle indubitable.

2.9.2.2. Existence d'un élément intrinsèque : terrain familial, terrain personnel ou génétique prédisposant, antécédent personnel de la pathologie, comorbidités

La notion de terrain, propice ou non à la survenue d'une pathologie rhumatologique, a été particulièrement bien renseignée dans les avis (seuls 2% des avis ne renseignaient pas cet élément). Ont été considérés comme terrain favorable les anomalies structurales congénitales (lyse isthmique vertébrale, subluxation rotulienne), les comorbidités (maladie de Forestier ou syndrome de Bastrup, arthrose inter épineuse caractérisée et considérée comme une pathologie dégénérative articulaire à part entière du fait des bourses interépineuses, que le comité qualifiait comme « *une pathologie dégénérative sans rapport direct et exclusif avec l'activité professionnelle* »).

Certains avis n'étaient pas davantage cet élément, et le mentionnait plus simplement : au sujet d'un canal lombaire étroit refusé chez un conducteur de tracteur, on pouvait lire « *certaines exposé à des vibrations mais la prédisposition du sujet à souffrir de la pathologie empêche d'établir un lien direct et essentiel* », puisque le canal lombaire étroit « *reconnaît une double origine, d'une part congénitale par brièveté pédiculaire et d'autre part arthrosique avec phénomènes dégénératifs* ».

Citons par exemple les avis suivants. L'avis défavorable rendu pour des lombalgies chroniques sur discopathie dégénérative chez un homme de 55 ans, menuisier du bâtiment durant toute sa carrière, mentionnait un poste auquel « *il est indéniable qu'il a été exposé à des manutentions manuelles de charges lourdes mais également à des contraintes posturales rachidiennes. Il présente une discopathie dégénérative banale qui, compte tenu de l'âge, ne peut être rattachée de façon directe et essentielle à son activité professionnelle.* » L'âge du professionnel constituait ici l'origine principale à son problème de santé, en dépit d'une nuisance professionnelle irréfutable. De la même façon, un autre avis défavorable relatif à une lombosciatique gauche rétrécissement foraminaux gauche en L5 S1 chez une employée libre-service soulignait un mécanisme dégénératif « *prédominant, compte tenu d'une durée d'exposition au risque limité* ».

A l'inverse, un avis favorable concernant un homme de 45 ans, maçon coffreur, déclarant des protrusions annulaires étagées et des lombosciatalgies, soulignait l'absence de terrain propice, qui n'interférait aucunement avec la pathologie déclarée : « *Ses activités professionnelles sont clairement identifiées comme comportant des manutentions habituelles de charges lourdes, aggravées par des contraintes posturales rachidiennes, l'exposition au froid et aux intempéries mais également une*

exposition possible aux vibrations lors de la conduite d'engins. Ces sollicitations sont de nature à causer une usure prématurée du rachis telle que présentée par M.X. Son histoire médicale révèle en effet essentiellement un mécanisme dégénératif arthrosique étagé ayant entamé un rétrécissement du canal lombaire sans autre facteur favorisant identifié. Compte tenu de la réalité de l'exposition et des arguments en faveur d'un mécanisme dégénératif précoce», un lien direct et essentiel a pu être établi entre la pathologie déclarée et les conditions de travail vécues.

Ou encore pour une coxarthrose bilatérale chez un manutentionnaire reconnue, le comité précisait : *«aucune notion de maladie de hanche préexistante n'est retrouvée».*

Concernant les pathologies respiratoires, certaines BPCO n'ont pas pu être reconnues compte tenu d'une sinusite chronique présente depuis plus de 30 ans, ou d'antécédents broncho-pulmonaires infectieux. Par exemple, au sujet d'une BPCO déclarée par un conducteur d'engins exposé aux poussières de charbon, on pouvait lire : *«le dossier médical fait ressortir des antécédents d'asthme. Du fait de l'existence de ces antécédents, le lien direct et essentiel ne peut être établi.»* A l'inverse, concernant une BPCO reconnue chez un homme de 67 ans exposé en tant que forgeron à des poussières de fer et d'oxyde de fer et à des fibres d'amiante pendant 19 ans, puis à des huiles et des vapeurs acides en tant qu'ouvrier en traitement thermique pendant 27 ans, le comité précisait *«outre l'exposition pendant plus de 40 ans à des polluants ayant des effets connus sur l'arbre bronchique, l'absence de facteur personnel interférant».*

Concernant les pathologies neurologiques, l'âge précoce de survenue de ces pathologies (avant 45 ans) suggérait une autre origine qu'un simple phénomène dégénératif lié à l'âge et à la génétique, et évoquait davantage un facteur extrinsèque, par exemple une étiologie toxique. Par exemple pour les maladies de Parkinson attribuées à une exposition aux pesticides, si l'âge du début des symptômes présentés par le professionnel était plus précoce que l'âge moyen de survenue d'une maladie de Parkinson, le terrain était considéré comme «non favorable», et une spécificité lésionnelle était mentionnée. En d'autres termes, le jeune âge n'expliquait pas l'apparition de la maladie (dont la survenue en population générale se situe aux alentours de la soixantaine, c'est-à-dire à un âge plus tardif que la même maladie, mais étiologiquement rattachable à une exposition toxique).

La notion de terrain personnel favorable ou d'antécédents personnels de pathologie cancéreuse désignait les éléments suivants, à déterminisme interne : lésions de nature précancéreuse à

haut risque de dégénérescence, antécédents familiaux, susceptibilité génétique, comorbidité ... Citons les dossiers suivants :

- un cancer du bas-œsophage, refusé chez un ouvrier exposé à l'amiante du fait d'une oesophagite peptique sur endobrachyoœsophage, *«facteur extra professionnel connu comme étiologie du cancer oesophagien et qui a pu jouer seul un rôle»*
- un adénocarcinome gastrique attribué à une exposition professionnelle à l'amiante mais apparu sur le moignon d'un ulcère de l'estomac opéré
- le refus d'un cancer de vessie chez un peintre carrossier présentant par ailleurs une histiocytose X, *«comorbidité pouvant favoriser l'apparition de certains cancers»*
- un mélanome choroidien d'un œil a été refusé au déclarant à cause de ses antécédents et en dépit des risques UV avérés liés au métier de soudeur. L'avis précisait *«cette pathologie aurait pu être rattachée à une cause professionnelle, cependant dans ses antécédents, il a été opéré d'un mélanome thoracique par lequel il ne peut y avoir de lien direct et essentiel entre le mélanome déclaré et l'activité professionnelle exercée»*. Cet avis rend très bien compte de la portée décisive que peuvent avoir les antécédents du déclarant, le diagnostic de cancer primitif étant récusé et la pathologie déclarée étant reléguée au statut de localisation secondaire.

Les antécédents familiaux ont quant à eux rarement été mentionnés en vertu du secret médical et devant la méconnaissance ou la difficulté d'objectiver et d'attribuer à certains cancers la notion de terrain à risque.

2.9.2.3. Existence de cofacteurs extra-professionnels : fréquence et rôle décisif du tabagisme

Les cofacteurs extra-professionnels désignaient des éléments à déterminisme externe. Tabac et alcool, largement majoritaires, ont été à eux seuls responsables de 17% des refus de prise en charge: en dépit d'un lien direct établi, leur mention a empêché l'établissement du lien essentiel.

Par exemple, on pouvait lire dans un avis défavorable concernant le cancer du larynx d'un mécanicien automobile puis chauffeur mécanicien *« L'exposition à l'amiante au cours de son cursus est indéniable compte tenu de la nature de son activité, l'amiante étant actuellement identifiée dans la littérature comme pouvant entraîner des cancers du larynx. Cependant l'étude du dossier a permis d'identifier d'autres facteurs de risque extra-professionnels. L'existence de ces cofacteurs également*

connus pour leur rôle favorisant dans l'apparition d'un cancer laryngé ne permet pas d'établir un lien direct et essentiel ».

La portée décisive des cofacteurs explique que de nombreux avis émis notifient clairement leur absence. On pouvait lire dans un avis favorable rendu pour une BPCO déclarée par un ouvrier en fonderie et en aciérie : *« M. X. a été exposé à différents polluants susceptibles de déclencher une BPCO. D'autre part il n'existe aucun facteur extra-professionnel pouvant interférer dans l'origine de la BPCO. »* Par ailleurs, cet avis reflète bien l'élaboration en deux temps d'un avis par le comité : comme nous l'avons évoqué plus haut, il s'agit d'associer ou non la pathologie déclarée à la nuisance professionnelle subie (lien direct), puis d'attribuer ou non aux facteurs professionnels la responsabilité prédominante dans la survenue de cette pathologie (lien essentiel).

Néanmoins, l'existence d'un tabagisme actif n'est pas dichotomique et peut aboutir à une prise en charge, comme le montrent les dossiers mentionnant un tabagisme actif interrompu.

Concernant un cancer du larynx après exposition à l'amiante, il était écrit : *« "Mr F. a manifestement été exposé à l'inhalation de poussières d'amiante de 1971 à 1994. Certes un courrier médical fait état d'un tabagisme interrompu six ans auparavant, sans en préciser l'importance. Dans ces conditions, il paraît difficile de pouvoir opposer aux ayants droits ce facteur extra-professionnel. Il y a donc lieu de considérer l'exposition pendant 23 ans à l'amiante comme ayant été directement et essentiellement causée par le travail effectué ».* Dans ce cas précis le comité a comparé l'intensité cumulée subie de chacun des deux éléments étiologiques, et a attribué à l'un une place prédominante par rapport à l'autre. La coexistence d'un autre facteur étiologique ne s'est pas opposée à la reconnaissance du cancer, dans la mesure où les expositions subies ont été mises en parallèle et comparées. Les membres du comité ont attribué à cet ancien pontier-oxycoupeur exposé durant 23 ans, ancien tabagique, sa pathologie néoplasique à l'exposition à l'amiante. Il en était de même pour un soudeur chaudronnier dans l'industrie pendant 36 ans, reconnu au titre des maladies professionnelles, ancien fumeur, dont le tabagisme actif modéré a été considéré comme « non essentiel » par le comité. Le comité s'efforce de quantifier avec précision le tabagisme actif de la victime, et recherche la dose cumulée en paquets-années du tabagisme actif, la date d'interruption de l'intoxication... Ainsi, un tabagisme même interrompu peut orienter de manière décisive la position du comité.

A l'inverse, l'avis défavorable rendu à un mineur de charbon de 75 ans mentionnait : *« M. X. a été soumis aux nuisances du fond de 1951 à 1976. Les pièces médicales font état d'antécédents cardio-vasculaires sous la forme d'une artérite des membres inférieurs, et d'une coronaropathie avec infarctus du myocarde en 1983, époque à laquelle un tabagisme évalué au moins à 25 paquets-années a été interrompu. Compte tenu du caractère multifactoriel de l'affection dont est atteint M., les membres du comité ne peuvent établir de lien direct et essentiel ».*

Un tabagisme actif est le principal cofacteur retrouvé dans les dossiers néoplasiques et respiratoires. Il explique 22% des refus de prise en charge des dossiers respiratoires et de cancers.

Aucun cofacteur identifié comme tel n'a été retenu au cours de l'analyse de nos 47 dossiers SNC.

Les principaux cofacteurs retrouvés dans les dossiers rhumatologiques étaient une surcharge pondérale, des *« activités extra-professionnelles notoirement susceptibles d'être en cause dans la survenue de l'atteinte ostéo-articulaire notamment du rachis »* et des accidents du travail. En effet, la survenue d'un accident du travail s'est opposée à la reconnaissance en MP de deux dossiers que nous allons reprendre.

Le premier concernait des lombalgies chez une ambulancière de 48 ans *« Selon les éléments médicaux communiqués, il ressort que les douleurs lombaires déclarées en date du 07/02/2005 sont apparues suite à un AT survenu le 01/05/2004 avec rechute le 01/06/2004 conduisant à une mise en inaptitude. Bien qu'il soit indéniable que Mme X. ait été exposée à des manutentions manuelles habituelles de charges lourdes incluant la manutention de personnes, il n'a pas été retrouvé de hernie discale avec sciatalgies de topographie concordante. Les douleurs sont décrites comme séquellaires de l'accident. »*

Pour le second, il s'agissait de douleurs cervicales avec névralgies cervico-brachiales gauches C6 C7 chez un soudeur polyvalent pour lequel *« il n'a pas pu être identifié de maintien prolongé d'attitude en flexion ou en hyperextension du rachis cervical. Par ailleurs, la notion d'un traumatisme survenu il y a 7 ans et identifié comme le point de départ de la pathologie cervicale ne permet pas aux membres du comité d'établir un lien direct et essentiel entre l'activité professionnelle et la pathologie cervicale ».*

2.9.2.4. Orientation des examens spécialisés

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont très riches d'informations pour le comité. En premier lieu elles posent le diagnostic de l'affection ainsi que son diagnostic de sévérité. Elles renseignent sur la réversibilité des troubles, et permettent également de suivre l'évolutivité de la pathologie en lien avec l'exposition, et le cas échéant de mettre en évidence une rythmicité professionnelle (aggravation des troubles en période d'activité, amélioration lors de la soustraction aux nuisances professionnelles subies).

Enfin, les EFR peuvent établir à elles seules le lien avec le travail exercé, par exemple pour un plasturgiste ayant déclaré un asthme au dichlorométhane. Le test de provocation était positif à cet agent précis, agent auquel le déclarant était exposé dans son cadre professionnel. A l'inverse, l'absence d'EFR accompagnant un CMI de BPCO peut suffire à en empêcher la reconnaissance.

Les EFR contribuent ainsi largement à la prise de décision du comité au sujet des pathologies respiratoires, en dépit de leur fluctuation liée à la participation du sujet et à son état de santé.

Concernant les pathologies du SNC, aucun examen médical n'a permis d'écarter ou de confirmer une origine professionnelle.

A propos d'une hépatite chronique déclarée par une ouvrière de production de chaussures exposée aux solvants, l'*«absence de normalisation des enzymes hépatiques après cessation de l'exposition»* montrait une absence d'évolutivité des symptômes avec la présence au poste. L'étude des examens complémentaires avait permis de diagnostiquer une auto-immunité, et de dater l'apparition de ces anomalies alors qu'elle n'utilisait pas encore le produit toxique incriminé. Dans ce cas précis, c'est la contribution des examens spécialisés qui a été déterminante dans l'orientation de l'avis rendu.

Au sujet des pathologies rhumatologiques, les examens médicaux spécifiques étaient principalement des examens d'imagerie. Par exemple, il est noté dans un avis défavorable rendu pour gonarthrose droite *«M.X. exerce le métier de peintre applicateur de résine, il est donc amené à travailler à genoux ou accroupi pour des activités de ponçage ou de finition. Il présente une gonarthrose fémoro-tibiale interne du genou droit objectivée par l'IRM du ././... compte tenu de la*

nature et de la topographie des lésions objectivées...et malgré un travail en partie en position à genoux ou accroupie, un lien direct et essentiel ne peut être établi »

Enfin, si certains cancers présentent des marqueurs attestant d'une origine génétique (translocation génétique de certaines hémopathies par exemple), nous n'avons retrouvé aucun dossier de cancer reconnu suite à l'apport d'un examen complémentaire. Néanmoins, un cancer du larynx a par exemple pu être reconnu chez un opérateur de fabrication, l'imagerie certifiant son exposition à l'amiante « *M. X. a été exposé durant son activité à divers produits toxiques et notamment à des poussières d'amiante. Il a par ailleurs déjà été reconnu au titre des tableaux 30B (plaques pleurales) »*.

2.9.2.5. Remarques au sujet du lien essentiel

C'est au sujet des pathologies respiratoires que l'on trouve le taux le plus élevé de refus de prise en charge par défaut de lien essentiel : 51% des dossiers ont ainsi été refusés malgré un lien direct établi.

Comme pour les psychopathologies, le caractère multifactoriel et encore incomplètement élucidé des pathologies du SNC engendre des difficultés pour établir le rôle essentiel de l'exposition professionnelle dans leur survenue.

Si le lien direct d'une pathologie néoplasique était renseigné à 96,9%, le lien essentiel n'était quant à lui renseigné qu'à 33,3% soit près de trois fois moins. La difficulté de pondérer les fractions attribuables d'une part aux conditions de travail et d'autre part aux facteurs extraprofessionnels dans un dossier de cancer peut davantage inciter le comité à appuyer son avis sur les éléments plus objectivables du lien direct.

2.9.3. La particularité des psychopathologies

Certaines spécificités des psychopathologies sont à souligner : la difficulté d'objectiver et de mesurer une exposition psychosociale, le sens à conférer à une évolutivité des symptômes en lien avec l'activité professionnelle, ou à l'inverse le sens à attribuer à une évolution autonome de la

psychopathologie, l'importance des éléments chronologiques caractérisant l'affection déclarée, la singularité du vécu de chaque salarié victime... C'est pourquoi nous avons traité cette partie en aparté, en la détachant des autres types de pathologies.

La mondialisation a entraîné un bouleversement profond des organisations du travail et des pratiques managériales. Ceci a conduit au développement des risques psychosociaux et à la progression des troubles psychiques en lien avec le travail en Europe et dans les pays industrialisés [12-14]. Les conséquences en termes individuel (souffrance psychique) et collectif (coût économique) confèrent à cette problématique une place préoccupante en santé au travail.

En France, en l'absence actuelle de tableau de maladie professionnelle mentionnant des troubles psychiques, toute demande de reconnaissance en MP d'une psychopathologie se voit soumise au CRRMP.

La progression générale des psychopathologies liées au travail et des demandes de reconnaissance en maladie professionnelle, l'augmentation du nombre de cas reconnus, confèrent à la problématique des psychopathologies une portée grandissante. En témoignent les données nationales de l'Assurance Maladie avec un nombre de dossiers de psychopathologies présentés aux comités français multiplié par deux à partir de 2009 (72 dossiers en 2005 vs 136 dossiers en 2010) [5].

En outre, la nécessité d'une IP de 25% au moins pour être présenté en CRRMP exclut toutes les souffrances psychiques certes moins graves, mais réelles. Plus généralement, en Lorraine comme en France, les atteintes psychiques occupent la seconde place des pathologies liées au travail les plus fréquemment signalées en veille sanitaire professionnelle [15,16].

La complexité de la reconnaissance des psychopathologies s'explique par plusieurs aspects.

Le premier concerne le taux d'IP exigé : Il doit atteindre 25% au moins pour que le dossier soit soumis au CRRMP. Il appartient au médecin conseil de fixer l'IP selon son appréciation globale de la situation et en s'appuyant sur un barème indicatif d'invalidité. Or le barème indicatif d'invalidité, document référence qui permet d'uniformiser et d'objectiver les évaluations des médecins conseils, n'a pas été conçu pour évaluer la gravité des pathologies psychiques. En outre ce biais d'évaluation lié

à un certain degré de subjectivité, se pose la question du biais lié à la situation contemporaine globale, conjoncturelle et fluctuante.

D'autre part, la longue stabilisation, la consolidation chronophage des pathologies psychiques, évolutives et labiles par nature, constituent un obstacle supplémentaire à la recevabilité des demandes de prise en charge. Néanmoins concernant cet aspect, la récente circulaire ministérielle du 13 mars 2012 témoigne d'une volonté de faciliter le transfert des demandes de reconnaissance en CRRMP des psychopathologies sévères.

Enfin, il est très délicat d'identifier les différentes causes d'une psychopathologie, et de surcroît de les pondérer les unes par rapport aux autres. Les caractéristiques individuelles et la subjectivité d'un vécu singulier s'intriquent et interfèrent avec les facteurs de risque psycho-sociaux, plus objectivables. C'est là toute la difficulté des psychopathologies. Situées aux confins des sphères individuelle et sociale, elles posent le problème de leur origine multifactorielle et soulèvent la difficulté de déterminer si la cause principale d'une psychopathologie relève davantage du monde du travail et de ses acteurs que du ressenti personnel du salarié et de son ressenti personnel. Peut-être plus encore que pour les autres familles de pathologies, la part attribuable au travail reste délicate à évaluer.

2.9.3.1. Des données socio-démographiques et socio-professionnelles comparables à d'autres études

L'âge moyen était de 48,6 ans. L'âge moyen est proche des chiffres retrouvés dans la littérature relative à la souffrance psychique de salariés [17,18]. Une résistance à la pression et à la soumission hiérarchique amoindrie, une autonomie plus affirmée avec l'âge, pourraient en partie expliquer ces données.

Les ouvriers étaient les moins représentés à 20%. D'après les chiffres de l'INSEE au 1 janvier 2009, l'étude par catégorie socio-professionnelle révèle une sur-représentation des cadres et des employés et une sous-représentation des ouvriers 2,6.10⁵ % de la population ouvrière lorraine a déclaré une psychopathologie versus 4,7.10.5% des employés et 3,8. 10⁵ % des professions supérieures et intermédiaires lorraines) [10].

Le secteur tertiaire était retrouvé à 85%. Après avoir rapporté nos résultats aux effectifs des différents secteurs d'activité au premier trimestre 2012, il ressort de notre étude une sur-représentation du secteur tertiaire (avec 11,4% versus 3,9% pour le secteur industriel et 2,1% pour celui de la construction) [19]. Aucun dossier issu du secteur agricole n'a été recensé.

2.9.3.2. Une légère sur-représentation masculine

Le sex ratio était égal à 1. L'équivalence des genres dans les dossiers présentés, rapportée au sex ratio de la population salariée en Lorraine, indique une discrète sur-représentation masculine. Ceci contraste avec l'habituelle prédominance féminine des problématiques psychiques observée dans la littérature en santé au travail (de 66% à 75% selon les études) [20-22].

2.9.3.3. Données médicales

Ont été présentés 42 dossiers de psychopathologies en CRRMP de Lorraine de 2005 à 2011. Il s'agissait en majorité de syndromes anxio-dépressifs (40/42); seuls un «*trouble psychopathologique*» sans précision et un syndrome de stress post-traumatique étaient également déclarés.

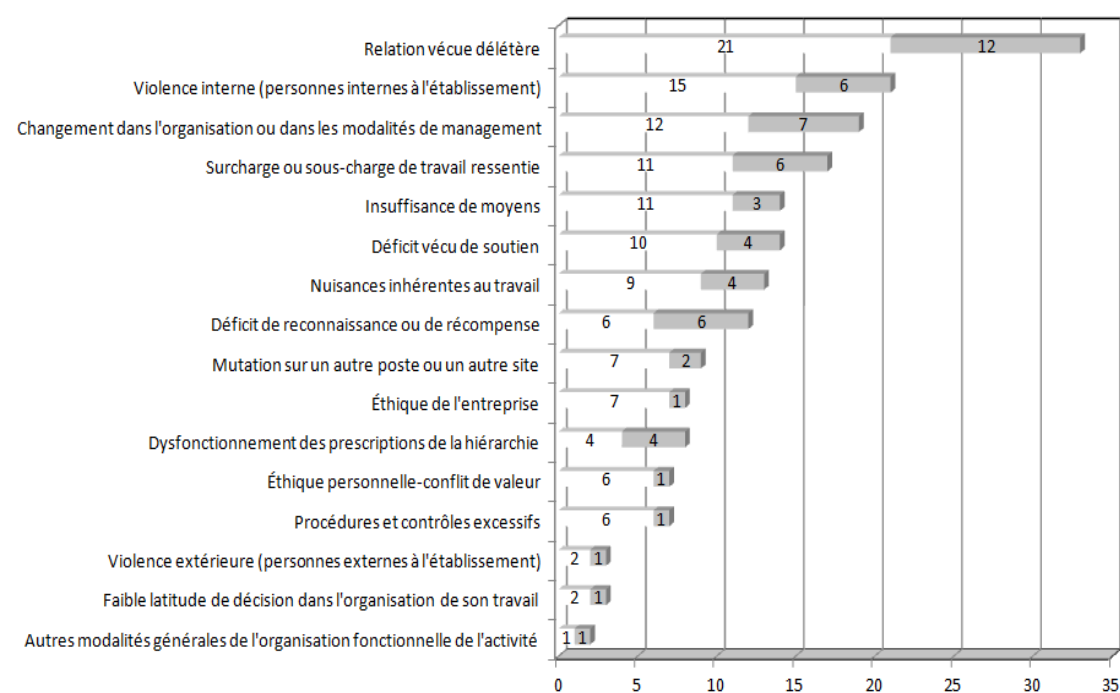
On relevait des complications dans 4 dossiers soit 9,5% : 1 suicide (pendaison sur le trajet), 1 tentative d'autolyse, 1 alopecie totale (après exclusion de toute étiologie endocrinologique), et un déclarant souffrant de somatisations diverses (dorso-lombalgies...)

2.9.3.4. Argumentaire du comité concernant le lien direct

Intensité ou dose cumulée de l'exposition subie

Coter l'intensité de l'exposition subie a été possible pour 45,2% des dossiers de psychopathologies. Différents éléments ont pu permettre au comité d'évaluer cet élément : certificats ou compte-rendus médicaux, concordance et multiplicité des témoignages de tierce-personnes (clients ou collègues), enquête administrative... Un avis concernant un dessinateur industriel témoigne de la multiplicité et de la diversité des pièces étudiées par les membres du comité : des «*constats médicaux émanant des différents médecins consultés qui notent tous la gravité de l'état anxio-dépressif réactionnel, la description de la situation de travail tant par le salarié que par des témoignages de collègues, l'avis de l'ingénieur conseil de la CARSAT ainsi que le dossier réalisé par l'employeur (...), il ressort un lien direct et essentiel...*». En tant qu'indicateurs validés par la communauté scientifique, le nombre de facteurs de risque (présentés ci-après) que l'on rencontrait au sein des dossiers peut également témoigner de manière reproductible des difficultés psychosociales présentes.

Figure 20 : Nombre de facteurs de risque psycho-sociaux contenus dans les dossiers de 2005 à 2011 en fonction du type d'avis émis (AF en blanc, ADF en gris)



Les dossiers reconnus comptabilisaient un nombre moyen de facteurs de risque psycho-sociaux de 5,4 versus 3,8 pour ceux non reconnus (moyennes non significatives). Les principaux facteurs de risque psycho-sociaux retrouvés dans les dossiers étaient un vécu relationnel délétère à 84,6%, une violence interne à 53,8%, et la survenue d'un changement organisationnel et/ou managérial à 48,7%. Si les dossiers mentionnaient en moyenne 4,7 facteurs de risque, l'avis n'en contenait en moyenne que 1,1. Seuls les principaux facteurs de risque principaux étaient notifiés dans l'avis, évitant ainsi sa fragilisation.

Les dossiers reconnus contenaient en moyenne 5,4 facteurs de risque versus 3,8 dans les dossiers non reconnus. Parmi les dossiers rejetés par le comité, 5,7% des avis se justifiaient par une documentation insuffisante de l'exposition. Ces éléments montrent l'intérêt d'étayer l'exposition professionnelle lors de la constitution du dossier.

Réalité de l'exposition subie

Coter la probabilité de l'exposition subie a été possible pour 54,8% des dossiers de psychopathologies. Cette cotation était certaine dans 73,9% des cas. Des éléments objectivables tels que des rachats d'entreprises, des destructions organisationnelles et réorganisations des sociétés, des modifications de fiches de poste... ont pu contribuer à estimer la probabilité de l'exposition subie. L'avis de tiers, notamment celui du médecin du travail, la concordance de ceux des collègues, ont eux aussi été analysés. Soulignons par ailleurs que la pluralité des témoignages leur confère davantage de poids, ce que montre a contrario l'avis suivant en évoquant le témoignage d'une collègue de travail qui notifiât une notion d'insultes à l'égard de la déclarante : *«la notion de répétitivité d'agressions émanant de tiers n'est pas authentifiée»*.

Evolutivité des symptômes en lien avec l'exposition professionnelle

L'évolutivité des symptômes est particulièrement bien renseignée dans les dossiers de psychopathologies, à 82,6%. Les membres du comité ont recherché si l'intensité des symptômes pouvait être mise en lien avec l'exposition subie ou s'en dissociait, à travers l'étude de différents événements : arrêt maladie, reprise du travail, modifications des conditions de travail, ...

Citons par exemple l'avis favorable émis pour un SAD déclaré par une femme gynécologue-obstétricienne dans une maternité. Après l'explication d'une restructuration, on pouvait lire : *«Mme X. présente une pathologie dépressive à partir de 1995 (...) mise en relation avec les nouvelles modalités d'organisation de son travail. Les troubles dépressifs se sont progressivement accentués jusqu'en 2003 dans un contexte de «conditions de travail difficiles pour tous les praticiens à cette époque compte tenu des vacances de poste et des difficultés pour embaucher des gynécologues» selon les dires de la direction des affaires générales et juridiques du CHR mais également des difficultés relationnelles au sein de l'équipe selon la déclaration de la victime. L'intensité des troubles a nécessité un arrêt maladie prolongé suivi d'une reprise en mi-temps thérapeutique sur poste aménagé. Malgré ces aménagements, la pathologie dépressive a nécessité une mise en inaptitude, décision s'appuyant sur différents rapports d'experts, en particulier un expert psychiatre et le service des pathologies professionnelles.»* Ainsi, le comité s'appuie sur des dates précises, des éléments organisationnels détaillés, confronte les points de vue de la victime et du CHR, ce qui témoigne du caractère contradictoire de la procédure du comité.

Un autre avis mentionnait l'«*amélioration de la symptomatologie dépressive mise sur le compte d'une part des soins prodigués, et d'autre part de la longue rupture avec le milieu du travail.*»

A l'inverse, on pouvait lire dans un avis «*aucun problème au travail n'a été signalé au terme de 30 ans d'ancienneté*». Cette précision avait participé à attester d'une évolutivité des troubles en fonction de l'exposition professionnelle.

Cependant, si une évolutivité des symptômes en lien avec l'exposition professionnelle habituelle plaide en faveur d'une relation de type cause-conséquence, la pathologie psychique possède une spécificité qu'il convient de souligner : si elle peut permettre de ne pas rattacher la pathologie à l'exposition subie, l'absence d'évolutivité peut également témoigner de la gravité de l'état de la victime, dont l'état de sidération peut correspondre à une forme grave de syndrome anxio-dépressif dans laquelle l'élan vital est anéanti. En témoigne cet avis où l'absence d'évolutivité était attribuée à un état mélancoliforme : «*Les faits précis sont notifiés par de nombreuses attestations provenant tant de collègues que de clients. Les conséquences pour la santé de Mme X. ont été importantes : état anxio-dépressif avec troubles du sommeil, repli sur soi, pleurs persistants malgré l'arrêt de travail et le traitement anti-dépresseur attestés par plusieurs spécialistes.*» Un avis favorable avait été rendu.

Latence de survenue des symptômes

Seules 10,5% des latences retrouvées étaient incompatibles (épisode anxio-dépressif déclaré ayant débuté avant la prise du poste). La seule latence discutable concernait un syndrome anxio-dépressif déclaré par un agent technique et logistique, dont les troubles psychiques avaient débuté 1 mois après l'embauche.

Une évolutivité des symptômes et un délai d'apparition compatibles avec l'exposition incriminée pour le lien direct influençaient significativement l'avis rendu.

L'apport de la littérature

L'intérêt dans notre étude de renseigner les facteurs de risque scientifiquement reconnus était de permettre au comité d'étayer sa décision sur des éléments reproductibles, objectifs et admis, comme pour les autres familles de pathologies [23-25].

Les facteurs de risque psycho-sociaux reconnus sont les suivants :

- Nuisances inhérentes à l'activité professionnelle : horaires délétères, déplacements, autres exigences imposées de travail pouvant générer une nuisance. Le non-respect des préconisations médicales formulées par le médecin du travail a également été considéré par les auteurs comme une «*nuisance inhérente à l'activité professionnelle*» (par exemple, la mutation d'une salariée reconnue travailleur handicapé suite à une situation conflictuelle sur un poste sollicitant, non adapté, avec des contraintes physiques alors qu'un poste avait été aménagé au niveau des contraintes posturales des épaules par le médecin du travail).
- Changements dans l'organisation et/ou dans les modalités de management de l'entreprise : restructuration, changement des méthodes de management ou des personnes
- Surcharge ou sous-charge de travail ressentie
- Procédures et contrôles excessifs
- Faible latitude de décision dans l'organisation de son travail
- Déficit de reconnaissance (encouragements, félicitations,...) ou de récompense (salaire, promotion, entretien annuel d'évaluation, ...)
- Insuffisance de moyens : inadéquation objectifs-moyens, insuffisance de formation en rapport avec les tâches à exercer, déficit objectif du personnel (poste non pourvu, absence non remplacée), glissements des tâches et des responsabilités (ambiguïté des rôles),...
- Dysfonctionnement des prescriptions de la hiérarchie : contenu du travail mal défini, injonctions paradoxales, objectifs vécus comme inatteignables,...
- Mutation imposée sur un autre poste ou sur un autre site
- Relation vécue délétère : avec la hiérarchie (critiques permanentes, manque d'écoute, menaces de licenciement), dans le collectif de travail, avec un collègue ...
- Déficit vécu de soutien
- Violence extérieure (personnes extérieures à l'établissement) : agression verbale ou physique

- Violence interne (personnes intérieures à l'établissement) : agression verbale ou physique, vécu de fausse accusation, vécu de harcèlement sexuel ou moral, événement traumatisant vécu comme témoin, vécu de discrimination (brimades à caractère raciste) ... Citons des reproches notifiés par écrit sur la qualité du travail fourni : *«manque d'efficacité, salaire jugé trop élevé au vu des tâches accomplies...»*
- Éthique personnelle-conflit de valeur : acter à l'encontre de ses principes (vente abusive, licenciements), être témoin impuissant d'actes allant à l'encontre de ses principes, manquer de temps ou de moyens pour faire un travail de qualité
- Éthique de l'entreprise : culture d'hygiène ou de sécurité faible, manque de moyens de protection collective et individuelle,...

2.9.3.5. Argumentaire du comité concernant le lien essentiel

Spécificité lésionnelle

Aucune spécificité lésionnelle n'a pu être retrouvée dans un dossier de psychopathologie. Ces pathologies intangibles peuvent en effet être rencontrées au sein de la population générale. Et c'est cette absence de spécificité qui fait toute la difficulté d'établir le caractère essentiel du lien étudié.

Terrain : l'importance des antécédents psychiatriques personnels

La notion de terrain était renseignée dans 42,8% des avis rendus. Par exemple, on pouvait lire : *«Des éléments disponibles, il ressort que l'état présenté par Mme X. est une acutisation d'un état antérieur indépendant du travail, évoluant depuis de nombreuses années»*. Ou au contraire *«aucun antécédent de pathologie dépressive n'est à rapporter»*.

L'existence d'antécédents personnels psychiatriques constitue un élément capital dans la prise de décision du comité. Par exemple, l'existence d'un terrain antérieur peut rendre impossible l'établissement du lien essentiel en dépit d'une évolutivité professionnelle des symptômes. En témoigne cet avis défavorable rendu : *«L'examen clinique du psychiatre expert met essentiellement à jour l'expression d'une personnalité sensible évoluant sur un mode franchement plus pathologique depuis qu'elle est confrontée à des difficultés relationnelles en milieu professionnel.»* Certes la

pathologie s'aggrave en milieu professionnel, mais la personnalité sous-jacente constitue le principal déterminant de la survenue des troubles.

L'émission d'un avis favorable a été associée à l'absence d'antécédents psychiatriques personnels. 62,5% des dossiers reconnus attestaient d'une absence d'antécédents versus 6,3% des dossiers non reconnus. Les antécédents évoqués dans 42,8% des avis, l'étaient toujours de manière imprécise : «*état antérieur*», «*ancienneté d'évolution de la pathologie*» dans le respect du secret médical. En effet, il semble plus légitime d'attribuer un rôle prépondérant au contexte professionnel dans l'apparition de troubles psychiques chez un salarié sans prédisposition ni vécu propices à ceux-ci. En effet, selon M. GOLLAC, l'impact des facteurs psychosociaux serait influencé par certaines particularités personnelles, comme l'exposition passée à des nuisances professionnelles, mais aussi le prestige social, la reconnaissance en terme salarial, l'environnement familial, ou encore le vécu émotionnel privé [26]. Mais l'analyse singulière de chacun des dossiers a pourtant permis la reconnaissance de trois dossiers qui attestaient d'antécédents psychiatriques.

L'absence d'antécédents, mentionnée dans 62,5% des dossiers reconnus versus 6,3% des dossiers non reconnus, influençait significativement l'avis rendu.

Existence de cofacteurs extra-professionnels

Seuls 11,9% des dossiers renseignaient cet élément. Dans le respect du secret médical, certains éléments ont pu être apportés.

Ainsi, on pouvait lire dans un avis défavorable : «*des messages auditionnés par un huissier de justice ainsi qu'un certificat médical font référence essentiellement à des affaires privées d'ordre extra-professionnel.*»

Ou encore un avis évoquait «*une personnalité soumise à d'autres problèmes psychologiques que ceux qu'elle a pu rencontrer avec son employeur*», sans toutefois préciser ces cofacteurs.

Un accident du travail a également été notifié au sujet d'un aide caissier dans une station service ayant subi un braquage à main armée, et déclarant un syndrome anxio-dépressif : «*M. X. a fait l'objet d'une déclaration d'accident de travail par l'employeur. Celle-ci n'ayant pas été accompagnée d'un certificat médical initial, la prise en charge au titre d'accident du travail a été refusée. Ce n'est que près d'un an plus tard que le salarié a interrompu son travail pour état dépressif. Compte tenu du*

long délai écoulé entre le braquage et l'apparition des troubles, le comité n'établit pas de lien direct et essentiel».

Orientation des examens spécialisés

Les examens spécifiques désignent ici les consultations spécialisées menées par des médecins spécialisés en psychiatrie. La notion d'examens spécifiques a été renseignée dans 66,7% des dossiers. Devant la difficulté d'attribuer une origine essentiellement professionnelle à une pathologie par essence multifactorielle, ces examens spécifiques ont constitué des pièces qui ont pu permettre au comité de se positionner.

Le poids de l'avis du médecin du travail

Pièce obligatoirement recherchée, l'avis du médecin du travail était retrouvé dans 52,5% des dossiers. Cet avis se prononçait à 85,7% en faveur d'une reconnaissance. Ont été reconnus 66,7% des dossiers contenant l'avis du médecin du travail de l'entreprise versus 57,9% des dossiers n'ayant pas pu obtenir cette pièce obligatoire. Par sa connaissance de l'entreprise d'une part (intensité et réalité du risque psycho-social) et du salarié d'autre part, le médecin du travail occupe une place privilégiée pour apprécier la part attribuable au travail dans l'apparition de la psychopathologie.

Une prise en compte des avis spécialisés défavorables

Les avis défavorables à une prise en charge issus des psychiatres et des médecins du travail ont tous abouti au refus des dossiers. Les psychiatres ont justifié leur refus en se prononçant sur le diagnostic posé, ce qui correspond précisément à leur domaine de compétence : *«pas de troubles dysthymiques francs constatés ; épisode dépressif ne pouvant être qualifié de majeur puisqu'il n'a plus nécessité de traitement après 4 mois» ; «aucun élément médical d'ordre psychiatrique ne pouvant s'intégrer dans le cadre d'un syndrome anxio-dépressif»*. Ceci excluait le lien direct. Les médecins du travail ont tous nuancé leur désaccord : *«vécu négatif du salarié »* mais *«demandes excessives issues de l'employeur et attitudes inadaptées du salarié» ;* ou *«troubles sans doute aggravés par la survenue d'un incident professionnel maladroitement géré par l'employeur» ;* ou encore l'absence de cas similaires et la mention de nombreux arrêts de travail. Ceci pourrait s'expliquer par l'absence de couverture par le secret médical de leur avis, consultable par les deux parties opposées.

Nous concluons en étudiant le seul cas de suicide déclaré en sept ans, qui nous paraît éloquent, au regard de la multiplicité et de la diversité des arguments en faveur d'un lien direct et essentiel. Etaient énoncés :

- les certificats médicaux émanant de deux psychiatres et du médecin traitant, diagnostiquant tous trois d'un syndrome dépressif caractérisé et l'attestation du médecin du travail, qui mentionnait une étrangeté dans le comportement de M. X lors de tout ce qui concernant des questions relatives à son travail, à savoir « *un silence contrastant d'une part avec la facilité qu'il avait à évoquer d'autres sujets extra-professionnels, et d'autre part avec ce que me disaient les autres salariés concernant leur travail (organisation, collègues, hiérarchie, horaires, pression...)* ».
- l'absence d'antécédent dépressif certifiée par le médecin traitant
- l'existence de plusieurs cas de SAD réactionnels à leur travail existant chez des salariés de cette entreprise selon le médecin du travail et l'enquête administrative, et en particulier le suicide de deux autres salariés, tous trois ayant les deux mêmes chefs
- une évolutivité des troubles liée à l'exposition professionnelle : « *évolution favorable sous traitement médicamenteux et arrêt de travail auquel le patient était opposé, voulant travailler encore* » mais également « *deux récurrences consécutives à des contrôles par des confrères mandatés par l'employeur confirmant la nécessité de l'arrêt mais accroissant la pression psychique et le sentiment de culpabilité éprouvés par le patient* ».
- l'existence de cofacteurs précisés par un des psychiatres : « *M. X a présenté un épisode dépressif dans un état d'épuisement après soucis professionnels et familiaux* ».

En dépit de ce dernier élément, c'est le cumul de tous ces éléments ont attribué aux conditions de travail un caractère essentiel, et permis la reconnaissance du décès survenu sur le trajet professionnel comme MP : l'avis rendu concluait à un lien direct et essentiel.

3. DISCUSSION

3.1. Justification de l'étude

Ces dernières années, les dossiers soumis aux CRRMP au titre de l'alinéa 4 suivent une croissance exponentielle, en Lorraine et en France. S'agissant d'un enjeu de santé publique au vu des coûts engendrés pour les entreprises et pour la société, il semble nécessaire de conduire des études descriptives afin d'établir, par le biais des données collectées, un reflet épidémiologique représentatif de la santé au travail en France, et pouvoir ensuite mettre en place des actions de prévention primaire.

Notre étude a observé une méthodologie superposable à celle reflétant l'activité nationale des CRRMP de France. Les résultats ont alors pu en partie être mis en parallèle.

3.2. Atteinte de l'objectif principal

Au total, 327 maladies « hors tableau » ont été étudiées ce chiffre est en augmentation constante. Le sex ratio s'élevait à 4,6 en faveur des hommes, mais s'inversait pour les psychopathologies. Les ouvriers qualifiés étaient les plus représentés à 42,8%. Le secteur industriel était le principal émetteur de dossiers à 47,7%. C'était le principal secteur déclarant des cancers (62%), et des pathologies respiratoires (76,6%).

Les principaux agents professionnels incriminés étaient l'amiante (14% des dossiers), le port de charges (11%), et les relations vécues comme délétères (10% des dossiers). Il s'agissait en majorité de pathologies néoplasiques (39,4), devant les pathologies rhumatologiques (23,9%) et respiratoires (14,4%). Les principaux couples «pathologie – nuisance professionnelle» étaient les «psychopathologies et relations délétères», les «cancers du larynx et amiante».

Un avis favorable à une reconnaissance en MP a été émis pour 29,1% des dossiers. Les comités se sont majoritairement prononcés en faveur d'une reconnaissance pour les seules psychopathologies (59,5% d'avis favorables).

3.3. Comparaison des résultats avec les données nationales des maladies hors tableaux en France

Nous allons exposer les principaux résultats issus de la comparaison entre les données

lorraines et les données nationales : les données administratives, puis médicales seront présentées, et les avis rendus seront comparés.

3.3.1. Nombre de dossiers annuels étudiés

Avec 50 dossiers étudiés en 2010, les CRRMP lorrains s'établissaient au-dessus de la moyenne nationale, située à 46,6 dossiers par comité.

Le nombre de déclarations de MP «hors tableaux» en France montrait une croissance constante de 2005 à 2010, avec un rythme moyen annuel de progression du nombre de dossiers de +8,8%.

La progression annuelle moyenne du nombre de dossiers alinéa 4 en Lorraine depuis 2005 était de +8,5% soit une **progression superposable**.

3.3.2. Provenance judiciaire des dossiers

En France en 2010, on retrouvait en moyenne 37,3 dossiers par comité français issus d'une voie de contentieux, tous alinéas confondus, ce qui représentait environ 4,6% de l'ensemble des dossiers alinéa 3 et 4 présentés. En Lorraine en 2010, on retrouvait 10 dossiers issus d'une voie de contentieux, soit 14,1% des dossiers alinéa 4 étudiés.

Le biais lié à l'inclusion des dossiers alinéa 3 dans les données nationales ne permet pas d'interpréter ces données.

3.3.3. Décès

La proportion de déclarants de MP décédés en France (MPI et MP « hors tableaux ») n'atteint depuis 2005 pas plus de 1% de l'ensemble de maladies déclarées et reconnues.

En Lorraine, la proportion de déclarants d'alinéa 4 décédés était de 4,9% de 2005 à 2011. L'exigence de gravité pour soumettre son dossier en CRRMP pourrait en partie expliquer ce chiffre

(près de 39,4% des dossiers alinéa 4 sont des cancers). D'autre part, la place prédominante des pathologies cancéreuses dans notre région participe aussi à cette proportion relativement élevée de décès.

3.3.4. Descriptif médical des dossiers

En 2010, les pathologies les plus fréquemment soumises en comités français étaient les **tumeurs malignes** (27,0% des dossiers). Les psychopathologies occupaient la seconde place en termes de fréquence de déclarations en France en 2010 (16,2% des dossiers).

En Lorraine de 2005 à 2011, les pathologies les plus fréquemment présentées en comité étaient les pathologies néoplasiques (à 39,4%). Les pathologies rhumatologiques arrivaient en seconde position en termes de fréquence de déclarations (23,9% des dossiers alinéa 4 lorrains).

Ces chiffres pourraient tirer leur origine d'un moindre développement du secteur tertiaire en Lorraine, région de tradition industrielle, et d'une forte proportion d'ouvriers en Lorraine, principaux déclarants de pathologies cancéreuses et rhumatologiques.

3.3.5. Les affections néoplasiques

Les affections néoplasiques représentaient 27,0% des dossiers alinéa 4 soumis aux comités français en 2010. Ces affections représentaient 39,4% des dossiers alinéa 4 soumis aux comités lorrains de 2005 à 2011.

En dépit d'une représentativité moindre de la proportion nationale des cancers au sein des dossiers alinéa 4 (les chiffres disponibles recouvrent 2 ans pour les comités français versus 7 ans pour les comités lorrains), on constate une **sur-représentation des pathologies néoplasiques en Lorraine**. Là aussi d'après SUMER 2003, cette particularité pourrait provenir d'une sur-exposition des salariés lorrains tous secteurs confondus à au moins un cancérigène (15,7% en Lorraine versus 13,5% pour la France), les principaux cancérigènes professionnels pour le cancer bronchopulmonaire étant la silice et l'amiante.

3.5.5.1. Localisations néoplasiques principales

En 2009 et 2010, les cancers les plus fréquemment déclarés aux CRRMP de France étaient les cancers vésico-rénaux (21,4% des pathologies néoplasiques), les hémopathies (19,5%) puis les cancers ORL (18,8%) ; nous ne disposons pas d'informations pour les années antérieures.

Les cancers les plus fréquemment déclarés aux CRRMP de Lorraine de 2005 à 2011 étaient les cancers ORL (23,2% des cancers), les hémopathies (20,9%) puis les cancers broncho-pulmonaires (20,1%).

Si les ORL et les hémopathies font partie des trois cancers les plus déclarés, tant en 2009 et 2010 en France, que de 2005 à 2011 en Lorraine, on constate une forte représentation de la sphère vésico-rénale au sein des données nationales et une forte représentation des cancers broncho-pulmonaires en Lorraine.

Tableau 25 : Proportion moyenne des localisations cancéreuses déclarées aux CRRMP de France (en 2009 et 2010) et de Lorraine (de 2005 à 2011), par ordre de fréquence

Localisation des cancers déclarés aux CRRMP de France (2009-2010)	Proportion moyenne des localisations cancéreuses déclarées	localisation des cancers déclarés aux CRRMP lorrains (de 2005 à 2011)	Proportion moyenne des localisations cancéreuses déclarées
cancers vésico-rénaux	21,4%	cancers ORL	23,2%
hémopathies	19,5%	hémopathies	20,9%
cancers ORL	18,8%	cancers broncho-pulmonaires	20,1%
cancers broncho-pulmonaires	15,3%	cancers digestifs	14,9%
autres localisations	13,7%	cancers vésico-rénaux	13,2%
cancers digestifs	11,3%	autres localisations	8,5%

3.5.5.2. Avis rendus selon la localisation cancéreuse

En 2009, les affections néoplasiques étaient reconnues dans 22,0% des cas environ. Ce taux de reconnaissance était à 23,0% en 2010.

En Lorraine de 2005 à 2011, le taux de reconnaissance des pathologies néoplasiques était de 27,1% en moyenne, soit une meilleure reconnaissance des cancers en Lorraine.

3.3.6. L'amiante, une nuisance centrale

3.5.6.1. Affections dues à l'amiante

En France, les pathologies dues à l'amiante constituent la deuxième cause de maladies professionnelles, après les troubles musculo-squelettiques. Elles représentent en 2008 près de 12% de l'ensemble des maladies professionnelles reconnues. Les sommes consacrées à l'indemnisation des maladies professionnelles liées à l'amiante atteignait près de 837 millions d'euros en 2008, soit 44,5% du coût total des indemnités versées par le régime général, essentiellement en raison de la gravité des pathologies de l'amiante et des rentes versées en conséquence.

En Lorraine de 2005 à 2011, l'exposition professionnelle à l'amiante était responsable de 14,4% des pathologies déclarées (pathologies néoplasiques et respiratoires confondues). Il s'agissait de la **nuisance professionnelle causale principale**.

3.5.6.2. Affections néoplasiques imputées à l'amiante

Les expositions anciennes à l'amiante sont encore responsables de la majorité des cancers reconnus, loin devant ceux liés à d'autres agents cancérigènes. Il faut souligner que les MP reconnues ne reflètent qu'une partie des personnes atteintes de cancers liés à leur activité professionnelle. En présence de cancers multifactoriels, la procédure de déclaration en vue d'une reconnaissance de MP n'est pas déclenchée systématiquement.

L'amiante était le principal agent professionnel incriminé dans l'apparition des pathologies néoplasiques déclarées, tant en France en 2009 et 2010 (28% des dossiers de cancers en moyenne) qu'en Lorraine de 2005 à 2011 (34,9% des pathologies néoplasiques en moyenne).

Le principal couple «pathologie déclarée-nuisance professionnelle subie» était le couple **«cancers du larynx-amiante»** tant en France en 2010 qu'en Lorraine de 2005 à 2011.

En 2009 et 2010, 145 cancers imputés à l'amiante étaient en moyenne déclarés en alinéa 4 aux comités français, soit 4 dossiers/an/comité.

En Lorraine, 45 cancers imputés à l'amiante étaient déclarés de 2005 à 2011, soit 6,4 dossiers/an/comité.

3.5.6.3. Localisation des affections néoplasiques imputées à l'amiante

Par ordre de fréquence de déclaration en France, on retrouvait pour les deux années 2009 et 2010 les cancers de la sphère ORL (35,9% en moyenne) et les cancers digestifs (22,3% en moyenne).

En Lorraine, il s'agissait principalement de cancers ORL (53,3% des cancers attribués à l'amiante) et de cancers digestifs (24,4%). Les localisations ORL et digestives sont alors les deux localisations principales des cancers attribués à l'amiante, aux niveaux régional lorrain et national.

3.5.6.4. Reconnaissance des affections néoplasiques imputées à l'amiante

Le taux de reconnaissance moyen par les comités français des cancers attribués à l'amiante était de 27,7% pour ces deux années. Il était de 31,1% en Lorraine de 2005 à 2011, soit une **meilleure reconnaissance régionale** que nationale.

3.3.7. La place des psychopathologies

Le nombre de déclarations de psychopathologies, qui ne peuvent être reconnues que par le système complémentaire, est en constante augmentation depuis 2003 en France. Si le nombre de dossiers de psychopathologies a plus que triplé en 8 ans, passant de 41 cas en 2003 à 136 cas en 2010. Il semblait se stabiliser en 2010, avec 136 demandes versus 142 en 2009, année de nette augmentation (65% en plus). En moyenne, le CRRMP émettait un avis favorable à la reconnaissance dans 44,9% des cas, avec une certaine stabilité au niveau national depuis 2003.

En Lorraine de 2005 à 2011, le taux de reconnaissance des psychopathologies était de 59,5% en moyenne, soit une **meilleure reconnaissance des psychopathologies en Lorraine**.

3.3.8. Avis émis

Les comités de France ont émis pour les dossiers alinéas 4 de 2005 à 2010 un avis favorable à la reconnaissance en maladie professionnelle dans 25,6% des cas. Les CRRMP lorrains ont émis en moyenne 29,1% d'avis favorables sur cette même période, soit une **meilleure reconnaissance en Lorraine**.

3.4. Limites de l'étude

Plusieurs éléments incitent à une prudence dans l'interprétation des résultats présentés.

- Des doutes quant à la représentativité à l'échelon national des données lorraines peuvent se concevoir, devant le faible nombre de dossiers étudiés et les particularités socio-économiques régionales.
- Les disparités de fonctionnement des CRRMP (hétérogénéité de traitement des dossiers, par exemple audition systématique de la victime ou non), dont témoigne la variation des taux de reconnaissance entre les caisses d'une région à l'autre (variable entre 5% et 42%), ne permettent pas de généraliser nos conclusions concernant l'élaboration des argumentaires des comités.
- L'impossibilité de comparer nos données avec celles d'un autre CRRMP français.
- La couverture partielle des informations reflétant l'activité des CRRMP de France : nous ne disposons pas de l'intégralité des données nationales pour les années 2005 à 2011 : à ce jour, aucun rapport annuel de l'activité nationale des CRRMP de France pour l'année 2011 n'est disponible, et les rapports d'activité nationaux fournissent des résultats moins détaillés que ceux fournis par notre étude régionale.

3.5. Biais de l'étude

Le tissu économique lorrain s'est construit autour d'industries traditionnelles, telles que la métallurgie, le textile, la chimie. Cependant, si l'industrie occupe aujourd'hui encore une place importante en Lorraine, l'arrêt de l'activité minière charbon-fer et la dégradation de l'industrie textile ont engagé la région dans une restructuration autour des secteurs du service. Autrefois bassin industriel dominé par les mines et la sidérurgie, les secteurs industriels principaux sont aujourd'hui l'énergie, la métallurgie, l'automobile, la chimie. A côté de ces secteurs d'activité, on assiste à l'implantation de sociétés dans le domaine des nouvelles technologies.

Une nouvelle configuration du secteur professionnel lorrain, notamment autour des services aux entreprises, de la logistique, et dans le domaine des nouvelles technologies, s'opère. En 2009, un peu moins de 20 % des salariés lorrains travaillaient dans le secteur industriel (cinquième rang des régions françaises pour le poids de l'industrie dans l'appareil productif local) et environ 60 % des salariés lorrains appartenaient au secteur tertiaire, soit une proportion moins importante qu'au niveau national. Plus des trois quarts des emplois tertiaires sont localisés en Meurthe-et-Moselle et en Moselle.

**PARTIE III. APPROCHE QUALITATIVE - ETUDE
DES COUPLES « NUISANCE-PATHOLOGIE »
DECLARES : ETAT DES CONNAISSANCES
SCIENTIFIQUES**

1. METHODOLOGIE

1.1. Critères de choix des associations « nuisance-pathologie » étudiés

Ont été étudiés une dizaine de couples « nuisance-pathologie », choisis selon plusieurs critères :

- par nuisance incriminée :

L'amiante étant le principal agent responsable des cancers déclarés, nous avons étudié l'intégralité des cancers déclarés qui lui étaient imputés, à savoir les cancers ORL (du larynx, du pharynx), les cancers digestifs (colo-rectaux, gastriques), les cancers ovariens.

Les pesticides constituaient la nuisance la plus incriminée des dossiers émanant de la MSA (60% des dossiers, soit 9 cancers et 6 pathologies du SNC). Nous nous sommes donc intéressés aux principales pathologies qui lui étaient rattachées : les hémopathies et la maladie de Parkinson.

- en fonction de l'état des connaissances scientifiques :

Des couples validés par les connaissances scientifiques actuelles («maladie de Parkinson et pesticides») et des associations plus douteuses («tumeur cérébrale et utilisation du téléphone portable») ont fait l'objet de nos analyses.

- par importance du sujet en termes de santé publique :

Le couple «SEP et vaccination contre le virus de l'hépatite B» non seulement concerne la population générale, mais il soulève des craintes pour certains professionnels dont la vaccination revêt un caractère obligatoire.

Si certains agents sont plus confinés que d'autres au cadre professionnel (professionnels exposés activement à l'amiante versus tout-venant exposé passivement à l'amiante des revêtements isolants dans son environnement), d'autres nuisances sont communément répandues : la fumée de tabac secondaire, les téléphones mobiles, les pesticides. Les associations «cancers et tabagisme secondaire», «cancers et pesticides» et «tumeur

cérébrale et utilisation du téléphone portable» sont à l'origine d'inquiétudes grandissantes au sein de la population générale, d'une part du fait de la gravité des pathologies qui leur sont liées, d'autre part à cause du caractère commun et répandu des nuisances incriminées. Pour ces raisons, nous avons donc trouvé pertinent de nous y intéresser.

1.2. Méthodologie de la recherche bibliographique

La bibliographie relative aux couples étudiés a principalement été réalisée sur deux sites internet à spécialisation médicale : PUBMED et SCHOLAR GOOGLE.

L'utilisation de mots-clef anglais a ouvert l'accès aux données de la littérature scientifique internationale. Puis des critères d'inclusion (dates de publication récentes, niveau de preuve élevé,...) et d'exclusion (publications anciennes, articles hors-sujet, méthodologies peu rigoureuses) ont été appliqués afin de sélectionner les articles les plus contributifs.

2. LES PESTICIDES : DES EFFETS SUR LA SANTE QUI SE PRECISENT

Les pesticides constituent un groupe très hétérogène sur le plan chimique, destinées à différents usages (insecticides, herbicides, fongicides...). On distingue quatre classes chimiques principales : les pesticides arsenicaux, les insecticides organochlorés, les insecticides organophosphorés, et les herbicides acides phénoxyacétiques. Ils sont, par nature, toxiques.

En France, environ 900 composés actifs et 8 800 préparations sont actuellement commercialisés. La France est le troisième producteur mondial de produits phytosanitaires.

Des études en populations agricoles mettent en cause les expositions professionnelles aux pesticides dans la survenue de tumeurs cérébrales et de cancers hormono-dépendants (prostate, sein, testicules, ovaire). La toxicité des pesticides dépend de la dose, des modalités d'exposition, du degré d'absorption, de la nature des effets induits par le produit actif et ses métabolites, de la capacité d'accumulation et de persistance dans l'organisme, et de l'état de santé du sujet.

Les risques liés à ces molécules ne peuvent être évalués faute de données toxicologiques et épidémiologiques suffisantes. La plupart des études souffrent d'une forte imprécision en termes quantitatif et qualitatif sur l'exposition aux pesticides. L'IARC, sur la base des données épidémiologiques, expérimentales animales, et fondamentales de toxicologie, a actuellement évalué une soixantaine de pesticides. Sont classés cancérigènes certains les dérivés arsenicaux, interdits depuis 2002. Le captafol et le bromure d'éthylène, considérés comme cancérigènes probables (groupe 2A), font l'objet d'une réglementation très stricte, et dix-huit molécules dont le DDT sont classées comme cancérigènes possibles (groupe 2B).

La reconnaissance en tant que maladie professionnelle de certains cancers présente un intérêt individuel évident mais surtout collectif. Actuellement, il existe trois tableaux associés à l'exposition à l'arsenic, qui entraient autrefois dans la composition des pesticides.

Devant l'évolution constante des formulations des phytosanitaires, recenser les pathologies présentées et reconnues en CRRMP permet alors de créer de nouveaux tableaux, et d'actualiser les modalités de reconnaissance en MP des maladies présentées par les professionnels agricoles. Au regard des risques encourus, la MSA a mis en place en parallèle en 1997 le Réseau de toxicovigilance agricole, destiné à améliorer le signalement des effets indésirables issus de l'utilisation des pesticides.

2.1. Un couple d'actualité, objet d'un nouveau tableau du régime agricole : maladie de Parkinson et pesticides

La maladie de Parkinson est après la maladie d'Alzheimer la seconde maladie neuro-dégénérative la plus répandue. Dans la plupart des cas, son étiopathogénie combine des facteurs de risque génétiques et environnementaux (notion d'épigénétique). Il s'agit d'une maladie émergente chez les professionnels de l'agriculture et chez les soudeurs. Elle fait depuis le 4 mai 2012 l'objet du tableau n°58 du Régime Agricole.

Définition, physiopathologie et anatomo-pathologie

Trouble neurodégénératif progressif, la maladie de Parkinson se caractérise par une atteinte dégénérative bilatérale de la voie dopaminergique nigro-striée. La voie nigro-striée est un groupe de neurones, ainsi nommé à cause des pigments de mélanine qui abondent dans ces neurones

dopaminergiques, donnant la couleur noire à cette région. Appelé également Substance Noire ou Substantia Nigra, ce groupe de neurones se situe dans les structures sous-corticales du cerveau, en-dessous des noyaux thalamiques. La lésion anapathologique la plus manifeste consiste en une dégénérescence massive des cellules pigmentées du locus niger. Une protéine altérée, mal repliée, l'alpha-synucléine, s'accumule de façon anormale au sein de ces neurones dopaminergiques. Elle forme avec d'autres protéines accumulées des inclusions cytoplasmiques caractéristiques appelées corps de Lewy.

L'origine de l'accumulation de cette protéine et la mort des neurones dopaminergiques qui en découle sont encore incomplètement compris. Plusieurs phénomènes semblent incriminés dans la pathogénèse de la maladie.

Le système d'élimination des protéines altérées serait défaillant au niveau du transport du complexe alpha-synucléine/ubiquitine entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, comme nous allons le voir

Le mécanisme le plus probable est la génération d'espèces réactives de l'oxygène. La métabolisation oxydative de la dopamine, à l'origine de la formation d'aminochrome, peut générer des métabolites réactifs au sein des neurones, augmentant ainsi le stress oxydatif intracellulaire. L'aminochrome s'apparenterait à un toxique endogène pour les neurones dopaminergique.

Le fer accumulé en excès, semble aussi induire l'agrégation de la synucléine par des mécanismes d'oxydation.

Des dysfonctions mitochondriales sont également observées dans les neurones dégénératifs, et sont à l'étude [27]. Enfin, les systèmes immunitaire et inflammatoire cérébraux semblent également impliqués dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson.

A noter qu'au cours du vieillissement cérébral, il est observé une perte des neurones de la substance noire qui peut atteindre 30 à 40% des neurones à l'âge de 80 ans. Lorsque ce pourcentage atteint 70%, la maladie de Parkinson apparaît. Cliniquement la maladie de Parkinson correspond à la triade : akinésie-hypertonie-tremblement.

Facteurs étiologiques

Les mécanismes responsables de la dégénérescence préférentielle de la voie nigro-striée ne sont à ce jour pas totalement élucidés. Aucun facteur environnemental, héréditaire ou infectieux n'a pu être clairement identifié. Toutefois depuis de nombreuses années, certains facteurs environnementaux comme les pesticides et les métaux sont suspectés de jouer un rôle clé dans le

processus. Des enquêtes épidémiologiques mettent ainsi en lien l'exposition aux pesticides et l'incidence élevée des maladies de Parkinson au sein de populations agricoles ou rurales.

Il semble que la majorité des cas de maladie de Parkinson (environ 90%), dits sporadiques ou idiopathiques, soient dus à une susceptibilité génétique associée à des facteurs environnementaux. Des formes génétiques de cette pathologie ont été mises en évidence (10% environ). Actuellement, une dizaine de gènes ont été incriminés dans la pathogénèse potentielle de la maladie de Parkinson. Les différences cliniques (dans la nature, l'intensité des symptômes) constatées chez les patients parkinsoniens amènent à envisager des troubles physiopathologiques différents selon les formes de MPK.

Recherche bibliographique

La maladie de Parkinson vient de rejoindre la liste des tableaux des maladies professionnelles indemnisables du régime agricole. Le tableau n°58 : «*Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides*» a été publié au Journal Officiel le 4 mai 2012.

Le lien entre la survenue d'une maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides fait l'objet d'une riche bibliographie plus de 750 articles relatifs à ce sujet sur MEDLINE, le premier article retrouvé datant de 1978 décrivant cette pathologie chez un pilote d'avion d'épandage [28].

Les 18 études publiées au cours de ces deux dernières années se prononcent majoritairement en faveur d'un lien positif entre une exposition aux pesticides et la survenue d'une maladie de Parkinson, lien dont la significativité semble être le sujet des études les plus récentes (critiques méthodologiques, recherche de facteurs confondants...)

Etudes critiques :

Avant de s'intéresser aux résultats des différentes études menées, il faut souligner les nombreuses difficultés rencontrées par les auteurs. En effet, les études souffrent de biais et limites importantes [29-31] : quantification insuffisante de l'exposition, biais de rappel quant à la qualification et à la quantification des expositions passées aux pesticides, faible effectif étudié, choix discutable des témoins appariés, existence de multiples facteurs confondants, critères diagnostiques aléatoire, importante hétérogénéité méthodologique des différentes études entreprises, concernant les facteurs étiologiques de la maladie de Parkinson, environnementaux et génétiques.

Association positive

Des études descriptives écologiques fournissent des éléments en faveur d'une association maladie de Parkinson- pesticides.

BARBEAU et son équipe ont publié en 1987 ont observé la répartition des cas de maladie de Parkinson dans 9 régions rurales du Québec [32]. Il est apparu que les régions présentant de hautes prévalences de la maladie se superposaient aux régions principalement agricoles, et aux régions berceaux d'intensives cultures maraîchères. Cette observation de type écologique met donc en parallèle des territoires où l'utilisation de pesticides est particulièrement conséquente, et une forte prévalence de la MP.

L'étude de MOISAN part du postulat que le mode d'utilisation des pesticides est fortement corrélé au type d'exploitation agricole [33]. Cette étude a été menée sur des affiliés à la Mutualité Sociale Agricole dans cinq régions françaises. Elle s'intéresse au lien entre la prévalence de la maladie de Parkinson et le type d'exploitation agricole à travers l'étude de 1 659 cas identifiés en tant que bénéficiaires de soins relatifs à la maladie de Parkinson. Une plus forte prévalence de la maladie est retrouvée parmi les affiliés des régions où règne une forte densité de fermes spécialisées dans les cultures de fruits, et dans les cultures permanentes. Or de telles exploitations sont réputées pour être les plus gros consommateurs de pesticides par hectare.

Ces études écologiques de faible niveau de preuve sont appuyées par des études analytiques. Par exemple l'étude TERRE est une étude cas-témoin de 224 cas et 557 témoins, réalisée en 1998-1999. Elle retrouvait un lien entre la maladie de Parkinson et :

- le métier d'agriculteur (OR = 1,9 ; IC 1,3-2,9)
- l'exposition professionnelle aux pesticides (OR =1,8, IC = 1,1-3,1)

Une récente étude cas-témoins Indienne corroborait le lien avancé entre le développement des maladies de Parkinson et l'exposition aux insecticides et aux pesticides d'une part ($p = 0,049$), et à l'intoxication aigue aux organophosphorés d'autre part ($p = 0,046$)[34].

Des auteurs américains (ASCHERIO et coll) ont cherché à savoir si une exposition chronique à de faibles doses de pesticides augmentait le risque de développer une maladie de

Parkinson [35]. Une cohorte incluant 143 325 sujets indemnes a été étudiée. 7 864 d'entre eux ont rapporté une exposition aux pesticides. Une incidence 70% plus élevée de Maladie de Parkinson a été constatée pour eux, par rapport aux non-exposés. Cette étude cohorte prospective indiquait donc que les pesticides en général, sans agent clairement identifié, pourraient accroître le risque de présenter une Maladie de Parkinson.

Enfin, la méta-analyse de PRIYADARSHI et al validait également le lien évoqué [36]. Cette méta-analyse basée sur 19 études publiées entre 1989 et 1999, s'était attachée à amoindrir les biais rencontrés dans ces études, notamment les biais de publication et la vaste hétérogénéité des méthodologies appliquées. Le calcul de l'odds ratio combiné retrouvait une association positive statistiquement significative entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (sans toutefois détailler plus l'exposition) ; sa valeur se chiffrait à 1,94 (I.C. 95%=1,49-2,53) pour l'ensemble des publications ; elle s'élevait à 2,15 (I.C. 95%=1,14-4,05) si seules les études conduites sur le territoire américain étaient prises en compte.

Par ailleurs, bien que le risque de développer une maladie de Parkinson augmentait parallèlement à des durées d'exposition allongées, aucun effet - dose significatif n'a pu être établi, et aucun pesticide en particulier n'a pu être identifié.

Mécanisme d'action ou physiopathologie :

De nombreuses études ont cherché à préciser les connaissances au sujet du mécanisme physiopathologique. Comme nous l'avons dit précédemment, une intrication de différents facteurs semble en cause.

ZUBER a conduit une étude française cherchant à identifier les facteurs étiologiques environnementaux [37]. Elle rappelait deux modèles de syndromes parkinsoniens a priori induits par des toxiques environnementaux, à savoir le MPTP (ou N-Methyl 4-Phenyl 1,2,3,6-Tetrahydro-Pyridine, molécule qui a fourni le premier modèle expérimental de la maladie de Parkinson), et un acide aminé contenu dans les cycadées (les cycadées sont des plantes insulaires tenues responsables entre autres du syndrome de Guam, associant maladie de parkinson, démence, et sclérose latérale amyotrophique). Or la plupart des semences utilisées dans les pays occidentaux contiennent cet acide aminé. Ceci expliquerait donc pourquoi la manipulation de semences par les agriculteurs conduirait cette population professionnelle à développer des maladies de Parkinson.

SHERER et coll ont étudié in vitro un modèle fondé sur l'exposition à la roténone durant 1 à 4 semaines de cellules humaines neuroblastiques [38]. Une exposition chronique à la roténone semble sensibiliser les cellules à l'agression oxydative, elle-même entrant en jeu dans la survenue d'une maladie de Parkinson.

Une équipe de chercheurs américains (THIRUCHELVAM et coll) a supposé qu'en plus d'un âge avancé, facteur de risque reconnu de la maladie de Parkinson, une exposition environnementale à des neurotoxiques pouvait accroître le risque de développer la maladie [39]. Cette équipe a donc soumis cette hypothèse à une expérience menée sur des souris avec exposition soit au paraquat, un herbicide de la famille des ammoniums quaternaires, soit au maneb, un fongicide de la famille des carbamates, soit à ces deux produits phytosanitaires

L'altération de l'activité locomotrice et de la coordination motrice, induite par l'association de ces deux produits, se sont avérées âge-dépendant, les souris les plus âgées semblant plus affectées, et de manière relativement durable.

Les données de cette étude plaident en faveur d'une sensibilité particulière de la voie dopaminergique nigro-striée à ces pesticides, et notamment à l'association maneb - paraquat. L'association de ces deux produits phytosanitaires engendrerait une neurotoxicité irréversible et progressive.

De nombreuses études se sont intéressées à la physiopathogénie de la roténone, et à son rôle dans l'apparition d'une maladie de Parkinson [40-46]. La roténone, pesticide inhibiteur du complexe I, entrainerait une dégénérescence de la voie nigro-striée par un mécanisme superposable au modèle systémique murin in vivo de la maladie de Parkinson.

Une étude américaine (TANNER et coll) a utilisé les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson [47]. Il en est ressorti que la roténone et le paraquat étaient associés à un risque accru de maladie de Parkinson, les deux mécanismes physiopathologiques impliqués étant la dysfonction mitochondriale et le stress oxydatif.

Par ailleurs, plusieurs études se sont intéressées à la dangerosité d'une association de plusieurs pesticides.

WANG et coll a publié une étude cas-témoins récente [48]. Elle présente la particularité d'estimer le risque de survenue de la maladie de Parkinson à Central Valley en Californie, berceau

d'une agriculture intensive où les pesticides sont utilisés en association. Une exposition conjointe aux carbamates ziram et maneb, et au paraquat (herbicide, ammonium quaternaire) multiplie la prévalence de la maladie par 3 (OR=3,09 ; I.C. 95%=1,69-5,64). Une exposition simultanée au paraquat et au ziram montre une augmentation du risque de 80% (OR=1,82 ; I.C. 95%=1,03 - 3,21). Cette étude suggère que les pesticides provoquent la mort des neurones dopaminergiques par des mécanismes neurotoxiques différents ; en outre, leur action conjointe augmenterait considérablement le risque d'apparition de la maladie de Parkinson, avec une exposition simultanée aux trois agents plus dangereuse qu'une exposition à deux de ces pesticides.

Des données animales expérimentales italiennes publiées par MORETTO et coll corroborent ce point de vue : elles semblent indiquer des effets synergiques et additifs des différents pesticides, agissant sur des cibles distinctes du système dopaminergique [49].

Plusieurs études analytiques cas-témoins pointent une interaction des facteurs étiologiques génétiques et environnementaux

L'étude cas-témoins américaine datant de 1993 de HUBBLE s'est intéressée à l'importance des susceptibilités individuelles [50]. Il est apparu que les principaux facteurs prédictifs d'émergence de la maladie de Parkinson étaient l'utilisation de pesticides, puis les antécédents familiaux de pathologies neurologiques, et enfin les antécédents personnels d'épisodes dépressifs. La probabilité prédite s'élevait à 92,3% (O.R.=12,0) si ces trois facteurs prédictifs étaient associés.

Cette étude considère l'utilisation de pesticides (à ne pas confondre avec un mode de vie rural) comme le facteur de risque le plus fortement associé à l'émergence d'une maladie de Parkinson.

Selon une autre étude cas-témoins, issue d'une équipe française (DUTHEIL et coll) c'est une probable interaction entre la génétique et l'exposition professionnelle aux organochlorés qui serait à l'origine d'un risque accru de maladie de Parkinson [51].

Les résultats de l'étude de PEREIRA et coll valident une étiologie multifactorielle, avec des facteurs d'ordre familial, environnemental, entre autres [52]. Ils mettent en évidence l'impact d'une exposition à l'âge adulte à certains facteurs.

DEFEBVRE reconnaît comme déterminants principaux dans l'apparition de la maladie de Parkinson des facteurs génétiques et l'exposition à des toxiques tels que les pesticides et plus particulièrement les insecticides [53]. Il évoque même le premier la possibilité d'une procédure de reconnaissance en tant que maladie professionnelle de cette pathologie.

Une origine épigénétique à la maladie est actuellement admise ; son origine se trouverait dans une combinaison de facteurs de risque génétiques et environnementaux.

Association positive dose-dépendante

D'autres études apportent la notion d'association dose-dépendante entre l'exposition aux pesticides et la Maladie de Parkinson : selon les elles, plus la dose cumulée reçue serait élevée, plus le risque de présenter cette pathologie serait important.

RITZ et coll ont mené une étude en vue d'effectuer des rapprochements entre l'intensité de l'exposition et l'état de santé observé en Californie [54]. En effet les agriculteurs Californiens sont de gros utilisateurs de pesticides, avec un tonnage moyen annuel de 250 millions de tonnes, soit environ un quart de la totalité des pesticides consommés aux Etats-Unis. Une relation de type dose-effet pour les insecticides pour chaque terre traitée a pu être observée, ainsi qu'une augmentation de la mortalité due à la maladie de Parkinson dans les comtés de Californie qui utilisaient des pesticides agricoles.

DICK s'est intéressé aux facteurs de risque environnementaux associés aux syndromes parkinsoniens dégénératifs [55]. Cette vaste étude soulignait entre autres le rôle de l'exposition aux pesticides dans la survenue d'une maladie de Parkinson. Publiée en 2007, cette étude a pour la première fois mis en évidence une relation de type effet-dose.

L'équipe de ELBAZ a cherché à préciser les conditions délétères d'une exposition professionnelle aux pesticides, tant quantitativement (recherche d'une relation dose-effet) que qualitativement (familles de pesticides spécifiquement ciblées) [56]. A travers une étude rétrospective de 224 cas et 557 témoins, ELBAZ et son équipe ont montré que l'exposition des agriculteurs aux pesticides double le risque de survenue de la maladie de Parkinson

Ce risque s'élève à 2,4 pour l'utilisation d'insecticides de type organochlorés (O.R. de 2,4 ; I.C. 95%=1.2-5.0). Cette famille d'insecticides, à laquelle appartiennent par exemple le lindane et le

DDT, a été largement utilisée entre les années 1950 et 1990. Elle possède la caractéristique de persister durablement dans l'environnement après utilisation.

Ce risque évolue en fonction du nombre d'années d'utilisation selon une relation de type dose-effet ($p=0,01$).

Etudes réfutant le lien exposition aux pesticides et maladie de Parkinson

Notre recherche bibliographique a permis de retrouver cinq études scientifiques qui retrouvaient des arguments réfutant l'association entre Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides [57-58].

Parmi elles, une étude cas-témoins américaine s'est intéressée à 19 familles dont 2 frères et/ou sœurs ou plus avaient déclaré la maladie de Parkinson [59]. Il en ressort que le mode de vie rural et la consommation d'eau de puit se sont avérés être significativement associés aux cas atteints concernant l'impact de la consommation de l'eau du puit et la localisation de l'habitation), contrairement aux activités agricoles et à l'exposition aux herbicides. En outre, l'exposition à un toxique tout au long de la vie serait plus néfaste qu'une exposition débutant à un âge précoce.

Basée sur une autoévaluation des expositions subies à partir d'autoquestionnaires, l'étude cas-témoin de FIRESTONE et al., composée de 404 malades de Parkinson et de 526 témoins appariés, n'a pas été retrouvé de risque significativement augmenté de développer une maladie de Parkinson pour le travail du métal, le travail agricole, ou encore l'exposition aux pesticides, aux métaux, ou aux solvants [60]. Ces données réfutent donc le lien supposé entre Maladie de Parkinson et exposition professionnelle.

Une récente étude cohorte prospective de 14 169 suédois hommes a été menée pendant 43 années, utilisant des données issues du Registre National Suédois des jumeaux [61]. Ont été identifiés 204 maladies de Parkinson. L'exposition à 14 agents chimiques et biologiques a été estimée à l'aide d'une matrice emploi-exposition, et chaque risque relatif du lien agent professionnel exposant-Parkinsonisme a été ajusté. Parmi un large éventail de facteurs de risques professionnels possibles de Parkinsonisme, aucune association n'a été retrouvée avec en particulier l'exposition professionnelle aux pesticides.

Enfin, l'étude PARTAGE, étude cas –témoin débutée en 2008, comporte 331 cas et 660 témoins. Cette étude, qui recherche un lien entre pesticides et Parkinson, est actuellement en cours

Conclusion

Ainsi, notre recherche bibliographique a permis de retrouver une majorité d'études qui se positionnaient en faveur du lien étudié (36 études en faveur du lien versus 5 études en défaveur). Pour des raisons de complexité épidémiologique, en particulier dans la qualification et la quantification d'expositions anciennes et multiples, un nombre élevé d'études scientifiques, ainsi que de nombreuses années, ont été nécessaires pour pouvoir attester d'une responsabilité des pesticides dans la survenue d'une maladie de Parkinson. Longtemps resté à l'état d'hypothèse, ce lien désormais scientifiquement validé

Dossiers présentés en C.R.R.M.P.

Ont été présentés en comité 6 cas de maladies de Parkinson attribuées à une exposition professionnelle aux produits phytosanitaires. Les 6 dossiers ont reçu un avis favorable. Il s'agissait d'hommes, 1 cadre et 5 agriculteurs/ouvriers agricoles, tous issus du secteur agricole, dont l'âge au moment du diagnostic était compris entre 42 ans et 54 ans :

- un responsable d'une coopérative agricole âgé de 54 ans;
- quatre agriculteurs, l'un était âgé de 42 ans, deux d'entre eux étaient âgés de 47 ans, le dernier de 48 ans
- un jardinier de 52 ans.

Concernant le lien direct, l'exposition a été estimée intense (doses massives tous les ans, soit une dose cumulée importante au vu de la durée de l'exposition, comprise entre 20 et 38 ans, même intermittente) et certaine (l'épandage des pesticides est une tâche qui incombe au chef d'exploitation, et le jardinier fait un usage régulier des phytosanitaires). Les données chronologiques recueillies ont toutes témoigné d'une latence compatible (en général, début de l'exposition à la majorité, et apparition des symptômes entre 40 et 50 ans, soit au moins 20 ans plus tard), l'évolutivité a été saisie en «*sans objet*».

Concernant le lien essentiel, la maladie de Parkinson ne présentait pas de spécificité (aucun élément médical attestant d'une origine professionnelle). Le terrain personnel a été considéré en fonction de l'âge moyen de survenue de la maladie estimé dans la littérature (aux alentours de la sixième décennie) : les quatre professionnels âgés de moins de 50 ans ont été considérés comme « *terrain non à risque* » tandis que les deux professionnels âgés de plus de 50 ans ont été considérés comme « *terrain à risque* » car leurs âges se rapprochaient de l'âge de survenue des symptômes évoqué dans les données épidémiologiques. Les cofacteurs extra-professionnels ont été considérés comme absents, puisqu'à contrario, il incombe au comité de rechercher la présence d'une iatrogénie, de toxiques, ou d'antécédents familiaux connus pour favoriser l'apparition de la maladie, et que leur présence aurait été signifiée. L'item des examens complémentaires a été coté « *non contributif* » en l'absence actuelle d'examen permettant de rattacher la maladie à l'exposition professionnelle aux pesticides.

Discussion

Le comité a reconnu l'exposition aux pesticides de ces professionnels à risque comme responsable de la maladie de Parkinson survenue précocement. Sa position apparaît comme précurseur, puisque le lien « Maladie de Parkinson-pesticides » fait l'objet d'un nouveau tableau dans le régime agricole depuis le 4 mai 2012. Numéroté 58, ce tableau est institué par le décret 2012-665 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime. Il a été créé « *au vu de l'état des connaissances chez l'homme permettant d'établir un lien de causalité entre la maladie de Parkinson et les pesticides* ». Il requiert une durée d'exposition de 10 ans, et le délai de prise en charge qui lui est attribué est de 1 année.

2.1.1. Pesticides et myélome multiple

Les mots-clefs « pesticides » « and » « multiple myeloma » ont permis de retrouver dans la base bibliographique internationale MEDLINE plus d'une centaine d'études. Toutes les études retrouvées sont concordantes. Une association entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'un myélome multiple (MM) est unanimement approuvée par les différentes études, qu'elles soient de type analytique (études cohorte ou études cas-témoins) ou de type méta-analyses. Le pouvoir cancérigène

des pesticides sur la survenue de MM semble ainsi validé, comme le montrent les 3 cas-témoins, les 4 études cohorte et les 2 méta-analyses que nous allons ici présenter.

Une étude cas-témoins a cherché à préciser en 2004 le rôle cancérigène d'une exposition aux pesticides dans la survenue des pathologies myélomateuses [62]. Elle retrouvait un OR de 1,3, mais ce résultat souffre d'une absence de significativité (IC 95% = 0.9–1.8). Elle ne permettait par conséquent pas d'incriminer de manière formelle les pesticides.

Une autre étude cas-témoins a associé à une exposition professionnelle aux insecticides, aux fongicides, et aux herbicides, un risque de MM triplé et significatif (OR et IC 95% respectifs de 2.8 (1.2-6.5), 3.2 (1.4-7.2), 2.9 (1.3-6.5) [63]. Toutefois, aucune précision ni qualitative ni quantitative quant aux expositions subies n'est apportée.

La récente étude cas-témoins PAHWA a elle-aussi cherché à identifier la ou les familles chimiques de pesticides associée(s) à un risque accru de survenue d'un MM [64]. Un risque significativement accru a été retrouvé pour une exposition sur plus de 10 heures par an au captan, un fongicide (OR=2,35 ; IC 95%=1,03-5,35), les données concernant les autres pesticides étant plus discutables. Cette étude suggère en outre que les différentes familles de pesticides n'ont pas un pouvoir cancérigène équivalent dans la survenue d'un MM.

Concernant les 4 études de cohortes, si l'une a constaté dès 1993 un excès de mortalité par MM au sein d'une population agricole, l'imputabilité des pesticides n'a été démontrée que très récemment.

L'ancienne publication de VIEL de 1993 fait état d'un taux de mortalité par MM significativement accru pour la population agricole dans son ensemble (SMR = 1.59, IC 95% = 1.32-1.89) [65]. Néanmoins, des analyses plus ciblées n'ont pas permis de lier cet excès de mortalité avec une exposition aux pesticides (pas d'association entre mortalité par MM et fréquence d'exposition aux pesticides, P = 0.04).

L'étude de la vaste cohorte Agricultural Health Study a montré un excès de risque de MM élevé et significatif lié à l'utilisation de perméthrine, un insecticide de la famille des pyréthroides de synthèse [66]. Deux critères étaient requis : une manipulation réelle avec la substance et une exposition intensive (nombre de jours exposants pondérés par l'intensité de l'exposition). Hormis ce potentiel cancérigène de la perméthrine pour le MM, il n'était retrouvé aucun autre excès de risque

pour les autres localisations cancéreuses explorées (une dizaine). Mais le faible nombre de cas (15 sujets exposés) incitait à la prudence dans l'interprétation des résultats.

Enfin, une autre étude sur cette même cohorte a montré un excès de risque de MM à la limite de la significativité chez des utilisateurs privés de pesticides (SIR = 1.42, IC 95% = 1.00-1.95) [67]. Concernant les expositions professionnelles, d'autres nuisances ont été incriminées en plus des pesticides : les agents infectieux, l'exposition solaire, le contact avec d'autres produits chimiques... autant de facteurs professionnels qui pourraient jouer un rôle dans la survenue de MM chez les professionnels.

Une autre vaste étude cohorte d'utilisateurs britanniques (The Pesticide Users Health Study : PUHS, qui équivalait à 829 709 personnes-années) s'est intéressée aux effets sur la santé d'une exposition chronique aux pesticides, à faibles doses [68]. Globalement en meilleure santé que la population générale, ces utilisateurs semblaient toutefois montrer un risque accru de développer des MM.

Pour terminer, nous allons citer les 2 méta-analyses disponibles sur ce sujet, études à haut niveau de preuve.

La première méta-analyse, datant de 1997, a poolé les données de 32 études, en tenant compte des différences de méthodologie et des biais de publication [69]. Le risque relatif pour des travailleurs agricoles de développer un MM a été estimé pour l'ensemble des études entre 1,23 pour les épouses d'agriculteurs (IC 95%= 1,17-1,29) et 1,38 pour les agriculteurs (IC 95%= 1,27-1,51). Cette association, constamment positive et significative, suggère un lien entre MM et agriculture, secteur d'activité habituellement exposé aux pesticides, aux solvants, et à divers agents infectieux. Dès 1997, le rôle des pesticides a alors été évoqué et redouté, bien qu'il n'ait pas été étudié séparément.

Une autre méta-analyse datant de 2007 retrouvait un méta-odds ratio pour les expositions professionnelles aux pesticides de 1,16 pour les myélomes multiples, avec une significativité limite (IC 95% = 0,99-1,36) [70]. L'existence de biais et de facteurs confondants, des informations qualitativement et quantitativement insuffisantes des expositions, et une hétérogénéité méthodologique entre les 13 études cas-témoins analysées, nuanciaient la puissance du lien.

Ainsi, le lien entre exposition aux pesticides et survenue d'un myélome multiple est toujours sujet d'étude à l'heure actuelle. Si la cancérogénicité d'une exposition globale aux pesticides quant au myélome multiple est reconnue, des précisions quantitatives et qualitatives sont attendues.

Cas cliniques présentés en CRRMP

Deux dossiers de myélome multiple ont été soumis au comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles, l'un était reconnu en MP, l'autre non.

Le premier était étudié en 2007 et concernait un salarié d'une coopérative agricole de 52 ans affecté à la manipulation des pesticides ; un avis favorable a été rendu, compte tenu d'une exposition qualifiée d'«*importante*» aux phytosanitaires, et au vu des éléments bibliographiques qui attestaient d'un lien entre cette exposition et la survenue d'un MM.

Le second, soumis en 2009, concernait un représentant agricole cadre de 48 ans. On pouvait lire dans l'avis défavorable rendu : *«les membres du comité ont pris connaissance de l'ensemble des pièces du dossier de M. X., desquels il ressort que du fait de ses activités professionnelles, s'il a pu être exposé à des produits phytosanitaires, le contact n'a été que cutané, faible et occasionnel de sorte qu'il est impossible d'établir un lien direct et essentiel entre son activité professionnelle et la survenue de sa pathologie.»*

A travers ces deux avis, on remarque ici encore l'importance décisive de documenter au mieux l'exposition incriminée, dont par exemple l'intensité permet d'établir ou non le lien direct.

2.1.2. Pesticides et lymphome malin non hodgkinien

Le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) s'avère complexe à étudier : la multiplicité des expositions, la quantification imprécise des expositions, la latence de survenue d'une pathologie cancéreuse, la fréquente négligence des facteurs confondants dans les études réalisées, rend l'évaluation de la cancérogénicité spécifique de chaque composé difficile.

Les mots clefs « Non-hodgkin lymphoma » and « pesticides » ont été utilisés.

En premier lieu, il convient de souligner une notion essentielle : l'utilisation conjointe de plusieurs pesticides potentialise les effets cancérogènes des pesticides concernant les LMNH. C'est ce concept que développent les trois articles suivants.

Le premier est une revue de la littérature [71]. Les données fournies par trois études cas-témoins américaines ont été reprises pour évaluer la cancérogénicité de 47 pesticides, en tenant compte des facteurs de confusion. L'utilisation isolée de plusieurs pesticides (des insecticides organophosphorés : coumaphos, diazinon, et fonofos, des insecticides organochlorés : chlordane, dieldrine, les substances herbicides atrazine et glyphosate) a été associée à une incidence accrue de LMNH. Par conséquent, les auteurs qualifient ces pesticides de «*potentiellement cancérogènes*».

Il ressort également de cette revue de la littérature, qu'une exposition conjointe à plusieurs de ces pesticides utilisés en association, serait d'autant plus cancérogène que le nombre de pesticides utilisés est élevé. Cette notion a été ultérieurement reprise, et validée.

Pour preuve, une récente étude, qui présente la spécificité d'étudier le risque de survenue d'un LMNH suite à différents contextes d'exposition [72] : exposition soit à des pesticides utilisés séparément, soit à l'ensemble des pesticides utilisés, soit à une combinaison spécifique de plusieurs pesticides. L'étude de 513 cas et des 1 506 témoins appariés a permis de montrer que le risque de survenue d'un LMNH augmentait et devenait significatif avec le nombre de pesticides utilisés : OR 1 pesticide = 1,30 (IC 95 % = 0,90-1,88) donc non significatif, OR 2 à 4 pesticides = 1,54 (IC 95% = 1,11-2,12), OR 5 pesticides et plus = 1,94 (IC 95% = 1,17-3,23).

Ce résultat s'appliquait également pour une exposition aux herbicides, aux insecticides, et à d'autres catégories de phytosanitaires. Le risque augmentait d'autant plus pour des expositions aux pesticides considérés comme «*potentiellement cancérogènes*». Par exemple, l'utilisation de malathion combiné à plusieurs autres pesticides a retrouvé des risques importants.

Enfin, l'étude cas-témoins de CHIU associait l'exposition à divers phytosanitaires (insecticides, herbicides, fumigants) à un type spécifique de LMNH, caractérisé par la translocation t(14;18) [73]. Les odds-ratio retrouvés, tous significatifs, s'échelonnaient entre 2,6 et 5,0. De plus, un effet dépendant de la durée d'exposition aux insecticides et aux herbicides apparaissait.

La cancérogénicité de chacun des pesticides peut être considérée individuellement, la littérature fournissant diverses informations. Nous allons nous intéresser aux substances phytosanitaires les plus étudiées et dont les évaluations sont concordantes : à savoir les

organophosphorés, les organochlorés, puis le glyphosate, la famille des acides phénoxyacétiques, et enfin les familles des carbamates et des triazines.

***Concernant les insecticides organochlorés et organophosphorés**, plusieurs études rapportent un risque accru de LMNH.

Devant une incidence en progression des cas de LMNH, une étude ancienne de ZAHM a cherché à identifier les pesticides les plus dangereux [74]. Seul un risque discret de LMNH a été mis en évidence par les différentes enquêtes professionnelles menées chez les agriculteurs, et ce sont les insecticides organophosphorés qui ont été mis en lien avec un risque accru de LMNH.

Précédemment citée, une méta-analyse issue de trois études cas-témoins américaines a cherché à évaluer la cancérogénicité de 47 pesticides [71]. Il en est ressorti que l'utilisation isolée de plusieurs insecticides organophosphorés (coumaphos, diazinon, et fonofos), et de plusieurs insecticides organochlorés (chlordane, dieldrine) a été associée à une incidence accrue de LMNH.

De même, diverses études ont été reprises dans l'article de PEARCE, et témoignent d'un risque accru de survenue de LMNH parmi les agriculteurs et les épandeurs de pesticides, c'est-à-dire chez des professionnels soumis à d'intenses expositions aux insecticides organochlorés et organophosphorés [75].

Enfin, une récente publication publiée en 2012 valide également un risque accru de LMNH suite à une exposition aux pesticides organochlorés [76].

*** Le glyphosate, un herbicide de la famille des aminophosphonates**, est incriminé par plusieurs études dans la survenue d'un LMNH.

Citée plus haut, la revue de la littérature conduite par DE ROOS a associé l'utilisation isolée de glyphosate à une incidence accrue de LMNH [71]. Par ailleurs, la méta-analyse de BASSIL, regroupant 32 études caractérisées par une méthodologie rigoureuse, retrouve ce même lien [77].

*** Le lien entre LMNH et les herbicides de la famille des acides phénoxyacétiques** semble bien étayé, en particulier pour l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D).

L'étude ancienne conduite par ZAHM précédemment citée a cherché à pointer les pesticides les plus dangereux [74]. Le risque de LMNH s'est vu multiplié entre 2 et 8 fois, après utilisation régulière d'herbicides de la famille de l'acide phénoxyacétique, en particulier après utilisation d'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique.

La même année, dans le même contexte de controverse sur la cancérogénicité des herbicides due à la grande hétérogénéité de cette classe de produits chimiques, une revue de la littérature avait apporté des données contributives sur le lien LMNH-exposition professionnelle aux phénoxy [78].

L'étude plus récente d'une cohorte d'employés d'usines de production d'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) retrouvait un SIR non significatif pour le LMNH de 1,36 (IC 95% = 0,74-2,29) [79]. Ce risque était majoré pour des doses cumulées élevées, et des durées d'exposition longues, mais un manque de significativité demeurait. Ce qui rendait difficilement exploitable l'excès de risque retrouvé.

Une méta-analyse de 32 études rigoureuses, retrouvait également un lien LMNH-2,4D [77].

Un autre article rapportait à travers diverses études un risque accru de survenue de LMNH parmi les agriculteurs et les épandeurs de pesticides, soumis à de fortes expositions aux herbicides phénoxy (exempts de toute contamination aux dioxines) [75].

D'autres insecticides étudiés séparément, ont été également pointés. Par exemple :

*** dans la famille des carbamates** : le sevin et le butylate

Une méta-analyse de trois études cas-témoins a montré que l'utilisation d'insecticides de la famille des carbamates augmentait le risque de survenue d'un LMNH [80]. En particulier, l'utilisation de Sevin était associée à un risque cancérogène notable. Ce risque n'était présent que pour les utilisateurs de Sevin qui manipulaient le produit (contact cutané), et pour une ancienneté d'utilisation de 20 ans ou plus.

Une étude issue de la vaste étude cohorte Agricultural Health Study retrouvait un risque relatif accru de LMNH statistiquement significatif après une exposition même minime au butylate (RR = 3.44, IC 95%=1.29-9.21) [81].

*** les herbicides de la famille des triazines**, et en particulier l'artrazine

Déjà cités, les travaux de ZAHM et DE ROOS ont cherché à identifier les pesticides les plus nocifs. Leurs études ont mis en évidence une incidence accrue de LMNH après exposition à l'herbicide triazine [71,74].

A l'inverse, les données scientifiques n'ont pas permis d'attribuer à certains pesticides un quelconque pouvoir cancérigène.

Le paraquat (1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridinium dichlorure) est un herbicide non sélectif d'utilisation très répandue. Une vaste étude de cohorte prospective menée sur 10 ans, composée de 56 224 sujets, était destinée à évaluer le lien entre une exposition toute une vie durant au paraquat, et la survenue de cancers parmi des applicateurs de pesticides agréés [82]. Une tendance a été constatée entre durée et intensité d'exposition au paraquat, et LMNH, mais aucun résultat n'a pu être crédité de significativité.

L'étude cas-témoins multicentrique menée par ORSI retrouvait des odds-ratio supérieurs à 1 pour les insecticides organochlorés et organophosphates, pour les fongicides carbamates, et pour les herbicides triazine [83]. Mais les différents résultats souffraient là encore d'un manque de significativité.

Ainsi, loin de remettre en question les données issues des autres études, ces deux études datant de 2009 mentionnaient un manque de significativité au sujet d'une éventuelle cancérogénicité de certains pesticides.

Citons une autre revue de la littérature. En dépit d'un mécanisme physiopathologique encore incomplètement élucidé, elle se positionnait en faveur d'un lien exposition aux pesticides- LMNH, lien mis en évidence aisément par plusieurs études cas-témoins, et par des études cohorte plus difficilement [84]. Étaient associés à la survenue de LMNH de manière formelle : les herbicides phénoxy, les insecticides organochlorés et organophosphorés, et les carbamates.

Ainsi, si certaines études reconnaissent la cancérogénicité de certains pesticides quant à un LMNH, cette question reste encore débattue. La difficulté de quantifier et de qualifier les expositions professionnelles subies est en cause. Seules des expositions intensives, massives, et certaines à des pesticides reconnus cancérogènes, peuvent éventuellement aboutir à une reconnaissance en maladie professionnelle d'un lymphome malin non hodgkinien.

Cas clinique présenté en CRRMP

Seul un cas de LMNH survenu chez un agent d'exploitation SNCF exposé ponctuellement aux phytosanitaires herbicides a été soumis en CRRMP, en 2010. Un avis défavorable a été émis.

L'exposition insuffisamment documentée ne permettait pas d'établir un lien direct, et c'est pour cette raison que le comité se prononçait en défaveur d'une prise en charge. De plus, dans cette association particulière, les connaissances scientifiques soulignent l'importance de qualifier et de quantifier l'exposition incriminée, au vu d'une cancérogénicité variable selon la famille de phytosanitaire considérée et selon la dose cumulée de l'exposition subie.

2.1.3. Pesticides et leucémie à tricholeucocytes

La recherche sur la base bibliographique MEDLINE à partir des mots-clés « Hairy-cell leukaemia » « and » « pesticides » a retrouvé 5 publications, à savoir 4 études cas-témoins et une méta-analyse récente.

L'étude cas-témoins ancienne conduite par OLESKE en 1985 a mis en évidence une association à la limite de la significativité entre leucémie à tricholeucocytes et profession agricole [85]. Cette influence professionnelle sur le risque de développer une leucémie à tricholeucocytes a été reprise par NORDSTROM et son équipe lors d'une autre étude de type cas-témoins [86].

Il est apparu pour les exploitants agricoles et pour les ouvriers agricoles une augmentation discrète et non significative du risque de développer une telle leucémie (respectivement 1,2 et 1,5 ; I.C. 95%= 0,6-2,3 et 0,8-2,8). L'odd ratio devenait significatif à 1,8 (1,1-2,9) pour les travailleurs agricoles ayant passé toute leur carrière dans une ferme. Mais le rôle des pesticides n'a pas été clairement évoqué, et les auteurs concédaient que les nombreux croisements de données auraient très bien pu aboutir à des associations sans toutefois qu'il existe un quelconque lien de causalité.

L'étude cas-témoins multicentrique de CLAVEL et coll. s'est enquêré du rôle étiologique de certains facteurs de risque professionnels quant à la survenue d'une leucémie à tricholeucocytes, notamment une profession agricole [87]. Une association significative a été retrouvée, avec des odds ratio de 1,7 (IC 95%=1,1-2,4) pour les hommes et de 2,7 (IC 95%=1,1-6,7) pour les femmes. Parmi les hommes, l'association concernait davantage les fermiers que les ouvriers agricoles.

L'année suivante, ce même auteur a cherché à approfondir ses découvertes en conduisant une nouvelle étude cas-témoins [88]. Une association significative a été constatée entre l'utilisation de pesticides (insecticides, fongicides et herbicides) et la survenue d'une leucémie à tricholeucocytes, avec des odds-ratio variant entre 1,5 et 2,4. Après prise en compte des facteurs de confusion

(tabagisme actif, ...), il n'a pas été démontré de lien entre ce type de leucémie et l'exposition aux acides phénoxyacétiques, aux triazines, ou aux insecticides organochlorés ; les insecticides organophosphorés étaient les seuls phytosanitaires associés au risque leucémique.

Une récente revue de la littérature publiée en 2007 avance un risque relatif augmenté de développer une leucémie à tricholeucocytes suite à une exposition aux herbicides, aux insecticides, aux fongicides [89]. Sont plus particulièrement incriminés le glyphosate, et l'acide 2-méthyl-4-chlorophenoxyacétique ou MCPA.

Ainsi, ces études se prononcent toutes en faveur d'un lien entre l'exposition professionnelle agricole aux pesticides et la survenue d'une leucémie à tricholeucocytes.

Cas clinique présenté en CRRMP

Seule une leucémie à tricholeucocytes a été déclarée en CRRMP en Lorraine de 2005 à 2011. Il s'agissait d'un dossier de 2010 émanant de la MSA. Il concernait un exploitant agricole âgé de 52 ans, exerçant depuis 22 ans cette activité professionnelle familiale. Le comité notifiait dans son avis favorable l'argumentaire suivant : *« M.X. a manifestement été exposé à différents produits phytosanitaires (pesticides, fongicides, herbicides, régulateurs de croissance des cultures,...) durant une vingtaine d'années. Les données actuelles de la littérature montrent dans ce cas une augmentation significative du risque de leucémie à tricholeucocytes en comparaison à la population générale ; de sorte que l'on peut admettre que le lien direct et essentiel entre la maladie et les activités professionnelles est établi »*.

Discussion

Après avoir vérifié l'exposition singulièrement subie et en s'appuyant sur les connaissances scientifiques, le comité a reconnu en tant que MP cette pathologie néoplasique peu répandue en population générale.

2.1.4. Pesticides et cancer prostatique

La majorité des études retrouvées sur MEDLINE se positionnent dès 1999 en faveur d'un lien entre l'utilisation de pesticides et la survenue d'un cancer prostatique. Selon le pesticide ou la famille de pesticides étudiée, la littérature internationale fournit différentes données intéressantes.

Les études en faveur d'un lien

L'étude récente de FERRIS-I-TORTAJADA pointe le rôle néfaste d'une exposition environnementale aux herbicides dans le développement de cancers de la prostate. Mais les différents phytosanitaires n'ont pas été évalués séparément [90].

Basée sur les données issues de la cohorte de l'Agricultural Health Study, une autre étude retrouvait un taux de mortalité relative (SMR) par cancer de la prostate qualifié d'« élevé » chez les applicateurs de pesticides, sans toutefois chiffrer ce lien [91]. Cette vaste étude cohorte (86 656 utilisateurs de pesticides) mettait en évidence un taux de mortalité relatif par cancer de la prostate élevé, et tenait compte de l'effet « travailleur sain » des fermiers.

D'autres publications plus anciennes se prononcent en faveur d'une cancérogénicité probable sur la prostate d'une exposition aux pesticides, sans toutefois détailler les substances incriminées. Citons l'étude écologique de WESSELING et les études analytiques de FLEMING (qui retrouve un risque significativement accru ; RR = 1,91 ; IC 95% = 1,72-2,13) et de SHARMA-WAGNER (qui identifie les industries du domaine agricole comme secteur d'activité à risque pour le cancer prostatique, avec un excès de risque significatif chez les fermiers et chez les professionnels) [93-95].

Dans un souci de qualifier plus précisément l'exposition, d'autres études ont davantage ciblé certaines familles de pesticides. L'étude de SATHIAKUMAR s'est intéressée au bromo-méthane (ou bromure de méthyle) et aux organochlorés, celle de MULTIGNER à la chlordecone (de la famille des organochlorés) avec une relation effet-dose et en supposant une rétention tissulaire du pesticide et une prédisposition génétique, tandis que celle de MILLS ciblaient la simazine (artrazine), le lindane et l'héptachlor (deux organochlorés) [96-98]. Les études de RITCHIE et SETTIMI validaient l'imputabilité des organochlorés à travers leurs études, sur le polychlorinate biphenyls (PCBs) pour le premier, et sur les dérivées du DDT et du dicofol pour le second [99-100].

De même, l'étude cohorte prospective de 55 332 applicateurs de pesticides nommée Agricultural Health Study cohort, conduite par ALAVANJAL, corroborait cette cancérogénicité des pesticides chlorés et du méthyl-bromide [101].

Les études qui récusent ce lien

SATHIAKUMAR n'a pas retrouvé d'association entre survenue d'un cancer prostatique et une exposition environnementale à la simazine (famille des triazines), au maneb (famille des carbamates), ou au paraquat (ammonium quaternaire) [96].

BURNS retrouvait quant à lui un effet protecteur de l'acide 2,4-dichlorophenoxyacetic ou 2,4-D, un herbicide de la famille des phytohormones (SIR statistiquement significatif de 0.74 ; I.C. 95% = 0.57-0.94) [79].

La position des 3 méta-analyses

VAN MAELE-FABRY et son équipe ont publié en 2003, 2004 et 2006 trois méta-analyses concernant le lien exposition aux pesticides-cancer de la prostate. La première () étudiait le risque de cancer prostatique chez des professionnels travaillant au contact des pesticides [102]. Elle retrouvait un méta-RR de 1,13 (I.C. 95% = 1,04-1,22). Mais de nombreuses sources d'hétérogénéité entre les 22 études épidémiologiques poolées étaient notées : méthodologies non comparables, biais de l'effet travailleur sain non pris en compte, localisations géographiques diverses.

La seconde a synthétisé 22 études de différents types [103]. Elle ciblait les professionnels identifiés comme particulièrement exposés par la première méta-analyse (les plus à risque, agricoles et non agricoles). Un méta-RR de 1,24 (I.C. 95% = 1,06-1,45) a été calculé. De larges différences entre les données Européennes et Américaines ont été constatées. Elles pourraient s'expliquer par des différences raciales, génétiques, des habits différents, ou encore un recours au système de soins là aussi différent.

Mais ces deux méta-analyses souffraient d'une part d'imprécisions quant à la durée et à l'intensité de l'exposition, et d'autre part elles ne permettaient pas de considérer une exposition aux pesticides comme un facteur de risque indépendant.

La troisième méta-analyse, issue de 18 études de cohorte de travailleurs d'industries de production de pesticides, retrouvait un méta-RR de 1,28 (IC 95% = 1,05-1,58) [104]. Mais là encore, aucun pesticide n'avait pu être spécifiquement évalué.

Enfin une méta-analyse récente, synthèse de 8 publications a propos du lien pesticides (à l'exclusion des organochlorés)-cancer de la prostate, a également retrouvé une association positive [89].

Les principales difficultés dans l'étude des associations cancer-pesticides résident dans l'absence de données quantitatives précises concernant l'exposition subie (en terme de dose, de durée), la négligence des facteurs confondants, et l'absence d'individualisation des différents pesticides, souvent utilisés conjointement. De plus, la plupart des études analysent les risques de mortalité par cancer, et non la survenue de cancers : par conséquent, les cancers à faible létalité ne ressortent pas de ces études. Enfin, les agriculteurs subissent d'autres carcinogènes environnementaux, tels que les rayons ultraviolets, les virus animaux...

Néanmoins, l'étude de la bibliographie internationale permet de reconnaître aux pesticides un pouvoir cancérogène prostatique, que trois méta-analyses ont validé.

Cas clinique présenté en CRRMP

Seul un dossier a été soumis aux CRRMP lorrains de 2005 à 2011. Ce dossier émanant de la MSA concernait un exploitant en polyculture élevage de 56 ans. L'avis favorable émis par le comité précisait : *«Compte tenu de la longue durée d'exposition aux pesticides sans protection avérée, et en raison du lien existant entre cancer de la prostate et produits phytosanitaires, les membres du comité estiment qu'il y a un lien direct et essentiel entre la maladie déclarée et l'exposition professionnelle avec IPP prévisible de 25% au moins.»*

2.2. L'amiante, une cancérogénicité encore incomplètement élucidée ?

Si les relations entre l'amiante et certains cancers sont avérées et reconnues (mésothéliomes de la plèvre, du péritoine, du péricarde, CBP), la cancérogénicité de l'amiante pour certaines localisations, digestives et uro-génitales par exemple, est plus controversée. Le but de ce paragraphe est de faire un état des lieux des connaissances scientifiques actuelles sur la relation entre une

exposition professionnelle à l'amiante et le risque de survenue des cancers les plus fréquemment déclarés au titre de l'alinéa 4 par les travailleurs exposés.

Des connaissances médicales découlent des conséquences politiques et économiques, comme le souligne un article italien récent [105].

Malgré l'interdiction de l'amiante dans 52 pays, un grand nombre de pays utilise, importe et exporte encore de l'amiante et des produits dérivés ; tous ces échanges sont rendus possibles par l'appellation « utilisation contrôlée » que l'on retrouve parfois sur certains produits amiantés. Les membres de ce collège italien appellent à un rassemblement international pour interdire l'amiante, et ainsi lutter contre la mortalité évitable dont elle est responsable.

Données générales sur l'amiante :

Actuellement selon les estimations les plus récentes de l'O.M.S, environ 125 millions de personnes dans le monde sont exposées à l'amiante en milieu de travail, et plus de 107 000 personnes meurent chaque année d'une pathologie consécutive à une exposition professionnelle à l'amiante (cancer, mésothéliome, asbestose...) On estime qu'un tiers des décès par cancer d'origine professionnelle sont dus à l'amiante. Par ailleurs, plusieurs milliers de décès chaque année pourraient être attribués à une exposition à l'amiante dans un cadre domestique.

Au vu de la multiplicité des localisations cancéreuses qui lui sont attribuées, de la complexité de sa physiopathologie, et d'un état d'avancement hétérogène des connaissances scientifiques en fonction des cancers qui lui sont imputés, nous avons fait le point pour chaque localisation des savoirs scientifiques actuels.

2.2.1. Cancers ORL et amiante

L'hypothèse d'un rôle étiologique de l'amiante, suspecté dans la genèse des cancers du larynx est née en 1963 d'une observation épidémiologique [106]. Puis en 1973 a été publié le premier écrit incriminant l'amiante dans la survenue de cancers du larynx [107].

Un article publié en 1995, peu après la création du CRRMP, s'interrogeait sur la légitimité d'une inscription des cancers du larynx survenus dans un contexte d'exposition professionnelle à l'amiante, dans la liste des maladies professionnelles indemnissables [108].

Si la majorité des études publiées dans PUBMED sont en faveur d'un lien amiante - cancer O.R.L. (20 versus 16), la difficulté principale qu'elles soulignent concerne l'existence de facteurs confondants, à savoir les intoxications tabagique et éthylique. Dissocier chaque facteur de risque pour l'analyser de manière indépendante, s'avère complexe. Une autre difficulté réside dans le type d'étude choisi, qui revêt une importance comme l'indique F.D.K. LIDDELL dans son éditorial en 1990 [109]: à chaque méthode sa faiblesse (les études de cohorte négligent souvent les facteurs confondants individuels, ce qui est problématique pour les pathologies engendrant de faibles taux de mortalité. A l'inverse, les études cas-témoins mentionnent ces données extra-professionnelles, mais l'exposition est rarement quantifiée, et un biais de rappel lors de la reconstitution des différents cursus professionnels reste possible).

La vaste étude cas-témoins ICARE, débutée en 2006 et toujours en cours à l'heure actuelle, s'annonce prometteuse : elle regroupait 3 084 cas de cancer du poumon, 2 639 cas de cancer O.R.L. (cavité buccale, pharynx, larynx, cavités naso-sinusiennes) et 3589 témoins [110]. Elle a permis d'identifier certaines professions pour lesquelles le risque de cancers O.R.L. était augmenté de manière significative : femmes de ménage, ouvrières du façonnage et de l'usinage des métaux, travailleuses de l'électricité et de l'électronique... L'impact d'une exposition professionnelle à l'amiante est toutefois toujours à l'étude actuellement. Les résultats pourraient être ultérieurement exploités par les membres du CRRMP lors de l'étude de certains dossiers.

Une référence à l'épidémiologie nous semble importante pour témoigner de l'importance de la problématique étudiée ici. En Pologne, ce n'est que depuis 2002 que date l'obligation d'éliminer les matériaux en amiante. Les cancers professionnels y touchent en moyenne 125 personnes chaque année, et représentent 1,4 % des maladies professionnelles [111]. Le larynx représente le second site tumoral le plus fréquent, et 25,6 % des cancers laryngés peuvent être mis en lien avec une exposition professionnelle à l'amiante, avec une tendance à l'augmentation.

Nous avons retrouvé une dizaine d'articles qui se prononçaient en défaveur d'un lien amiante-cancer du larynx dont nous ne présenterons que les principaux.

Sans nier totalement le rôle étiopathogénique de l'amiante dans la survenue des cancers du larynx, LIDDELL minimisait sa dangerosité en 1990 [109]. Son point de vue était étayé par les failles rencontrées dans les études disponibles (hétérogénéité méthodologique des études cas-témoins, absence de significativité des études de cohortes, absence de preuves expérimentales, rôle souvent négligé des facteurs extra-professionnels...)

Nous avons retrouvé six études analytiques (quatre études de cohortes et deux cas-témoins) qui n'ont pas permis d'établir formellement la cancérogénicité de l'amiante pour le larynx [112-117].

De même trois méta-analyses relativement anciennes que nous allons reprendre, concluaient à l'absence d'association significative entre cancer du larynx et exposition à l'amiante.

EDELMAN a analysé 21 études réalisées (13 de cohortes et 8 cas-témoins) et concluait qu'aucune de ces études n'a pu établir de lien formel entre cancer du larynx et exposition professionnelle à l'amiante [118]. Il soulignait lui-aussi l'importance de prendre en compte les facteurs tabac et alcool.

La méta-analyse de KRAUS et de son équipe se basait sur 31 études de cohortes et 24 études cas-témoins, aux conclusions contradictoires [119]. Les auteurs ont insisté sur l'absence de significativité, la faiblesse des quelques associations positives retrouvées, ou encore la présence de cofacteurs confondants ; et émettent un doute au sujet de cette hypothétique association.

Enfin, la méta-analyse de BROWN réfutait le lien amiante-cancer du larynx par plusieurs arguments [120]. D'une part, elle soulignait la négligence des intoxications éthylique et tabagique associées ; facteurs confondants dont l'effet sur le risque de cancer du larynx est synergique. D'autre part, elle ne comptabilisait que trois études rétrospectives sur 41 qui mentionnaient un odd ratio augmenté et significatif. Enfin, elle indiquait que les données expérimentales animales, les autopsies et les études relatives aux plaques pleurales, témoins d'une exposition répétée à l'amiante, aboutissaient soit à des conclusions disculpant l'amiante, soit à des résultats non contributifs. Ce sont autant d'arguments en défaveur d'un risque accru de cancers du larynx après une exposition à l'amiante.

Ainsi, ces 3 méta-analyses, après analyse de 21, 55 et 41 publications, soulignaient la négligence des facteurs confondants, et l'absence de données chiffrées concernant la significativité des O.R.

A l’opposé nous avons détaillé 15 études dont deux méta-analyses qui mettent en évidence un lien entre exposition à l’amiante et survenue de cancers ORL [121-133]. Nous citerons uniquement les suivantes.

En 1995 IMBERNON, à travers une étude de 1 400 000 personnes-années, mettait en évidence une très solide association entre amiante et cancers des voies aériennes (poumons, larynx, et plèvres), avec un odds ratio significatif chiffré à plus de 57 dans le groupe le plus exposé (O.R. = 57,4 ; I.C. 95% = 17,0-194,0) [127]. En d’autres termes IMBERNON montrait qu’une exposition professionnelle à l’amiante pouvait accroître le risque de survenue de certains cancers.

GUSTAVSSON et ses collaborateurs publiaient en 1998 une étude cas-témoins, basée sur une population masculine Suédoise [128]. Il a comparé 545 cas de cancers du tractus digestif supérieur (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, œsophage) à 641 témoins appariés, en excluant différents facteurs confondants privés et en prenant en considération certains facteurs professionnels (17 agents spécifiques notifiés).

L’exposition à l’amiante a été associée à un risque accru de cancers du larynx. En outre, un lien de type « durée d’exposition-effet » a été décelé pour les cancers du larynx et du pharynx pour de longues expositions (R.R. encore accrus pour ces deux localisations après 8 ans d’exposition).

Deux méta-analyses datant des années 1990, se positionnaient en faveur d’un rôle étiologique de l’amiante dans la survenue des cancers laryngés [134-135].

Celle de SMITH, basée sur six cohortes de travailleurs, retrouvait des risques élevés significatifs de développer des cancers du larynx (1,91 et 3,75) au sein des deux groupes présentant les risques relatifs les plus élevés de cancers pulmonaires (4,06 et 3,28), témoins d’une exposition conséquente à l’amiante. Le lien fort, la fiabilité des études, la vraisemblance des mécanismes biologiques envisagés, correspondaient à des arguments supplémentaires en faveur d’un lien causal entre exposition à l’amiante et cancers du larynx.

Par ailleurs en Allemagne, en janvier 1996, une autre méta-analyse fondée sur 41 études, permettait au comité de médecins experts auprès du Ministère allemand du travail et des affaires sociales, de se prononcer en faveur d’une reconnaissance en tant que maladie professionnelle pour certains cancers du larynx [136]. Le cancer du larynx a donc rejoint le 31 octobre 1997 la liste allemande des maladies professionnelles [137].

Concernant le cancer du pharynx, toutes les publications proposées par la bibliothèque MEDLINE attestent d'un lien entre une exposition à l'amiante et la survenue d'un cancer du pharynx.

Les cinq publications relatives au lien amiante-cancer du pharynx sont unanimes : toutes reconnaissent un lien amiante- cancer du pharynx [116,128,131,132,138].

Lors du colloque de l'ADEREST de 2010, le Dr PAGET-BAILLY a présenté une méta-analyse issue de 23 études sur le sujet « amiante – cancers de la cavité buccale et du pharynx ». [139]. Cette synthèse récente regroupait diverses cohortes de travailleurs : des mineurs, des travailleurs issus du secteur de la construction, des ouvriers exposés à l'amiante textile, à l'amiante ciment (...). L'odds ratio global s'élevait à 1,25 (I.C. 95% = 1,10-1,42). Statistiquement significative, cette valeur s'inscrivait en faveur d'une reconnaissance du lien entre amiante et cancers de la cavité buccale et du pharynx. Toutefois, l'auteur soulignait sa difficulté à conclure : la définition des localisations cancéreuses ne distinguait pas franchement la cavité buccale du pharynx (d'où une association de ces deux localisations anatomiques dans les études entreprises), les effectifs réduits complexifiaient l'étude dose-réponse, et de nombreux facteurs de confusion inhérents à ces cancers restaient négligés.

Cas cliniques présentés en C.R.R.M.P.

De nombreux sujets atteints de cancers O.R.L. et ayant subi une exposition professionnelle à l'amiante, ont soumis leurs dossiers à l'avis du comité. De 2005 à 2011 ont été présentés au C.R.R.M.P. 24 cas de cancers O.R.L. survenus après exposition professionnelle documentée à l'amiante. Il s'agissait majoritairement de cancers du larynx (10 cas dont 8 reconnus) et de cancers des sinus piriformes (4 cas dont 3 reconnus) ; ce nombre montrait une tendance à s'accroître. 60 % de ces cancers ont été reconnus par les membres du C.R.R.M.P.

Cancers laryngés :

Parmi les 13 dossiers de cancers laryngés présentés mentionnant une exposition professionnelle à l'amiante, des avis favorables à une reconnaissance ont été émis par le comité pour 11 d'entre eux, soit 85%. Les deux cas non reconnus présentaient une intoxication éthylo-tabagique conjointe. Parmi ces 13 dossiers nous pouvons distinguer :

* 10 cancers du larynx, dont 8 ont été reconnus. Les métiers concernés étaient les suivants :

un ouvrier de maintenance sur plateforme pétrochimique,

un ouvrier sidérurgiste ;

un mécanicien d'entretien en centrale ;

deux mineurs de fond exposés aux poussières d'amiante libérées par les différents organes de friction et mises en suspension dans l'air des galeries ;

un pontier de coulée dans une fonderie devenu oxycoupeur ;

un charpentier couvreur ;

un mécanicien automobile ;

un installateur sanitaire ;

et 1 cancer de l'épiglotte chez un ouvrier non qualifié en sidérurgie

* 3 cancers des cordes vocales, tous reconnus. Les déclarants étaient les professionnels suivants :

un ouvrier en centrales thermique et nucléaire

un mécanicien d'entretien dans la sidérurgie

un ouvrier de maintenance sur une plateforme pétrochimique ;

Cancers des sinus piriformes :

Ont été présentés aux comités lorrains 4 cancers des sinus piriformes (ou hypo-pharynx), dont 3 ont été reconnus. Les métiers concernés étaient les suivants :

- un trieur puis responsable du tri dans une verrerie ;
- un salarié dans la sidérurgie (en tant que mécanicien automobile, puis ajusteur mécanicien) exposé à l'amiante;
- un assembleur-soudeur en chantier naval exposé à l'amiante et aux goudrons;
- un fondeur-mouleur exposé à l'amiante et aux HAP;

Aucun cas présentant un cofacteur extra-professionnel en plus de l'exposition professionnelle à l'amiante, n'a pu être reconnu (sujet éthylo-tabagique pour l'un, les deux autres sujets étant fumeurs). Ainsi, si le comité a reconnu chaque dossier de cancer du larynx et des sinus piriformes certifiant une exposition professionnelle à l'amiante, l'existence d'une intoxication alcoolique ou tabagique associée, connue à elle seule pour sa cancérogénicité, explique les avis défavorables rendus.

Notons que le comité a attribué à un ancien pontier-oxycoupeur exposé durant 23 ans, ancien tabagique, sa pathologie néoplasique à son exposition professionnelle à l'amiante ; en effet, il précise

dans son avis : « *Mr F. a manifestement été exposé à l'inhalation de poussières d'amiante de 1971 à 1994. Certes un courrier médical fait état d'un tabagisme interrompu il y a 6 ans mais sans en préciser l'importance. Dans ces conditions, il apparaît difficile de pouvoir opposer aux ayants-droit ce facteur extra-professionnel* ». Les membres du comité ont considéré l'exposition à l'amiante comme cause directe et essentielle de la pathologie néoplasique développée, en dépit d'un ancien tabagisme actif.

Cancers de la langue :

Les 2 dossiers de cancers de la langue n'ont pas été reconnus en tant que maladies professionnelles, malgré une exposition professionnelle à l'amiante certifiée.

- chez un ouvrier sidérurgiste (différents postes occupés, au laminoir, au secteur finissage, électricien) exposé à l'amiante et à de l'oxyde de fer : l'amiante est reconnu cancérigène pour le larynx, mais son rôle étiologique dans la survenue de cancers de la langue, très discuté, n'a pas permis au comité d'émettre un avis favorable à la reconnaissance.
- chez un ouvrier mouleur exposé à l'amiante et à titre personnel à l'alcool : ce cofacteur confondant s'apparente à une raison supplémentaire de rejeter la demande de reconnaissance en maladie professionnelle.

Cancers du pharynx :

Nous avons comptabilisé 3 cancers de l'oropharynx (chez un ouvrier sidérurgiste et chez deux soudeurs-chauffagistes). Les 3 dossiers de salariés ayant certes subi une exposition à l'amiante mentionnaient en outre un facteur confondant d'ordre éthylique ou tabagique. Pour cette raison, aucun n'a pu être reconnu par les membres du comité.

De la même façon, 1 cancer du pharyngo-larynx chez un pocheur-couleur dans la sidérurgie exposé à l'amiante et à titre personnel à l'alcool n'a pas pu être reconnu en MP.

Motivation des avis :

Ont un rôle déterminant dans l'avis rendu par les membres du comité :

- l'existence de cofacteurs extra-professionnels (intoxication éthylo-tabagique) comme l'énonce un avis émis : "facteur extra-professionnel pouvant à lui seul être susceptible de générer la pathologie déclarée".
- la certitude d'une exposition professionnelle suffisante à l'agent reconnu cancérigène : "exposition insuffisamment documentée".
- les données contemporaines de la littérature.

La littérature semble reconnaître une association à l'amiante pour les cancers localisés au larynx, à l'épiglotte, aux cordes vocales et aux sinus piriformes (hypopharynx). En effet, on pouvait lire dans un avis datant de 2010 : *"la littérature actuelle tend à démontrer la relation entre une exposition à l'amiante et la survenue d'un cancer du larynx. En particulier, l'avis de l'Institut National du Cancer en 2010 valide le lien amiante - cancer du larynx"*. Toujours en 2010, un avis précisait : *"les études épidémiologiques sont toutes concordantes en ce qui concerne la relation entre l'inhalation de fibres d'amiante et l'apparition de cancer des cordes vocales"*. Puis dans un avis favorable émis en 2011 pour un cancer des sinus piriformes, le comité précise que *"la littérature actuelle comporte plusieurs études qui ont montré un excès de risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx de 30 % par rapport à la population générale chez les sujets exposés à l'amiante"*.

A l'inverse, l'amiante ne semble pas incriminée, à l'heure actuelle, dans la survenue de cancers de l'oropharynx, de la langue, et de la cavité buccale.

Au niveau national en 2009, 80 cancers imputés à l'amiante étaient déclarés en alinéa 4 aux CRRMP de France. En 2010, on en comptait 65. Par ordre de fréquence de déclaration, on retrouvait pour ces deux années les cancers de la sphère ORL en première position, avec 29 cancers en 2009 (soit 36,3% des cancers imputés à l'amiante) et 23 cancers en 2010 (soit 35,4% des cancers imputés à l'amiante).

2.2.2. Cancers digestifs et amiante

Amiante et cancers du tractus gastro-intestinal

De très nombreux articles sont consacrés à cette question (295 articles proposés par PUBMED). Nous avons porté notre analyse sur un peu plus d'une vingtaine d'articles choisis parmi les plus récents.

C'est en 1987 qu'un discret excès de risque de cancer gastro-intestinal était avancé par les experts de l'IARC [140].

BOTTA et ses collaborateurs ont réalisé en 1991, une étude de cohorte comptabilisant 3 367 ouvriers issus de l'industrie d'amiante-ciment a retrouvé un excès de mortalité par cancers du tractus digestif observé exclusivement chez les femmes (18 cancers collectés contre 10 cas attendus, $p < 0,01$), sans toutefois préciser les localisations digestives étudiées : cette absence de diagnostic précis amoindrit donc nettement la portée des résultats [141].

Une autre étude a cherché à explorer l'impact d'une exposition professionnelle intense à l'amiante sur l'incidence des cancers digestifs [142]. Pour ce faire, elle s'est basée sur 4 943 566 certificats de décès ; puis, à partir des taux de décès par mésothéliome élevés (proportionate mortality ratio ou P.M.R. élevés), témoins d'une forte exposition à l'amiante, elle a identifié chez ces travailleurs exposés 15 524 cas de cancers gastro-intestinaux. Les P.M.R. des cancers de l'œsophage, de l'estomac, et des cancers colo-rectaux étaient tous augmentés, très discrètement, mais de manière significative (respectivement, P.M.R. = 108, 110 et 109, avec des intervalles de confiance à 95 % respectifs de 107-110, 106-113, et 107-110).

Cependant, certains postes hautement exposés à l'amiante, comme les plombiers-chauffagistes, les électriciens, les peintres en bâtiment, n'ont pas montré d'augmentation de ces cancers. En définitive, cette étude présentant des résultats contradictoires, est difficile à interpréter.

Une méta-analyse datant de 1999 a étudié les données issues de 69 cohortes de travailleurs exposés à l'amiante pour examiner son rôle éventuel dans la survenue des cancers digestifs [143]. Le méta-S.M.R. des cancers gastro-intestinaux ne révélait aucune association significative (pas de données chiffrées disponibles), ni aucun lien de type dose-effet. Cette vaste méta-analyse semblait plutôt s'inscrire dans une optique défavorable au lien supposé amiante - cancers gastro-intestinaux, mais elle ne détaillait pas chacune des localisations du tractus gastro-intestinal et ne les considérait que de manière globale, tous sites confondus.

Un article de l'INRS publié la même année mentionnait que les différentes études portant sur le risque de cancers digestifs après ingestion d'amiante présentaient des résultats contradictoires, et que de plus, les nombreux biais rencontrés (facteurs confondants négligés, suivis trop brefs...) ne permettaient pas de conclure formellement, dans un sens comme dans l'autre [144].

Cet article concluait qu'aucun lien significatif entre amiante ingérée et cancers digestifs ne pouvait être affirmé avec certitude.

Devant toutes ces contradictions, GAMBLE a mis en œuvre en 2008 différentes méthodes statistiques afin de tester le lien de cause à effet avancé par plusieurs études épidémiologiques, entre exposition professionnelle à l'amiante et risque accru de cancers gastro-intestinaux (de quatre types : estomac, colorectal, colique, et rectal). Aucune des différentes méthodes utilisées n'a permis de dégager une tendance en faveur d'une cancérogénicité digestive de l'amiante; la puissance des associations pour les quatre types de cancers s'étant avérée faible ou nulle [145].

Ainsi, ces conclusions contradictoires montrent que la cancérogénicité de l'amiante pour les sites digestifs, considérés dans leur ensemble, reste débattue.

Concernant les cancers gastriques en particulier, nous avons retrouvé 5 études qui reconnaissent la pathogénicité d'une exposition à l'amiante dans la survenue de ces cancers, et 4 articles qui récusent ce lien [146-149].

La méta-analyse récente de BUNDERSON-SCHELVAN et al. s'inscrivait en faveur d'un lien amiante- néoplasies gastriques [150].

Ces auteurs américains se sont enquêrés du potentiel pathogène de l'amiante sur d'autres organes que les poumons, à travers plusieurs centaines de revues de la littérature (études épidémiologiques, données in vivo et in vitro). En ce qui concerne le tractus gastro-intestinal, les effets induits par une exposition à l'amiante sont principalement représentés par les cancers de l'estomac. Néanmoins ils semblent minimes, et les conclusions ne permettent pas d'établir un lien formel.

La vaste étude rétrospective cas-témoins de COCCO était basée sur 41957 certificats de décès par cancer gastrique, avec appariement de 2 témoins par cas selon le sexe, l'âge, la race et le lieu de vie [151]. Des matrices emploi-exposition ont permis d'étudier le rôle de certaines expositions professionnelles sur le risque de survenue des cancers gastriques. COCCO, qui avait déjà publié une étude sur le même sujet en 1994, affirme 5 ans plus tard dans cette étude d'un niveau de preuve satisfaisant (vaste échantillon, proportion de témoins doublée) une position différente : concernant l'amiante en particulier, aucune association n'a été retrouvée avec les cancers gastriques (seules les poussières inorganiques et les nitrosamines auraient une contribution, très modeste, dans la genèse des cancers de l'estomac).

La prédominance d'hommes parmi les sujets atteints de cancers gastriques, a amené SJODAHL et son équipe à s'intéresser aux divers cancérogènes rencontrés dans l'industrie typiquement masculine [152]. Afin de préciser la relation entre certains cancérogènes professionnels aéroportés et la survenue de cancers gastriques, cette étude prospective d'une cohorte de 256 357 maçons a été menée pendant 22 années, soit l'équivalent de 5 378 012 hommes-années. 948 cas de cancers gastriques ont été recensés. Puis, à partir de registres nationaux, divers experts ont calculé le rapport des taux d'incidences (I.R.R.) ajustés à différents facteurs confondants pour chacun des agents cancérogènes aéroportés professionnels. Concernant en particulier l'exposition à l'amiante, aucune relation de type dose-effet n'a pu être établie ici.

Ainsi, plusieurs études analytiques [153-154], appuyées par la méta-analyse de MORGAN de 1985 que nous allons reprendre ci-après, récusent la cancérogénicité de l'amiante pour les localisations gastriques.

Aucune conclusion concernant le rôle de l'amiante dans la survenue des cancers gastrique n'est donc possible.

Concernant les cancers intestinaux (cancers du colon et cancers colo-rectaux), 4 articles ont attirés notre attention [155-157].

Toutefois, l'apport de ces publications se trouve amoindri, soit par une significativité limitée, soit par l'intrication de facteurs confondants.

Ainsi CLIN et son équipe se sont intéressés au lien de type dose-effet entre une exposition professionnelle à l'amiante et le risque de développer une pathologie cancéreuse, à travers l'étude rétrospective de mortalité d'une cohorte de salariés exposés à l'amiante durant 26 années [158]. Un délai de 10 ans a été observé, dans un souci de respect du temps de latence des pathologies cancéreuses. 285 cas de cancers parmi les 2 024 salariés ont été comptabilisés. Le risque relatif de développer un cancer colo-rectal, après ajustement, semblait corrélé à l'intensité de l'exposition, mais n'augmentait pas avec la durée de l'exposition. Ces observations suggèrent ainsi une relation causale entre exposition professionnelle à l'amiante et cancer colo-rectal. Toutefois cette étude reconnaît certaines limites. La faiblesse de l'échantillon, la négligence des facteurs confondants (consommation éthylo-tabagique, la pratique d'activité physique, alimentation), et l'effet travailleur sain ont pu mener à une sous-estimation du risque cancéreux.

En conclusion, si cette étude suggère un effet dose-effet statistiquement significatif entre l'intensité de l'exposition à l'amiante et le cancer colorectal, des études statistiquement plus puissantes doivent confirmer les résultats observés. En effet, la relation entre exposition à l'amiante et cancer colorectal est controversée et récemment, les experts du Centre international de recherche sur le cancer ont conclu à des preuves limitées pour une relation entre ce cancer et l'exposition à l'amiante.

Concernant le cancer de l'œsophage, nous allons présenter les conclusions de 3 articles choisis en fonction de leur puissance (une méta-analyse et deux vastes études de cohortes).

La méta-analyse de MORGAN s'est interrogée sur le rôle étiologique de l'amiante dans la survenue des cancers de l'œsophage, de l'estomac, et dans les cancers colo-rectaux [159]. L'étude de 45 publications présentant des données de mortalité chez des travailleurs exposés à l'amiante a abouti à des S.M.R. significativement augmentés pour les cancers de l'oesophage. En revanche, les S.M.R. relatifs aux cancers gastriques n'atteignaient pas les seuils de significativité statistique, sans compter que la collecte des données laissait entrevoir de possibles erreurs.

Si cette méta-analyse datant de 1985 reconnaissait la pathogénicité de l'amiante dans les cancers de l'œsophage, elle concluait que des études complémentaires s'avéraient indispensables pour pouvoir légitimement considérer les cancers gastriques et colo-rectaux après exposition professionnelle à l'amiante comme des maladies professionnelles.

JANSSON a publié en 2005 les résultats d'une vaste étude prospective de cohorte de 260 052 ouvriers du bâtiment qui a retrouvé un risque accru d'adénocarcinomes de l'œsophage après une forte exposition à l'amiante (incidence rate ratio ou I.R.R. = 4,5 ; I.C. 95 % = 1,4-14,3) [160]. Cependant, aucun lien n'a été mis en évidence entre de fortes expositions à l'amiante et la survenue de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

De même, la récente étude de cohorte de plus de 2000 salariés de CLIN et al évoquée précédemment, ne retrouve pour le cancer de l'œsophage, ni relation dose-effet, ni augmentation statistiquement significative de ce cancer.

Ces différents résultats étant contradictoires, aucune conclusion concernant le lien amiante-cancer de l'œsophage n'est formellement possible.

En définitive, aucune conclusion formelle et unanime au sujet de la cancérogénicité de l'amiante au sujet de chacun des sites digestifs n'est possible à l'heure actuelle.

Cas cliniques présentés en C.R.R.M.P. de Lorraine de 2005 à 2011

En région Lorraine de 2005 à 2011, 11 cas de cancers du tractus digestif ont été présentés (principalement des cancers du rectum et de l'œsophage).

Ces cancers se répartissent de la façon suivante :

7 cancers colo-rectaux :

4 cancers du rectum (tous exposés à l'amiante) : chez un pontier, chez un ouvrier en fonderie, chez un apprenti dans les mines de charbon devenu chauffeur puis chef d'équipe, chez un opérateur de fabrication puis chimiste analyseur en fonderie exposé à l'amiante et aux HAP.

2 cancers coliques (exposés à l'amiante) : chez un tourneur et chez un mouleur de plastique

1 cancer colo-rectal : chez un pontier dans les Hauts Fourneaux exposé à l'amiante et à des facteurs confondants

2 adénocarcinomes gastriques : chez un ouvrier métallurgique et chez un ouvrier en fonderie

2 cancers de l'œsophage : chez un électromécanicien (exposé à l'amiante et à des cofacteurs); chez un mécano-soudeur chauffeur exposé à l'amiante aux fumées de soudage ainsi qu'au tabac.

Discussion

Ces dossiers concernaient pour la plupart des ouvriers qualifiés du secteur industriels. Au vu des connaissances scientifiques actuelles, aucun n'a pu être reconnu par le comité : 11 avis défavorables ont été émis. La cancérogénicité de l'amiante pour le tractus digestif n'est que supposée.

L'étude des avis donnés par les C.R.R.M.P des autres régions françaises montrent qu'ils adoptent une position identique, et émettent un avis défavorable pour les cancers digestifs suivant une exposition à l'amiante.

2.2.3. Cancer ovarien et amiante

Le cancer de l'ovaire est responsable de 3 000 décès par an, avec une incidence de 14,4 pour 100 000 femmes soit 4 000 nouveaux cas par an [161].

Bibliographie de 1960 à aujourd'hui

La recherche bibliographique retrouve environ 70 publications, la plus ancienne datant du milieu du siècle dernier.

C'est en 1953 qu'est signalé pour la première fois une fréquence accrue de cancers de l'ovaire chez les femmes souffrant d'asbestose, au London hospital [162]. Une publication de 1983 pose la première la question de l'amiante, agent cancérigène professionnel, en tant que facteur étiologique de cancer de l'ovaire [163]. Dès 1992, EDELMAN a qualifié cette question d'ardue et complexe, en ce sens que le cancer ovarien nécessite une étude conjointe de plusieurs facteurs de risque de nature différente (professionnelle entre autres) [164].

Biais principal : la difficulté diagnostique du cancer ovarien

Plus de 80 % des cancers de l'ovaire sont des cancers développés à partir du revêtement épithélial. Cet épithélium ovarien est dérivé embryologiquement de la cavité coelomique, qui est à l'origine des cavités pleurale, péricardique et péritonéale. Dès 1985, FALKSON souligne cette difficulté diagnostique de différenciation histologique, source de confusion diagnostique répandue entre le cancer de l'ovaire et le mésothéliome para-ovarien [165].

Une étude écossaise parue dans un ouvrage d'histopathologie s'est préoccupée de l'aspect clinique, immuno-histochimique et étiologique de mésothéliomes malins primitifs para-gonadiques rapportés à l'amiante, à travers l'étude de 4 cas de mésothéliomes ovariens et 3 cas de mésothéliomes intra-testiculaires (collectés sur la période 1968-1991) [166]. En effet ces tumeurs extrêmement rares sont par conséquent peu décrites, donc peu connues. Dans les deux genres, l'âge de découverte (6^{ème} décennie) était similaire, et une exposition à l'amiante était retrouvée ans la moitié des cas environ.

Cette étude permet donc de mettre en lumière de telles pathologies très rares, dont l'approfondissement des connaissances permettrait de limiter les erreurs de diagnostic. L'apport des techniques d'immuno-histochimie s'avère particulièrement déterminant dans le diagnostic de ces cancers. Cette publication souligne une fois de plus la difficulté d'établir un diagnostic précis, et

précise que la différence entre l'invasion péritonéale d'un cancer ovarien évolué et un mésothéliome péritonéal, reste délicate même après examen anatomopathologique. Par ailleurs, des considérations médico-légales en découlent, en termes de compensation ou de réparation pour les cas associés à l'amiante.

Physiopathologie et analyse histo-pathologique

Une étude datant de 1967 établit que l'injection à titre expérimental de fibres d'amiante dans la cavité péritonéale de lapine et de cochons d'Inde a induit des modifications de leurs épithéliums ovariens, modifications comparables à celles observées chez des patientes précocement diagnostiquées [167].

Puis les observations au microscope électronique à transmission faites par NICOSIA en 1984, décèlent une action des fibres d'amiante (de types différents) sur la croissance et la prolifération des cellules épithéliales ovariennes, ce qui pourrait suggérer un rôle de l'amiante dans la genèse des lésions de l'épithélium ovarien [168].

En 2007, un risque accru de cancers ovariens a été observé dans l'industrie papetière (SIR = 1,5 ; I.C. 95 % = 1,07-2,09) [169]. Néanmoins, ce risque n'a pas pu être mis en relation avec une exposition professionnelle des salariées à l'amiante (O.R. = 2,02 ; I.C. 95 % = 0,72-5,66).

Toutefois, les auteurs se sont enquis de savoir si cette observation pouvait se traduire par des constats histopathologiques à travers une analyse des tissus ovariens. Dans 2 échantillons seulement de tissus ovariens sur les 46 issus de salariées atteintes et exposées professionnellement, des fibres d'amiante ont été retrouvées. Or ces 2 femmes subissaient, en plus de leur exposition au sein de la fabrique de papier, une exposition domestique à l'amiante. Exposition professionnelle à l'amiante et cancer de l'ovaire ne peuvent donc être formellement associés.

Dans sa publication, AUERBACH décrit les résultats des autopsies effectuées chez des sujets dont les poumons contenaient de nombreux corps asbestosiques. Ces investigations ont montré une contamination de plusieurs autres organes (jusqu'à 9 sites différents dénombrés). Ces observations datant de 1980 suggèrent une possible entrée des fibres via les voies respiratoire ou digestive, puis un passage dans les systèmes sanguin ou lymphatique, permettant une diffusion de l'amiante à différents organes [170].

Cette étude norvégienne menée chez des salariées de l'industrie papetière n'a donc pas permis d'associer exposition professionnelle à l'amiante et risque accru de cancers de l'ovaire, mais elle suggère et admet un cheminement (dissémination) possible des fibres d'amiante à l'intérieur du corps jusqu'aux ovaires.

HELLER a mis en évidence en 1996 un nombre significatif de fibres d'amiante dans les ovaires de 9 des 13 femmes subissant une exposition domestique à l'amiante [171-172]. Il a émis l'hypothèse d'une pénétration par voie transvaginale, à l'occasion de relations sexuelles avec un homme contaminé par des fibres. Mais cette hypothèse a été discréditée par des observations ultérieures menées chez des épouses d'ouvriers contaminés, ou chez des femmes ayant à charge la lessive de leurs vêtements de travail ; ces ovaires de femmes ayant une exposition domestique à l'amiante n'étaient pas surchargés en amiante.

Retrouver des fibres d'amiante dans les ovaires équivaut à un élément fort concernant l'éventuelle pathogénicité, mais ne permet cependant pas de conclure avec certitude à une relation entre exposition à l'amiante et cancer ovarien.

Les articles en faveur d'un lien

11 articles principaux dont 2 méta-analyses sont en faveur d'un lien entre l'amiante et les cancers de l'ovaire [173-182].

Ces études ont été menées dans différents secteurs d'activité exposant à l'amiante : industrie textile en amiante, mines, usines d'amiante-ciment, imprimeries, fabrication de masques à gaz ... Il s'agit d'études de cohortes pour la plupart d'entre elles.

Cependant même si elles mettent en évidence un lien entre l'exposition à l'amiante et cancers de l'ovaire il existe un certain nombre de fragilités dans chacune de ses études : petit nombre de femmes concernées par la pathologie, absence de quantification de l'exposition...

Parmi les études les plus récentes en 2008, une étude de cohorte rétrospective italienne, composée de 2663 hommes et 780 femmes, s'est penchée sur la mortalité de ces 3 443 sujets, salariés de 1950 à 1986 d'une grande entreprise de production de conduites, tubes et plaques, et autres matériaux en amiante-ciment, et suivis jusqu'en 2003 [182]. La mortalité au sein de cette cohorte a été comparée à celle de la population piémontaise, notamment en termes de cause des décès en fonction

de l'âge et de la période considérée. Les S.M.R. ont également été calculés pour la période couvrant de 1965 à 2003.

Au terme du suivi, 57 % des sujets étaient décédés, avec dans les deux sexes une augmentation statistiquement significative de la mortalité, toutes causes confondues (pour les femmes, S.M.R. = 149,5 ; 371 décès observés contre 248,2 attendus ; $p < 0,01$). Concernant en particulier le cancer des ovaires, une augmentation significative de la mortalité a été mise en évidence (S.M.R. = 227,3 ; 9 observés contre 4,0 attendus ; $p < 0,05$).

Deux méta-analyses publiées en 2011 se sont attachées à évaluer le lien entre exposition à l'amiante et cancer des ovaires [183-184]. En effet, plusieurs raisons rendent l'évaluation de ce lien difficile : le petit nombre de femmes exposées à l'amiante dans un cadre professionnel, la faible prévalence de ces cancers, et les confusions diagnostiques sur les certificats de décès entre les cancers des ovaires et les mésothéliomes péritonéaux. Les conclusions de ces deux méta-analyses se positionnaient plutôt en faveur d'une association.

La récente méta-analyse de CAMARGO s'est basée sur les publications issues de la banque bibliographique PUBMED et sur les études non publiées, soit un total de 18 cohortes de femmes exposées professionnellement à l'amiante [183]. Le Standardized Mortality Ratio global commun a été estimé à 1,77 (IC 95 % = 1,37-2,28), avec des effets estimés davantage prononcés pour les cohortes indemnisées, pour les cohortes particulièrement touchées par les cancers du poumon, et dans les études européennes. Cette méta-analyse validait ainsi la conclusion de l'International Agency for Research on Cancer, selon laquelle exposition à l'amiante et risque accru de cancer des ovaires étaient associés.

La méta-analyse de REID se basait quant à elle sur 2 études cas-témoins et quatorze études de cohortes, relayées par le portail bibliographique MEDLINE de 1950 à 2008 [184]. Cette méta-analyse insistait particulièrement sur l'impact des biais de classification des pathologies létales. Il semblait qu'après un nouvel examen, plusieurs pathologies avaient subi des erreurs de classification. Par exemple, l'odds ratio relatif au lien étudié, diminuait de 1,75 (IC 95 % = 1,45-2,10) à 1,29 (IC 95 % = 0,97-1,73) lorsqu'un diagnostic de certitude était exigé, soit un odd ratio non seulement amoindri, mais qui perdait également de sa significativité. Toutefois, si l'on s'abstenait de cette analyse plus poussée, le taux de femmes considérées comme atteintes d'un cancer des ovaires après exposition à l'amiante était supérieur à celui retrouvé dans la population générale.

Ainsi, ces deux méta-analyses de 2011 s'inscrivaient plutôt en faveur d'un lien amiante-cancer ovarien.

Les articles récusant le lien amiante-cancer ovarien

Plusieurs études ont donné des résultats inverses comme cette étude cas-témoins australienne de presque 3 000 femmes travaillant dans des mines d'amiante (extraction) qui n'a pas retrouvé d'augmentation significative de la mortalité par cancer ovarien chez ces ouvrières exposées professionnellement à l'amiante [185-187].

Cas clinique présenté en CRRMP

En sept ans, seul 1 dossier concerné par le lien « amiante-cancer ovarien » a été soumis au CRRMP, en 2010. Il s'agissait d'une ouvrière non qualifiée, monteuse sur chaîne, chargée de couper des cordons d'amiante au cutter. Une exposition professionnelle à l'amiante avait été documentée de 1966 à 1980, sans préciser l'intensité de cette exposition (cadence et répétitivité de la tâche exposante, moyens de protection,...) Le diagnostic de cancer de l'ovaire avait été posé 20 ans environ après cessation de l'exposition, à l'âge de 60 ans.

Un avis défavorable à la reconnaissance en MP a été rendu en 2010, fondé sur l'argumentaire suivant : « *Le lien entre cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante doit être confirmé par de nouvelles études scientifiques* ».

Discussion

Le cancer de l'ovaire est un cancer de faible prévalence, ce qui rend difficile la mise en évidence d'un lien entre une exposition professionnelle et ce dernier. De plus, la plupart des études favorables au lien amiante-cancer ovarien se basent sur des échantillons de petite taille, ce qui amoindrit leur puissance. Par ailleurs, le temps de latence force à considérer des expositions ayant eu lieu il y a des décennies ; compte tenu des biais de rappel, la multiplicité des expositions n'est pas forcément prise en compte.

Certes, le fait de retrouver des fibres d'amiante dans les ovaires était un argument de choix concernant l'éventuelle pathogénicité de cet agent professionnel, mais ne permettait pas non plus de conclure formellement à une relation entre exposition à l'amiante et cancer ovarien.

Si en 2010 la grande majorité des études retrouvées plaidait en faveur d'un lien entre la survenue d'un cancer ovarien et une exposition professionnelle à l'amiante, aucun lien statistiquement significatif n'était démontré de manière formelle. Ainsi en 2010, les données scientifiques alors disponibles n'ont pas suffi au CRRMP pour établir un lien entre une exposition professionnelle de 14 ans à l'amiante et la survenue d'un cancer de l'ovaire près de 20 ans plus tard.

Il n'en reste pas moins qu'à l'heure actuelle, avec l'amélioration méthodologique des études (prise en compte du risque d'erreur diagnostique) et l'évolution des techniques d'imagerie et d'anatomo-pathologie, associées à la publication en 2011 des méta-analyses de REID et CAMARGO (études scientifiques bénéficiant d'un haut niveau de preuve), l'étude d'un dossier similaire par le CRRMP, présentant des conditions de travail comparables, pourrait aboutir à une prise en charge au titre des MP. En effet, le comité s'appuie sur les connaissances scientifiques disponibles, et une exigence de preuve scientifique sous-tend chacune de ses décisions.

2.3. Autres couples

Nous nous sommes intéressés aux couples suivants parce que la nuisance incriminée ne se restreignait pas au cadre professionnel et pouvait se rencontrer dans la sphère privée.

2.3.1. Tabagisme secondaire et cancers

Données épidémiologiques

Le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé en 2010 la fumée de tabac dans le groupe 1 des cancérogènes certains pour l'Homme, pour les localisations cancéreuses suivantes : poumon, larynx, oro-pharynx, œsophage, pancréas et voies urinaires. Le tabagisme passif est ainsi incriminé dans plusieurs types de cancers (larynx, pharynx et broncho-pulmonaires) et dans d'autres maladies non-néoplasiques : maladies respiratoires chroniques, maladies coronariennes, ... Il serait responsable dans une population strictement non-fumeuse d'environ 603 000 décès par an dans le

monde, dont 21 400 par cancer broncho-pulmonaire [188]. Ceci représenterait 1% de la mortalité mondiale.

Face à ce fléau subi et dans un but de santé publique, l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) et le Centre International de Recherche sur le Cancer (C.I.R.C.) préconisent d'interdire de fumer dans tous les lieux publics, conformément à l'article 8 de la Convention-Cadre de Lutte Anti-Tabac de l'O.M.S.

Les trois courants de la fumée de tabac

La fumée de tabac est caractérisée par trois courants : primaire, secondaire, tertiaire.

Le courant primaire correspond à la fumée directement inhalée par le fumeur.

Le courant secondaire, principal responsable de la contamination environnementale, correspond à la fumée issue de la combustion libre d'une cigarette. Il provient de son extrémité incandescente, de la fumée qui traverse le papier, et de la fumée qui se dégage de l'extrémité du filtre lorsque celui-ci n'est plus sur les lèvres du fumeur. Cette fumée de tabac secondaire (FTS) regroupe plusieurs milliers de produits chimiques issus de la combustion complète ou incomplète du tabac, de nature gazeuse ou particulaire. En effet, la combustion incomplète du tabac génère des produits cancérigènes en grande quantité, par exemple 1-3 butadiène, benzène, benzo(a)pyrène, nitrosamine NNK, ... Cette fumée de tabac ambiante regroupe environ 4 000 produits toxiques, dont au minimum 50 identifiés comme cancérigènes chez l'homme et l'animal. Elle s'avère plus néfaste que celle inhalée et rejetée par le fumeur [189].

Le courant tertiaire correspond à la fumée exhalée par le fumeur.

Définition du tabagisme secondaire [190]

Le tabagisme passif ou involontaire désigne l'exposition à la fumée de tabac environnementale. La fumée d'une pièce est constituée à 85 % environ de fumée du courant secondaire. Les particules de ce courant secondaire étant plus petites que celles du courant tertiaire, leur pénétration dans les poumons est plus profonde. Le CIRC, le US Surgeon General, la US Environmental Protection Agency et le National Cancer Institute ont classé la FTS en tant que cancérigène certain pour l'Homme (CIRC 1). Le tabagisme passif implique l'inhalation des produits cancérigènes et d'autres éléments toxiques émis lors de la combustion du tabac.

La réglementation

Sur un plan réglementaire, la Convention Cadre pour la Lutte Anti-Tabac (CCLAT), premier traité de santé publique limitant la promotion du tabac et son utilisation, a été ratifié par la France en 2004. L'interdiction de fumer dans les lieux collectifs a pris effet le 1^{er} février 2007, avec une extension aux bars, discothèques et restaurants en janvier 2008. L'impact de ces mesures est à l'heure actuelle toujours en cours d'évaluation.

Par ailleurs, l'American Society of Heating a démontré en 2005 que les systèmes de ventilation, la filtration de l'air et la création de zones fumeurs désignées sont inefficaces [192]. Elle a souligné que seul un environnement 100 % sans fumée peut protéger contre le tabagisme passif.

En 2006, le U.S. Department of Health souligne qu'il n'existe pas de niveau de seuil à la fumée de tabac sans risque [193].

Bibliographie

La question de la cancérogénicité du tabagisme passif se pose. Légitime, elle fait l'objet de nombreuses études. La publication française la plus ancienne retrouvée au sujet du tabagisme passif date de 1957 [194].

Association cancer broncho-pulmonaire et exposition passive à la fumée de tabac

Depuis 1981, plus de 50 études épidémiologiques ont cherché à analyser les effets de l'exposition involontaire à la fumée de tabac secondaire, subie au domicile et sur le lieu de travail. Une augmentation significative du risque de mortalité par cancer broncho-pulmonaire a quasi constamment été retrouvée. Une synthèse de ces différents travaux a été réalisée à l'occasion de la monographie du C.I.R.C. sur le tabagisme passif en 2004 [195].

Cette méta-analyse a mis en évidence une élévation du risque de développer un cancer du poumon pour le/ la conjoint(e) d'un(e) fumeur(euse) d'environ 20% chez les femmes et 30 % chez les hommes.

Une vaste étude prospective cas-témoins nichée dans une cohorte a retrouvé une association entre tabagisme passif et cancer pulmonaire, avec un O.R. égal à 1,76 (I.C. 95%=0,96-3,23) et un

O.R. invariablement plus élevé chez les anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs [196]. Cette étude a donc reconnu l'exposition à la FTS comme facteur de risque pour les cancers pulmonaires et d'autres maladies respiratoires, en particulier chez les anciens-fumeurs.

Les travaux menés par BRENNAN, ANDERSON, SEIGEL, et BOFFETTA établissent qu'un individu exposé à la FTS uniquement dans un cadre social (restaurants, bars, casinos...) encoure un risque d'au moins 17% de développer un cancer du poumon. Un individu exposé par son cadre professionnel à la FTS voit ce risque atteindre 50%, notamment pour les travailleurs de bars, et de salons de billards.

Les 2 méta-analyses suivantes valident ce lien.

En 2004, l'IARC a réuni un groupe de scientifiques de divers pays. Ces experts internationaux ont poolé plus de cinquantes études épidémiologiques. Leur méta-analyse a établi un lien significatif entre tabagisme passif chez des sujets n'ayant jamais fumé et risque de cancer des poumons [197].

Une publication chinoise a poolé 22 études portant sur le risque chez les non-fumeurs de développer un cancer des poumons après une exposition en ambiance professionnelle à la fumée de tabac : le calcul de l'odd ratio combiné retrouvait un risque significativement accru de 25% de présenter un cancer pulmonaire [198]. Une différence homme-femme était notée : cette élévation du risque était chiffrée chez les femmes à 22 % tandis que chez les hommes, elle était de 54 % mais elle perdait alors sa significativité statistique.

Enfin, selon le récent article de COURAUD et al., entre 10 et 25% des cancers du poumon dans le monde surviennent chez des non-fumeurs [199]. Une prédominance féminine, mise sur le compte de facteurs hormonaux, est constatée. Les facteurs de risque principaux incriminés sont l'exposition environnementale à la fumée de tabac (en particulier chez les femmes), et l'exposition à des agents cancérigènes dans un cadre professionnel (en particulier chez les hommes).

Association cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et exposition passive à la fumée de tabac

A travers différentes études cas-contrôles, le CIRC a retrouvé une association positive entre exposition à la fumée de tabac et cancers des VADS.

Selon une étude allemande cas-témoins [200]; l'exposition environnementale à la fumée de tabac a été évaluée à partir du statut tabagique du conjoint, de l'ambiance professionnelle, et de l'enfance vécue. Une élévation non significative du risque de développer un cancer du larynx a été retrouvée, avec un O.R.=1,2 ; I.C.95%=0,77-1,80 pour l'ensemble des cas étudiés du tabagisme passif. L'intervalle de confiance devient significatif pour les expositions passives cumulant 20 000 heures, avec un O.R.=1,2 ; I.C.95%=1,0-1,4. Toutefois, ces résultats appellent confirmation, bien qu'ils soient en accord avec les études précédentes ; en effet, le pouvoir de l'étude est limité par la faible incidence de ces cancers, et la plupart des personnes atteintes de cancer sont d'anciens fumeurs.

Une méta-analyse de l'IARC s'intéresse au rôle du tabagisme passif dans le développement de cancers localisés à la tête et au cou [201]. Elle synthétise les données issues de 6 études internationales de type cas-témoins. Regroupant 542 cas de cancer et de 2 197 témoins (non fumeurs), les O.R. ajustés, relatifs à 15 années au moins d'exposition passive à la fumée de tabac, au domicile d'une part et dans le lieu de travail d'autre part, montraient une augmentation significative du risque de développer un cancer des VADS (O.R. = 1,60 ; I.C. 95 % = 1,12-2,28 ; $p < 0,01$ pour une exposition au domicile et O.R. = 1,55 ; I.C. 95 % = 1,04-2,30 ; $p < 0,13$ pour une exposition professionnelle), avec une propension aux cancers pharyngés et laryngés pour les expositions domestiques. Après une longue exposition, le risque de développer un cancer du pharynx et du larynx dépasse celui de développer un cancer de la cavité buccale.

Ces données soulignent la nécessité en termes de santé publique de restreindre le tabac dans les établissements recevant du public.

Des auteurs grecs ont cherché à préciser le lien entre cancer du larynx et exposition environnementale à la fumée de tabac (EET), à partir de 209 patients souffrant de ce type de cancer [202]. Divers facteurs confondants ont été recensés : consommation d'alcool, type de tabac fumé, emploi occupé, EET estimée au sein de leur ambiance professionnelle, stade du cancer au moment du diagnostic, différenciation tumorale entre autres. Il est ressorti de cette étude que le niveau d'EET affectait de façon significative le stade T ($p < 0,01$) de la tumeur lors de sa découverte, ainsi que son stade N mais de façon moindre ($p = 0,047$) (les lettres T et N désignant respectivement la propagation de la maladie cancéreuse au niveau du site initial de la tumeur primitive, et dans les ganglions lymphatiques territoriaux).

Ainsi, ces données suggèrent que l'EET est un facteur de risque déterminant pour le cancer du larynx.

Diverses instances à travers le monde ont également avancé une association causale entre la fumée de tabac secondaire et la survenue d'autres types de cancers (cancers des sinus de la face, de cancers du sein chez les femmes ménopausées, ...).

Absence d'association tabagisme passif et cancers

Il n'a été retrouvé aucune étude qui se prononçait en défaveur de l'association ici étudiée. Seul cet article danois se distingue [203]: bien qu'il reconnaisse sans conteste le rôle cancérigène du tabagisme passif, il possède l'originalité de minimiser l'impact de ce tabagisme subi : dans les pays nordiques, il serait en cause dans 0,6 % des cancers du poumon (soit 70 cas par an).

Tout ceci montre que l'association entre une exposition passive à la fumée de tabac et les cancers broncho-pulmonaires et des VADS est reconnue.

Cas cliniques présentés en C.R.R.M.P.

Trois salariés souffrant de cancers ont soumis leurs dossiers à l'avis du CRRMP en 2009 et 2010.

En 2009, un gérant de brasserie, âgé de 74 ans, présentant un cancer broncho-pulmonaire, a été reconnu en tant que maladie professionnelle par le comité. Ce dernier précise expressément qu'aucun facteur de risque exogène n'a été retrouvé dans le dossier médical.

Une femme de 56 ans occupant un poste administratif a déclaré un cancer broncho-pulmonaire. Pendant 11 années, elle a occupé un bureau qu'elle partageait avec des collègues. Le rapport d'enquête ne comportait que les déclarations de la salariée et d'un de ses anciens collègues, selon lesquelles « *elle aurait été en contact avec des fumeurs dans les bureaux occupés de 1988 à 1999.* » Un avis défavorable a été rendu par le comité, compte tenu de l'« *absence de toute précision quant à la quantification du risque* ».

Un dernier dossier rapporte un cas de cancer du larynx chez un homme de 55 ans, opérateur pupitreur dans une entreprise métallurgique. L'avis rendu par le comité précise : « *les éléments d'enquête démontrent que le travail était effectué en milieu clos de petit volume (cabine de 13 m3) non ventilé, où le salarié a été soumis à l'important tabagisme de deux de ses collègues. Compte-tenu*

des conditions de travail et d'atmosphère délétères qu'il respirait quotidiennement, ce tabagisme passif explique la symptomatologie présentée. De ce fait, un lien direct et essentiel entre les conditions de travail et la pathologie présentée peut être établi, d'autant que Mr X. n'a quant à lui jamais fumé. »

Discussion

La quantification du risque et le statut tabagique du plaignant jouent un rôle majeur dans la décision prise par le comité. L'estimation du risque peut comprendre le volume de la pièce de travail, l'existence ou non d'un système de ventilation ou de renouvellement de l'air, le nombre de fumeurs environnants, leur niveau de consommation, leur fréquence de consommation, la durée cumulée d'exposition à cette fumée de tabac ambiante...

2.3.2. Sclérose en plaques et vaccination contre le virus de l'hépatite B

Définition:

La sclérose en plaques (SEP) est une affection neurologique évolutive du sujet jeune. Elle se caractérise par des poussées inflammatoires responsables d'une démyélinisation par plaques au sein de la substance blanche du système nerveux central (SNC). Les études anatomo-pathologiques objectivent en phase aiguë des lésions inflammatoires avec présence de nombreuses cellules mononuclées responsables d'une destruction de la myéline. En phase chronique, l'infiltrat cellulaire disparaît et laisse place à une gliose. Parallèlement, il existe une atteinte axonale également évolutive, irréversible..

La dissémination des lésions est extrêmement variable ce qui explique le polymorphisme clinique. La maladie peut être source de handicaps importants qui entravent la vie sociale, professionnelle et familiale. On estime qu'il existe deux millions personnes dans le monde atteints dont 50000 en France. 70% des cas sont des femmes.

Hypothèses étiologiques :

Plusieurs facteurs semblent être à l'origine du déclenchement de la maladie:

- un probable facteur environnemental, comme le montrent les études sur les migrations des populations de langue anglaise.
- si la SEP ne se transmet pas de façon héréditaire, il existe une susceptibilité d'origine génétique. La susceptibilité à la SEP semble polygénique,
- une origine infectieuse a longtemps été débattue sans qu'aucun élément n'ait pu être identifié formellement, malgré un grand nombre d'agents suspectés.
- une perturbation du système immunitaire est par contre certaine, comme le prouve l'augmentation des immunoglobulines G dans le liquide céphalo-rachidien et l'efficacité des traitements immunoactifs.

Le vaccin contre le virus de l'hépatite B

Historiquement, le vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB) a été mis au point en 1976. En plus de protéger contre une infection sexuellement transmissible, il s'agit du premier vaccin susceptible de protéger contre la survenue d'un cancer, le carcinome hépato-cellulaire.

Il existe deux types de vaccins. Le plus ancien a été préparé à partir du plasma sanguin de porteurs sains du virus de l'hépatite B. De ce plasma ont été extraits et purifiés des antigènes HBs. Le deuxième type de vaccin, le seul autorisé à l'heure actuelle en France, est issu du génie génétique utilisant la technologie de l'ADN recombinant.

Un peu plus d'une centaine d'atteintes démyélinisantes centrales ont été notifiées entre 1989 et 1995 pour environ 17,5 millions de sujets vaccinés en France. Ceci équivaut à moins de 0,6 % d'entre eux. En 1998, plusieurs cas de SEP, survenus après la vaccination contre l'hépatite B, ont été identifiés. Le gouvernement français a alors pris la décision de suspendre la vaccination systématique contre l'hépatite B chez les préadolescents, en vertu du principe de précaution. Or il s'est avéré que compte tenu du sexe et de l'âge des sujets vaccinés, les fréquences de scléroses en plaques observées n'étaient pas supérieures à celles attendues dans la population générale. Les études ayant tenté d'établir une association entre le vaccin contre l'hépatite B et la SEP s'étaient jusqu'alors toutes avérées négatives.

Apparue en 2004, une étude de HERNAN a soulevé une nouvelle fois cette interrogation quant au risque de sclérose en plaques suite à cette vaccination. Notre analyse s'intéresse à cette controverse sur l'innocuité du vaccin, et s'attache précisément au lien entre SEP et vaccination contre le virus de l'hépatite B chez des adultes et dans un cadre professionnel.

La bibliographie de 1991 à nos jours

Une centaine d'articles ont été publiés, le plus ancien datant de 1991.

Les articles attestant d'un lien entre SEP et vaccination contre le virus de l'hépatite B

Un article belge rapporte en 1991 deux cas de démyélinisation du système nerveux central survenus 6 semaines après avoir été vaccinés [204]. Chez l'un des cas, le diagnostic de SEP avait antérieurement été posé. L'autre à l'inverse, ne présentait aucun antécédent d'ordre neurologique. Les deux sujets étaient porteurs de l'haplotype HLA DR2 et B7, haplotypes épidémiologiquement associés à la SEP.

Dix ans plus tard, GOUT reprend et précise cette notion d'auto-immunité pour expliquer ces effets indésirables de démyélinisation du système nerveux central (SNC) [205]. Il avance d'éventuelles pistes physiopathologiques : un mécanisme fondé sur le mimétisme moléculaire entre l'antigène HBs et une ou plusieurs des protéines constituant la myéline, ou une activation non spécifique des lymphocytes de l'auto-immunité.

A partir de l'analyse de la littérature scientifique de 1966 à 2003, et de l'étude d'une base de données collectant les effets secondaires auto-immuns des vaccinations, GEIER et son équipe ont retrouvé 183 cas de scléroses en plaques survenus suite à une vaccination contre l'hépatite B [206]. Des études de cas, des études épidémiologiques, une plausibilité biologique (...) amènent à envisager l'existence d'un lien entre le vaccin contre l'hépatite B et le déclenchement de troubles auto-immuns chez certains sujets, en fonction de leur susceptibilité individuelle.

En septembre 2004, le Comité Consultatif Mondial sur la Sécurité des Vaccins [207] n'était en mesure de présenter aucune hypothèse biologique cohérente capable d'expliquer une potentielle augmentation du risque de SEP entre 12 et 36 mois après vaccination contre l'hépatite B de sujets adultes. Cet intervalle de temps rend peu plausible un effet non-spécifique des vaccins ou de leurs adjuvants, observé plutôt dans les quelques semaines suivant une vaccination.

Par ailleurs, l'infection par le virus de l'hépatite B n'a pas été associée à l'apparition d'une SEP, ce qui semblait disculper le rôle de l'antigène HBs. Et le rôle possible du thiomersal ou de l'aluminium contenus dans le vaccin a été démenti par l'absence d'influence des vaccins tétanos et influenza dont

toutes les études témoignent. Ces données expliquent que les recherches actuelles ciblent précisément le vaccin et ni ses adjuvants, ni le VHB.

Les articles disculpant le vaccin de l'hépatite B dans l'apparition de cas de SEP :

Chez l'adulte, aucune des 11 études suivantes nationales et internationales réalisées de 1999 à 2010 n'aboutit à une association statistiquement significative entre le vaccin contre l'hépatite B et la survenue ou l'apparition d'une sclérose en plaques.

Une étude de cohorte rétrospective de 134 698 sujets (27 229 vaccinés et 107 469 non vaccinés) est la première étude de vaste envergure [208]. Elle ne retrouve aucune différence statistiquement significative sur l'incidence des atteintes démyélinisantes, quel que soit le délai considéré après vaccination.

Une seconde étude épidémiologique, publiée en 2001 par GOUT retrouvait des résultats similaires [205]. GOUT revient sur les résultats de larges études menées lors de la vaste politique vaccinale de 1991 à 1999 en France (25 millions d'habitants ont reçu le vaccin). Les résultats des différentes études engagées n'avaient alors pas permis d'établir un lien de type cause à effet. Sa conclusion réfute l'hypothèse d'une rechute à court-terme de SEP suite à une vaccination, après un délai de quelques mois.

Une vaste étude de cohortes de cas et de témoins a été menée sur des infirmières américaines [210]. L'une des cohortes comptait 121 700 femmes (suivies depuis 1976), l'autre 116 671 femmes (suivies depuis 1989). Le risque relatif multivarié de survenue de SEP sans fixer aucun délai après une vaccination contre l'hépatite B, était quantifié à 0,9. Ce risque s'abaissait à 0,7 si l'on prenait en considération les vaccinations réalisées dans les deux années précédant l'apparition de la maladie. L'apparition du vaccin recombinant n'a pas modifié ces résultats. Aucune association entre le nombre de doses reçues et le risque de SEP n'a par ailleurs été retrouvée. Cette étude a conclu à l'absence d'association entre la vaccination contre l'hépatite B et le développement d'une SEP.

Une étude cas-témoins française était destinée à préciser le lien chez l'adulte, entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'un premier épisode de démyélinisation du système nerveux central entre 1994 et 1995 [211]. L'odds ratio ajusté relatif à un tel épisode dans les deux mois suivant la vaccination, se situait entre 1,4 et 1,8. Il s'élevait pour un premier épisode de SEP entre 1,6

et 2,0. Et il tendait vers 1 pour de plus longs intervalles de temps entre une vaccination et un épisode de démyélinisation. Ainsi, cette étude de puissance suffisante a permis d'écarter toute association forte entre la vaccination et un épisode de démyélinisation au décours. Néanmoins, elle n'a pas suffi à fournir des indices concernant une élévation modérée du risque de présenter un épisode de démyélinisation rapidement après une vaccination chez l'adulte.

Dans ses deux publications, DE STEFANO a également conclu à l'absence de relation causale entre le vaccin et la maladie [212-213].

En 2006, deux auteurs, l'un britannique, spécialisé en virologie, l'autre espagnol soulignent l'absence de preuve concernant le lien supposé entre le vaccin contre le VHB et la sclérose en plaques [214-215].

Dans la récente étude de LOBERMANN et al, les auteurs autorisent la vaccination chez les patients déjà atteints de SEP [216]. Ils annoncent que cette vaccination ne risque pas d'accélérer la progression de la maladie. Selon eux, le vaccin ne peut être mis en cause dans l'acutisation de cette maladie chronique.

L'étude de ces différentes publications ne permet ainsi d'établir à ce jour aucun lien de causalité directe entre sclérose en plaque et vaccin anti-hépatite B.

Analyse critique de l'article de HERNAN [217]

Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective qui cherche à examiner l'association entre le vaccin recombiné contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques. Cette étude américaine a été réalisée à partir de dossiers médicaux de médecins généralistes britanniques. Elle s'est attachée à comparer l'état vaccinal de 163 patients adultes atteints de S.E.P. avec celui de 1 604 adultes contrôles. Les participants devaient être enregistrés dans la base de données au moins trois ans avant la date index (date des premiers symptômes de SEP). Ce critère a induit l'exclusion de 275 cas de SEP. Il apparaît que seuls 11 des 163 patients SEP (soit 6,7 %) ont reçu le vaccin contre l'hépatite B, contre 39 des 1 604 sujets sains (soit 2,4 %). La proportion de vaccinés parmi les patients atteints de SEP est donc trois fois plus élevée que celle retrouvée chez les sujets adultes ne présentant pas de SEP (OR = 3,1 ; IC 95 % = 1,5-6,3).

Si cette observation était représentative, elle pourrait donc indiquer, à travers cette association entre vaccination contre l'hépatite B et risque accru de SEP, un rôle de cette vaccination dans la survenue d'une SEP. Cependant, cette association n'atteint le seuil de significativité statistique que si les vaccinations contre le virus de l'hépatite B réalisées 3 ans avant l'apparition des premiers symptômes de SEP sont prises en considération. Cette significativité statistique se trouve abolie lorsque la fenêtre d'observation est limitée à une année (OR = 1,8 ; IC 95 % = 0,5-6,3).. Le nombre de doses de vaccin n'influe pas de façon significative sur le risque de SEP.

En ce qui concerne la survenue d'une SEP chez des sujets prédisposés, cette étude ne suggère pas que la vaccination puisse accélérer la survenue d'une SEP dans l'année suivant une vaccination hépatite B, comme cela avait été suggéré par les données françaises de pharmacovigilance [205].

De nombreux biais et limites ont été soulevés, et contribuent à mettre en doute la portée de l'étude de HERNAN. Les limites méthodologiques générales d'une étude de ce type (étude cas-témoins rétrospective nichée dans une cohorte) sont les suivantes :

- il est établi que le niveau de preuve d'une étude cas-témoins n'atteint pas celui d'une étude de cohorte ou encore d'une étude expérimentale, comme l'étayait un article de 2007 émanant de l'INSERM [218].
- les études épidémiologiques possèdent intrinsèquement un pouvoir restreint pour repérer des associations relativement faibles, et ce d'autant plus que la maladie étudiée est rare.

En outre, des biais méthodologiques spécifiques ont été évoqués par les experts de l'OMS [207-219].

Un biais sur la qualité de l'enregistrement des vaccinations dans les deux groupes ou biais de rappel est possible. L'étude de HERNAN se fonde sur les données retrouvées dans les dossiers médicaux des médecins généralistes, et non sur les indications des patients. Ce biais a été étudié par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et confirme que les dossiers médicaux ne contiennent souvent qu'une partie des informations dont disposent les patients, en particulier en ce qui concerne leurs vaccinations.

La petite taille de l'échantillon des sujets atteints vaccinés, 11 cas de SEP, peut être soulignée. Cette faible valeur ne permet pas d'aboutir à une conclusion définitive. La mise en place de critères d'inclusion trop restrictifs explique ce faible effectif d'étude. Sont discutables :

- l'élimination d'un nombre élevé de dossiers (soit 550), non enregistrés à temps
- une faible proportion de personnes vaccinées (2,4 % chez les témoins)
- le biais de sélection, responsable d'une représentativité douteuse de l'échantillon
- un biais de sélection des sujets impliqués dans cette vaccination : pendant cette période au Royaume-Uni, seuls les groupes qualifiés de « à risque » étaient ciblés par les recommandations vaccinales. Il ne s'agissait donc pas de la population générale.

D'autres biais fixant le cadre médical de l'étude doivent être mentionnés.

- une définition imprécise quant au délai de 3 ans
- un biais concernant la définition de la maladie est également envisageable : les critères diagnostiques exigés à l'époque requéraient un certain délai, incompressible. Ceci a obligatoirement conduit à allonger la durée nécessaire pour identifier la maladie, et donc à dépasser le délai de 3 ans fixé arbitrairement dans cette étude.
- la restriction fixée à 3 ans pour déclarer un cas ; par exemple, les vaccinés qui ont déclaré la maladie plus de 3 ans après avoir reçu le vaccin sont exclus de l'étude.
- toujours à propos de ce délai, il concerne seulement la dernière dose de vaccin administrée avant l'apparition des symptômes de SEP. Aucune des données concernant le nombre total de doses reçues, ou encore la date des administrations précédentes, n'a été prise en considération. Aucune relation effet-dose ne peut donc être considérée.

Mais à l'inverse, des critiques positives doivent d'être mentionnées. Par exemple, cette étude cas-témoins répond aux principales normes de qualité.

Si les résultats de cette étude étaient représentatifs de la population générale, le risque de développer une SEP dans les trois ans après la vaccination de sujets adultes serait augmenté de 3,1 fois. Or les données de sécurité vaccinale accumulées à travers le monde entrent en contradiction avec ces estimations.

Il est important de souligner que cette étude menée par HERNAN concerne exclusivement la vaccination de sujets d'une part adultes, et d'autre part à risque de contracter l'hépatite B. Et cette

étude est la seule publiée sur ce sujet qui témoigne d'une association significative entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.

En conclusion, le GACVS *« ne considère pas que les résultats fournissent des éléments convaincants en faveur de l'hypothèse que l'immunisation avec le vaccin recombinant contre l'hépatite B soit associée à un risque accru de SEP. »*

L'avis des différentes instances nationales et internationales de médecine

Le G.A.C.V.S. [207], le groupe permanent vaccination du Conseil Supérieur d'Hygiène [220], l'audition publique d'experts a été organisée le 9 novembre 2004 à la demande du ministre de la Santé et de la Protection sociale sur ce thème, et la Commission d'audition, organisée par l'A.F.S.S.A.P.S., l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (A.N.A.E.S.), et l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M.), souligne dans son Rapport d'orientation que même si un risque chez l'adulte n'était pas totalement exclu, les connaissances scientifiques actuelles n'étaient pas suffisantes pour attester d'un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes centrales. La commission concluait à un bénéfice de la vaccination chez des adultes à risque supérieur au risque mis en évidence. Ainsi, l'AFSSAPS *« confirme que l'ensemble des données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie évaluées depuis plus de 13 ans chez l'adulte, ne remet pas en cause le rapport bénéfice-risque du vaccin contre le virus de l'hépatite B. »*

Toutefois, en l'absence de conclusion formelle, la commission mentionnait qu' *« une attention particulière devait être portée à l'évaluation de son bénéfice chez les personnes issues de familles dans lesquelles des cas de sclérose en plaques sont avérés, étant donné la susceptibilité familiale connue à la sclérose en plaques »*.

La promotion au vaccin est et reste donc unanime. En outre, l'immunisation obligatoire contre le VHB des professionnels de santé est non seulement destinée à les protéger contre ce risque professionnel (bénéfice individuel), mais aussi à prévenir la transmission du VHB aux patients (bénéfice collectif).

L'Académie de médecine quant à elle, réfute dans son communiqué du 12 février 2008 intitulé *« Sur la vaccination de l'hépatite B en France »* le lien de causalité supposé.

Enfin, l' A.F.S.S.P.A.S. rappelle en 2008, qu'une seule étude (HERNAN) sur douze apporte « des éléments en faveur de l'existence d'une association » entre la survenue des premiers symptômes de la maladie et la vaccination des adultes contre l'hépatite B durant les 3 années précédentes [221].

Toutefois, même si les données disponibles « ne permettent pas de conclure à l'existence de cette association », la Commission souligne qu'« un risque faible ne peut pas être exclu chez l'adulte ». Ainsi, l'A.F.S.S.P.A.S. confirme ses conclusions de 2004

Impact légal

Le Dr ROUGE-MAILLART a soulevé en 2007 la question des conséquences légales issues de cette problématique [222]. Il rappelle qu'au cours des années précédentes, et en dépit de preuves scientifiques, la Cour française a consenti à indemniser plusieurs personnes ayant présenté une SEP suite à une vaccination contre l'hépatite B. Ces décisions judiciaires avaient alors suscité de vives réactions dans le monde médical.

En 2001, la Cour d'Appel de Versailles avait statué sur la responsabilité du laboratoire pharmaceutique commercialisant le vaccin mis en cause dans l'apparition d'une SEP. En septembre 2003, la Cour de Cassation avait annulé ce jugement lors d'une procédure d'appel : elle avait jugé qu'il était fondé sur un lien hypothétique. Des éléments contradictoires réels (preuves), apportés depuis, avaient permis ce rejet.

La Seconde Chambre de Droit Civil, lors de son jugement du 25 mai 2004, a reconnu que les SEP déclarées suite à une vaccination contre le virus de l'hépatite B pouvaient être considérées comme des accidents de travail, et ce sans s'interroger sur le lien causal possible entre la maladie et la vaccination.

Enfin, une dernière affaire judiciaire reflète la complexité des conséquences judiciaires liées au vaccin. La Cour Administrative d'Appel de Bordeaux, le 1^{er} juillet 2008, avait dans un premier temps retenu un délai supérieur à deux ans entre la vaccination et l'apparition des premiers signes de sclérose en plaques pour rejeter la demande d'indemnisation d'une patiente. Suite à l'étude de HERNAN qui considère que le risque est augmenté pendant trois ans, le Conseil d'État a considéré, le 4 juillet 2008, que l'État devait indemniser, sur le principe de l'article L 3111-9 du code de santé publique, l'apparition d'une SEP apparue après des injections vaccinales imposées à un agent du service public qui n'avait pas de problèmes de santé auparavant.

Discussion

A ce jour, l'hypothèse d'une association entre vaccination contre l'hépatite B et survenue d'une SEP n'est confortée par aucun argument épidémiologique. De plus, elle n'est sous-tendue par aucun modèle expérimental physiopathologique.

La Commission de pharmacovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), et le Comité technique des vaccinations, sont actuellement en charge de la question. Le vaccin contre l'hépatite B reste recommandé en France pour tous les enfants âgés de 2 mois à 13 ans, ainsi que pour les personnes « à risque ».

Cas cliniques présentés en C.R.R.M.P. lorrains

On comptabilise trois dossiers incriminant la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue de maladies autoimmunes, à savoir une sclérose en plaques, une myofasciite à macrophages, et une polyneuropathie chronique démyélinisante. Aucune de ces pathologies n'a été reconnue en tant que maladie professionnelle, au vu de l'état actuel des connaissances scientifiques.

En 2009 une femme occupant alors le poste d'aide médico-psychologique, a reçu en réponse aux exigences de cette profession, une vaccination contre l'hépatite B (schéma vaccinal classique avec 3 injections : en juin, juillet et août 1992). Elle était alors âgée de 19 ans. Un mois après administration de la dernière dose vaccinale, les premiers symptômes d'une sclérose en plaques sont apparus (PCM le 28/09/1992), en l'absence d'antécédent neurologique. Puis des poussées successives de SEP se sont déclarées les années suivantes (4 poussées survenues dans des délais de 1 à 14 ans : en 1993, 1995, 1999, dernière acutisation en 2006).

L'avis défavorable émis par les membres du comité s'appuyait sur « l'ensemble des études internationales (...qui) n'a pas pu démontrer la relation directe entre SEP et vaccination contre l'hépatite B. » En 2011 ce même dossier a été soumis à un autre CRRMP suite à un jugement du TASS. Une nouvelle fois, un avis défavorable a été rendu.

En 2009, un autre dossier issu du TASS a été soumis au comité. Il concernait un médecin psychiatre, souffrant d'une polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante survenue à l'âge de 50 ans. Cette affection avait débuté par un syndrome de Guillain-Barré (17/9/2004) et évoluait par poussées, associant des troubles sensitivo-moteurs touchant les 4 membres, vers une parésie des membres et une limitation de la marche. Il alléguait à la survenue de sa pathologie les vaccinations

obligatoires qu'il avait reçues du fait de ses activités médicales d'une part, et des facteurs environnementaux professionnels en particulier les contacts avec des malades infectés d'autre part.

L'avis défavorable émis par le comité précisait :« *Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, le lien entre telle ou telle vaccination et une affection neuro-périphérique telle que celle présentée, n'a jamais été démontré, pas plus que celui entre cette pathologie et le contact avec des malades infectés.* »

« *En terme d'épidémiologie, nous ne pouvons nous appuyer sur aucune étude déterminante permettant de faire un lien statistique établi avec certitude entre le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie démyélinisante chronique et un contact environnemental, qu'il soit toxique ou infectieux. Dans ces conditions, il est encore moins établi au plan individuel qu'une relation puisse être déterminée de façon directe et essentielle ; ainsi il n'est pas possible de retenir l'affection déclarée au titre des maladies professionnelles* »

Enfin en 2011, un dossier lui aussi issu du TASS concernant une femme de 57 ans, agent de service dans une maison médicalisée pour personnes âgées a été soumis à l'avis du comité. Cette salariée avait reçu une vaccination contre le VHB en 1998 à l'âge de 52 ans, et avait déclaré une myofasciite à macrophages 5 années plus tard. L'avis défavorable émis par le comité mentionnait qu'« *après étude des connaissances scientifiques actuelles* », il n'y avait « *pas de rapport entre le travail de la salariée et la pathologie alléguée.* »

2.3.3. Tumeurs cérébrales et usage professionnel du téléphone portable

L'intérêt de ce couple réside dans l'actualité : il s'agit ici d'un problème qui va s'acutiser probablement dans les prochaines années, d'une part parce que le délai de latence permettra l'expression des éventuels dommages causés, d'autre part parce que la tertiarisation de nos sociétés étend la problématique à une population toujours plus vaste.

Les études en faveur d'un lien

Nous avons retrouvés 11 études principales dont 7 méta-analyses. Parmi ces 11 études, 5 d'entre elles étaient publiées par HARDELL.

Une étude de HARDELL datant de 2006 est la première retrouvée à envisager une association entre l'utilisation des téléphones cellulaires et sans fil et le risque de développer une tumeur cérébrale [223]. Certaines tumeurs cérébrales, à savoir les neurinomes de l'acoustique et les astrocytomes de grade III et IV, ont été statistiquement liées à l'utilisation d'appareils de téléphonie mobile. Cette étude pointait déjà que la durée d'utilisation des téléphones semblait influencer l'incidence de ces pathologies cérébrales : le niveau de risque est corrélé à l'ancienneté de l'utilisation.

Peu après, les mêmes auteurs ont cherché à évaluer l'impact au niveau cérébral d'une utilisation au long cours (10 ans ou plus) du téléphone cellulaire. Leur revue de la littérature a repris les données issues de 2 études cohortes et de 11 études cas-contrôles [224].

Une association avec les neurinomes de l'acoustique a été mise en évidence dans 4 des 13 études analysées ici. Une association avec des tumeurs cérébrales malignes, sans plus de précision diagnostique, a été retrouvée dans 6 des études. Globalement, toutes ont retrouvé des odds ratio augmentés, en d'autres termes il a été constaté un risque accru de développer une tumeur cérébrale du côté du crâne où est appliqué pendant plus de 50 % du temps d'utilisation du téléphone portable.

Une autre méta-analyse a poolé les données issues de 9 études cas-témoins [225]. Elle comptabilisait au total 5 259 sujets souffrant de tumeur cérébrale primaire, et 12 074 sujets contrôles. L'analyse globale de ces données a abouti à un O.R. de 0,90 (I.C. 95 % = 0,81-0,99). Cet O.R. s'élevait à 1,25 (I.C. 95 % = 1,01-1,54 soit une association statistiquement significative) si l'on se restreignait aux 5 études portant sur les utilisateurs de téléphone sur une durée de 10 ans ou plus. KAN établit alors un lien entre le développement de tumeurs cérébrales et l'utilisation de téléphones cellulaires au long cours.

HARDELL et son équipe présentent en 2008 une nouvelle méta-analyse [226]. Concernant les gliomes et les neurinomes de l'acoustique, les odds ratio retrouvés sont significativement augmentés chez les utilisateurs de téléphonie mobile, à condition d'une utilisation de 10 ans minimum ; en outre, le côté du crâne sur lequel est appliqué le téléphone pendant les appels semble statistiquement influencer la localisation tumorale.

En conclusion, seuls les gliomes et les neurinomes de l'acoustique sont statistiquement liés à une utilisation du téléphone mobile. Mais deux conditions étaient requises : une durée d'utilisation de 10 ans au moins, et une utilisation ipsilatérale.

L'année suivante, une autre méta-analyse de HARDELL était publiée, synthèse d'études dirigées par sa propre équipe, et de données issues du groupe de travail INTERPHONE [227]. Elle apportait des preuves tangibles quant à une augmentation du risque de développer, après 10 ans d'utilisation du téléphone portable, des gliomes (O.R. = 1,3 statistiquement significatif ; IC 95 % = 1,1-1,6) et des neurinomes de l'acoustique (O.R. = 1,3 non significatif ; IC 95 % = 0,97-1,9). Ce risque s'accroissait et acquierait une significativité pour une exposition ipsilatérale avec un O.R. significatif à 1,9 pour les gliomes (I.C. 95 % = 1,4-2,4). L'OR se chiffrait à 1,6 pour les neurinomes de l'acoustique (I.C. 95 % = 1,1-2,4). Concernant les méningiomes, aucune donnée significative n'était retrouvée. Par ailleurs, ce risque était majoré dans les groupes où la première utilisation du portable a lieu avant l'âge de 20 ans.

Au cours de sa conférence de 2009 [228], Kelly S. BETTS a également mentionné la méta-analyse de MYUNG [229] qui conforte les données apportées par HARDELL. Dans cette méta-analyse, MYUNG a évalué 23 études épidémiologiques, soit au total 37 916 participants. Dans 8 des plus rigoureuses d'entre elles, un risque accru de tumeur cérébrale était mis en évidence chez les utilisateurs de téléphone portable versus une population de non-utilisateurs ou d'utilisateurs occasionnels. Ce risque culminait pour une durée d'utilisation supérieure ou égale à 10 ans, bénéficiant en outre d'une significativité (O.R. = 1,18 ; I.C. 95 % = 1,04-1,34). MYUNG soulignait la nécessité de confronter ces résultats à ceux d'études prospectives de cohorte, études de meilleur niveau de preuve.

Puis en 2009, HARDELL a retrouvé une fois encore des conclusions similaires, avec un O.R. significativement augmenté pour les neurinomes de l'acoustique ipsilatéraux chez des usagers pendant une période de plus de 10 ans d'un téléphone portable (OR = 3,0 ; I.C. 95 % = 1,4-6,2) [230].

KHURANA et son équipe ont cherché à mettre en lien l'utilisation au long cours du téléphone portable, et le risque de développer une tumeur cérébrale, à travers l'analyse de données épidémiologiques [231]. Cette méta-analyse de 11 études, toutes publiées, précisait la latéralité des tumeurs chez les usagers au long cours (au moins 10 ans).

Les conclusions pointaient un risque doublé de tumeur cérébrale ipsilatérale. Ces données étaient significatives en ce qui concerne les gliomes et les neurinomes de l'acoustique, mais pas les méningiomes.

Considérant l'hypothèse que les ondes électro-magnétiques émises par les antennes de téléphonie étaient incriminées dans l'apparition ou le développement de tumeurs cérébrales, l'étude américaine de LEHRER publiée en juin 2010 a cherché à établir un lien entre les relevés épidémiologiques concernant les tumeurs primitives cérébrales diagnostiquées aux Etats-Unis, et les abonnements en téléphonie mobile. Une association significative a été mise en évidence (RR = 0,950 ; $p < 0,001$). Mais ce résultat a été remis en question, les auteurs craignant un biais méthodologique (effet de dilution) D'autres méthodes statistiques ont donc été appliquées. Après ré-analyse, l'association étudiée s'est également avérée significative ($p = 0,017$).

Une étude espagnole récente retrouvait des conclusions similaires au sujet de gliomes ipsilatéraux, avec un O.R. significatif de 2,8 (I.C. 95 % = 1,13-6,94) pour une utilisation prolongée et régulière [232].

Une équipe italienne s'est attachée à évaluer la fiabilité des différentes études publiées [233]. Cette récente méta-analyse conclut que, pour tous les types d'études et toutes les méthodologies mises en œuvre, il en ressort unanimement un risque significativement et largement augmenté en ce qui concerne les gliomes et les neurinomes de l'acoustique ipsilatéraux, si elle concerne les usagers au long cours (10 ans au moins).

L'apport des études expérimentales animales

L'étude de ZHAO et al. a observé des cultures cellulaires de neurones et d'astrocytes, exposés aux ondes émises par un système de communication mobile (Global Systems for Mobile communication ou G.S.M) [234]. Les auteurs se sont particulièrement intéressés à l'expression de gènes conduisant à l'apoptose cellulaire, et à la régulation de leur expression.

Ils ont détecté qu'une exposition aux ondes radio émises par les téléphones, même brève, pouvait perturber les signaux intracellulaires régulant l'apoptose de ces cellules cérébrales, avec une sensibilité des neurones supérieure à celle des astrocytes.

Une autre étude s'intéressait à l'impact des ondes émises par les systèmes de communication mobile (Global Systems for Mobile communication ou G.S.M.) sur les cellules gliales cérébrales [235].

Des études expérimentales animales ont été menées pendant 10 mois sur des rats répartis en trois groupes : un groupe dit « exposés » exposés quotidiennement pendant 2 heures à des ondes de

900 MHz, un groupe « simulateurs » avec un générateur d'ondes maintenu éteint, et un groupe « témoins » ne subissant aucune exposition.

L'étude immuno-histochimique des cerveaux de ces rats a retrouvé une capacité antioxydante totale et une concentration en catalase (enzyme appartenant au système de détoxification de l'organisme) plus élevés dans le groupe « exposés » que dans le groupe « simulateurs ». Le score d'apoptose était significativement inférieur dans le groupe « exposés ». Aucune différence concernant l'état d'oxydation et l'index de stress oxydatif n'était mise en évidence.

Ces observations suggèrent une altération de ces différents systèmes au sein d'un organisme exposé aux ondes émises par les G.S.M.

Dans une publication de 2009, HARDELL rapportait que plusieurs études animales avaient montré une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique, induite par l'émission d'ondes radio [236]. Un des mécanismes supposés serait la perméabilité de cette barrière hémato-encéphalique, entraînant une fuite de substances cancérigènes vers le tissu cérébral ; les astrocytes seraient alors affectés. Par ailleurs, les radicaux libres semblaient jouer un rôle, qu'il reste à préciser.

Les principales difficultés rencontrées

De nombreuses études épidémiologiques s'intéressent au lien entre les tumeurs de la tête et du cou et l'utilisation du téléphone portable [237]. L'hétérogénéité diagnostique rencontrée au sein de cette littérature rend complexe la réalisation d'une méta-analyse. De plus, l'étude de cas ne permet méthodologiquement pas d'extrapoler des situations individuelles à une observation plus générale et ne constitue pas une preuve tangible du lien étudié. La question des biais de rappel est également soulevée. Une méthodologie reproductible et solide est indispensable pour donner du crédit aux conclusions de ces différentes études.

Un article de 2009 insistait sur un biais rencontré dans la plupart des études de type cas-témoins, le biais de rappel [238]. Or on retrouvait chez les personnes interrogées, cas et témoins, une tendance à la sous-estimation du nombre d'appels passés d'un facteur 0,81, et une tendance à la sur-estimation de la durée d'appel d'un facteur 1,4. Ces biais de rappel, non négligeables, pourraient positiver à tort le lien supposé entre l'exposition aux portables et le risque de tumeur cérébrale.

Dans sa publication, KUNDI reprenait la même année, toutes les faiblesses méthodologiques rencontrées dans les études publiées jusqu'alors [239]. Il faisait état de nombreux biais rencontrés dans les études épidémiologiques : biais de sélection, biais de classification, biais de rappel notamment. Il avertissait également que ces études faillent à remplir trois critères de validité : un agent causal quantifiable, une période d'étude de durée suffisante (c'est-à-dire un recul suffisant), et la formulation d'hypothèses physiopathologiques.

KUNDI signalait aussi la grande diversité des tumeurs cérébrales (environ 50 types diagnostics) et leur relative rareté ; or, on ne peut étudier les facteurs étiologiques d'une pathologie que si elle est suffisamment homogène. Dans les pays développés, le risque de développer une tumeur cérébrale tout au long d'une vie serait compris entre 4 et 8 ‰ ; il s'agit là d'un risque très faible, donc d'autant plus délicat à étudier. Concernant une utilisation sur 10 années ou plus, malgré l'existence de nombreux éléments en faveur d'un risque accru de tumeur cérébrale, il jugait l'ensemble des informations sur l'utilisation à long-terme du téléphone portable insuffisant. Selon SADETZKI aucun lien entre utilisation du téléphone portable et tumeurs cérébrales ne pourra être formellement établi avant l'année 2032.

Concernant les expérimentations animales, il rapporte que les distributions des ondes chez l'Homme (exposition céphalique) et chez l'animal (exposition corps entier) ne sont pas superposables.

Les études en défaveur d'un lien

Nous avons retrouvé 11 articles qui se prononçaient en défaveur d'un lien. Parmi elles, on comptait 1 étude épidémiologique, 5 études cas-témoin, 2 études cohorte, et 2 méta-analyses. Nous allons les présenter dans l'ordre chronologique de leur publication.

L'article de SCHUZ concernait une cohorte danoise de 420 095 personnes, suivie pendant 21 ans [240]. L'utilisation d'un téléphone portable n'a pas été associée à un risque accru de tumeur cérébrale (S.I.R. = 0,97) ou de neurinome de l'acoustique (S.I.R. = 0,73), chez les usagers à court-terme et même chez les usagers au long-cours (10 ans ou plus). Toutefois, les intervalles de confiance étant étroits, une association discrète ne pouvait être formellement exclue.

Une publication suisse de 2007 tirait son originalité du découpage temporel posé, à savoir l'année 1987, date de l'introduction des technologies de téléphonie mobile en suisse [241]. A partir du registre national suisse des décès, ROOSLI a calculé le taux standardise de mortalité par tumeur

cérébrale par tranche d'âge et par sexe. Pour l'ensemble de la période étudiée (de 1969 à 2002), une augmentation significative de la mortalité par tumeur cérébrale a été constatée dans les deux sexes dans les groupes les plus âgés (60-74 ans et plus de 75 ans). Par contre, cette observation ne s'appliquait pas pour les groupes les plus jeunes, malgré une utilisation du téléphone portable prépondérant. Cette étude suggèrait ainsi que l'utilisation du téléphone portable n'est pas un puissant facteur de risque de mortalité par tumeur cérébrale sur le court-terme.

Une étude norvégienne a cherché à étudier l'impact des champs électro-magnétiques émises par les téléphones portables sur des tumeurs intra-crâniennes chez l'adulte [242]. Pour un usage régulier du téléphone mobile, l'odds ratio était de 0,6 pour les gliomes (IC 95 % = 0,4-0,9), de 0,8 pour les méningiomes (IC 95 % = 0,5-1,1), et de 0,5 pour les neurinomes de l'acoustique (IC 95 % = 0,2-1,0). Ces résultats indiquaient donc qu'une utilisation régulière du téléphone portable n'était pas associée à une augmentation des tumeurs intra-crâniennes. Si l'on considérait une durée d'utilisation de six ans ou plus, on retrouvait des résultats similaires. Cette étude concluait également à l'absence d'association entre utilisation du portable et risque accru de tumeurs intra-crâniennes.

INTERPHONE désigne une étude internationale multicentrique de type cas-témoins menée dans 13 pays du globe, coordonnée par l'I.A.R.C. [243]. Rappelons que l'I.A.R.C. a classé en tant que cancérigènes les champs électro-magnétiques de très basse fréquence.

En France, HOURS et ses collaborateurs ont étudié sur une période de 2 ans une population âgée de 30 à 59 ans, chez qui un primo-diagnostic de tumeur cérébrale avait été posé et confirmé. Des cas contrôles leur ont été appariés.

Une tendance à un risque de gliome, malgré la non-significativité des résultats trouvés, a toutefois été constatée chez les gros utilisateurs (utilisation intensive ou au long cours, large répertoire téléphonique).

Une étude comptant 1 521 sujets atteints de gliome et 3 301 sujets contrôle, n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre la maladie et l'utilisation régulière d'un téléphone mobile [244]. Ni la durée cumulée d'utilisation, ni le temps écoulé depuis la première utilisation, ni le nombre total d'appels passés, n'ont modifié le résultat négatif mis en évidence.

Une étude cas-témoin japonaise concluait elle aussi à un risque non augmenté de gliomes ou de méningiomes après une utilisation régulière des appareils de téléphonie mobile [245]. Ce constat s'appliquait même dans les groupes étudiés les plus exposés.

Une méta-analyse de 2009 insistait elle aussi sur les nombreux biais des différentes études [246]. Dans l'ensemble, les études ne retrouvaient pas de risque augmenté de tumeurs cérébrales et céphaliques après 10 ans d'utilisation. Les données disponibles ne suggéraient pas de lien causal entre l'utilisation du téléphone mobile et les tumeurs caractérisées par une croissance rapide (comme les gliomes malins de l'adulte) et une courte période d'induction. Concernant d'une part les tumeurs à croissance lente (méningiomes, neurinomes du nerf acoustique) et d'autre part les gliomes chez des utilisateurs à long-terme, l'absence d'association mise en évidence était moins significative car un recul suffisant n'a pas été possible

FREI a suivi une cohorte danoise 10 729 cas de tumeurs cérébrales durant 17 ans [247]. Aucun indice quant à une relation dose-réponse, ni en fonction de la durée d'utilisation du téléphone, ni en fonction de la localisation anatomique de la tumeur par rapport au côté du crâne où est porté l'instrument, n'a été retrouvé. Selon cette vaste étude, il n'y aurait donc pas de risque accru de développer une tumeur cérébrale après une utilisation de 10 ans au moins du téléphone portable.

Conclusion

La littérature scientifique rapporte autant d'études en faveur d'un lien, que d'études en défaveur de ce même lien. Les études les plus récentes aboutissent à des conclusions opposées. Les biais de rappel, le long délai de latence, le faible nombre de cas (...) sont autant d'éléments rendant toute conclusion délicate.

Cette même prudence avait été adoptée en 2008 à l'occasion du Consortium sur les tumeurs cérébrales [248]. De nombreux épidémiologistes se sont réunis autour de facteurs de risque afin d'en étudier leur pertinence : environnementaux (ondes électro-magnétiques, métaux, neurocarcinogènes...), génétiques (susceptibilité individuelle), infectieux (virus)... Après analyse des résultats publiés de l'étude INTERPHONE, le Consortium a indiqué qu'aucune étude n'avait permis de mettre en évidence un risque significativement accru entre tumeur cérébrale et utilisation d'un appareil de téléphonie mobile. Il a également souligné qu'aucune conclusion définitive ne pouvait être énoncée en l'état des connaissances.

Aucune conclusion formelle n'est donc possible. Par conséquent, tant que ce lien n'aura pas été démontré de manière fiable, la reconnaissance par le CRRMP de certaines tumeurs cérébrales après utilisation professionnelle d'un appareil de téléphonie mobile ne saurait actuellement se concevoir.

Cas clinique présenté récemment en CRRMP

Un seul dossier a été présenté en CRRMP au sujet de cette association. Ce dossier a été étudié en comité en 2010. Il s'agissait d'un homme de 60 ans, responsable national des ventes, souffrant d'un glioblastome ipsilatéral. Son exposition professionnelle a été quantifiée : son utilisation était estimée à approximativement 70 heures hebdomadaires, pendant 12 années (de 1997 à 2009).

Le comité a rendu un avis défavorable à la reconnaissance. Deux motifs ont justifié cette décision : l'absence de données scientifiques concluantes, et un délai de latence insuffisant au développement d'une pathologie tumorale. L'avis émis mentionnait : *« Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'avoir une opinion fondée quant à la responsabilité de ce type d'appareil, d'utilisation relativement récente dans la survenue de cette pathologie »*.

3. DISCUSSION

L'étude de ces différents couples « nuisance-pathologie » a permis de mettre en évidence l'importance des avancées de la science, fondement des décisions des CRRMP. S'il incombe aux membres des comités de rechercher et de préciser l'exposition professionnelle réelle, et de mettre en parallèle les facteurs extra professionnels, l'état des connaissances scientifiques, sans cesse en évolution, apparaît décisif dans l'établissement du lien direct et essentiel.

L'analyse singulière d'un dossier se confronte alors à l'avis de la science.

CONCLUSION

Notre analyse des 327 déclarations de maladies professionnelles "hors tableaux" étudiées par les CRRMP lorrains entre 2005 et 2011 permet de mettre en évidence des spécificités régionales comparées aux données nationales.

Ainsi, les pathologies déclarées concernent majoritairement des hommes, ouvriers du secteur industriel et ouvriers agricoles.

Ce sont essentiellement des pathologies néoplasiques ORL et bronchopulmonaires en lien le plus souvent avec l'exposition à l'amiante. Viennent ensuite les pathologies rhumatologiques puis les psychopathologies.

Des couples principaux nuisances - pathologies ont été repérés et étayés au plan bibliographique. Le couple le plus fréquemment déclaré est amiante - cancer du larynx.

Les avis favorables rendus par les CRRMP lorrains sont plus nombreux que ceux des autres comités tout particulièrement pour les psychopathologies.

L'analyse des avis rendus met en évidence la complexité pour les membres du CRRMP d'établir à la fois un lien direct et un lien essentiel entre la pathologie déclarée et l'exposition.

Ainsi de chaque situation éminemment singulière, nous avons tenté de dégager des enseignements collectifs dans l'élaboration de ce lien direct et essentiel pouvant être utiles à d'autres CRRMP.

Les membres du Comité ont besoin d'un dossier étayé tant sur les expositions professionnelles que sur la pathologie et les éventuels cofacteurs.

L'avis du médecin du travail est particulièrement important car le médecin du travail est le seul à avoir la connaissance du salarié, de sa pathologie et des expositions au risque tout au long de sa carrière. Sa connaissance de l'état de santé des autres salariés vient enrichir son avis.

Les CRRMP lorrains ont contribué à la création du tableau n° 58 du régime agricole intégrant la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides puisqu'ils ont donné un avis favorable pour 6 dossiers de salariés exposés.

Les recherches bibliographiques réalisées pour chaque dossier de pathologie néoplasique en vue d'actualiser à tout moment les connaissances scientifiques ont permis aux CRRMP lorrains de reconnaître de nouvelles maladies professionnelles hors tableaux (LMNH, myélome multiple...) pouvant participer à la création de nouveaux tableaux.

La fréquence d'avis favorables en Lorraine et en France pour le couple amiante - cancer du larynx pourrait permettre une évolution du tableau n° 30.

Actuellement, la reconnaissance d'une psychopathologie, possible en Belgique, en Italie, au Portugal ou en Suède, reste limitée en France. Une réflexion est en cours au sein du Conseil d'Orientation des Conditions de Travail sur la création éventuelle d'un tableau.

La création du système complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles a permis à nombre de salariés une reconnaissance de leur pathologie au titre d'une MPI.

Cependant, toute réflexion sur la réparation des maladies professionnelles doit s'orienter vers une amélioration de la prévention primaire dans toutes les entreprises quelque soit leur taille et leur secteur d'activité.

L'enquête SUMER 2010 montre une diminution des expositions aux contraintes physiques ainsi qu'aux produits chimiques entre 2003 et 2010. Cependant l'intensité du travail a augmenté et dans le même temps l'autonomie des salariés les plus qualifiés a reculé.

La prévention doit donc se poursuivre et même s'intensifier et mobiliser en tout premier lieu les acteurs de l'entreprise : employeurs, représentants du personnel, salariés ainsi que les différentes institutions de prévention.

Il s'agit bien de développer des actions pluridisciplinaires et coordonnées de prévention s'appuyant sur les principes généraux de prévention (L4121-2 du Code du Travail) ce qui est bien l'objet de la réforme de la santé au travail tout particulièrement des Contrats Pluriannuels d'Objectifs et de Moyens.

Ces actions devraient prioriser les salariés qui sont les plus exposés. Cette étude peut apporter des connaissances nouvelles sur les principales expositions dans notre région, sur leurs conséquences en termes de pathologies et sur les caractéristiques des salariés concernés.

BIBLIOGRAPHIE

1. CRAM Alsace-Moselle, Prévention et Gestion des Risques Professionnels, Le coût des accidents du travail et des maladies professionnelles, www.cram-alsace-moselle.fr
2. Récapitulatif des principales propositions et recommandations émises en juin 2011 par la commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale, présidée par Noël DIRICQ, juin 2011
3. INRS, Paris, Guide destiné aux Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles 1994, DMT n°57, TE 39, 50-55
4. Guide pour les comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles institués par la loi n°93-121 du 27 janvier 1993. 2010, Ministère du travail TM 13, DMT n°121, 7-31, disponible sur le site : [www.dmt-prevention.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/.../\\$File/TM13.pdf](http://www.dmt-prevention.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/.../$File/TM13.pdf)
5. L'Assurance Maladie-Risques Professionnels, Bilan d'activité des CRRMP : année 2010;2010 :17p. Disponible à l'adresse URL : <http://sante.travail.paca.free.fr/letrinfo/darmon/2010-Bilan-CRRMP.pdf>
6. Institut National de la Statistique et des Études Économiques, niveau 1 d'agrégations emboîtés de la nomenclature française simplifiée des Professions et Catégories Socio-professionnelles de 2003, PCS 2003-Niveau1-Liste des catégories socioprofessionnelles agrégées, 2003, disponible à l'adresse : <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/pcs2003/pcs2003.htm>
7. SUMER 94, fiche «nuisances» réalisée pour l'enquête <http://www.travail-emploi-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sumer94-2.pdf>
8. INSEE, établissements industriels selon l'activité au 31 décembre 2010

9. INSEE, établissements et salariés de la construction au 31 décembre 2010.
10. INSEE, Population selon la catégorie socioprofessionnelle et le sexe au 1er janvier 2009, disponible à l'adresse URL : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=17&ref_id=poptc02108
11. WILD P., GONZALEZ M., BOURGKARD E., PARIS C., Occupational risk factors have to be considered in the definition of high-risk lung cancer populations; *British Journal of Cancer* 2012, 106, 1346 – 1352
12. Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail. Enquête européenne des entreprises sur les risques nouveaux et émergents (ESENER). Bilbao; 2010:16p. Disponible à l'adresse URL : http://osha.europa.eu/fr/publications/reports/fr_esener1-summary.pdf
13. NASSE P., LEGERON P., Rapport sur la détermination, la mesure et le suivi des risques psychosociaux au travail. Paris : Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité;2008 :94p
14. EUROGIP, 10/F : Pathologies psychiques liées au travail : quelle reconnaissance en Europe ? Eurogip-10/F;2004:36p
15. LEONARD M., BOISELET E., Surveillance des maladies à caractère professionnel : Résultats intermédiaires- Première quinzaine 2011. Journée de l'Inspection Médicale de la DIRECCTE de Lorraine; 1 mars 2012; Nancy, Paris : Ministère du travail, de l'emploi et de la santé;2012:15p. Disponible à l'adresse URL : http://www.lorraine.direccte.gouv.fr/IMG/pdf/2012-MCP_Lorraine_Resultats2011_CRPRP.pdf
16. Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles. Rapport scientifique. Maisons-Alfort : ANSES;2011:282p.
17. PAOLILLO A.G., HAUBOLD B., LEPROUST H., et al., Devenir socioprofessionnel de patients en situation de harcèlement moral présumé. *TF 146. Doc Med Trav* 2006;105:49-59

18. CHIARONI J., CHIARONI P., Epidemiologic data of workplace harassment from an investigation by occupational physicians in PACA administrative region : a victim profile ?, Arch Mal Prof 2001;62(2):96-107
19. INSEE, Emploi salarié selon le secteur d'activité au premier trimestre 2012, disponible à l'adresse URL : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=17&ref_id=trac03105
20. BENSEFA L., SANDRET N., DE CLAVIERE C., et al., Social and professional consequences of mobbing among 126 patients in an occupational health department, Arch Mal Prof 2004;65(5):387-395
21. HIRIGOYEN MF., Malaise dans le travail. Harcèlement moral : démêler le vrai du faux, Paris : Éditions La Découverte et Syros;2001:290 p.
22. DE GASPARO C., GRENIER-PEZE M., Étude d'une cohorte clinique de patients harcelés : une approche sociologique quantitative. Études et enquêtes. TF 125. Doc Med Trav 2003;95:307-331
23. DIRICQ N., FERTRAY B., BRIERE J., et al. Rapport de la Commission instituée par l'article L.176-2 du Code de la Sécurité Sociale (Rapport Diricq).2011; Paris:193p. Disponible à l'adresse URL : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/11_diricq.pdf
24. MICHIEL S., WILLIAMS S., Reducing work related psychological ill health and sickness absence: a systematic litterature review. Occup Environ Med 2003;60:3-9
25. BONDE JP., Psychosocial factors at work and risk of depression : a systematic review of the epidemiological evidence, Occup Environ Med 2008;64:438-445
26. GOLLAC M., BODIER M., Mesurer les facteurs psychosociaux de risque au travail pour les maîtriser. Rapport du Collège d'expertise sur le suivi des risques psychosociaux au travail, faisant suite à la demande du Ministre du travail, de l'emploi, et de la santé;2010:223p. Disponible à l'adresse URL : http://www.travailler-mieux.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_SRPST_definitif_rectifie_11_05_10.pdf

27. BETARBET R., SHERER T.B., DI MONTE D.A., et al., Mechanistic approaches to Parkinson's disease pathogenesis, *Brain Pathol.*, 2002, 12 (4), 499-510
28. DAVIS K.L., YESAVAGE J.A., BERGER P.A., Single case study. Possible organophosphate-induced parkinsonism., *J Nerv Ment Dis.*, 1978, 166 (3), 222-225
29. MANDEL J.S., ADAMI H.O., COLE P., Paraquat and Parkinson's disease: An overview of the epidemiology and a review of two recent studies, *Regul Toxicol Pharmacol.*, 2011
30. WIRDEFELDT K., ADAMI H.O., COLE P., et al., Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence, 2011, *Eur J Epidemiol.*, 26 Suppl 1, S1-58
31. RUGBJERG K., HARRIS M.A., SHEN H., et al., Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease : a population-based case-control study evaluating the potential for recall bias, *Scand J Work Environ Health*, 2011, 37 (5), 427-436
32. BARBEAU A., ROY M., BERNIER G., et al., Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas, *Can J Neurol Sci.*, 1987, 14 (1), 36-41
33. MOISAN F., SPINOSI J., DUPUPET J.L., et al., The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts, *Mov Disord.*, 2011, 1,26(2), 271-279
34. DAS K., GHOSH M., NAG C., et al., Role of familial, environmental and occupational factors in the development of Parkinson's disease, *Neurodegener Dis.*, 2011, 8 (5), 345-351
35. ASCHERIO A., CHEN H., WEISSKOPF M.G., et al., Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease, *Ann Neurol.*, 2006, 60(2),197-203
36. PRIYADARSHI A., KHUDER S.A., SCHAUB E.A., et al., A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides, *Neurotoxicology.*, 2000, 21(4), 435-440

37. ZUBER M., ALPEROVITCH A., Parkinson's disease and environmental factors, *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1991, 39(4), 373-387
38. SHERER T.B., BETARBET R., GREENAMYRE J.T., Environment, mitochondria, and Parkinson's disease, *Neuroscientist.*, 2002, 8(3), 192-197
39. THIRUCHELVAM M., MAC CORMACK A., RICHFIELD E.K., et al., Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype, *Eur J Neurosci.*, 2003, 18(3), 589-600
40. ALAM M., SCHMIDT W.J., Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats, *Behav. Brain Res.*, 2002, 136, 317-324
41. BETARBET R., SCHERER T.B., MAC KENZIE G., et al., Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease, *Nat. Neurosci.*, 2000, 3, 1301-1306
42. FLEMING S.M., ZHU C., FERNAGUT P.O., et al., Behavioral and immunohistochemical effects of chronic intravenous and subcutaneous infusions of varying doses of rotenone, *Exp. Neurol.*, 2004, 187, 418-429
43. TESTA C.M., SHERER T.B., GREENAMYRE J.T., Rotenone induces oxidative stress and dopaminergic neuron damage in organotypic substantia nigra cultures, *Brain Res Mol Brain Res.*, 2005, 134(1), 109-118
44. SCHERER T.B., KIM J.H., BETARBET R., et al., Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation, *Exp. Neurol.*, 2003, 179, 9-16
45. YANG W., TIFFANY-CASTIGLIONI E., The bipyridyl herbicide paraquat produces oxidative stress-mediated toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: relevance to the dopaminergic pathogenesis, *J Toxicol Environ Health A.*, 2005, 68(22), 1939-1961
46. GROSICKA-MACIAG E., Biological consequences of oxidative stress induced by pesticides, *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2011, 65, 357-366

47. TANNER C.M., KAMEL F., ROSS G.W., et al., Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease, *Environ Health Perspect.*, 2011,119(6), 866-872
48. WANG A., COSTELLO S., COCKBURN M., et al., Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides, *Eur J Epidemiol.*, 2011, 26(7), 547-555
49. MORETTO A., COLOSIO C., Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: the example of Parkinson's disease, *Neurotoxicology*, 2011, 32(4), 383-91
50. HUBBLE J.P., CAO T., HASSANEIN R.E., Risk factors for Parkinson's disease, *Neurology.*, 1993, 43(9), 1693-1697
51. DUTHEIL F., BEAUNE P., TZOURIO C., et al., Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease, *Arch Neurol.*, 2010, 67 (6), 739-745
52. PEREIRA D., ARRETT C., Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study, *Acta Med Port.*, 2010, 23(1), 15-24
53. DEFEBVRE L., Parkinson's disease: Role of genetic and environment factors. Involvement in everyday clinical practice, *Rev Neurol*, 2010, 166(10), 764-769
54. RITZ B., YU F., Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994, *Int J Epidemiol.*, 2000, 29(2), 323-329
55. DICK F.D., DE PALMA G., AHMADI A., et al., Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study, *Occup Environ Med.*, 2007, 64(10), 666-672
56. ELBAZ M.D., CLAVEL J., RATHOUZ P.J., et al., Professional exposure to pesticides and Parkinson disease, *Ann Neurol.*, 2009, 66, 494-504
57. ZAYED J., DUCIC S., CAMPANELLA G., et al., Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease, *Can J Neurol Sci.*, 1990, 17(3), 286-291

58. JIMENEZ-JIMENEZ F.J., MATEO D., GIMENEZ- ROLDAN S., Exposure to well water and pesticides in Parkinson's disease: a case-control study in the Madrid area, *Mov Disord.*, 1992, 7(2), 149-152
59. WONG G.F., GRAY C.S., HASSANEIN R.S., et al., Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease, *Arch Neurol.*, 1991, 48(3), 287-289
60. FIRESTONE J.A., LUNDIN J.I., POWERS K.M., et al., Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study, *Am J Ind Med.*, 2010, 53(3), 217-223
61. FELDMAN A.L., JOHANSSON A.L., NISE G., et al., Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men, *Parkinsonism Relat Disord.*, 2011, 17(9), 677-682
62. BARIS D., SILVERMAN D.T., BROWN L.M., et al., Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma, *Scand J Work Environ Health*, 2004, 30(3), 215-222
63. ORSIL L., DELABRE L., MONNEREAU A., et al., Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study, *Occup Environ Med*, 2009, 66, 291-298
64. PAHWA P., KARUNANAYAKE CP., DOSMAN JA., et al., Multiple myeloma and exposure to pesticides : a Canadian case-control study. *J Agromed* 2012;17(1):40-50.
65. VIEL J.F., RICHARDSON S.T., Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure, *Soc Sci Med*, 1993, 37(6), 771-777
66. RUSIECKI J.A., PATEL R., KOUTROS S., et al., Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study, *Environ Health Perspect.* , 2009, 117(4), 581-586

67. KOUTROS S., ALAVANJA M.C., LUBIN J.H., et al., An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study, *J Occup Environ Med.*, 2010, 52(11), 1098-1105
68. FROST G., BROWN T., HARDING A.H., Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users, *Occup Med.*, 2011, 61(5), 303-310
69. SADIK A., KHUDER D., ANAND B., et al., Meta-analyses of multiple myeloma and farming, *Am J Ind Med*, 1997, 32(5), 510–516
70. MERHI M., RAYNAL H., CAHUZAC E., et al., Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies, *Cancer Causes Control.*, 2007, 18(10), 1209-1226
71. DE ROOS A.J., ZAHM S.H., CANTOR K.P. , et al., Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men, *Occup Environ Med*, 2003, 60 (9), electronic pages
72. HOHENADEL K., HARRIS S.A., MAC LAUGHLIN J.R., et al., Exposure to multiple pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma in men from six Canadian provinces, *Int J Environ Res Public Health.*, 2011, 8(6), 2320-2330
73. CHIU B.C., DAVE B.J., BLAIR A., et al., Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma., *Blood.*, 2006, 108, 1363-1369
74. ZAHM S.H., BLAIR A., Pesticides and Non-Hodgkin's Lymphoma, *Cancer Res*, 1992, 52, 5485s-5488s
75. PEARCE N., MAC LEAN D., et al., Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma ,*Scand J Work Environ Health.*, 2005, 31(1), 18-25, 5-7
76. BRAUNER E.V., SORENSEN M., GAUDREAU E., et al., A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of non-Hodgkin lymphoma, *Environ Health Perspect.*, 2012, 120(1), 105-111

77. BASSIL K.L., VAKIL C., SANBORN M., Cancer health effects of pesticides : Systematic review, canadian family physician, 2007, 53 (10), 1704-1711
78. MORRISON H.I., WILKINS K., SEMENCIW R., et al., Herbicides and Cancer, J Natl Cancer Inst, 1992, 84 (24), 1866-1874
79. BURNS C., BODNER K., SWAEN G., e al., Cancer incidence of 2,4-D production workers, Int J Environ Res Public Health, 2011, 8 (9), 3579-3590
80. ZHENG, ZAHM S.H., CANTOR K.P., et al., Agricultural Exposure to Carbamate Pesticides and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma, J Occ Environ Med, 2001, 43, 7, 641-649
81. LYNCH S.M., MAHAJAN R., BEANE FREEMAN L.E., et al., Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS), Environ Res., 2009, 109(7), 860-868
82. PARK S.K., KANG D., BEANE-FREEMAN L., et al., Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study: prospective cohort study, Int J Occup Environ Health., 2009, 15(3), 274-281
83. ORSI L., DELABRE L., MONNEREAU A., et al., Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study, Occup Environ Med., 2009, 66(5), 291-298
84. DREIHER J., KORDYSH E., Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research, Acta haematologica, 2006, 116, 153-164
85. OLESKE D., GOLOMB H.M., FARBER M.D., et al., A case-control inquiry into the etiology of hairy cell leukemia, Am J Epidemiol., 1985, 121(5), 675-683
86. NORDSTROM M., HARDELL L., MAGNUSSON A., et al., Occupation and occupational exposure to UV light as risk factors for hairy cell leukemia evaluated in a case-control study, Eur J Cancer Prev, 1997, 6(5), 467-472

87. CLAVEL J., MANDEREAU L., CORDIER S., et al., hairy-cell leukemia, occupation, and smoking, *Br J Haematol*, 1995, 91(1), 154-161
88. CLAVEL J., HEMON D., MANDEREAU L., et al., Farming, pesticide use and hairy-cell leukemia, *Scand J Work Environ Health*, 1996, 22(4), 285-293
89. BASSIL K.L., VAKIL C., SANBORN M., Cancer health effects of pesticides : Systematic review, *canadian family physician*, 2007, 53(10), 1704-1711
90. FERRIS-I-TORTAJADA J., BERBEL-TORNERO O., GARCIA-I-CASTELL J., et al., Non dietetic environmental risk factors in prostate cancer, *Actas Urol Esp.*, 2011, 35(5), 289-295)
91. WAGGONER J.K., KULLMAN G.J., HENNEBERGER P.K., et al., Mortality in the Agricultural Health Study, 1993–2007, *Am J of Epidemiol.*, 173, 1, 71-8392.
93. WESSELING C., ANTICH D., HOGSTEDT C., et al., Geographical differencies of cancers incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure, *Int J Epidemiol*, 1999, 28, 365-374
94. FLEMING L.E., BEAN J.A., RUDOLPH M., et al., Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida, *Occup Environ Med*, 1999, 41, 279-288)
95. SHARMA-WAGNER S., CHOKKALINGAM A.P., MALKER H.S., et al., Occupation and prostate cancer risk in Sweden, *J Occup Environ Med.*, 2000, 42(5), 517-525
96. SATHIAKUMAR N., MAC LENNAN P.A., MANDEL J., et al., A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer, *Crit Rev Toxicol.*, 2011, 41(1), 1-34
97. MULTIGNER L., NDONG J.R., GIUSTI A., et al., Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer, *Journal of clinical oncology*, 2010, 28, 21, 3457-3462
98. MILLS P.K., YANG R., Prostate cancer risk in California farm workers, *J Occup Environ Med.*, 2003, 45(3), 249-258

99. RITCHIE J.M., VIAL S.L., FUORTES L.J., et al., Organochlorines and risk of prostate cancer, *J Occup Environ Med.*, 2003, 45(7), 692-702
100. SETTIMI L., MASINA A., ANDRION A., et al., Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings, *Int J Cancer*, 2003, 104(4), 458-461
101. ALAVANJAL R., SAMANIC C., DOSEMECIL M., et al., Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort, *Am J of Epidemiology*, 2003, 157(9), 800-814).
102. VAN MAELE-FABRY G., WILLEMS J.L., Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis, *Occup Environ Med*, 2003, 60, 634-642
103. VAN MAELE-FABRY G., WILLEMS J.L., Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis, *Int Arch of Occ and Environ Health*, 2004, 77, 8, 559-570
104. VAN MAELE-FABRY G., LIBOTTE V., WILLEMNS J.L., et al., Review and Meta-analysis of Risk Estimates for Prostate Cancer in Pesticide Manufacturing Workers, *Cancer Causes and Control*, 2007, 17, 4, 353-373
105. Collegium Ramazzini, Asbestos is still with us: repeat call for a universal ban, *Arch Environ Occup Health.*, 2010, 65 (3), 121-126
106. MANCUSO T.F., COULTER E.J., Methodology in industrial health studies : the cohort approach, with special reference to an asbestos company, *Arch Eviron Health*, 1963;6:210-216
107. STELL P.M., MAC GILL T., Asbestos and laryngeal carcinoma, *Lancet*, 1973, 2(7826), 416-417.
108. KRAUS T., HEINRITZ H., RAITHEL H.J., et al., Asbestos dust-induced laryngeal carcinoma : a new occupational disease ? Current scientific knowledge and social health regulations, *Laryngorhinootologie*, 1995, 74(6), 371-374

109. LIDDELL F.D.K., Editorial : Laryngeal cancer and asbestos, *British J of Ind Med*, 1990, 47, 289-291
110. LUCE D., STUCKER I., CENEE S., et al., Facteurs de risque professionnels des cancers du poumon et des voies aéro-digestives supérieures : l'étude ICARE, 2006
111. WILCZYNSKA U., SZESZENIA-DABROWSKA N., Occupational cancers in Poland, 1995-2003, *Med Pr.*, 2005, 56(2), 113-120
112. BOTTA M., MAGNANI C., TERRACINI B., et al., Mortality from respiratory and digestive cancers among asbestos cement workers in Italy, *Cancer Detect Prev.*, 1991, 15(6), 445-447
113. PIRA E., PELUCCHI C., BUFFONI L., et al., Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers, *Br J Cancer*, 2005, 92(3), 580-586
114. MAGNANI C., FERRANTE D., BARONE-ADESI F., et al., Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers., *Occup Environ Med.*, 2008, 65(3), 164-170
115. PIRA E., PELUCCHI C., PIOLATTO P.G., et al., Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners., *Occup Environ Med.*, 2009, 66(12), 805-809
116. MARCHAND J.L., LUCE D., LECLERC A., et al., Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study, *Am J Ind Med.*, 2000, 37(6), 581-589
117. SHANGINA O., BRENNAN P., SZESZENIA-DABROWSKA N., et al., Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe, 2006
118. EDELMAN D.A., Laryngeal cancer and occupational exposure to asbestos, *Int Arch Occup Environ Health.*, 1989, 61(4), 223-227

119. KRAUS T., DREXLER H., WEBER A., et al., The association of occupational asbestos dust exposure and laryngeal carcinoma, *Isr J Med Sci*, 1995, 31(9), 540-548
120. BROWNE K., GEE J.B., Asbestos exposure and laryngeal cancer, *Ann Occup Hyg.*, 2000, 44(4), 239-250
121. STELL P.M., MAC GILL T., Exposure to asbestos and laryngeal carcinoma, *J Laryngol Otol.*, 1975, 89(5), 513-517
122. SHETTIGARA P.T., MORGAN R.W., Asbestos, smoking, and laryngeal carcinoma, *Arch Environ Health.*, 1975, 30(10), 517-519
123. HILLERDAL G., LINDHOLM C.E., Laryngeal cancer and asbestos, *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.*, 1980, 42(4), 233-241
124. VIALLAT J.R., FARISSE P., EY F., et al., Asbestos and cancer of the larynx, *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.*, 1986, 103(1), 63-66
125. BROWN L.M., MASON T.J., PICKLE L.W., et al., Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf Coast, *Cancer Res.*, 1988, 48(7), 1960-1964
126. FISCHBEIN A., LUO J.C., PINKSTON G.R., Asbestosis, laryngeal carcinoma, and malignant peritoneal mesothelioma in an insulation worker, *Br J Ind Med.*, 1991, 48(5), 338-341.
127. IMBERNON E., GOLDBERG M., BONENFANT S., et al., Occupational respiratory cancer and exposure to asbestos : a case-control study in a cohort of workers in the electricity and gas industry, *Am J Ind Med*, 1995, 28(3), 339-352
128. GUSTAVSSON P., JAKOBSSON R., JOHANSSON H., et al., Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden, *Occup Environ Med.*, 1998, 55(6), 393-400

129. DE STEFANI E., BOFFETTA P., OREGGIA F., et al., Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay, *Am J Ind Med.*, 1998, 33(6), 537-542
130. MAIER H., TISCH M., Epidemiology of laryngeal cancer : results of the Heidelberg case-control study, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1997, 527, 160-164
131. MAIER H., TISCH M., KYRBERG H., et al., Occupational hazardous substance exposure and nutrition. Risk factors for mouth, pharyngeal and laryngeal carcinomas?, *HNO*, 2002, 50(8), 743-752
132. BERRINO F., RICHIARDI L., BOFFETTA P., et al., Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland, *Cancer Causes Control.*, 2003, 14(3), 213-223
133. RAMROTH H., AHRENS W., DIETZ A., et al., Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population-based case-control study from Germany, *Am J Ind Med.*, 2011, 54(7), 510-514
134. SMITH A.H., HANDLEY M.A., WOOD R., et al., Epidemiological evidence indicates asbestos causes laryngeal cancer, *J Occup Med*, 1990, 32(6), 499-507
135. GOODMAN M., MORGAN R.W., RAY R., et al., Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis, *Cancer Causes Control.*, 1999, 10(5), 453-465
136. BERGER J., GHANG-CLAUDE J., MOHNER M., et al., Larynxkarzinom und asbestexposition : eine Bewertung aus epidemiologischer Scht., *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 1996, 46, 5, 166-186
137. GREFF F., Le suivi médical des salariés exposés à l'amiante : l'exemple allemand, *Revue de Médecine du Travail*, 1998, 25, 2 :99-106
138. MUSCAT J.E., WYNDER E.L., Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer, *Cancer*, 1992, 69(9), 2244-2251

139. 13^e colloque ADEREST , Paris, 23 septembre 2010, PAGET-BAILLY S., CYR D., LUCE D., Facteurs de risque professionnels des cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx : revue de la littérature et méta-analyse, pwp 1-16.
140. IARC, monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs, 1987, 1-42, 7, 106-116
141. BOTTA M., MAGNANI C., TERRACINI B., et al., Mortality from respiratory and digestive cancers among asbestos cement workers in Italy, *Cancer Detect Prev*, 1991, 15 (6), 445-447
142. KANG S.K., BURNETT C.A., FREUND E., et al., Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures, *Am J Ind Med*, 1997, 31 (6), 713-718
143. GOODMAN M., MORGAN R.W., RAY R., et al., Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis, *Cancer Causes Control.*, 1999, 10 (5), 453-465
144. INRS, Documents pour le médecin du travail, 1999, 78, 1116-135
145. GAMBLE J., Risk of gastrointestinal cancers from inhalation and ingestion of asbestos, *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008, 52 (1), S124-53
146. STRAIF K., KEIL U., TAEGER D., et al., Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers, *Am J Epidemiol*, 2000, 152 (4), 297-306
147. LI L., SUN T.D., ZHANG X., et al., Cohort studies on cancer mortality among workers exposed only to chrysotile asbestos: a meta-analysis, *Biomed Environ Sci.*, 2004, 17 (4), 459-468
148. KJAERHEIM K., ULVESTAD B., MARTINSEN J.I., et al., Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers, *Cancer Causes Control*, 2005, 16 (5), 593-598

149. COCCO P., PALLI D., BUIATTI E., et al., Occupational exposures as risk factors for gastric cancer in Italy, *Cancer Causes Control*, 1994, 5 (3), 241-248
150. BUNDERSON-SCHELVAN M., PFAU J.C., CROUCH R., et al., Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure, *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.*, 2011, 14 (1-4), 122-152
151. COCCO P., WARD M.H., DOSEMECI M., Risk of stomach cancer associated with 12 workplace hazards: analysis of death certificates from 24 states of the United States with the aid of job exposure matrices, *Occup Environ Med.*, 1999, 56 (11), 781-787
152. SJODAHL K., JANSSON C., BERGDAHL I.A., et al., Airborne exposures and risk of gastric cancer : a prospective cohort study, *Int J Cancer*, 2007, 120, 2013-2018
153. EKSTROM A.M., ERIKSSON M., HANSSON L.E., et al., Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study, *Cancer Res.*, 1999, 59 (23), 5932-5937
154. KRSTEV S., DOSEMECI M., LISSOWSKA J., et al., Occupation and risk of stomach cancer in Poland, *Occup Environ Med*, 2005, 62, 318-324
155. GOLDBERG M.S., PARENT M.E., SIEMIATYCKI J., et al., A case-control study of the relationship between the risk of colon cancer in men and exposures to occupational agents, *Am J Ind Med.*, 2001, 39 (6), 531-546
156. LUO S.Q., MU S.H., WANG J.T., et al., A study on risk of malignant neoplasm and environmental exposure to crocidolite, *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*, 2005, 36 (1), 105-107
157. STRAND L.A., MARTINSEN J.I., KOEFOED V.F., et al., Asbestos-related cancers among 28 300 military servicemen in the Royal Norwegian Navy, *Am J Ind Med*, 2010, 53 (1), 64-71
158. CLIN B., MORLAIS F., LAUNOY G., et al., Cancer incidence within a cohort occupationally exposed to asbestos: a study of dose-response relationships, *Occup Environ Med.*, 2011, 68 (11), 832-836

159. MORGAN R.W., FOLIART D.E., WONG O., Asbestos and gastrointestinal cancer : a review of the litterature, *West J Med*, 1985, 143, 60-65
160. JANSSON C., JOHANSSON A.L., BERGDAHL I.A., et al., Occupational exposures and risk of oesophageal ang gastric cardia among male Swedish construction workers, *Cancer Causes Control*, 2005, 16 (6), 755-764
161. PIEDBOIS P., RECHER C., Tumeurs du revêtement épithélial de l'ovaire, anatomie pathologique, diagnostic, évolution, pronostic, traitement, *La Revue du Praticien*, 1996, 46, 1795-1801
162. KEAL E.E., Asbestosis and abdominal neoplasms, *Lancet*, 1960, 3, 1211-1216
163. ANTEBY S.O., MOR YOSEF S., SCHENKER J.G., Ovarian cancer. Geographical, host and environmental factors. An overview., *Arch Gynecol*, 1983, 234 (2), 137-148
164. EDELMAN D.A., Does asbestos exposure increase the risk of urogenital cancer?, *Int Arch Occup Environ Health*, 1992, 63 (7), 469-475
165. FALKSON C.I., Mesothelioma or ovarian carcinoma? A case-report, *S Afr Med J*, 1985, 68 (9), 676-677
166. ATTANOOS R.L., GIBBS A.R., Primary malignant gonadal mesotheliomas and asbestos, *Histopathology*, 2000, 37 (2), 150-159
167. GRAHAM J., GRAHAM R., Ovarian cancer and asbestos, *Environ Res*, 1967, 1, 115-128
168. NICOSIA S.V., JOHNSON J.H., Effects of two international union against cancer standard reference samples of asbestos on cultured rabbit ovarian surface epithelial cells, *Scan Electron Microsc*, 1984, (3)1329-1336
169. LANGSETH H., JOHANSEN B.V., NESLAND J.M., et al., Asbestos fibers in ovarian tissue from Norwegian pulp and paper workers, *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17, 44-49

170. AUERBACH O., CONSTON A.S., GARFINKEL L., et al., Presence of asbestos bodies in organs other than the lung, *Chest*, 1980, 77, 133-137
171. HELLER D.S., GORDON R.E., WESTHOFF C., et al., Asbestos exposure and ovarian fiber burden, *Am J Ind Med.*, 1996, 29 (5), 435-439
172. HELLER D.S., GORDON R.E., KATZ N., Correlation of asbestos fiber burdens in fallopian tubes and ovarian tissue, *Am J Obstet Gynecol.*, 1999, 181 (2), 346-347
173. MURIEL L., NEWHOUSE M.L., BERRY G., et al., A study of the mortality of female asbestos workers, *British J Ind Med*, 1972, 29, 134-141
174. NEWHOUSE M.L., BERRY G., WAGNER J.C., Mortality of factory workers in east London 1933-1980, *British J Ind Med*, 1985, 42, 4-11
175. TARCHI M., ORSI D., COMBA P., et al., Cohort mortality study of rock salt workers in Italy, *Am J Ind Med*, 1994, 25 (2), 251-256
176. MAGNANI C., TERRACINI B., MANCINI A., et al., Mortalita per tumori e altre cause tra i lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato, *La Medicina del Lavoro*, 1996, 87, 2, 133-146
177. VASAMA-NEUVONEN K., PUKKALA E., PAAKKULAINEN H., et al., Ovarian cancer and occupational exposures in Finland, *Am J Ind Med.*, 1999, 36(1), 83-89
178. GERMANI D., BELLI S., BRUNO C., et al., Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy, *Am J Ind Med.*, 1999, 36(1), 129-134
179. BERRY G., NEWHOUSE M.L., WAGNER J.C., Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-1980, *Occup Environ Med*, 2000, 57, 782-785
180. IL'ICHEVA S.A., ZARIDZE D.G., Etiological aspects of occupational cancer in printing industry, *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2004, (2), 25-29.

181. BULBULYAN M.A., IL'ICHEVA S.A., ZAHM S.H., et al., Cancer mortality among women in the Russian printing industry, *Am J Ind Med.*, 1999, 36 (1), 166-171
182. BERTOLOTTI M., FERRANTE D., MIRABELLI D., et al., Mortality in the cohort of the asbestos cement workers in the Eternit plant in Casale Monferrato, *Epidemiol Prev*, 2008, 32 (4-5), 218-228
183. CAMARGO M.C., STAYNER L.T., STRAIF K., et al., Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis, *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (9), 1211-1217
184. REID A., DE KLERK N., MUSK A.W., Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2011, 20 (7), 1287-1295
185. ACHESON E.D., GARDNER M.J., PIPPARD E.C., et al., Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos : a 40-year follow-up, *British J of Ind Med*, 1982, 39 ,344-348
186. LANGSETH H., KJAERHEIM K., Ovarian cancer and occupational exposure among pulp and paper employees in Norway, *Scand J Work Environ Health*, 2004, 30(5), 356-361
187. REID A., SEGAL A., HEYWORTH J.D., et al., Gynecologic and breast cancers in women after exposure to blue asbestos at Wittenoom, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18 (1), 140-148
188. OBERG M., JAAKKOLA M.S., WOODWARD A., et al., Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries, *The Lancet*, 2010, Vol 377, Issue 9760, 139 -146
189. SCHICK S., GLANTZ S., Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke : more toxic than mainstream smoke, *Tob Control*, 2005, 14, 396-404
190. *Cancers et tabagisme passif, Fiches repères de l'Institut National du Cancer*, 2010, www.e-cancer.fr 191.

192. American Society of Heating, Refrigeration and air conditioning engineers, 2005, www.ashrae.org
193. U.S. Department of Health and Human Services, The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke : A report of the Surgeon General, 2006, www.hhs.gov
194. NEUKOMM S., Experimental studies of the carcinogenic power of tobacco smoke and of other air pollutants, *Oncologia*, 1957, 10(2), 137-156
195. CIRC monograph, Tobacco smoke and involuntary smoking, WHO, Lyon France, 2004
196. VINEIS P., AIROLDI L., VEGLIA F., et al., Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study, *B.M.J.*, 2005, 330 (7486), 277
197. SASCO A.J., SECRETAN M.B., STRAIF K., Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence, *Lung Cancer*, 2004, 45 Suppl 2, S3-9
198. WANG X., QIN Y., GU J., et al., Systematic review of studies of workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer risk, *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2011, 14(4), 345-350
199. COURAUD S., ZALCMAN G., MILLERON B., et al., Lung cancer in never smokers - A review. *Eur J Cancer*. 2012
200. RAMROTH H., DIETZ A., BECHER H., Environmental tobacco smoke and laryngeal cancer: results from a population-based case-control study, *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2008, 265(11), 1367-1371
201. LEE Y.C., BOFFETTA P., STURGIS E.M., et al., Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2008, 17(8), 1974-1981

202. MALLIS A., JELASTOPULU E., MASTRONIKOLIS N.S., et al., Laryngeal cancer and passive smoking: the neglected factor?, *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2011, 268 (5), 727-731
203. DREYER L., WINTHER J.F., PUKKALA E., et al., Avoidable cancers in the Nordic countries. Tobacco smoking, *APMIS Suppl.*, 1997, 76, 9-47
204. HERROELEN L., DE KEYSER J., EBINGER G., Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine, *Lancet*, 1991, 338(8776), 1174-1175
205. GOUT O., Vaccinations and multiple sclerosis, 2001, *Neurol Sci*, 22 (2), 151-154
206. GEIER M.R., GEIER D.A., A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review, *Clin Exp Rheumatol.*, 2004, 22 (6), 749-755)
207. Global Advisory Committee on Vaccine Safety ou GACVS Questions et réponses relatives à l'étude sur le vaccin recombinant contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques publiée par HERNAN et al., *Neurology*, 2004 (http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/sep_04/fr/)
208. ZIPP F., WEIL J.G., EINHAUPL K.M., No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination, *Nature Med*, 1999, 5, 964-965
209. CONFAVREUX C., SUISSA S., SADDIER P., et al., Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis, *New Eng J Med*, 2001, 344, 319-326.
210. ASCHERIO A., ZHANG S.M., HERNAN M.A., et al., Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis, *The New England journal of medicine*, 2001, vol. 344, n°5, 327-332
211. TOUZE E., FOURRIER A., RUE-FENOUCHE C., et al., Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event : a case-control study, *Neuroepidemiology*, 2002, 21, 4, 180-186.

212. DE STEFANO F., VERSTRAETEN T., CHEN R.T., Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis, *Expert Rev Vaccines*, 2002, 1 (4), 461-466
213. DE STEFANO F., Vaccine Safety Datalink Team, Vaccinations and Hepatitis B vaccine central nervous system demyelinating disease in adults, *Arch Neurol*, 2003, 60, 504-509)
214. ZUCKERMAN J.N., Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines, *J Med Virol.*, 2006, 78 (2), 169-177
215. SALLERAS L., BRUGUERA M., PRAT A., Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis: an unproved association, *Med Clin (Barc).*, 2006 Apr 22, 126(15), 581-588
216. LOBERMANN M., WINKELMANN A., REISINGER E.C., et al., Vaccination and multiple sclerosis, *Nervenarzt*, 2010, 81(2),181-193
217. HERNAN M., JICK S., OLEK M.J., et al., Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study, *Neurology*, sept 2004, 63, 383-842
218. HOCINE M.N., FARRINGTON C.P., TOUZE E., et al., Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method, 2007, 25(31), 5938-5943
219. NAISMITH R.T., CROSS A.H., Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis?, *Neurology*, 2004, 63, 772-773
220. groupe permanent vaccination du Conseil Supérieur d'Hygiène, Avis sur la vaccination contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques, 27 janvier 2005, C.S.H. 8087
221. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Communiqué de presse : Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 30 septembre 2008, 1 octobre 2008

222. ROUGE-MAILLART C.I., GUILLAUME N., JOUSSET N., et al., Recognition by French courts of compensation for post-vaccination multiple sclerosis: the consequences with regard to expert practice, *Med Sci Law*, 2007 Jul, 47 (3), 185-190
223. HARDELL L., MILD K.H., CARLBERG M., et al., Tumour risk associated with use of cellular telephones or cordless desktop telephones, *World J Surg Oncol*, 2006, 4, 76
224. HARDELL L., CARLBERG M., SODERQVIST F., et al., Long-term use of cellular phones and brain tumours : increased risk associated with use for ≥ 10 years, *Occup Environ Med*, 2007, 64 (9), 626-632
225. KAN P., SIMONSEN S.E., LYON J.L., et al., Cellular phone use and brain tumor : a meta-analysis, *J Neurooncol.*, 2008, 86 (1), 71-78
226. HARDELL L., CARLBERG M., SODERQVIST F., et al., Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours, *Internat. J. of Oncol.*, 2008, 32, 1097-1103
227. HARDELL L., CARLBERG M., MILD K.H., Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases, *Pathophysiology*, 2009, 16, 2-3, 113-122
228. BETTS K.S., Electromagnetic fields : Conference, Hearing call up cell phone use, *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (11).
229. MYUNG S.K., JU W., MAC DONNELL D., et al., Mobile phone use and risk of tumors : a meta-analysis, *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27 (33), 5565-5572
230. HARDELL L., CARLBERG M., Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours, *Internat J of Oncol.*, 2009, 35, 5-17
231. KHURANA V.G., TEO C., KUNDI M., et al., Cell phones and brain tumors : a review including the long-term epidemiologic data, *Surg Neurol.*, 2009, 72 (3), 205-214

232. CARDIS E., ARMSTRONG B.K., BOWMAN J.D., et al., Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries, *Occup Environ Med.*, 2011, 68 (9), 629-630
233. LEVIS A.G., MINICUCI N., RICCI P., et al., Mobile phones and head tumours. The discrepancies in cause-effect relationships in the epidemiological studies - how do they arise?, *Environ Health.*, 2011, 10-59
234. ZHAO T.Y., ZOU S.P., KNAPP P., Exposure to cell phone radiation up-regulates apoptosis genes in primary cultures of neurons and astrocytes, *Neurosci. Lett.*, 2007, 412 (1), 34-38
235. DASDAG S., AKDAG Z., ULUKAYA E., et al., Effect of mobile phone exposure on apoptotic glial cells and status of oxidative stress in rat brain, *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2009, 28 (4), 342-354
236. HARDELL L., CARLBERG M., Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours, *Internat. J of Oncol.*, 2009, 35, 5-17
237. CROFT R.J., MAC KENZIE R.J., INYANG I., et al., Mobile phones and brain tumours : a review of epidemiological research, *Australas Phys Eng Sci Med*, 2008, 31 (4), 255-267
238. VRIJHEID M., ARMSTRONG B.K., BEDARD D., et al., Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones, *J Expo Sci Environ Epidemiol.*, 2009, 19 (4),396-381
239. KUNDI M., The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer, *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (3), 316-324
240. SCHUZ J., JACOBSEN R., OLSEN J.H., et al., Cellular telephone use and cancer risk : update of a nationwide Danish cohort, *J. Nat. Cancer Inst.*, 2006, 98 (23), 1707-1713
241. ROOSLI M., MICHEL G., KUEHNI C.E., et al., Cellular telephone use and time trends in brain tumour mortality in Switzerland from 1969 to 2002, *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16 (1), 77-82

242. KLAEBOE L., BLAASAAS K.G., TYNES T., Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours, *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16 (2), 158-164
243. HOURS M., BERNARD M., MONTESTRUCQ L. et al., Cell phones and risk of brain and acoustic nerve tumours : the French INTERPHONE case-control study, *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2007, 55 (5), 321-332
244. LAHKOLA A., AUVINEN A., RAITANEN J., et al., Mobile phone use and risk of glioma in five north European countries, *Int. J. Cancer*, 2007, 120, 1769-1775
245. TAKEBAYASHI T., VARSIER N., KIKUCHI Y., et al., Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumour : a case-control study, *Br J Cancer*, 2008, 98 (3), 652-659
246. AHLBOM A., FEYCHTING M., GREEN A., et al., Epidemiologic evidence on mobile phones and tumour risk : a review, *Epidemiology*, 2009, 20 (5), 639-652
247. FREI P., POULSEN A.H., JOHANSEN C., et al., Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study, *B.M.J.*, 2011, 343
248. BONDY M., SCHEURER M., MALMER B., et al., Brain Tumor Epidemiology : Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium, *Cancer*, 2008, 113 (7), 1953-1968

ANNEXES

ANNEXE 1 : Les principaux couples nuisances professionnelles - pathologies
Classement par grandes familles de pathologies puis par agents professionnels

1. PATHOLOGIES NEOPLASIQUES 129 dossiers (35AF 94ADF)

Amiante : 45 cancers (14AF ;31 ADF)

* 24 cancers ORL

10 cancers du larynx : 8AF, 2ADF

- AF chez un ouvrier de maintenance sur plateforme pétrochimique,
- AF chez un ouvrier sidérurgiste ;
- AF chez un mécanicien d'entretien en centrale ;
- AF cancer de l'épiglotte chez un ouvrier sidérurgique;
- AF chez deux mineurs de fond exposés aux poussières d'amiante libérées par les différents organes de friction et mises en suspension dans l'air des galeries
- AF chez un pontier de coulée dans une fonderie devenu oxycoupeur
- AF chez un charpentier couvreur ;
- ADF chez un mécanicien automobile
- ADF chez un installateur sanitaire
- 4 cancers des sinus piriformes : 3 AF, 1ADF
- ADF trieur puis responsable du tri dans une verrerie ;
- AF chez un mécanicien automobile ;
- AF chez un soudeur ;
- AF chez un fondeur-mouleur ;
- ADF 1 cancer du pharyngo-larynx chez un pocheur-couleur dans la sidérurgie
- 3cancers des cordes vocales : 3AF
- AF chez un ouvrier en centrales thermique et nucléaire

- AF chez un mécanicien d'entretien dans la sidérurgie
- AF chez un ouvrier de maintenance sur une plateforme pétrochimique ;
- 3 cancers de la base de la langue : 3 ADF
 - cancer de la langue et du sinus piriforme chez un opérateur vapocraqueur
 - chez un opérateur en sidérurgie puis électricien (amiante et oxydes de fer) ;
 - chez un ouvrier mouleur
- 3 cancers de l'oropharynx : 3ADF
 - chez un soudeur-chauffagiste
 - chez un ouvrier sidérurgiste
 - chez un soudeur chauffagiste
- 1 cancer du sinus maxillaire gauche ADF chez un chef d'atelier exposé à l'amiante et au TCE

*11 cancers digestifs 11 ADF

7 cancers colo-rectaux

- chez un pontier ;
- chez un mouleur plastique ;
- chez un ouvrier de fonderie ;
- chez un chef d'équipe aux HBL ;
- chez un chimiste analyseur en fonderie ;
- chez un pontier ;
- chez un tourneur

2 adénocarcinomes gastriques : 2 ADF

- chez un ouvrier métallurgique
- chez un ouvrier en fonderie

2 cancers de l'œsophage 2 ADF :

- chez un électromécanicien ;
- chez un mécanicien poids lourd – soudeur

* 3 cancers génito-urinaires : 3ADF

- 1 cancer du rein ADF chez ouvrier en pétrochimie

- 1 cancer de vessie ADF chez un soudeur
- 1 cancer de l'ovaire ADF chez une monteuse sur chaîne

* 2 lymphomes malins non hodgkiniens : 2ADF

chez un soudeur

chez un chef d'équipe dans le montage en charpentes métalliques

* 1 cancer broncho-pulmonaire ADF chez un peintre en bâtiment

* 4 métastases sans diagnostic primitif de certitude : 4 ADF

- adénopathie métastatique sans lésion primitive chez un pontier-ouvrier en sidérurgie exposé à l'amiante ;
- adénopathie cervicale correspondant à une métastase d'un carcinome épidermoïde dont l'origine n'a pas été retrouvée chez un pontier-mécanicien dans un laminoir à chaud
- métastase pleurale sans primitif chez une femme de ménage
- métastases ganglionnaires sans diagnostic primitif certain chez un chauffeur mécanicien

HAP et mélanges d'HAP (bitumes classés CIRC 3, brais de houille - goudrons de houille - suies classés CIRC 1,...) 17 cancers

* 8 cancers broncho-pulmonaires 8 ADF

- 3 ADF chez des ouvriers du BTP exposés aux produits bitumineux routiers
- ADF chez un chef de chantier du BTP exposé aux HAP et aux fumées diesel ;
- ADF chez un mécanicien ;
- ADF chez un conducteur de compacteur (pour goudronnage)
- ADF chez une caissière pompiste
- ADF chez un fraiseur exposé aux fluides de coupe pouvant contenir des HAP

* 6 carcinomes urothéliaux: 2AF, 4ADF

- 2 carcinomes de l'uretère
- AF chez un plombier exposé aux brais de houille (goudron chauffé)

- ADF chez un salarié d'une entreprise métallurgique exposé aux HAP

* 4 cancers de vessie :

- AF chez un traceur au fond exposé à des huiles contenant des HAP
- ADF chez un ouvrier du BTP exposé aux fumées de bitume
- ADF chez un contremaître responsable des dépôts et prélèvements de produits pétroliers
- ADF chez un peintre carrossier exposé à des peintures contenant des goudrons

* 2 cancers ORL : 2 ADF

- 1 cancer du plancher de la bouche chez un ouvrier du BTP
- 1 cancer de l'oro-pharynx chez un ouvrier du BTP

* 1 cancer du tiers supérieur de l'œsophage

AF chez un mécanicien monteur dans l'industrie automobile exposé aux HAP

Benzène 12 cancers

11 hémopathies

* 5 myélomes multiples : 2 ADF 3 AF

- AF chez un serrurier sur plateforme pétrochimique
- ADF chez un peintre au pistolet
- ADF chez un agent de maîtrise en cokerie,
- AF chez un mécanicien pompiste,
- AF chez un électromécanicien

* 4 lymphomes malins non hodgkiniens : 3 ADF, 1 AF

- ADF chez un teinturier-aide peintre
- AF chez un chauffeur poids lourds transporteur de carburant, exposé au benzène lors du chargement d'hydrocarbures
- ADF chez un mécanicien automobile exposé à des hydrocarbures notamment au benzène

- ADF chez un mécanicien automobile exposé au benzène contenu dans l'essence sans plomb
- * 1 lymphome de Hodgkin ADF chez un ouvrier du BTP exposé au benzène et aux HAP
- * 1 syndrome myélodysplasique ADF : Anémie Réfractaire chez un serrurier soudeur exposé aux fumées de soudage et aux dérivés benzéniques des produits de nettoyage (xylène, triméthylbenzène)
- * 1 cancer broncho-pulmonaire : ADF chez un ouvrier dans l'industrie chimique exposé au benzène et au toluène

Solvants : 10 cancers

- * 4 cancers du rein : 3 AF 1 ADF
 - ADF chez un mécanicien automobile (métier non à risque compte tenu de l'absence d'exposition à de fortes concentrations au TCE identifié chez les mécaniciens automobile)
 - AF chez un mineur de fond AF
 - AF pour un carcinome à cellules claires de Grawitz chez un mineur de fond exposé à l'amiante et au TCE
 - AF chez un ouvrier de cokerie,
- * 3 LMNH : 1 AF 2 ADF
 - AF chez un tourneur sur métaux exposé au TCE
 - ADF chez un agent de pressing-repasseuse exposée au perchloroéthylène et chez un peintre en bâtiment exposé à des peintures et diluants solvantés
- * 2 CBP : 2 ADF
 - chez une ouvrière textile exposée à des solvants de type benzénique ou des polymères comme le polypropylène ;
 - chez un peintre au pistolet sur meuble et boiserie exposé aux peintures glycérophthaliques et polyuréthanes «qui ne sont pas identifiées comme pouvant entraîner formellement des cancers bronchiques»

* 1 cholangiocarcinome chez un agent de maintenance offset exposé aux solvants ADF

Phytoprotecteurs 8 cancers

* 4 hémopathies : 2AF 2 ADF

- 1 leucémie à tricholeucocytes chez un exploitant agricole exposé à différents produits phytoprotecteurs (pesticides, fongicides, désherbants, régulateurs hormonaux de la croissance des cultures) durant une vingtaine d'années AF
- 1 LMNH chez un agent d'exploitation SNCF exposé ponctuellement aux phytoprotecteurs herbicides ADF
- 2 myélomes multiples : 1 AF chez un salarié d'une coopérative agricole ; 1 ADF chez un représentant agricole cadre
- 2 cancers broncho-pulmonaires : 2 ADF chez un exploitant agricole et chez un agriculteur (dossier très incomplet)
- 2 cancers de l'appareil génital
AF 1 cancer de la prostate chez un exploitant agricole
ADF 1 cancer testicule bilatéral chez un exploitant agricole

Fumées de soudage : 6 cancers, 2 AF 4 ADF

- 3 CBP : 2AF 1ADF

- AF chez un mineur de fond puis soudeur exposé aux fumées de soudage (et probablement à des HAP et à des poussières d'amiante)
- AF chez un soudeur chaudronnier dans l'industrie pendant 36 ans (ancien tabagisme actif, modéré, non essentiel)
- ADF chez un soudeur
1 cancer du rein (tumeur de Grawitz) chez un soudeur TIG ADF
1 cylindrome cervico-facial chez un soudeur ADF en l'absence de données scientifiques
1 cancer de la prostate chez un soudeur mécanicien en centrale nucléaire ADF

Rayonnements ionisants : 4 cancers, 1AF 3ADF

- 1 méningiome chez un contrôleur dans un institut de soudure AF
- 1 carcinome bronchique à petites cellules (apparenté à un état pré leucémique) chez un électromécanicien ADF (exposition aux RI non confirmée)
- 2 LMNH, 2 ADF : chez un radiologue interventionnel et chez un technicien de maintenance

Amines aromatiques : 3 cancers, 1AF 2ADF

- 1 carcinome urothélial de la vessie chez un technicien chimiste exposé au butylamine ADF («butylamine incriminé n'est pas reconnu comme cancérologène vésical. Il s'agit de sa forme nitrosée N-Nitrobutylamine qui est connue pour sa cancérigénicité vésicale»et cofacteurs)
- 1 cancer de vessie chez une ouvrière de production en maroquinerie : AF exposée à des amines aromatiques et à des colorants à base de benzidine et de chrome VI
- 1 ADF cancer bronchique et amines aromatiques chez ébéniste

Fumée de tabac secondaire (tabagisme passif) : 3 cancers, 2AF 1ADF

- 2 cancers broncho-pulmonaires
AF chez un gérant de brasserie (en l'absence de facteur exogène);
ADF chez une responsable de vente travaillant dans un bureau enfumé par ses collègues (en l'absence de toute précision quant à la quantification du risque)
- 1 cancer du larynx chez un opérateur pupitreur AF

Poussières de bois : 2 ADF

- 1 cancer de l'oropharynx chez un menuisier
- 1 cancer broncho-pulmonaire chez un menuisier

Rayonnements ultra violets : 2 cancers, 2 ADF

- 1 leucémie myéloïde chronique chez un développeur de films photographiques
- 1 mélanome choroïdien d'un œil chez un soudeur

Expositions multiples 6 cancers, 6 ADF

- 1 LMNH chez un opérateur de ligne en sidérurgie exposé à des dérivés du chrome (trioxyde de chrome, dichromate de sodium) et à des solvants (TCE, benzène,...)
- 1 cancer voies excréto-biliaires pancréatiques chez un ingénieur de recherche sur site sidérurgique exposé aux HAP, à des fibres d'amiante et aux métaux
- 1 cancer du rein chez un aide chimiste en raffinerie exposé à l'amiante et aux solvants chlorés
- 1 cancer de l'œsophage chez un ouvrier en centrales thermique et nucléaire exposé à des rayonnements ionisants, à des huiles, des graisses, des solvants, et à l'amiante
- 1 cancer du sein chez une infirmière anesthésiste exposée aux rayonnements ionisants et aux produits anesthésiques
- 1 CBP chez un peintre en carrosserie utilisant des peintures contenant du chromate de plomb et du dioxyde de titane

Autres expositions : 8 cancers, 8 ADF

- 1 leucémie myéloïde aigue chez une ouvrière en plasturgie exposée au formaldéhyde
- 1 lymphome malin non hodgkinien chez un préparateur en pharmacie exposé à l'acide peracétique et au peroxyde d'hydrogène (irritants sans toxicité chronique)
- 2 cancers broncho-pulmonaires : chez un reprographe exposé à l'ammoniac et chez un soudeur à l'étain exposé à l'acide sulfurique (acide fort inorganique)
- 2 cancers du pancréas : chez un fondeur exposé au Zamac et chez un ingénieur chimiste exposé à l'aniline
- 1 glioblastome de stade IV ipsilatéral (tumeur cérébrale temporale) chez un commercial responsable des ventes, usager professionnel du téléphone portable
- 1 cancer du larynx chez un vitrier exposé à l'acide chlorhydrique 2007 22 ADF

Pas d'agent cancérigène retrouvé : 3 cancers, 3 ADF

- 1 myélome multiple chez un agent d'entretien et de maintenance SNCF
- 1 cancer broncho-pulmonaire chez tourneur en atelier-agent administratif
- 1 cancer gastrique chez un carrossier peintre automobile

PATHOLOGIES RHUMATOLOGIQUES (MUSCULO-SQUELETTIQUES)

78 dossiers (16AF 62ADF)

PATHOLOGIES RHUMATOLOGIQUES PERIPHERIQUES

28 dossiers

Pathologies rhumatologiques périphériques des membres inférieurs 15

COXARTHROSE 5

- 2 coxarthroses bilatérales
 - o AF coxarthrose bilatérale chez un ouvrier d'abattoir (manutention de charges très lourdes, 150 kg) et chez un manutentionnaire exposé au port de charges très lourdes (tonnage journalier jusqu'à 20 tonnes)
 - o ADF coxarthrose bilatérale chez un agriculteur

- 3 coxarthroses unilatérales
 - o ADF : coxarthrose unilatérale chez aléasseur-fraiseur exposé aux vibrations et ajustements du positionnement de la pièce à coups de pied/percussions du MID répétitifs ;
 - o ADF unilatérale chez un maçon coffreur exposé au port de charges lourdes ;
 - o ADF coxarthrose unilatérale chez un fraiseur, l'étude de poste décrivant une gestuelle non délétère

GONARTHROSE que ADF 4

- gonarthrose unilatérale chez peintre applicateur de résine exposé aux postures accroupie ou à genoux
- gonarthrose bilatérale chez une femme de ménage de 53 ans exposée aux postures accroupie et à genoux pendant 17 ans (mais cofacteurs)
- gonarthrose bilatérale chez un peintre en bâtiment exposé au travail en appui sur les genoux
- gonarthrose unilatérale chez un maçon exécutant occasionnellement des travaux en appui sur les genoux

AUTRES (ADF) 6

- arthropathie sacro-iliaque unilatérale chez un relieur en imprimerie exposé à des postures contraignantes pour le rachis lombaire
- ostéonécrose des têtes fémorales chez un chaudronnier de 54 ans exposé pendant 35 ans au port de charges lourdes
- ostéonécrose du condyle fémoral interne gauche chez un serrurier soumis à des travaux en appui sur les genoux et au port de charges en position agenouillée
- gonalgies bilatérales sur chondropathie rotulienne chez un carreleur exposé aux travaux agenouillé
- gonalgies bilatérales chez un employé dans la restauration exposé à la station debout prolongée
- affaissement des voûtes plantaires chez un conducteur d'engins

Pathologies rhumatologiques périphériques des membres supérieurs 14

ARTHROSE DES DOIGTS 5

- AF arthrose distale bilatérale des index chez une piqueuse en confection exposée à des gestes répétés
- AF arthrose inter phalangienne bilatérale des rayons II et III chez une harpiste exposée à des pressions répétées exercées par les doigts
- AF rhizarthrose unilatérale chez une ouvrière en bonneterie exposée à des percussions répétées (100X/poste) de l'éminence thénar ipsilatérales
- ADF rhizarthrose bilatérale chez agent d'entretien pas exposé à des mouvements forcés des pouces (hyperextension) ni à d'autres gestuelles à risque de rhizarthrose
- ADF rhizarthrose unilatérale chez une vendeuse en boucherie

ARTHROSE RADIO CARPIENNE / POIGNET 3

- AF arthrose poignet droit chez un garagiste exposé aux microtraumatismes répétés
- ADF arthrose tri-scaphoïdienne unilatérale du carpe chez un mécanicien automobile exposé aux vibrations, aux microtraumatismes et à la manutention
- ADF arthrose radio-ulnaire distale et rupture des ligaments scapho-lunaire et luno-triquétral chez un maçon polyvalent du BTP exposé aux vibrations

OMARTHROSE 2

- ADF omarthrose bilatérale chez un chauffeur livreur soumis à la manutention de charges lourdes
- ADF omarthrose bilatérale chez un mécanicien automobile exposé à des gestes répétitifs et forcés des épaules (anomalie congénitale)

AUTRES PATHOLOGIES RHUMATOLOGIQUES PERIPHERIQUES des membres supérieurs 4

- AF rhizarthrose bilatérale et arthrose bilatérale de plusieurs os du carpe chez un ouvrier du TP exposé à des outils vibrants AF
- ADF ostéonécrose du semi-lunaire chez gardienne d'enfants (mie Kienbock) exposée ni aux vibrations ni à aucune posture contraignante
- ADF kystes synoviaux au niveau de la tête du muscle fléchisseur ulnaire du carpe droit et au niveau de l'épicondyle huméral droit chez un opérateur sur presse droitier exposé aux gestes répétés et à des microtraumatismes répétés
- AF arthropathie bilatérale des coudes chez un boucher exposé lors des travaux de désossage aux gestes répétés

PATHOLOGIES RACHIDIENNES 50 dossiers

ARTHROSE RACHIDIENNE 11dossiers

- AF arthrose cervicale, PSH gauche et dystonie labiale chez un musicien (trombonne) exposé à une posture contraignante, à une gestuelle délétère et à une pression labiale
- ADF femme de ménage
- ADF arthrose cervicale chez un chauffeur livreur poids lourd exposé aux vibrations et au port de charges. «Les opérations de conduite et de chargement-déchargement ne sont pas à ce jour reconnues comme pouvant à elles-seules être de nature à entraîner une dégénérescence arthrosique cervicale».
- ADF arthrose lombaire chez une viticultrice (comorbidité)
- ADF arthrose lombaire chez un maçon (lyse isthmique)
- ADF arthrose inter épineuse chez un fraiseur (comorbidité)

- ADF arthrose lombaire compliquée de lombosciatalgies chroniques chez un maçon exposé au port de charges lourdes, sur lyse isthmique congénitale de L5 (cof)
- ADF cervicarthrose et uncodiscarthrose chez bonnetière exposée à des manutentions régulières de charges d'un poids modéré
- ADF arthrose cervicale avec rétrécissement foraminaux compliquée d'une névralgie cervico-brachiale du côté dominant chez une repasseuse exposée aux gestes répétés des membres supérieurs
- ADF arthrose cervicale et lombaire chez un intérimaire affecté au meulage et à la découpe de bois et au soudage (comorbidité) ADF
- ADF discopathie étagée avec rétrécissement foraminaux unilatéral par ostéophytose chez un cariste exposé aux vibrations et à des manutentions

HERNIES DISCALES 6 dossiers

- AF hernie discale cervicale C6 C7 et discopathie lombaire L4 L5 chez un tuyauteur exposé au port de charges lourdes et à des postures contraignantes
- ADF névralgie cervico-brachiale unilatérale sur hernie discale cervicale C6 droite chez une vendeuse à domicile exposée à des contraintes du rachis cervical
- ADF hernie discale cervicale chez une opératrice de production de biscuits
- ADF hernie discale cervicale chez une viticultrice (diversité des tâches)
- ADF HD et arthrose vertébrale étagée chez électromécanicien exposé aux postures anti-physiologiques
- ADF HD L4L5 chez un couvreur zingueur de 45 ans exposé au risque pendant 14 ans

DISCOPATHIES hors hernie discale (discarthrose, protrusions discales,...) 10 dossiers

- AF lombalgies chroniques et sciatique sur protrusion discale avec débords discaux ostéophytiques au contact de L5 droite chez un chauffeur livreur déménageur exposé à la manutention habituelle de charges lourdes
- AF compression médullaire par discarthrose du rachis dorso-lombaire chez un maçon de 53 ans exposé au port de charges
- AF discopathies protrusives L3 L4 sans hernie discale chez un granitier exposé au port de charges lourdes

- AF lombosciatalgies et discarthrose avec protrusions discales sans hernie discale chez un maçon du BTP
- Protrusion discale cervicale ADF chez sellier moquettiste gestuelle fréquente agenouillée tête penchée vers le sol
- ADF discopathie chez un menuisier du bâtiment exposé aux manutentions et postures contraignantes
- ADF discopathie lombaire étagée chez un vendeur livreur de cheminées (manutentions occasionnelles)
- ADF chez un agent de production automobile exposé à la manutention de charges dont le poids n'est pas précisé, déclarant une discopathie dégénérative et un spondylolisthesis
- ADF conflits disco-radiculaires L4 L5 et L5 S1 compliqués de lombosciatiques bilatérales chez un plâtrier exposé aux manutentions et souffrant d'arthrose diffuse

CANAL LOMBAIRE ETROIT 10 dossiers

- AF arthrose étagée et protrusions annulaires étagées responsable d'un CLE chez un aide maçon exposé aux vibrations, port de charges, postures contraignantes
- AF canal lombaire et cervical étroits chez un chauffeur poids lourd-livreur exposé au port de charges répété (quartiers de bœuf)
- ADF CLE lombaire (double origine, congénitale et arthrosique ; «certes son travail l'a exposé à des vibrations basses et moyennes fréquences transmises au corps entier mais la prédisposition du sujet à souffrir de la pathologie empêche d'établir un lien direct et essentiel») chez un conducteur de tracteurs exposé aux vibrations
- ADF sciatique paralysante gauche sur CLE sans hernie discale chez un agriculteur exposé aux vibrations
- ADF nucléopathies dégénératives avec protrusions discales lombaires étagées de L1 à L5 et CLE chez un chauffeur poids lourd exposé aux vibrations
- ADF CLE avec cervicalgies et lombalgies chez un maçon
- ADF CLE chez un scieur ébardeur (arthrose)
- ADF CLE sur arthrose étagée chez un chauffeur de bus urbains (conditions de travail non retenues par le médecin du travail et existence d'une pathologie dégénérative)
- ADF lombosciatique gauche avec rétrécissement canalaire foraminaux gauche en L5 S1 chez une vendeuse en hypermarché au rayon traiteur exposée à des postures en antéflexion et à des manutentions (port ponctuelles de charges et efforts de traction de palettes)

- ADF CLE L4 L5 et L5 S1 et arthrose interapophysaire lombaire L4 L5 et discopathie L5 S1 avec rétrécissement du foramen gauche par ostéophytose L5 S1 sur hémisacralisation de S1 chez un cariste manutentionnaire exposé aux vibrations verticales corps entier et au port de charges

AUTRES : 12 ADF

- ADF arthrose diffuse chez une femme de ménage exposée à une gestualité répétitive des membres supérieurs (manutention de charges)
- lombalgies chez une ambulancière exposée à des manutentions habituelles de charges lourdes (douleurs séquellaires d'un AT)
- lombalgies chez un chauffeur livreur manutentionnaire
- lombalgies avec sciatalgies unilatérales chez chauffeur livreur manutentionnaire
- lombalgies chez un magasinier- cariste
- ADF cervicalgies avec névralgies cervico-brachiales gauches C6C7 chez un soudeur-chaudronnier polyvalent (pas d'attitude prolongée en flexion ou hyperextension du rachis cervical, et notion d'un AT survenu plus tôt identifié comme point de départ de la pathologie cervicale)
- lombosciatalgies chroniques sur une pathologie lombaire dégénérative sur lyse isthmique congénitale de L5 chez un maçon exposé au port de charges lourdes
- lombalgies sur spondylolisthesis lombaire chez un conducteur d'engin dans les travaux publics exposé aux vibrations sur lyse isthmique congénitale d'une vertèbre lombaire
- ADF spondylolisthesis L5 S1 chez un magasinier-manutentionnaire
- ADF spondylolisthesis chez une ouvrière de production de serrures exposée à des manutentions régulières, à des gestes répétés des membres supérieurs et à des postures contraignantes répétées du rachis
- ADF spondylolisthesis chez un électricien du bâtiment exposé au port de charges et aux postures contraignantes
- ADF «pathologie dégénérative lombaire basse» chez un chef d'exploitation viticole

PSYCHOPATHOLOGIES
42 dossiers (25 AF ; 17 ADF)

- 40 syndromes anxio-dépressifs

- 1 «trouble psycho-pathologique» sans précision

- 1 syndrome de stress post-traumatique reconnu chez un chargé de clientèle souffrant d'un syndrome de stress post-traumatique (insomnie, angoisse, somatisations avec dorsalgies et cervicalgies) attribué à des conditions de travail délétères

PATHOLOGIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE NON NEOPLASIQUES
47 dossiers (10 AF 37 ADF)

BPCO 34

Fumées de soudure 8

- AF fondeur-forgeron-ouvrier en fonderie et en aciérie exposé à des poussières métalliques/ fumées de soudure:
- ADF BPCO chez un installateur sanitaire-chauffagiste exposé aux fumées de soudage, aux poussières métalliques et à des fibres d'amiante (cofacteur)
- ADF chez un installateur sanitaire exposé aux fumées de soudage et à des poussières métalliques (cofacteur)
- ADF chez 3 soudeurs (cofacteur)
- ADF chalumiste-soudeur-tuyauteur exposé à des poussières métalliques/ fumées de soudure (et tabac)
- ADF chez un réparateur de matériel ferroviaire exposé aux fumées de soudage (comorbidité)

Poussières de charbon 5

- AF chez un cokier exposé aux poussières de charbon ADF mineur de charbon (tabac);
- ADF chez un conducteur d'engins pour alimentation en charbon (tabac);
- ADF conducteur d'engins en site sidérurgique exposé à la poussière de charbon (cofacteur)

- ADF chez un chargeur de coke exposé aux poussières de charbon (cof)

Poussières de fer 3

- AF chez un machiniste exposé aux poussières de fer ;
- ADF ajusteur chaudronnier soudeur exposé aux poussières d'oxyde de fer (cof);
- ADF chez un burineur sur site sidérurgique exposé à des poussières d'oxyde de fer (cof)

Solvants 2

- ADF IRC sur BPCO chez un vernisseur (tabac) ;
- ADF peintre en bâtiment exposé à des isocyanates et à des produits solvantés (cofacteurs)

Amiante 2

- ADF pontier-mécanicien dans un laminoir à chaud dans le milieu de la sidérurgie (tabac) ;
- ADF chez un mécanicien automobile (cof)

Expositions multiples : 10

- BPCO chez un forgeron exposé à des poussières de fer et d'oxyde de fer et à des fibres d'amiante, devenu ouvrier en traitement thermique exposé à huiles et à des vapeurs acides - AF (soit une exposition pendant plus de 40 ans à des polluants ayant des effets connus sur l'arbre bronchique)
- 1 BPCO chez un ouvrier de montage et de démolition de sites industriels exposé à diverses poussières (fibres d'amiante, poussières de fer, poussières silicogènes, fumées diesel, ensemble d'expositions connues pour entraîner des TVO) AF
- 1 BPCO AF chez un ouvrier de moulage, démoulage et d'entretien de fours et de chaudières exposé au cours de sa carrière aux poussières de fer, aux poussières de charbon, potentiellement à la silice et à des fibres d'amiante
- BPCO AF chez un mécanicien d'entretien de chaudières et de fours exposé à des poussières de fer et de charbon, à des fibres d'amiante, et à la silice
- AF BPCO chez un serrurier soudeur exposé aux fumées de soudage, aux poussières de fer, à des métaux lourds, aux HAP et à des fibres d'amiante
- ADF BPCO chez un peintre de charpentes métalliques en sidérurgie exposé aux poussières de silice, à des solvants et à des fibres d'amiante (tabac 60 PA)

- chez un aide pontier puis sableur et mouleur machine exposé à diverses poussières (fer, silice,...) ADF
- 1 BPCO chez un mouleur en fonderie exposé à diverses poussières non documentées ni quantitativement ni qualitativement ADF
- 1 BPCO / vapeurs de paraffine et colles à base de colophane chez une ouvrière en cotonnerie ADF
- BPCO ADF chez un ajusteur en charpentes métalliques exposé aux poussières métalliques et aux fumées de soudage

Autres : 4

- 1 BPCO ADF chez un découpeur tronçonneur de bois exposé aux poussières de bois (cof)
- ADF BPCO chez un exploitant agricole (sinusite chronique)
- IRCO chez opérateur en sidérurgie exposé à des «fumées toxiques» (nature des fumées toxiques non précisée et non documentée ; et tabac) ADF
- ADF ICR sur BPCO chez un intérimaire dont les expositions sont incertaines

Emphysème : 7 ADF

- 1 emphysème bulleux chez un souffleur de verre exposé aux poussières de verre, de silice, fibres d'amiante dans la protection chaleur
- emphysème chez un mécanicien poids lourd exposé à HAP et particules diesel
- emphysème chez un peintre par pulvérisation et sapeur pompier volontaire
- emphysème chez un décorateur funéraire exposé aux poussières de granit et à des solvants (peintures au xylène, vernis) ;
- IRC sur emphysème chez un serrurier soudeur exposé aux fumées de soudage et poussières métalliques
- IRC sur emphysème chez un serrurier soudeur exposé aux poussières métalliques et fumées de soudage
- bronchite chronique avec emphysème et IRC compliquée d'une surinfection bronchique chez un ouvrier en aciérie exposé à des poussières d'oxydes de fer et à des fibres d'amiante

Autres pathologies du système respiratoire : 3ADF

* IRC sans plus de précisions :

- insuffisance respiratoire sur fibrose pulmonaire sans TVO associé chez un mineur de fer exposé à l'amiante et aux poussières de fer ;
- IRC chez un menuisier exposé aux solvants (colles , vernis) et aux poussières de bois

* 1 anthracose ganglionnaire chez un métreur-chef de chantier dans une entreprise sidérurgique exposition environnementale à des polluants possible dans la région, pas de preuve d'une exposition professionnelle à la silice ADF

Pneumopathie interstitielle 2

- AF 1 pneumopathie interstitielle chez un peintre sableur métalliseur exposé au dioxyde de titane
- ADF 1 fibrose pulmonaire interstitielle desquamative à cellules géantes chez un attaché commercial exposé aux peintures

Asthme 1

- 1 asthme au dichlorométhane chez un plasturgiste AF

PATHOLOGIES AUTRES

19 dossiers

AF 3

- sclérodermie chez un mécanicien ouvrier exposé aux solvants pendant 17 ans
- endocardite à SAMS chez une intérimaire affectée au tri manuel de pièces métalliques à bords coupants et sales exposée à des microcoupures de la pulpe des doigts
- maladie de Wegener et silice chez un modeleur dans une usine de fabrication de pièces en fonte

ADF 16

Pathologies cardio-vasculaires : 6

- syndrome coronarien aigu et hypertension artérielle chez un cadre responsable de la création des prototypes dans la maroquinerie, exposé au stress
- anévrisme aorte abdominale chez un ouvrier houiller exposé à des efforts physiques
- atteinte polyvasculaire (hypertension artérielle, atteinte vasculaire carotidienne) chez un soudeur exposé aux fumées de soudage
- AVC chez un serrurier exposé au stress
- AVC ischémique et fumées de soudage-fumées de différents métaux (zinc, aluminium, manganèse...)
- occlusion de la veine centrale de la rétine chez un aide maçon manœuvre sur des chantiers de démolition exposé à la chaleur et à la poussière (coexistence d'une maladie chronique à expression vasculaire)

Autres pathologies : 6 ADF

- erythème pigmenté fixe alimentaire neutrophilique chez un cuisinier exposé à des allergènes de poissons
- sclérodémie cutanée chez une employée libre service en boucherie exposée au froid
- fibromyalgie chez un homme de 50 ans, chauffeur poids lourds puis conducteur d'engins dans le BTP, exposé 11 ans aux vibrations corps entier : « aucun lien connu entre la fibromyalgie et une quelconque expo prof »
- insuffisance antéhypophysaire chez un agriculteur exposé aux phytosanitaires
- myofasciite à macrophages chez un agent de service en maison de retraite vaccinée contre l'hépatite B
- lymphoedème bilatéral des membres inférieurs chez un blanchisseur industriel

Pathologies digestives : 2

- hémochromatose chez un peintre industriel exposé à des peintures solvantées
- hépatite chronique chez une opératrice de production de chaussures exposées aux solvants

Absence de diagnostic : 2 ADF

- perte de la sensibilité de la pulpe des doigts chez une ouvrière exposée au froid

- polyarthralgies et myalgies diffuses chez un bucheron devenu sylviculteur et gardien de propriété exposé aux morsures de tiques

PATHOLOGIES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

12 dossiers (6AF 6ADF)

Maladie de Parkinson et produits phytosanitaires : 6 cas reconnus

- à 54 ans, chez un responsable d'une coopérative agricole ;
- chez un agriculteur de 47 ans ;
- chez un exploitant agricole à l'âge de 48 ans,
- jardinier de 52 ans ;
- exploitant agricole de 42 ans ;
- chez un agriculteur de 47 ans

Maladie de Parkinson à 47 ans et solvant

- ADF chez un agent de production à la fabrication de caravanes puis de jouets en PVC exposé à des solvants

Pathologies démyélinisantes 4

- 2 ADF : sclérose en plaques et vaccination contre le virus de l'hépatite B chez une aide-soignante et chez une aide médico-psychologique
- Polyneuropathie chronique démyélinisante chez un psychiatre exposé aux vaccinations obligatoires aux études médicales et à des facteurs environnementaux infectieux (contacts avec des personnes infectées
- Maladie de Stumpell-Lorrain (hérédodégénérescence spino-cérébelleuse) chez cuisinier-employé polyvalent en restauration exposé au stress et à la fatigue 2009 20 ADF

Pathologie tumorale :

- 1 tumeur cérébrale chez un ouvrier agricole AF

VU

NANCY, le **11 décembre 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **18 décembre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur C. PARIS

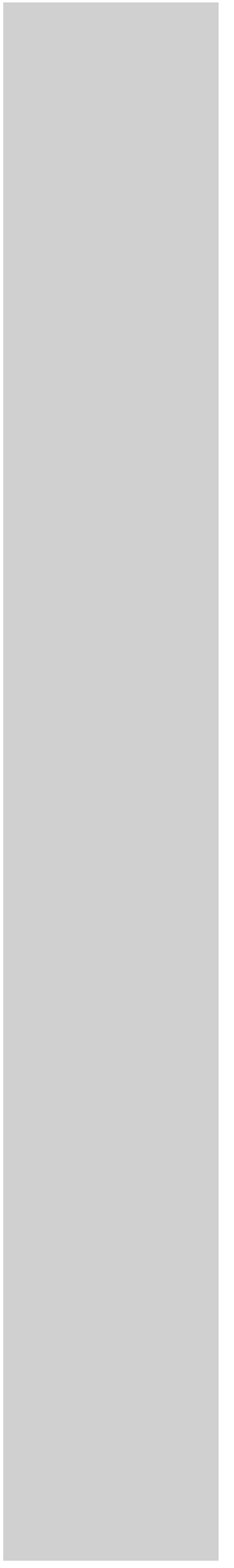
Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6038

NANCY, le 20/12/2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT



RÉSUMÉ DE LA THESE :

Objectifs : Les objectifs de ce travail étaient de décrire les caractéristiques administratives, socio-professionnelles et médicales des salariés lorrains ayant saisi le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) pour une maladie non mentionnée dans un tableau de maladie professionnelle indemnisable, puis d'identifier sur quels éléments les experts du comité avaient fondé leur avis.

Méthode : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, exhaustive et rétrospective des dossiers présentés en CRRMP lorrains du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2011 au titre de l'alinéa 4.

Pour chaque dossier, un recueil rétrospectif des données a été effectué. Puis l'argumentaire du comité a été étudié en distinguant les motivations justifiant un lien direct de celles justifiant un lien essentiel. Enfin, les connaissances scientifiques actuelles concernant les couples « nuisance professionnelle-pathologie » principaux ont été étudiées.

Résultats : Au total, 327 maladies « hors tableau » ont été étudiées ce chiffre est en augmentation constante. Le sex ratio s'élevait à 4,6 en faveur des hommes, mais s'inversait pour les psychopathologies. Les ouvriers qualifiés étaient les plus représentés à 42,8%. Le secteur industriel était le principal émetteur de dossiers à 47,7%. C'était le principal secteur déclarant des cancers (62%), et des pathologies respiratoires (76,6%).

Les principaux agents professionnels incriminés étaient l'amiante (14% des dossiers), le port de charges (11%), et les relations vécues comme délétères (10% des dossiers). Il s'agissait en majorité de pathologies néoplasiques (39,4), devant les pathologies rhumatologiques (23,9%) et respiratoires (14,4%). Les principaux couples « pathologie – nuisance professionnelle » étaient les « psychopathologies et relations délétères », les « cancers du larynx et amiante ».

Un avis favorable à une reconnaissance en MP a été émis pour 29,1% des dossiers. Les comités se sont majoritairement prononcés en faveur d'une reconnaissance pour les seules psychopathologies (59,5% d'avis favorables)

La bibliographie relative aux principaux couples « nuisance professionnelle-pathologie » nourrit et appuie les avis émis par les CRRMP lorrains.

TITRE EN ANGLAIS: OFF CHARTS OCCUPATIONAL DISEASES : EPIDEMIOLOGIC DESCRIPTIVE STUDY (2005-2011) ACCORDING TO THE LORRAINE REGIONAL COMMITTEES FOR RECONGNITION OF OCCUPATIONAL DISEASES.

THÈSE : MÉDECINE DU TRAVAIL – ANNEE 2013

MOTS CLEFS : maladie professionnelle, exposition professionnelle, Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP), épidémiologie, amiante

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex