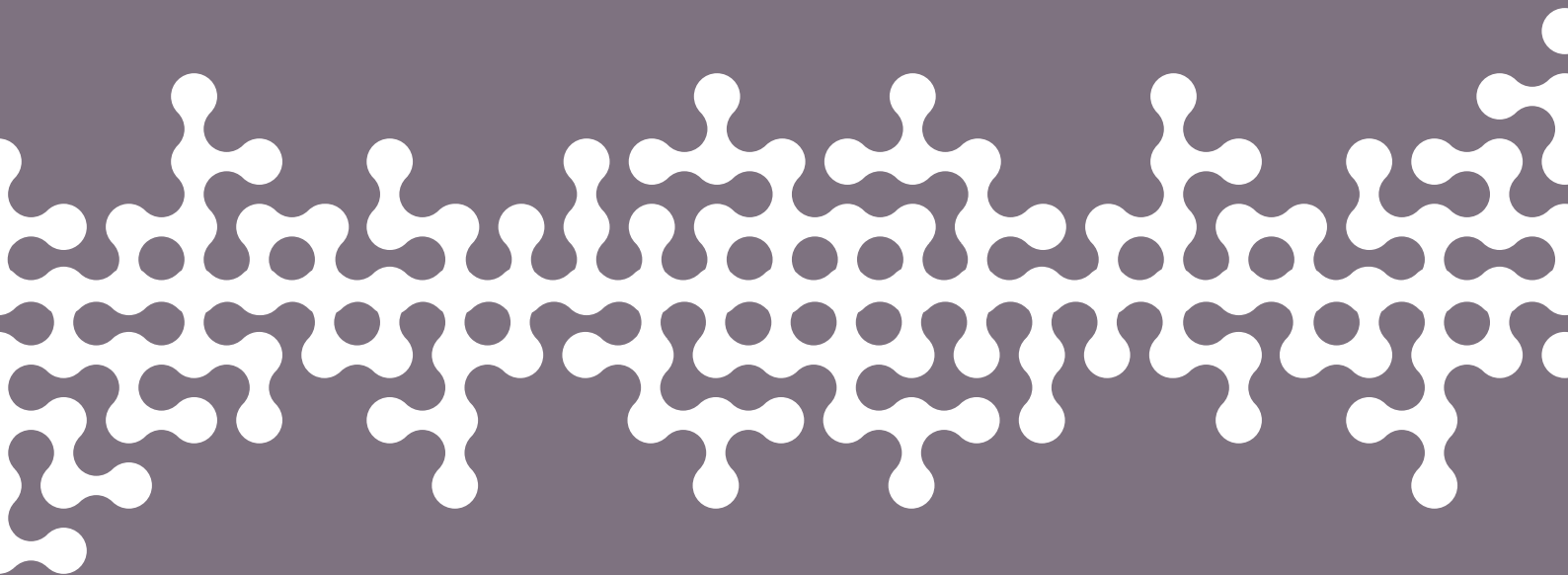




Guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise en vue de la création ou de la modification de tableaux de maladies professionnelles, ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles

Rapport d'expertise collective

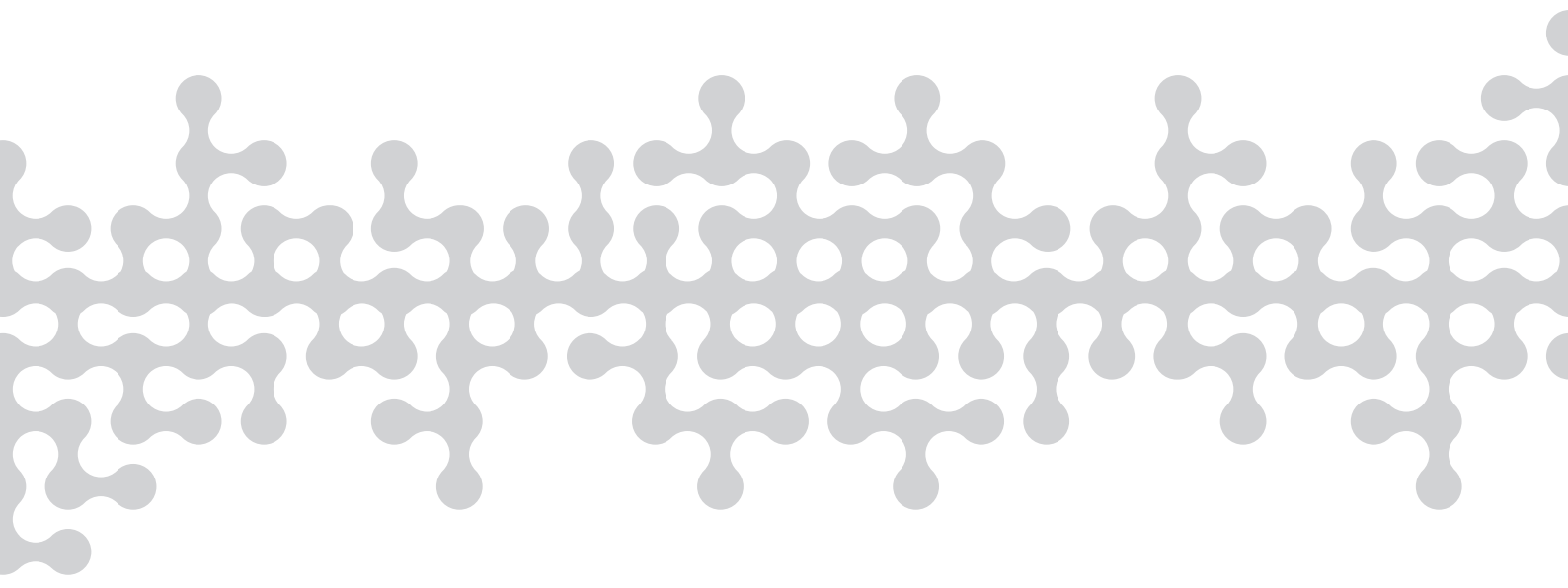
Juillet 2020 - Édition scientifique



Guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise en vue de la création ou de la modification de tableaux de maladies professionnelles, ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles

Rapport d'expertise collective

Juillet 2020 - Édition scientifique



**Guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise
en vue de la création ou de la modification de tableaux
de maladies professionnelles, ou de recommandations
aux comités régionaux de reconnaissance des maladies
professionnelles**

**RAPPORT
d'expertise collective**

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « ÉVALUATION DES RISQUES LIES AUX MILIEUX AERIENS »

GROUPE DE TRAVAIL « MALADIES PROFESSIONNELLES »

JUILLET 2020

Mots clés

Maladie professionnelle, reconnaissance, méthodologie de l'expertise, diagnostic médical, exposition professionnelle, relation causale

Key words

Occupational disease, compensation, expertise methodology, medical diagnosis, occupational exposure, causal relationship



Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « EXPERTISE DES MALADIES PROFESSIONNELLES » (GT MP)

Président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 Irset – Centre hospitalier universitaire de Rennes) – Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

Membres

Mme Mélanie BERTIN – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : épidémiologie, biostatistiques.

M. Patrick BROCHARD – Professeur des universités, praticien hospitalier émérite (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, pathologies professionnelles, toxicologie.

Mme Juliette CHATELOT – Coordinatrice du programme de surveillance des maladies à caractère professionnel (Santé publique France) – Spécialités : épidémiologie.

Mme Emilie COUNIL – Chargée de recherche (Institut national d'études démographiques) – Spécialités : épidémiologie, biostatistiques.

Mme Christine DAIGURANDE – Ingénieur-conseil, responsable du pôle AT-MP (Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail - Normandie) – Spécialités : hygiène industrielle, toxicologie des polluants, évaluation de la pénibilité, histoire de la protection sociale.

Mme Véronique DAUBAS-LETOURNEUX – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : sociologie, organisation du travail, santé travail.

M. Alexis D'ESCATHA – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université d'Angers - Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Centre Antipoison et de Toxicovigilance du Grand Ouest (Centre hospitalier universitaire d'Angers) – Spécialités : épidémiologie, pathologies professionnelles, toxicologie d'urgence, troubles musculo-squelettiques.

M. Jean-Dominique DEWITTE – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Président de la Société Française de Médecine du Travail – Spécialités : santé travail, pneumologie.

Mme Oriane DUMAS – Chargée de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1018) – Spécialités : épidémiologie, risques professionnels, asthme.

M. Loïc GARRAS – Hygiéniste industriel (Santé publique France) – Spécialités : expologie, expositions professionnelles.

M. Alain GARRIGOU – Professeur des universités (Université de Bordeaux) – Spécialités : ergonomie, ergotoxicologie, prévention.

M. Antoine GISLARD – Praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Rouen) – Spécialités : pneumologie, hygiène industrielle, oncologie, allergologie, urologie, dermatologie, droit du travail et de la sécurité sociale.

M. Emmanuel HENRY – Professeur des universités (Université Paris Dauphine) – Spécialités : sociologie, science politique.

Mme Morane KEIM-BAGOT – Agrégée des facultés de droit, Professeur des universités (Université de Bourgogne) – Spécialités : droit social, droit des risques professionnels, droit du dommage corporel.

M. Hervé LABORDE-CASTEROT – Praticien hospitalier (Hôpital Lariboisière-Fernand Widal) – Spécialités : pathologies professionnelles, toxicologie clinique, épidémiologie, allergologie.

M. Philippe LAURENT – Médecin du travail (Retraité - Mutualité Sociale Agricole) – Spécialités : médecine du travail, psychopathologies du travail.

Mme Annette LECLERC – Directrice de recherche émérite (Retraîtée - Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : épidémiologie, troubles musculo-squelettiques.

M. David LUCAS – Praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Brest) – Spécialités : santé au travail, toxicologie professionnelle et environnementale, cardiologie.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Spécialités : épidémiologie, santé travail.

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset – Centre hospitalier universitaire de Rennes) – Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

M. Giovanni PRETE – Maître de conférences (Université Paris 13) – Spécialités : sociologie, santé au travail, mouvements sociaux, politiques publiques.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » – 2017-2020

Présidente

Mme Rachel NADIF – Chargée de Recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale – Responsable Équipe, CESP U1018) – Spécialité : épidémiologie, santé respiratoire.

Vice-président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 Irset – Centre hospitalier universitaire de Rennes). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

Membres

Mme Sophie ACHARD – Enseignant chercheur, maître de conférence (Université de Paris) – Spécialité : toxicologie environnementale.

Mme Christina ASCHAN-LEYGONIE – Enseignant-chercheur (Université Lumière Lyon 2 - UMR 5600 Environnement Ville Société - EVS) - Spécialités : géographie, milieux urbains, inégalités de santé.

M. Denis BEMER – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : physique et métrologie des aérosols - filtration de l'air.

Mme Valérie BEX – Responsable de la cellule santé habitat (Service parisien de santé environnementale) – Spécialités : métrologie des polluants biologiques, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (École des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Denis CAILLAUD – Professeur des universités, praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie-environnement (pollens, moisissures).

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : santé travail, pneumologie.

M. Marc DURIF – Responsable de Pôle (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, caractérisation des expositions.

Mme Emilie FREALLE – Praticien Hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Ghislaine GOUPIL – Chef de département, adjoint au chef du pôle environnement (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants (air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail), techniques d'analyses, réglementation air.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Docteur en Chimie – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Spécialités : épidémiologie, santé travail.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

M. Fabien MERCIER – Ingénieur de recherche, Responsable R&D (Ecole des hautes études en santé publique / Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé) – Spécialités : métrologie des polluants, méthodes d'analyse, air intérieur.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen Normandie) – Spécialité : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Privat-Docteur & Maître d'Enseignement et de Recherche (Institut universitaire romand de Santé au Travail, Lausanne) – Spécialités : santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Responsable de service (Association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Ile-de-france) – Spécialités : surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Alexandra PAPADOPOULOS – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Contribution scientifique

M. Henri BASTOS – Directeur adjoint « Santé Travail » à la Direction de l'Évaluation des risques - Anses

M. Guillaume BOULANGER – Adjoint au chef de l'unité Évaluation des risques liés à l'air - Anses

Mme Dominique BRUNET – Adjointe au chef de l'unité Évaluation des substances chimiques - Anses

Mme Fanny DEBIL – Chargée de projet en sciences humaines et sociales - Anses

Mme Eva OUGIER – Coordinatrice d'expertises scientifiques - Anses

Mme Alexandra PAPADOPOULOS – Coordinatrice d'expertises scientifiques - Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Cheffe de l'unité Évaluation des risques liés à l'air - Anses

M. Matteo REDAELLI – Coordinateur d'expertises scientifiques - Anses

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Anses

► SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	10
Liste des tableaux	13
Liste des figures.....	13
Glossaire.....	15
Préambule : une expertise collective inscrite dans un contexte	20
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	23
1.1 Éléments de contexte.....	23
1.1.1 Le transfert de mission « Expertise des maladies professionnelles » à l'Anses	23
1.1.2 Le système de reconnaissance des maladies professionnelles.....	24
1.1.2.1 Reconnaître les maladies professionnelles : principes et limites du système français.....	24
1.1.2.1.1 <i>Un système « de compromis » ancien : présomption d'origine et tableaux de maladies professionnelles.....</i>	<i>24</i>
1.1.2.1.2 <i>Des limites bien connues du système : sous-déclaration, sous-reconnaissance et réticence à créer de nouveaux tableaux.....</i>	<i>26</i>
1.1.2.1.3 <i>Une évolution du système progressive et limitée.....</i>	<i>27</i>
1.1.2.2 Entre négociation politique et expertise : la place de l'expertise	29
1.1.2.2.1 <i>Une expertise scientifique et médicale historiquement négociée</i>	<i>29</i>
1.1.2.2.2 <i>Séparer l'expertise de la négociation : contexte et enjeu des nouvelles missions dévolues à l'Anses</i>	<i>31</i>
1.1.2.2.3 <i>Les difficultés spécifiques de l'usage de l'épidémiologie dans la création et la modification des tableaux de maladies professionnelles</i>	<i>32</i>
1.1.2.2.4 <i>L'usage d'outils issus de l'épidémiologie comme frein à la création de tableaux de maladies professionnelles.....</i>	<i>33</i>
1.2 Objets	35
1.2.1 Objet de la mission d'expertise préalable confiée à l'Anses	35
1.2.2 Objet du rapport d'expertise	36
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	37
1.4 Position du GT MP.....	38
1.5 Prévention des risques de conflits d'intérêts.....	39
2 Un questionnement systématique en amont des saisines.....	40
2.1 Une grille de questionnement systématique	40
2.2 Les systèmes de données mobilisables pour étudier l'état de la reconnaissance en maladie professionnelle	42
3 Désignation de la maladie	44
3.1 Introduction.....	44
3.1.1 Contexte réglementaire	44
3.1.2 État des lieux des désignations de maladie dans les tableaux de maladies professionnelles existants	44
3.2 Objectifs du GT MP.....	46
3.3 Position du GT MP.....	47

3.4 Principe de la démarche méthodologique	49
3.4.1 Première étape de la démarche	49
3.4.2 Deuxième étape de la démarche	49
3.5 Méthode.....	53
3.5.1 Recherche bibliographique et documentaire	53
3.5.2 Évaluation de la qualité des sources documentaires identifiées	54
3.5.3 Renseignement et analyse des données utiles à la désignation de la maladie	54
3.5.4 Auditions	57
4 Évaluation de la relation causale entre une exposition et une maladie	58
4.1 Introduction.....	58
4.2 Méthode.....	59
4.2.1 Présentation générale de la méthode pour évaluer la relation causale	59
4.2.2 Présentation des cinq étapes	62
4.2.2.1 Étape I : formulation de la question sur la relation causale étudiée	62
4.2.2.2 Étape II : analyse des revues institutionnelles et/ou systématiques	62
4.2.2.2.1 <i>Inventaire des ressources documentaires</i>	63
4.2.2.2.2 <i>Qualité des revues institutionnelles et systématiques</i>	65
4.2.2.2.3 <i>Analyse des revues institutionnelles et systématiques</i>	66
4.2.2.3 Étape III : analyse des articles originaux	69
4.2.2.3.1 <i>Réalisation d'une revue systématique de la littérature</i>	69
4.2.2.3.2 <i>Étape IIIa : analyse des études chez l'humain</i>	71
4.2.2.3.3 <i>Étape IIIb : analyse des études expérimentales chez l'animal et mécanistiques</i>	74
4.2.2.3.4 <i>Méthode pour établir et intégrer les lignes de preuve dans les étapes IIIa et IIIb</i>	76
4.2.2.4 Étape IV : extraction des informations complémentaires issues de la littérature	79
4.2.2.5 Étape V : Synthèse	80
5 Exposition aux nuisances chimiques	81
5.1 Introduction.....	81
5.1.1 Rappel réglementaire	81
5.1.2 État des lieux des troisièmes colonnes des tableaux de maladies professionnelles actuels	82
5.1.3 Concept d'exposition professionnelle et circonstances d'exposition professionnelle	84
5.1.3.1 Définition du concept d'exposition professionnelle	84
5.1.3.2 Circonstances d'exposition professionnelle	84
5.1.3.3 Travaux exposant à une nuisance chimique.....	85
5.2 Principe de la démarche méthodologique	86
5.2.1 Objectifs du GT MP	86
5.2.2 Les étapes de la démarche	86
5.2.2.1 1 ^{ère} étape : renseignement d'informations générales relatives à la nuisance chimique	87
5.2.2.2 2 ^{ème} étape : identification des travaux et/ou professions passé(e)s et actuel(le)s ayant exposé ou exposant à la nuisance chimique et caractérisation des expositions professionnelles associées.....	88
5.2.2.3 3 ^{ème} étape : identification des déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles.....	94
5.2.2.4 4 ^{ème} étape : identification des incertitudes	96
5.2.2.5 5 ^{ème} étape : synthèse des informations relatives aux expositions professionnelles.....	96
5.2.3 Interactions entre les experts du GT MP	98
6 Incertitudes	101

7	En conclusion.....	102
8	Bibliographie.....	105
	ANNEXES.....	110



Sigles et abréviations

AMSTAR	Assessment of multiple systematic reviews
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	Agency for toxic substances and disease registry
AT-MP	Accidents du travail-maladies professionnelles
CARSAT	Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail
CC-MSA	Caisse centrale de la mutualité sociale agricole
CIM	Classification internationale des maladies
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CISME	Centre interservices de santé et de médecine du travail en entreprise (devenu Présance : Prévention, santé, service, entreprise en 2018)
CITI	Classification internationale type, par industrie, de toutes les branches d'activité économique
CITP	Classification internationale type des professions
CLP	Classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008.
CMR	Cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
COSET	Cohortes pour la surveillance épidémiologique en lien avec le Travail
CRPPE	Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CSS	Code de la sécurité sociale
CTN	Comité technique national
DARES	Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques
DIRECCTE	Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi
DRT	Direction des relations au travail
ECHA	Agence européenne des produits chimiques (European chemicals agency)
ETUI	Institut syndical européen (European trade union institute)
EPP	Évaluation du poids des preuves

EU-OSHA	Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (European agency for safety and health at work or European occupational safety and health agency)
FAN	Fiche actualisée des nuisances (dans le BTP)
FAST	Fichier actualisé des situations de travail (dans le BTP)
FR	France
GT	Groupe de travail
IEPA	Agence de protection de l'environnement de l'Illinois (Illinois environmental protection agency)
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
IPCHEM	Information platform for chemical monitoring
IRDES	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
JRC	Joint research centre
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) ou Concentration Maximale Admissible). Valeurs limites d'expositions professionnelles élaborées en Allemagne par l'agence nationale de la recherche (DFG)
MCE	Matrice cultures-expositions
MCP	Maladie à caractère professionnel
MEE	Matrice emplois-expositions
MER	Méthodologie de l'évaluation des risques
MSA	Mutualité sociale agricole
NACE	Nomenclature statistique des activités économiques de la communauté européenne
NAF	Nomenclature d'activités française
NIOSH	Institut national pour la sécurité et la santé au travail américain (National institute for occupational safety and health)
NOSTA	Nomenclature des situations de travail en agriculture
OHAT	Office of health assessment and translation
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPPBTP	Organisme professionnel de prévention du bâtiment et des travaux publics
ORS	Observatoire régional de santé
PCS	Professions et catégories socioprofessionnelles
PCS-ESE	Professions et catégories socioprofessionnelles des emplois salariés des employeurs privés et publics
PNSM	Programme national de surveillance du mésothéliome pleural

REACH	Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques. Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006.
RNV3P	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
ROME	Répertoire opérationnel des métiers et des emplois
RA	Régime agricole
RG	Régime général
RSI	Régime social des indépendants (dissout en 2018 et remplacé par la SS/ (sécurité sociale des indépendants)
SFMT	Société française de médecine du travail
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance-maladie
SPF	Santé publique france
SST	Services de santé au travail
SUMER	Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels
WRCF	World cancer research fund international

Liste des tableaux

Tableau 1 : Base de données mobilisables pour étudier l'état de la reconnaissance en maladie professionnelle _____	43
Tableau 2 : Fiche de lecture visant à identifier les données utiles à la désignation de la maladie issues de publications retenues après analyse de leur qualité _____	56
Tableau 3 : Liste d'organismes institutionnels concluant à un niveau de preuves sur les relations causales entre l'exposition à une nuisance et une maladie _____	63
Tableau 4 : Liste de ressources sur la classification du danger de substances chimiques, la classification des perturbateurs endocriniens et l'évaluation des preuves mécanistiques _____	64
Tableau 5 : Profil d'information afin d'établir les équations de recherche des bases de données de la littérature scientifique _____	89
Tableau 6 : Avantages et limites de la qualité des différents types de méthode de mesure de l'exposition aux nuisances chimiques _____	92
Tableau 7 : Sources d'information sur la caractérisation des substances ou mélanges chimiques _____	131
Tableau 8 : Informations générales à renseigner pour une substance chimique _____	132
Tableau 9 : Informations générales à renseigner pour un mélange chimique _____	132
Tableau 10 : Sources d'information sur la réglementation en termes de limitation d'usage des substances ou mélanges chimiques _____	133
Tableau 11 : Sources d'information sur les usages des substances ou mélanges chimiques _____	133
Tableau 12 : Outils renseignant les travaux et/ou professions exposant à une nuisance chimique _____	135
Tableau 13 : Liste indicative de matrices emplois-expositions _____	138
Tableau 14 : Liste indicative de matrices cultures-expositions _____	140
Tableau 15 : Sources documentaires relatives aux protocoles de mesure des expositions _____	145
Tableau 16 : Liste indicative de bases de données de mesures atmosphériques en santé-travail _____	147

Liste des figures

Figure 1 : Descriptif des tableaux de maladies professionnelles (Source : www.inrs.fr/demarche/atmp.html) _____	25
Figure 2 : Principe de la démarche visant à recommander la désignation de la maladie _____	50
Figure 3 : Articulation entre les cinq étapes de la démarche générale _____	61
Figure 4 : Étape II - Analyse des revues institutionnelles/systématiques _____	67
Figure 5 : Exemple d'un diagramme de flux PRISMA _____	70
Figure 6 : Étape IIIa - Analyse des articles originaux chez l'humain _____	72
Figure 7 : Étape IIIb - Analyse des articles originaux en expérimentation animale et études mécanistiques _____	75
Figure 8 : Processus de l'approche OHAT (Rooney et al., 2014) _____	78

Figure 9 - Nombre de tableaux du RG et du RA énumérant des travaux de façon indicative ou limitative, par type de nuisances (chimique, biologique, physique) et par type d'affections _____	83
Figure 10 : Étapes de la démarche méthodologique afin de renseigner les expositions professionnelles à une nuisance chimique _____	86
Figure 11 : Synthèse des informations visant à renseigner les expositions professionnelles à une nuisance chimique _____	97
Figure 12 : Exemples d'interactions avec les experts du GT en charge de l'évaluation du poids des preuves et de la désignation de la maladie _____	99
Figure 13 : Questionnaire Amstar2 (3 pages) _____	127

Glossaire

Les termes accompagnés d'un astérisque (*) dans le rapport d'expertise sont définis dans ce glossaire. Lorsque la source n'est pas citée, la définition du terme revient au groupe de travail « Maladies professionnelles ».

Affection	Terme général désignant tout processus morbide en faisant abstraction de ses causes [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition]. <i>Synonyme</i> : maladie.
Co-activité	Activité simultanée de plusieurs travailleurs sur une même unité de travail ou de plusieurs entreprises sur un même site. Cela génère des risques supplémentaires en lien avec la co-existence de différentes activités, matériels et installations dans la même unité de lieu professionnel. Deux types de co-activité : <ul style="list-style-type: none"> • Lors de l'intervention d'une entreprise extérieure, • La co-activité entre les interventions à un même poste de travail. [Source : https://www.horizonsantetravail.fr/lintervention-dentreprises-externes-des-risques-souvent-negliges/].
Co-exposition	Exposition concomitante à plusieurs facteurs de risque (telles que nuisances chimiques, biologiques, physiques) générés dans l'environnement du poste de travail.
Critère d'exclusion	Facteur ne rendant pas possible l'entrée dans une définition ou dans une étude [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition].
Critère d'inclusion	Facteur nécessaire à l'entrée dans une définition (diagnostic par ex) ou dans une étude [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition].
Diagnostic	Diagnostiquer est l'art d'identifier une maladie à partir des symptômes, des signes cliniques et paracliniques. Il fait appel à la sémiologie au cours d'une démarche dite « démarche diagnostique ». Il existe plusieurs sortes de diagnostics : positif (poser un diagnostic précis), différentiel (en éliminer d'autres), étiologique (rechercher une cause), de probabilité, de certitude. [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition].
Diagnostic différentiel	Méthode permettant de différencier une maladie d'autres qui présentent des symptômes proches ou similaires. Ce processus vise à établir un diagnostic plus sûr <i>via</i> une approche méthodique qui prend en considération autant les éléments permettant d'exclure une maladie que ceux permettant de la confirmer. [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition].
Diagnostic étiologique	Méthode qui a pour objet la recherche des causes. En médecine, c'est la recherche des causes à l'origine d'une maladie. On parle souvent des étiologies qui sont l'ensemble de ces facteurs. Par exemple pour les maladies cancéreuses, les facteurs environnementaux, génétiques, professionnels. [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition].
Diagnostic d'élimination (ou d'exclusion)	Diagnostic résiduel qui reste lorsqu'on a épuisé toutes les autres formes de diagnostic et ainsi éliminé les autres formes de maladies potentielles [Source : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=17010297X].

Diagnostic positif	<p>Terme désuet qui désignait l'analyse des arguments directs, tirés des données observées en faveur du diagnostic de la maladie considérée [Source : S. KERNBAUM, Dictionnaire de médecine Flammarion, 8^{ème} édition].</p> <p>Équivalent à « diagnostic réalisé par examen(s) ou test(s) positif(s) » ; s'oppose à « diagnostic d'exclusion ».</p>
Exposition	<p>Mise en contact d'un agent (chimique, biologique, psychique ou physique) et d'une cible (organisme, système ou (sous-)population).</p> <p>Concentration ou quantité d'une substance donnée en contact avec une personne, une population ou un écosystème à une fréquence spécifique, dans un intervalle de temps donné. [Sources : PST3 - Action 1.11 : Amélioration et prise en compte de la poly-exposition, 2018 ; EFSA¹].</p>
Facteur causal	<p>Dans un cadre épidémiologique, un facteur (par exemple une exposition professionnelle) est cause d'une maladie si la probabilité de survenue de cette maladie est augmentée pour un sujet exposé, comparé à un sujet non exposé qui aurait par ailleurs les mêmes facteurs de risque (âge, mode de vie...).</p> <p>Les critères habituellement utilisés pour étayer l'hypothèse d'une relation causale sont les critères de Bradford Hill (1897-1991), un épidémiologiste britannique. Les critères sont les suivants : a) association forte, b) relation dose-effet, c) la cause précède l'effet, d) spécificité de l'association, e) reproductibilité des résultats, f) plausibilité biologique, g) cohérence biologique, h) présence de données expérimentales, i) analogie. [Source : définition élaborée à partir de « Gwenn Menvielle et al. Glossaire statistique et épidémiologique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pathologie professionnelle et de l'environnement » (en préparation)].</p>
Facteur de risque	<p>Tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. [Source : OMS].</p>
Faisable (examen)	<p>Examen facilement accessible, éthiquement acceptable, dont les effets secondaires éventuels, clairement expliqués au patient, sont inférieurs au bénéfice attendu.</p>
Fiabilité (test diagnostic)	<p>Pour l'évaluation d'un test diagnostique, la première étape est la capacité à fournir un résultat stable et reproductible (dans le temps, à méthode identique). [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26^{ème} édition].</p>
Invasif	<p>Se dit d'une méthode d'exploration médicale ou de soins nécessitant en général une lésion de l'organisme. [Source : adaptée de la définition du dictionnaire de français Larousse].</p>
Lien direct	<p>Le lien « direct » renvoie à un critère de reconnaissance de maladie professionnelle dans le cadre d'une appréciation faite en CRRMP.</p> <p>Dans le cas d'une maladie recensée dans un tableau mais ne remplissant pas une ou plusieurs des conditions relatives au délai de prise en charge, à la durée d'exposition ou à la liste limitative des travaux, celle-ci doit être, pour être reconnue comme « professionnelle », directement attribuable au « travail habituel » de la victime (Art.L461-1, Code de la Sécurité sociale (CSS)). Cette attribution directe renvoie au fait que l'activité professionnelle de la victime l'a bien</p>

¹ <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170615-0>

	exposée au risque en cause dans le tableau de référence, et que la chronologie des expositions et des symptômes est bien compatible avec une étiologie professionnelle [Source : (Guide pour les CRRMP institués par la loi N°93-121 du 27 Janvier 1993 Version consolidée 2013)].
Lien direct et essentiel	<p>En l'absence d'un tableau, la relation entre la maladie et le « travail habituel » doit être non seulement directe, mais également essentielle, pour que la maladie soit reconnue comme professionnelle. De plus, cette reconnaissance est suspendue à la survenue d'une incapacité permanente prévisible d'au moins 25 % à la date de la demande, ou en cas de décès. Des éléments scientifiques solides doivent permettre de confirmer que l'exposition professionnelle incriminée est bien à l'origine de la maladie ; la recherche d'autres causes (personnelles ou environnementales) doit également être faite [Source : (Guide pour les CRRMP institués par la loi N°93-121 du 27 Janvier 1993 Version consolidée 2013)].</p> <p><u>Commentaire du groupe de travail</u> : au-delà des textes, ce « lien direct et essentiel » ne s'entend pas comme nécessairement exclusif. Sa définition n'est pas stabilisée et ses usages et interprétations restent encore très hétérogènes entre les CRRMP. Il n'est pas mentionné ailleurs que dans le CSS ou le guide CRRMP, et ne constitue pas véritablement un référentiel scientifique à part entière.</p>
Ligne de preuves	Ensemble d'informations de même nature, intégrées pour évaluer une hypothèse [Source : (Anses 2016a)].
Littérature grise	<p>Tout « document dactylographié ou imprimé, souvent à caractère provisoire, reproduit et diffusé à un nombre d'exemplaires inférieur au millier, en dehors des circuits commerciaux de l'édition et de la diffusion ». [Source : AFNOR, 1986. Vocabulaire de la Documentation. Paris].</p> <p>Ce sont, par exemple, les rapports d'études ou de recherches, actes de congrès, thèses, brevets, comptes rendus, etc.</p>
Marqueurs de susceptibilité	Signes (cliniques, paracliniques), qui lorsqu'ils sont présents, augmentent la probabilité de développer une maladie (ex : facteurs génétiques du patient porteur du gène BRCA 1 et cancer du sein ; HLA B27 et SPA). [Source : Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition].
Matrice cultures-expositions	Les matrices cultures-expositions décrivent le suivi et les évolutions de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques par type de cultures agricoles. Ces matrices sont construites de manière à documenter de façon rétrospective l'utilisation des produits et des différentes familles chimiques d'insecticides, herbicides et fongicides pour différentes cultures. Ce sont donc des bases de données utilisées pour évaluer les expositions aux produits phytopharmaceutiques selon différentes cultures, périodes et zones géographiques [Source : (Inserm 2013)].
Matrice emplois-expositions	Les matrices emplois-expositions peuvent être assimilées à des tableaux dont les lignes correspondent à des emplois et les colonnes à des expositions professionnelles. À l'intersection d'une ligne et d'une colonne, une information sur l'exposition dans un emploi est renseignée. Le contenu de la matrice peut être en « oui-non » (l'exposition peut exister ou non dans cet emploi), ou comporter des indicateurs d'expositions plus précis, comme la probabilité d'être exposé, l'intensité, la fréquence de l'exposition [Source : (Inserm 2013)].
Nécessaire et suffisant (examen)	Examen requis afin de caractériser la maladie avec suffisamment de fiabilité et de certitude, et qui suffit pour valider le diagnostic de la maladie par sa seule mise en œuvre.

Poids des preuves	Synthèse formalisée de lignes de preuves, éventuellement de qualités hétérogènes, dans le but de déterminer le niveau de plausibilité d'hypothèses. [Source : (Anses 2016a)].
Poly-exposition	Exposition par des voies multiples (via l'inhalation, l'ingestion et/ou le contact cutané), à des agents/nuisances multiples, qu'ils soient chimiques, biologiques, physiques en tenant compte de l'influence des facteurs organisationnels et psychosociaux, et ce tout au long de la carrière professionnelle. [Source : PST3 - Action 1.11 : Amélioration et prise en compte de la poly-exposition, 2018]. <i>Synonyme</i> : « Multi-exposition ».
Revue systématique	Une revue systématique de la littérature scientifique consiste à assembler, évaluer et synthétiser de manière exhaustive toutes les études pertinentes, parfois contradictoires, qui abordent une question précise. Une revue systématique est basée sur la rédaction d'un protocole détaillé au préalable favorisant la transparence de la démarche et sa reproductibilité. [Source : (Anses 2016a)].
Risque	Probabilité qu'un sujet développe une maladie donnée pendant une période déterminée. Le terme « risque » est utilisé dans beaucoup d'expressions, telles que facteur de risque, groupe à risque, etc., et il peut alors s'agir, non pas de risque au sens strict, mais de prévalence (présence de la maladie, et non survenue de celle-ci). [Source : définition élaborée à partir de « Gwenn Menvielle et al. Glossaire statistique et épidémiologique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pathologie professionnelle et de l'environnement » (en préparation)].
Risque attribuable	Les termes de risque attribuable, risque attribuable dans la population, fraction attribuable, fraction attribuable dans la population, fraction étiologique sont des mesures d'association entre une maladie et un facteur de risque, qui se calculent pour des associations causales (entre la maladie et le facteur de risque). « Risque attribuable » est utilisé pour quantifier l'excès de risque parmi les sujets exposés qui est dû à l'exposition, souvent évalué de façon relative : proportion de risque parmi les exposés qui serait éliminée si l'exposition était éliminée, ce qui s'appelle aussi fraction attribuable ou fraction étiologique. Pour quantifier l'importance d'une exposition donnée au niveau de la population, on calcule le risque attribuable ou la fraction attribuable dans la population qui quantifie la proportion de risque de survenue d'une maladie dans la population qui disparaîtrait si l'exposition était éliminée. [Source : définition élaborée à partir de « Gwenn Menvielle et al. Glossaire statistique et épidémiologique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pathologie professionnelle et de l'environnement » (en préparation)].
Risque relatif	Le risque relatif est une mesure d'association entre une maladie et un facteur de risque à deux modalités (présence ou absence). Le facteur définit deux groupes de population, exposé et non exposé. Le risque relatif (RR) est le rapport : $RR = \frac{\text{Risque dans le groupe exposé}}{\text{Risque dans le groupe non exposé}}$ [Source : Dictionnaire d'épidémiologie, A. Leclerc, édition Frison-Roche].
Substance	Une substance est un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de

	la substance ou modifier sa composition. [Source : Règlement (CE) n°1907/2006 - REACH]
Toxicocinétique	Étude du devenir des toxiques dans l'organisme. La toxicocinétique inclut les phénomènes d'absorption, de distribution tissulaire, de métabolisme et d'excrétion des xénobiotiques. Elle permet de déterminer la quantité de substance toxique susceptible d'atteindre sa cible et de préciser sous quelle forme (composé initial ou métabolites) elle y parvient. [Source : (Inserm 2013)].



Préambule : une expertise collective inscrite dans un contexte

Remarques préliminaires sur les enjeux d'une expertise indépendante sur les liens entre travail et santé en vue de la reconnaissance des maladies professionnelles.

Ce rapport est le produit d'un travail collectif mené par des experts scientifiques de différentes disciplines. Il présente un état de l'art sur les outils méthodologiques permettant de mettre en évidence et de caractériser les liens entre des expositions professionnelles ou des conditions de travail et des problèmes de santé. Il vise principalement à éclairer l'État et les différents ministères impliqués (Travail, Santé et Affaires sociales, Agriculture, Fonction publique...) qui ont la responsabilité exclusive de la création de tableaux de maladies professionnelles dans le cadre de la réglementation actuelle. Il vise également à éclairer les institutions de sécurité sociale dans leur objectif d'appliquer la réglementation relative à la réparation des maladies professionnelles et à apporter des éléments aux discussions se déroulant dans les différentes commissions (Conseil d'orientation des conditions de travail (COCT), Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture (COSMAP), etc.) consultées par l'État préalablement à toute création ou modification de tableau de maladie professionnelle. Il vise enfin à fournir des recommandations aux Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

Ce préambule présente quelques éléments importants du contexte dans lequel s'est inscrit le groupe d'experts pluridisciplinaire mis en place par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), éléments qui éclairent la position et les choix méthodologiques que le groupe d'experts a adoptés.

Le travail du groupe d'experts prend place dans un contexte et un système de reconnaissance des maladies professionnelles qui a plus d'un siècle d'existence². En effet, c'est la loi du 25 octobre 1919 (en fait une extension de la loi de 1898 sur les accidents du travail), adoptée après de nombreuses années de débats parlementaires et de luttes sociales opposant représentants des employeurs et représentants des travailleurs, qui a inscrit dans le droit français la notion de « maladie professionnelle ». Cette loi entérine une approche assurantielle de la réparation des maladies liées au travail, redéfinies comme des risques inhérents au développement des activités économiques, plutôt que comme le résultat de la faute des employeurs ou des travailleurs. Aux employeurs, elle offre la sécurité relative d'un système d'assurance pour l'indemnisation des travailleurs qui se substitue à l'incertitude des

² Ces éléments préliminaires seront développés dans le chapitre 1.

procédures en responsabilité civile. En contrepartie, elle institue que les travailleurs n'ont pas à démontrer systématiquement la preuve de l'origine professionnelle de certaines maladies, mais qu'ils peuvent bénéficier d'une « présomption d'origine » pour les maladies reconnues et listées explicitement dans des tableaux de maladies professionnelles. Pour les maladies non listées ou ne remplissant pas toutes les conditions des tableaux, un système complémentaire d'expertise a été mis en place en 1993, qui ne repose pas sur la présomption d'origine. Au-delà de sa seule dimension de réparation, ce dispositif (tableaux et système complémentaire) a également pour objectif d'inciter, *via* des dispositifs économiques et financiers, les employeurs à mettre en place des politiques de prévention adéquates.

Les tableaux de maladies professionnelles sont les principaux piliers du système de reconnaissance des maladies professionnelles en France. Depuis leur création, ils visent à opérationnaliser le principe de « présomption d'origine ». Leur création ou modification est donc un enjeu important, qui nécessite de s'appuyer sur des connaissances scientifiques établissant un lien causal entre des expositions ou conditions de travail et des maladies. Le lien entre connaissances scientifiques et tableaux de maladies professionnelles n'est cependant pas simple et direct. D'une part, en effet, la création et la modification des tableaux résultent en grande partie de négociations entre partenaires sociaux, où les considérations scientifiques sont mises en discussion avec d'autres telles que des considérations financières, politiques, sociales et dont l'issue a, jusqu'à aujourd'hui, été généralement suivie par l'État. D'autre part, les modalités de sélection et d'interprétation des données scientifiques et médicales disponibles sur les risques professionnels dans le cadre de la création de tableaux sont aujourd'hui peu formalisées et explicites.

Cela étant dit, il est aujourd'hui bien établi qu'il existe un large décalage entre, d'une part, l'état des connaissances sur les effets d'un certain nombre de facteurs de risque professionnels, et d'autre part, leur prise en compte par le système des tableaux, ce qui contribue à la sous-reconnaissance structurelle des maladies professionnelles (Cf. section 1.1.2.1.). Dans ce contexte de sous-reconnaissance, l'un des objectifs principaux du Groupe de travail « Expertise des Maladies Professionnelles » (GT MP) est d'aider les pouvoirs publics à traduire les connaissances scientifiques en tableaux de maladies professionnelles en s'appuyant sur une démarche transparente et reproductible, explicitant ses modes de prise en compte des incertitudes. Ces incertitudes renvoient aussi bien à des enjeux méthodologiques propres ou partagés par les disciplines scientifiques mobilisées (médecine, épidémiologie, toxicologie, etc.) pour appréhender la question du lien causal entre travail et santé dans sa complexité qu'à des conditions sociales de production des connaissances (en prenant en compte par exemple les effets des dispositifs de financement dédiés à la recherche sur les

facteurs de risque professionnels et sur le périmètre des connaissances mobilisables et mobilisées).

Au-delà du seul enjeu de produire de l'expertise utile à la réflexion sur la création ou l'évolution des tableaux de maladies professionnelles, un second objectif du GT est de contribuer à ce que les tableaux de maladies professionnelles puissent servir, le plus largement possible, de support à l'activation de droits sociaux. En effet, les tableaux existants et les arguments ayant concouru à leur adoption, ne sont pas toujours connus et peuvent donner lieu à des interprétations différentes par les acteurs participant au dispositif de reconnaissance des maladies professionnelles : les travailleurs exposés à des facteurs de risque qui développent une maladie et souhaitent initier les démarches de reconnaissance ; les médecins qui doivent les aider dans ces démarches en rédigeant les certificats objectivant leur état de santé ; les caisses d'assurance sociale qui assurent la gestion médico-administrative des demandes, les employeurs recevant les déclarations de maladie professionnelle... Il est donc important que le travail du GT MP permette que tous les acteurs prenant part aux débats autour des tableaux de maladies professionnelles, ou impliqués dans leur activation, puissent s'appuyer sur des données scientifiques solides pour défendre leurs positions, quelles que soient leurs ressources.

Plus largement, les auteurs de ce rapport espèrent contribuer à l'amélioration du dispositif de prévention, de reconnaissance et de réparation des maladies professionnelles en France. Cette amélioration peut passer par une réflexion sur la création ou la modification de tableaux de maladies professionnelles. Les membres du GT MP soulignent cependant que cette réflexion ne doit pas se faire aux dépens d'autres réflexions sur la suppression des risques professionnels, qui est le premier principe de prévention selon le Code du travail. Enfin, la réflexion sur la réparation en tant qu'enjeu de prévention tertiaire ne saurait être aboutie que si elle est étroitement articulée et complétée avec une réflexion qui porte sur des éléments importants du dispositif de santé au travail (formation des acteurs, traçabilité des expositions, effet incitatif en termes de prévention des règles de tarification, etc.) qui renvoient plus spécifiquement à la prévention primaire et secondaire.

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Éléments de contexte

1.1.1 Le transfert de mission « Expertise des maladies professionnelles » à l'Anses

Conformément à l'article L.461-1 du Code de la sécurité sociale (CSS), « est présumée d'origine professionnelle toute maladie désignée dans un tableau de maladie professionnelle et contractée dans les conditions mentionnées à ce tableau ». Cette disposition s'applique également aux maladies professionnelles dans le cadre du régime agricole (Article L751-7 du Code Rural) et désormais aux fonctionnaires (Article 10 de l'ordonnance n°2017-53 du 19 janvier 2017).

Les tableaux de maladies professionnelles sont créés, révisés et complétés par décrets après consultation du COCT.

Au sein du COCT, pour le régime général, la commission spécialisée n° 4 (CS4) est compétente sur les questions relatives à la connaissance de l'origine professionnelle des maladies et à l'articulation entre la réparation et la prévention des maladies professionnelles (cf. Décret n° 2016-1834 du 22 décembre 2016 relatif à l'organisation, aux missions, à la composition et au fonctionnement du COCT et de ses comités régionaux). Pour le régime agricole, la COSMAP assure ces missions (cf. Décret n°2005-368 du 19 avril 2005).

Sur 120 tableaux en vigueur dans le régime général d'assurance, deux créations et cinq révisions de tableaux sont intervenues depuis 2010 contre une cinquantaine (créations et révisions) sur la décennie précédente. Face à ce constat, l'État et les partenaires sociaux se sont accordés sur la nécessité de revoir les missions de la CS4 du COCT en procédant à une identification claire des rôles de chacun et en assurant une expertise indépendante et collective. Cette réorganisation avait déjà été préconisée en 2008 par la Cour des Comptes³ et était en discussion au sein du ministère chargé du travail depuis les années 1990. Elle avait d'ailleurs donné lieu à une expérimentation impliquant l'agence nationale de santé publique (SPF⁴) au milieu des années 2000 dans le cadre de la révision du tableau RG43 lié aux expositions au formaldéhyde, après que cette substance ait été classée comme cancérigène certain pour l'humain par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2004.

³ Rapport de la Cour des Comptes, « La Sécurité Sociale », Septembre 2008: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/RALFSS2008-.pdf>

⁴ Santé Publique France est une agence créée le 1^{er} juillet 2016, reprenant les missions de l'Institut de veille sanitaire (InVS), de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) et de l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus).

Cette expérimentation a soulevé une forte opposition des représentants patronaux, appuyée par l'ensemble des représentants syndicaux (E. Henry 2017). Cette expérience n'a pas été renouvelée par la suite.

La réorganisation souhaitée par les pouvoirs publics concerne en particulier les modalités de la phase d'expertise permettant d'établir le lien de causalité* entre l'exposition professionnelle à une nuisance (et en particulier les travaux et professions exposant à cette nuisance) et une ou des maladie(s). Cette réorganisation fait partie des mesures identifiées pour restaurer la capacité des pouvoirs publics à réviser la liste des tableaux de maladies professionnelles en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des pratiques professionnelles. Elle prévoit le recours à une expertise collective scientifique, pluridisciplinaire et indépendante en la confiant à l'Anses⁵. La nouvelle répartition des compétences entre les différents acteurs lors de la phase d'expertise préalable est présentée à l'annexe 1. Le 25 janvier 2019, le Directeur général de l'Anses signe la décision de création du GT « Expertise des Maladies Professionnelles »⁶.

1.1.2 Le système de reconnaissance des maladies professionnelles

1.1.2.1 Reconnaitre les maladies professionnelles : principes et limites du système français

1.1.2.1.1 *Un système « de compromis » ancien : présomption d'origine et tableaux de maladies professionnelles*

Le système de reconnaissance des maladies professionnelles a plus d'un siècle d'existence. En effet, c'est la loi du 25 octobre 1919 qui a inscrit dans le droit français la notion de « maladie professionnelle ». Adoptée dans un contexte marqué par d'intenses conflits sociaux relatifs à la santé de travailleurs exposés à des « poisons » bien identifiés (par exemple, phosphore dans les fabriques d'allumettes ; plomb des peintures), elle est souvent présentée comme une loi de « compromis » (Buzzi, Devinck et Rosental 2006, Cavalin A paraître). Elle entérine – dans la même logique que la loi de 1898 pour les accidents de travail – une approche assurantielle de la reconnaissance des maladies liées au travail, redéfinies comme des risques inhérents au développement des activités économiques, plutôt que comme le résultat de la faute des employeurs ou des travailleurs. Aux employeurs, elle offre la sécurité relative d'un système d'assurance pour l'indemnisation des travailleurs qui se substitue à l'incertitude des procédures en responsabilité civile. En contrepartie, elle institue que les travailleurs n'ont pas à démontrer systématiquement l'origine professionnelle de certaines maladies, mais qu'ils peuvent bénéficier d'une « présomption d'origine » pour les maladies reconnues et listées explicitement dans des tableaux de maladies professionnelles. Dans ce cadre, ils peuvent

⁵ Cf. audition d'Yves Struillou, Directeur Général du Travail, le 20 juin 2018 dans le cadre de la Commission d'enquête parlementaire sur les maladies et pathologies professionnelles dans l'industrie.

⁶ Dénommé dans ce document comme « GT MP ».

bénéficier d'une réparation forfaitaire (CSS, art. L434-1), accompagnée d'avantages (gratuité des soins, renforcement de la prise en charge des arrêts de travail, etc.), inférieure cependant à celle dont ils auraient bénéficié dans une procédure civile qui prévoit une réparation intégrale des préjudices (Roquelaure *et al.* 2005).

Les tableaux de maladies professionnelles sont les piliers principaux de ce système de reconnaissance des maladies professionnelles. Depuis l'adoption de la loi du 25 octobre 1919, les conditions administratives de la reconnaissance des maladies professionnelles sont fixées par un ensemble de « tableaux de maladies professionnelles », d'abord à deux colonnes, et aujourd'hui à trois colonnes. La colonne de gauche liste les maladies ou des symptômes pouvant faire l'objet d'une indemnisation forfaitaire ; celle de droite établit, de façon limitative ou indicative, les facteurs de risque professionnels susceptibles d'induire ces maladies ; et la colonne centrale mentionne le « délai de prise en charge » qui correspond à la durée maximale qui peut s'écouler entre l'arrêt de l'exposition et la première constatation médicale de la maladie, ainsi que dans certains cas la durée d'exposition minimale (Figure 1).

Régime général – Numéro du tableau
Titre définissant la nuisance prise en compte

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER L'AFFECTION EN CAUSE
<p>Sont listés ici les symptômes ou les affections dont le malade doit souffrir. Leur énumération est limitative.</p> <p>Par exemple, lorsqu'un travailleur est soumis à des travaux bruyants énumérés dans le tableau n° 42¹³ du régime général, il ne sera pris en compte que les troubles liés à la surdité correspondent aux critères définis dans cette colonne.</p> <p>¹³ http://www.inrs-mp.fr/mp/cgi-bin/tableau.pl?tabkey=TAB_RG42</p>	<p>Il s'agit du délai maximal entre la constatation de l'affection et la date à laquelle le travailleur a cessé d'être exposé au risque.</p> <p>Ce délai est variable non seulement suivant chaque maladie mais parfois, pour une même cause, selon les manifestations ou symptômes cliniques présentés par le malade.</p> <p>Certains tableaux prévoient, également, une durée minimale d'exposition.</p>	<p>Cette liste peut être :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Limitative : seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés peuvent demander une réparation au titre des maladies professionnelles. C'est le cas des maladies infectieuses et de la plupart des cancers. ■ Indicative : tout travail où le risque existe peut être pris en considération même s'il ne figure pas dans la liste. C'est le cas notamment de certaines maladies provoquées par des substances toxiques.

Figure 1 : Descriptif des tableaux de maladies professionnelles (Source : www.inrs.fr/demarche/atmp.html)

Les travailleurs remplissant l'ensemble de ces conditions peuvent bénéficier d'une reconnaissance dite « automatique », dans la mesure où ils n'ont pas à apporter la preuve du lien causal entre la dégradation de leur état de santé et leurs expositions professionnelles, ni à démontrer qu'un facteur de risque* extraprofessionnel n'est pas en jeu. Cet « automatisme » de la reconnaissance juridique ne signifie pas pour autant que la reconnaissance en maladie professionnelle soit simple. Pour de multiples raisons (méconnaissance du dispositif, complexités des procédures, etc. cf. section suivante), elle a au contraire souvent été comparée à un « parcours du combattant » (Marchand 2016, Thébaud-Mony 2008).

La législation sur la reconnaissance des maladies professionnelles a concerné des catégories de travailleurs de plus en plus nombreuses. D'abord limité aux travailleurs du régime général (une branche AT-MP est créée au sein de la sécurité sociale au moment de sa création en 1946), le système de reconnaissance des maladies professionnelles a progressivement concerné d'autres travailleurs : les fonctionnaires (en 1960), les salariés agricoles (1972, pour l'assurance obligatoire), les exploitants agricoles (2002, pour l'assurance obligatoire). Malgré cet élargissement, l'accès à la reconnaissance et à la réparation demeure variable selon les catégories de travailleurs (Rioux 2017). Certains (indépendants non agricoles) n'ont pas accès à un système de reconnaissance obligatoire sauf à s'assurer volontairement, d'autres ont

accès à un système plus restrictif dans son fonctionnement (par exemple, une présomption d'imputabilité limitée pour les militaires).

1.1.2.1.2 Des limites bien connues du système : sous-déclaration, sous-reconnaissance et réticence à créer de nouveaux tableaux

Le constat de la sous-reconnaissance structurelle des maladies professionnelles par la législation mise en place en 1919 est aujourd'hui bien établi, que ce soit par les données épidémiologiques ((Imbernon 2003, Gilg Soit Ilg *et al.* 2016), les travaux de sciences sociales (Thébaud-Mony 1991, E. Henry 2017, Marchand 2018, Primerano 2019, Cavalin A paraître) et les rapports administratifs (Deniel 1997, Lévy-Rosenwald 2002, Masse 2001, Diricq 2008, 2011, Bonin 2014, 2017, Borowczyk et Dharéville 2018). Cette sous-reconnaissance est le produit d'une multiplicité de mécanismes, qui se distinguent de manière analytique en deux groupes de phénomènes :

- Ceux qui relèvent de la sous-déclaration font référence à un déficit d'engagement des victimes dans des démarches de reconnaissance en maladies professionnelles,
- Ceux qui relèvent de la reconnaissance *stricto sensu*, sont quant à eux liés aux modalités de traitement des demandes de reconnaissance qui peuvent conduire à leur rejet.

Concernant la sous-déclaration, il faut souligner que le système français, depuis 1919 et contrairement aux accidents du travail, suppose que les demandes de reconnaissance soient effectuées par les victimes (ou leurs ayants-droit). Or, de nombreux facteurs peuvent faire obstacle à cette déclaration (Thébaud-Mony 1991, Thébaud-Mony 2006, Chamming's *et al.* 2013, Jouzel et Prete 2014, Marchand 2016, Marchand 2018, Primerano et Marchand 2019) :

1. Le manque de connaissance ou la non-identification du lien entre maladie et travail par la victime ou les médecins qui l'accompagnent,
2. Le défaut d'information des victimes sur leurs droits,
3. Les difficultés « morales » et économiques à faire une déclaration (relatives, par exemple, au fait de mettre en cause son travail et son employeur, qui peut lui-même faire pression pour éviter la déclaration),
4. L'impossibilité des victimes à objectiver leurs expositions à des facteurs de risque dans un contexte de suivi limité et de précarisation des parcours professionnels.

Concernant la sous-reconnaissance, de nombreux facteurs interviennent également. Certains contribuent à limiter les chances de succès des victimes demandant une reconnaissance. Par exemple, il a été souligné que les caisses mettent en œuvre de manière hétérogène et parfois restrictive les procédures (Muñoz 2002).

D'autres facteurs contribuent également à limiter la création de nouveaux tableaux. Sur ce dernier point, il existe une littérature abondante qui analyse comment la production de connaissances scientifiques en santé travail nécessaires à l'élaboration des tableaux peut être empêchée (par exemple, par la mise en œuvre de stratégies délibérées des industriels pour créer des controverses artificielles sur la nocivité de leurs activités et de leurs produits (Michaels 2008, McGarity et Wagner 2008, Thébaud-Mony 2014, E. Henry 2017)). Il existe également de nombreux travaux qui pointent et analysent la faible évolution du nombre et des

contenus des tableaux depuis 1919. En effet, l'analyse historique de la création des tableaux (Hatzfeld 2009, Rosental 2009, Fellingner 2008, Marchand 2018, Rainhorn 2014) met en évidence une dynamique lente et irrégulière, qui a fait alterner de longues périodes stagnantes sans création de tableaux (pas de nouveau tableau entre 1931 et 1942, ni entre 1950 et 1967, ni entre 1972 et 1984) et des périodes plus fécondes. Rappelons que lors de l'adoption de la loi en 1919, seuls deux tableaux ont été créés pour deux toxiques professionnels alors bien connus - le plomb et le mercure – alors qu'à la même époque, d'autres pays européens reconnaissaient déjà de nombreuses autres maladies professionnelles (Devinck 2010). S'il existe aujourd'hui 120 tableaux dans le régime général et 67 tableaux dans le régime agricole, une grande partie des maladies présentes dans les tableaux sont des maladies dont l'étiologie professionnelle est bien caractérisée et depuis longtemps. En revanche, le système peine à évoluer pour prendre en compte des données épidémiologiques et toxicologiques plus récentes. Le cas des cancers professionnels en est une illustration. Le CIRC a classé à ce jour 120 substances comme cancérogènes certains pour l'humain et plus de 400 comme cancérogènes probables ou possibles⁷. Un certain nombre d'entre elles ont été ou sont toujours présentes en milieu professionnel. En 2005, une étude a ainsi montré que dix-sept cancérogènes avérés (groupe 1 du CIRC) n'entraient dans aucun tableau en France (Kasbi-Benassouli *et al.* 2005). Récemment, des épidémiologistes ont estimé à un minimum de 12 000 cas par an, le nombre de cancers, liés au travail en France (Marant-Micallef *et al.* 2018), alors que le nombre de cancers annuellement reconnus par la branche AT-MP est d'environ 1 800 cas, parmi lesquels plus de 80% sont liés à des expositions à un seul cancérogène professionnel : l'amiante. Plus largement, l'exemple des cancers permet de constater que le système français, construit autour de l'association entre un facteur de risque* et une maladie, est peu favorable à la prise en charge des maladies à long délai de latence, *a fortiori* pouvant résulter d'expositions multiples et non spécifiques. Ce constat a pu être discuté également au cours des débats qui, depuis les années 1950 (Ponge 2018), ont porté sur la création de tableaux visant à la reconnaissance des souffrances psychiques liées à l'activité professionnelle.

Cette lente évolution de la liste des tableaux est en large partie la conséquence des stratégies de certains acteurs autour du financement du système de reconnaissance des accidents du travail et des maladies professionnelles (Déplaud 2003, Rosental 2009, E. Henry 2017, Marchand 2018, Ponge 2018, Rainhorn 2014). Pour le régime général, ce système est financé exclusivement par les cotisations patronales. À chaque fois qu'un tableau est créé ou élargi, il en résulte théoriquement une création de charges additionnelles pour les employeurs. En conséquence, les organisations patronales peuvent être tentées de freiner la création de nouveaux tableaux ou défendre une formulation restrictive de ces derniers (inscrits dans le CSS) permettant de limiter l'augmentation du nombre de maladies indemnifiables.

1.1.2.1.3 Une évolution du système progressive et limitée

Les limites du système de reconnaissance des maladies professionnelles ont été largement discutées tout au long du 20^{ème} siècle et jusqu'à aujourd'hui. Ces discussions ont débouché

⁷ Cf. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>

sur un certain nombre d'évolutions du dispositif qui ont permis d'éviter sa remise en cause générale.

Votée à la suite de recommandations communautaires européennes répétées (1962, 1966 et 1990) prônant la mise en place de systèmes mixtes de reconnaissance, la loi du 27 janvier 1993 a introduit la possibilité d'indemnisation des victimes d'affections liées au travail non éligibles aux tableaux. Cette possibilité transite par une expertise individuelle dans le cadre d'une procédure complémentaire menée par un Comité régional de reconnaissance en maladie professionnelle (CRRMP) composé de différents médecins (médecin conseil régional pour la Sécurité sociale, médecin inspecteur régional du travail, professeur des Universités - praticien hospitalier ou praticien hospitalier particulièrement qualifié en matière de pathologie professionnelle) (D461-27 CSS). Deux options sont possibles dans ce système complémentaire :

- si la maladie est désignée dans un tableau, mais qu'un ou plusieurs critères administratifs du tableau sont manquants, c'est une instruction dans le cadre de l'alinéa 6⁸ de l'article L.461-1 du CSS ;
- s'il s'agit d'une affection hors tableaux et ayant entraîné le décès ou une incapacité permanente prévisible⁹ d'un taux au moins égal à 25 %¹⁰, le dossier relève de l'alinéa 7¹¹.

Plusieurs observateurs pointent aujourd'hui certaines limites de cette voie complémentaire. Premièrement, cette voie reste, en droit, assez restrictive, en particulier pour les maladies non inscrites dans un tableau (Rioux 2017)¹². Deuxièmement, cette voie crée des inégalités dans l'accès au droit des assurés sociaux. En effet, dans le cas du passage devant un CRRMP, la présomption d'origine ne s'applique plus : la victime doit faire la preuve que sa maladie est « directement » ou « directement et essentiellement » causée par le travail « habituel ». Or, ces exigences peuvent donner lieu à des interprétations différentes de la part des experts siégeant au sein des CRRMP ou des tribunaux instruisant les recours contre les avis de ces commissions¹³, et ce malgré l'existence de guides pour encadrer les procédures (Fantoni-Quinton 2008, Platel 2009, Gehanno *et al.* 2019). Troisièmement, la voie complémentaire

⁸ Cet alinéa est numéroté 3 au regard de l'article L.461-1 du CSS. L'usage qui est fait de la lecture de cet article de loi est conservé dans le rapport.

⁹ Auparavant, l'incapacité permanente considérée était dite « consolidée ». [Source : Lettre circulaire CNAMTS, (LR/DRP 17/2012)].

¹⁰ Après avoir été de 66%.

¹¹ Cet alinéa est numéroté 4 au regard de l'article L.461-1 du CSS. L'usage qui est fait de la lecture de cet article de loi est conservé dans le rapport.

¹² Le nombre de cas reconnus *via* la voie complémentaire reste limité : dans le régime général, en 2018, les CRRMP ont rendu 7354 avis positifs et 11032 avis négatifs et au titre de l'alinéa 6, et 1491 avis positifs et 2488 avis négatifs, au titre de l'alinéa 7 [Source : Rapport annuel de l'Assurance-maladie/Risques professionnels, 2018].

¹³ Par exemple, sur le lien direct : Arrêt Cour de Cassation. (Ch. Soc.) 19 décembre 2002, CPAM de Lille contre Leclaire.

souffre d'un manque chronique de moyens humains (manque de médecins inspecteurs régionaux) ou organisationnels qui peut entraîner de longs délais d'instruction¹⁴.

La seconde évolution institutionnelle importante de ces vingt dernières années est la mise en place de fonds d'indemnisation dédiés à la reconnaissance de maladies professionnelles pour des facteurs de risque spécifiques (fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante, comité d'indemnisation des victimes d'essais nucléaires¹⁵, fonds d'indemnisation des victimes des pesticides¹⁶). Ces fonds, que l'on peut qualifier de rétroactifs (Knescht 2013), c'est-à-dire « chargés de gérer les conséquences d'un fait dommageable de grande ampleur survenu dans le passé », articulent le principe de présomption d'imputabilité tel que prévu dans le système de reconnaissance des AT-MP tout en donnant accès aux victimes concernées, sous certaines conditions restrictives, à une réparation intégrale (sauf dans le cas des pesticides) et non pas forfaitaire de leurs préjudices. La mise en place de ces fonds n'a pas été sans susciter des critiques. S'ils améliorent les modalités de réparation de certaines victimes, ils soulèvent des problèmes d'équité entre les victimes et peuvent contribuer à fragmenter les collectifs de victimes (par exemple les victimes des cancers (Primerano et Marchand 2019)). De plus, ils ont pu contribuer à repousser une réflexion d'ensemble plus générale sur la nécessité de faire évoluer le dispositif de reconnaissance (Pillayre 2017).

A côté de ces réformes, une réponse essentiellement financière a été apportée au constat du dysfonctionnement du système : depuis 1996, la loi de financement de la sécurité sociale prévoit chaque année un transfert de la branche « Maladie » à la branche « AT/MP » visant à compenser la prise en charge par l'assurance maladie des AT/MP sous-déclarés (Jeantet et Thiebeauld 2017). Cette compensation, dont le montant aujourd'hui est de 1 milliard d'euros, a beaucoup augmenté depuis sa mise en place (Bonin 2017), et repose sur des calculs entourés d'incertitudes qui peuvent sous-estimer le coût financier de l'impact sanitaire du travail. Mais cette compensation ne résout en rien le fait que les règles de tarification qui structurent le système de reconnaissance sont trop peu incitatives sur les politiques de prévention des employeurs (Cour des Comptes 2018).

1.1.2.2 Entre négociation politique et expertise : la place de l'expertise

1.1.2.2.1 *Une expertise scientifique et médicale historiquement négociée*

Les tableaux de maladies professionnelles représentent aussi un enjeu d'expertise scientifique. Créer ou modifier un tableau de maladie professionnelle nécessite de s'appuyer sur des connaissances scientifiques établissant un lien entre une exposition ou une condition

¹⁴ Le décret n°2019-356 du 23 avril 2019 et la circulaire CNAM CIR-28/2019 du 9 août 2019 cherchent à limiter certains de ces problèmes en prévoyant une réduction des délais officiels d'instruction (à 4 mois actuellement) et un recours à l'expertise des médecins inspecteurs régionaux limité aux seuls alinéa 7.

¹⁵ Ce fond d'indemnisation concerne aussi les personnes exposées dans un cadre non professionnel.

¹⁶ A ces fonds institués, il faut ajouter que des discussions sont en cours sur la création d'un fonds d'indemnisation pour les victimes de la chlordécone.

de travail et une maladie. Ces connaissances sont cependant loin d'être systématiquement transcrites en tableau. Leur prise en compte et leur interprétation résultent en effet historiquement de négociations entre partenaires sociaux dont l'organisation a pris des formes variables depuis 1919.

De 1919 à 1931, la création de nouveaux tableaux de maladies professionnelles se faisait par voie législative. Le parlement devait voter après avoir consulté deux commissions spécialisées, la Commission d'hygiène industrielle (CHI, mise en place en 1900) et la Commission supérieure des maladies professionnelles (CSMP, créée en 1920), composées d'une majorité de médecins et d'hygiénistes. La CSMP s'est réunie à quatorze reprises dans les vingt années qui ont suivi le vote de la loi, selon un rythme très irrégulier. Cette période ne vit la création d'aucun nouveau tableau, du fait du fonctionnement instable et incertain de ces commissions, de leur concurrence et de la volonté de plusieurs des experts qui les composaient de ne pas s'opposer aux organisations patronales (Marchand 2018). A partir du 1^{er} janvier 1931, une loi renforça le poids de l'administration du ministère chargé du travail, de la négociation paritaire et des commissions d'expertise en retirant la création de nouveaux tableaux du domaine législatif pour la faire dépendre de règlements administratifs. Cette modification législative visait en partie à « contourner les blocages parlementaires initiés par les représentants de l'industrie qui empêchaient l'extension du champ de la réparation » (Marchand 2018). Sous le gouvernement de Vichy, la CSMP vit ses activités suspendues et, dans les années qui suivirent, l'évolution des tableaux de maladies professionnelles fut négociée en s'appuyant sur l'expertise de la CHI, qui survécut à l'intégration du système de reconnaissance dans la Sécurité sociale en 1946. En décembre 1976, une loi « relative au développement de la prévention des accidents du travail » fut à l'origine de la création d'une nouvelle instance consultative, le Conseil supérieur de prévention des risques professionnels (CSPRP), présidé par le ministre chargé du Travail et comprenant des représentants des départements ministériels, des organisations syndicales de travailleurs et d'employeurs et des personnes désignées en raison de leurs compétences (essentiellement des médecins). Son assemblée devenant trop pléthorique au fil du temps, une commission spécialisée des maladies professionnelles, permanente, fut créée en 1984 où furent discutées les réformes des tableaux (Déplade 2003, Marchand 2018). En 2008, cette commission fut remplacée par la Commission des pathologies professionnelles qui succéda au CSPRP. Jusqu'à aujourd'hui, à l'exception des tableaux relatifs aux maladies liées à l'amiante, le ministère chargé du travail a en général attendu qu'un consensus se forme au sein du COCT pour engager la création ou la modification d'un tableau. Le GT rappelle que ces instances ne sont juridiquement que des instances consultatives dont l'avis n'est pas contraignant pour le ministère. Concernant le régime agricole, beaucoup moins étudié, une Commission supérieure des maladies professionnelles agricoles (COSMAP) fut créée en 1954, sur le modèle paritaire de la CSMP du régime général, avec laquelle elle a pourtant peu de liens (Jouzel 2019). Elle est, jusqu'à aujourd'hui, le lieu principal de concertation entre syndicats d'exploitants et de salariés agricoles et les services de l'État pour négocier la création de tableaux de maladies professionnelles.

L'instabilité des commissions, leur changement d'appellation, mettent en évidence la permanence des discussions internes sur la légitimité des acteurs – représentants syndicaux, experts, médecins, etc. – à participer aux débats sur la reconnaissance. En apparence, ces évolutions institutionnelles ont contribué à transformer la question des maladies professionnelles en « une question technique qui relève de l'administration et des experts »

(Davezies 2003, Marchand 2018). Cependant, les débats sur la reconnaissance mobilisent depuis toujours des discussions relevant de considérations sociales et économiques autant que scientifiques et médicales.

1.1.2.2 Séparer l'expertise de la négociation : contexte et enjeu des nouvelles missions dévolues à l'Anses

L'attribution à l'Anses de la mission d'élaboration des travaux scientifiques préparatoires à la création ou à la modification de tableaux de maladies professionnelles et la mise en place du GT MP a pour objectif de séparer l'expertise de la phase de négociation.

Cette séparation, préconisée dès 2008 par la Cour des comptes¹⁷, s'inscrit dans un contexte plus large de recours croissant à l'expertise scientifique, qui s'est accéléré suite aux scandales sanitaires des années 1980-1990 et, pour le domaine de la santé au travail en particulier, suite au scandale de l'amiante. Dans ce cas en effet, le recours ponctuel à une expertise collective indépendante (Inserm 1997) fut un moyen de contribuer à « résoudre » la crise. Par la suite, plusieurs évolutions institutionnelles importantes (création d'agences, création d'un Département santé travail au sein de SPF (anciennement Institut de veille sanitaire) en 1998, etc.) ont donné des ressources en expertise de plus en plus importantes aux pouvoirs publics pour orienter ses politiques de santé au travail (Henry 2011). Concernant la création de tableaux, une première expérience de recours à une expertise scientifique indépendante du CSPRP eut lieu à l'occasion d'une révision du tableau des maladies liées au formaldéhyde. La négociation de cette modification fut en effet accompagnée de la production préalable d'un rapport d'expertise de SPF (Ameille *et al.* 2006). Cette expertise préalable ne remit cependant pas en cause l'importance accordée par le ministère chargé du travail aux négociations paritaires au sein du CSPRP : pour ne donner qu'un exemple, alors que l'expertise de SPF proposait une liste indicative de travaux, le ministère s'est rangé à la proposition patronale de maintenir une liste limitative de travaux dans le tableau définitif adopté suite à cette expertise (E. Henry 2017).

En prévoyant le recours à une expertise collective scientifique, pluridisciplinaire et indépendante et en la confiant à l'Anses, les pouvoirs publics améliorent leur capacité à prendre en compte l'évolution des connaissances scientifiques et des pratiques professionnelles et à séparer l'interprétation de ces connaissances des négociations paritaires, puis de la décision publique. Si cette évolution institutionnelle les met en capacité de lutter contre la sous-reconnaissance des maladies professionnelles plus efficacement, il convient de souligner que l'accès à une expertise scientifique plus robuste et plus indépendante ne garantit pas à lui seul une amélioration de la capacité du système actuel à remplir ses objectifs de reconnaissance et de prévention. D'une part, l'expertise scientifique et médicale, aussi dégagée des influences externes qu'elle puisse l'être, repose sur la mobilisation de savoirs et connaissances produits dans un espace de la recherche qui a lui-même ses propres limites liées aux hypothèses de départ et aux choix méthodologiques associés. En effet, la formulation des questions ou hypothèses propres à l'épidémiologie ou la

¹⁷ Rapport de la Cour des Comptes, « La Sécurité Sociale », Septembre 2008: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/RALFSS2008-.pdf>

toxicologie, les méthodes statistiques ou les protocoles utilisés, donnent un aperçu de plus en plus précis et fourni mais somme toute toujours limité de l'ensemble des impacts des conditions de travail. Des travaux soulignent, par exemple, que les études notamment épidémiologiques peuvent sous-estimer cet impact chez les femmes par rapport aux hommes (Messing 1998, Paiva 2012, Betansedi 2018). D'autre part, l'expertise scientifique et médicale est, comme toute expertise, limitée. Elle ne peut épuiser seule les débats sur l'opportunité de créer ou de modifier des tableaux de maladies professionnelles, ni même présenter un état complètement univoque de l'état des connaissances disponibles. Elle peut cependant, en explicitant sa démarche ou sa méthode, et en rendant public ses raisonnements, contribuer à nourrir avec pertinence les décisions de l'État.

1.1.2.2.3 *Les difficultés spécifiques de l'usage de l'épidémiologie dans la création et la modification des tableaux de maladies professionnelles*

Dans l'organisation de l'expertise scientifique pour la création et la modification de tableaux, il est important de souligner certains enjeux spécifiques à la prise en compte des données et approches épidémiologiques. Les savoirs issus de cette discipline ont en effet pris une place croissante ces dernières décennies dans la problématique de construction des tableaux. Historiquement, les tableaux ont principalement été créés à partir de données cliniques individuelles établies par l'observation de malades par des médecins. Dans le prolongement des travaux de Ramazzini¹⁸, c'est en effet la précision de la définition clinique des maladies qui fait la qualité de l'association entre une maladie et un contexte professionnel. Au cours des dernières décennies, ce primat de la clinique, s'il reste important pour la description de nouvelles associations avec des expositions professionnelles, a été concurrencé par la montée du raisonnement épidémiologique travaillant non plus au niveau individuel mais populationnel. En effet l'épidémiologie vise à comprendre les facteurs qui augmentent (ou diminuent) le risque de développer une maladie à l'échelle des populations. Elle repose sur des études essentiellement observationnelles : suivis de cohortes de travailleurs exposés, ou d'adultes en population générale ; études comparant les profils d'expositions professionnelles de malades à ceux de non-malades, appelées études cas-témoins ; méta-analyses, c'est-à-dire analyse synthétique des résultats cumulatifs de ces études. Les études de bonne qualité prennent en compte très généralement, dans l'établissement d'une association entre un facteur de risque donné et une maladie, les autres facteurs de risque connus de cette association. Ainsi, l'épidémiologie ne permet pas d'inférer des relations déterministes (du type : être exposé conduit nécessairement à être malade) mais repose sur un raisonnement probabiliste : appartenir à un groupe exposé augmente la probabilité de tomber malade d'une certaine quantité¹⁹, en tenant compte d'autres facteurs de risque.

Il apparaît, à la lecture de ces définitions, qu'il est impossible de s'appuyer directement et uniquement sur des données épidémiologiques pour établir le caractère professionnel de cas individuels. A contrario, la mobilisation de savoirs épidémiologiques dans la réflexion sur la création ou modification de tableaux implique une série d'interprétations des résultats et la prise en compte de règles visant à préciser le périmètre de la présomption d'origine. En effet,

¹⁸ Ramazzini, Bernardino. *De Morbis Artificum Diatriba*. Modène: 1700.

¹⁹ Le plus souvent approchée par un facteur multiplicatif appelé risque relatif*.

une fois l'étiologie professionnelle d'une maladie admise, selon une démonstration causale, prenant en compte avec des poids spécifiques les données cliniques, épidémiologiques et expérimentales, la présomption d'origine suppose que la maladie puisse faire l'objet d'une reconnaissance, si tant est que le sujet demandeur satisfasse aux conditions de désignation de la maladie (1^{ère} colonne du tableau), de délai de prise en charge (voire de durée d'exposition minimale) et d'exposition (2^{ème} et 3^{ème} colonnes) retenues par l'État. Ainsi, dans la démarche en vigueur jusqu'à présent, les négociations et débats, en amont de la création des tableaux, ont été susceptibles de mobiliser des savoirs épidémiologiques dans l'établissement de la causalité, mais aussi une fois le principe de la création du tableau admis, dans le contenu même du tableau.

En pratique, il peut y avoir des décalages importants entre l'évolution des savoirs épidémiologiques et celle des tableaux. Comme souligné auparavant, beaucoup d'associations bien établies ne font pas l'objet d'un tableau de maladie professionnelle (Kasbi-Benassouli *et al.* 2005). Inversement, il existe beaucoup de situations où, soit il n'existe pas d'études épidémiologiques explorant des facteurs de risques professionnels d'une maladie, soit il existe des études qui n'ont pas permis de conclure définitivement sur le caractère pathogène d'un facteur professionnel, non pas en raison de l'innocuité de ce facteur, mais en raison de la difficulté à conclure au regard des limites inhérentes à certaines études épidémiologiques (manque de puissance statistique, suivi insuffisant, difficultés à caractériser les expositions professionnelles de manière rétrospective,...) (Counil 2019). Des décalages peuvent aussi se retrouver dans le contenu des tableaux, par exemple lorsque le principe d'une durée minimale d'exposition et/ou d'une liste limitative de travaux sont retenus, sans réel support épidémiologique.

1.1.2.2.4 *L'usage d'outils issus de l'épidémiologie comme frein à la création de tableaux de maladies professionnelles*

Au regard de ces remarques, on peut s'interroger sur certains usages de l'épidémiologie qui se sont progressivement imposés jusqu'à aujourd'hui dans le champ de « l'expertise » préalable à la création ou modification d'un tableau par les partenaires sociaux. En particulier, une règle tacite semble s'être progressivement instaurée à la lecture des rapports d'expertise de la commission des pathologies professionnelles du CSPRP puis du COCT²⁰, selon laquelle la création d'un tableau devrait être conditionnée à la démonstration dans des enquêtes épidémiologiques d'un risque relatif* supérieur à 2 (ou d'une fraction étiologique* supérieure à 50%²¹, voire 3 (E. Henry 2017), pour conduire à la création d'un tableau (Cavalin 2016). Cette condition liée à l'ordre de grandeur d'un risque relatif* apparaît comme une importation des débats juridiques, entamés à la fin des années 1970 aux États-Unis autour des questions

²⁰ Par exemple, « Risque de lymphome non-hodgkinien (LNH) associé à l'exposition au trichloroéthylène », Groupe de travail sur le trichloroéthylène et le risque de cancer, Rapport final, Avril 2019. Rapporteur : Robert Garnier, Experts : Barbara Charbotel et Raymond Vincent, présenté à la Commission Spécialisée n°4 le 2 juillet 2019

²¹ Un risque relatif supérieur à 2, ou une fraction étiologique supérieure à 50%, peuvent s'interpréter comme suit : sur 100 personnes exposées et malades, l'exposition peut avoir contribué à la maladie pour au moins 50 d'entre elles (la moitié). Ou encore : en l'absence de l'exposition, au moins la moitié de ces personnes ne seraient pas tombées malades.

de santé environnementale, dans un contexte institutionnel très différent de celui de la France. Le système de reconnaissance des maladies professionnelles est en effet très limité aux États-Unis et pousse de fait les plaignants à engager des procès. Dans les procédures civiles nord-américaines, l'examen du lien causal au niveau individuel s'est construit sur le principe juridique du « more likely than not » selon lequel le plaignant doit démontrer qu'il est plus probable que sa maladie soit liée à l'employeur incriminé qu'à une autre cause. La traduction de ce principe en termes de preuves se décompose en deux conditions :

- Le plaignant doit être atteint d'une maladie susceptible d'être liée au travail (conditions de causalité générale),
- Le plaignant doit prouver que le travail (en fait l'employeur, par défaut de prévention) a causé la maladie, dans son cas précis.

La démonstration de cette causalité spécifique constitue un exercice qui, à l'exception des cas d'empoisonnement caractérisés, demeure impossible en pratique à fonder scientifiquement. Pour pallier à cette difficulté, la « doubling dose », c'est-à-dire la dose d'exposition (au danger présent en milieu professionnel) à partir de laquelle le risque de développer la maladie serait doublé par comparaison au risque dans la population non exposée, s'est progressivement imposée comme critère d'évaluation.

Dans les années 1980, de nouveaux outils statistiques ont été développés qui ont renforcé les liens entre les approches étiologiques populationnelles et individuelles. La probabilité de causalité (« probability of causation », PC), en particulier, a été développée dans le cadre de l'indemnisation des travailleurs du secteur de l'énergie souffrant de cancers radio-induits. Loin de se limiter à la valeur populationnelle du risque relatif* (ou la courbe dose-réponse), le calcul de cette probabilité repose également sur l'estimation de la dose cumulée d'exposition reçue par le demandeur, et sur des hypothèses biologiques fortes quant au mécanisme d'action sous-jacent. Il nécessite ainsi un important travail d'élaboration, d'une part pour la mise au point des algorithmes généraux de calcul, d'autre part pour la reconstruction précise des doses reçues. Par ailleurs, le recours à cet outil, outre son haut degré de technicité et sa faible transposabilité en dehors du processus de cancérogénèse associé aux radiations ionisantes et à quelques risques chimiques, ne résout pas en lui-même la question de la règle de décision à appliquer par la suite en matière d'indemnisation. Ainsi, aux approches « tout-ou-rien » (« all-or-nothing »), basées sur le seuil de 50% le plus souvent, il faut ajouter les approches proportionnelles (« proportional recovery ») dans lesquelles le montant de l'indemnisation augmente à mesure que la PC augmente²². Le recours à de tels outils de quantification dans le cadre de l'indemnisation des maladies environnementales et professionnelles a fait l'objet de nombreuses critiques de la part de spécialistes des méthodes statistiques et épidémiologiques aux États-Unis (Greenland et Robins 1988, Greenland 1999, Greenland et Robins 2000). Ils ont pointé la confusion fréquente entre deux outils, à vocation différente :

- la fraction étiologique (FE), basée sur le seul risque relatif* (RR), s'applique à l'échelle de la population des personnes partageant une certaine exposition,

²² Ainsi, dans le système d'indemnisation anglais des cancers radio-induits, si la PC est comprise entre 20% et 29.9%, le demandeur reçoit un quart de l'indemnité totale; entre 30% et 39.9%, la moitié; entre 40% et 49.9%, les $\frac{3}{4}$, et si la PC atteint 50% et plus, l'indemnité totale est perçue.

- tandis que la PC, basée sur la relation dose-réponse, sur des hypothèses mécanistiques, et sur la reconstruction de la dose individuelle reçue, s'applique à l'individu.

Outre les nombreuses sources de sous-estimation de la valeur du RR bien connues des épidémiologistes (Carruth et Goldstein 2001, Rushton et Alderson 1981), une source importante de sous-estimation de la PC lorsqu'elle est confondue avec la FE est que la FE ne quantifie en fait que la proportion de personnes qui ne seraient jamais tombées malades en l'absence de l'exposition²³. Dans cette approche, notons également que le fait de tomber malade « plus tôt que prévu » (l'avancement de l'âge auquel survient la maladie ou le décès du fait de l'exposition) demeure non quantifié. De là, il est possible d'utiliser quelques outils alternatifs de quantification, tels que le nombre d'années de vie en bonne santé perdues du fait de l'exposition, qui ont toutefois très peu été utilisés en pratique, souvent faute de données *ad hoc*.

Dans le contexte réglementaire français d'indemnisation des maladies professionnelles, ces critiques sont *a fortiori* encore plus justifiées puisque le dispositif repose sur plusieurs dimensions en franche opposition avec le droit civil environnemental états-unien :

- Présomption d'origine contre la notion de « more probable than not » ;
- Réparation forfaitaire dans un cadre assurantiel contre réparation intégrale dans le cadre d'une juridiction civile.

La critique de l'usage de ces outils ayant été faite aux États-Unis et l'existence des différences entre les contextes français et américains conduisent le GT MP à rejeter l'usage de ces outils non pertinents pour son propre travail et à prendre position plus généralement contre leur usage dans le périmètre de cette réglementation, notamment dans le cadre de création ou de modification de tableaux postérieurs à la remise des rapports d'expertise.

Conformément à l'esprit de la présomption d'origine, le GT MP adopte le principe selon lequel l'établissement d'une relation « causale » (*cf.* chapitre 4) entre une exposition professionnelle et une maladie doit faire l'objet d'une présomption d'origine, quel que soit l'ordre de grandeur du RR, et ouvrir la possibilité de création d'un tableau. Il s'agit ensuite d'arrêter les travaux ou expositions ouvrant droit à réparation, à partir d'une discussion pouvant être alimentée par des données épidémiologiques, toxicologiques et/ou mécanistiques.

1.2 Objets

1.2.1 Objet de la mission d'expertise préalable confiée à l'Anses

Dans le cadre de la mission d'expertise préalable confiée à l'Anses, il est prévu que des saisines relatives à des facteurs de risque professionnels puissent être adressées à l'Anses afin que celle-ci produise l'expertise scientifique indépendante, pluridisciplinaire, robuste et utile à la création ou à la modification de tableaux de maladies professionnelles, mais aussi à

²³ On parle en ce cas de cas en excès.

l'élaboration des recommandations destinées aux CRRMP dans l'optique d'une harmonisation des pratiques de ces comités.

A titre d'exemple, les objectifs de cette expertise scientifique, dans les deux premières saisines portant sur l'amiante et les pesticides, sont de :

- Évaluer et caractériser le lien de causalité* entre une exposition à un facteur de risque* et la survenue de maladies,
- Identifier et analyser les données de mortalité, de morbidité, d'incidence, de prévalence des maladies étudiées et en analyser les différents facteurs étiologiques,
- Caractériser la maladie aussi précisément que possible et indiquer si les données scientifiques et médicales recueillies permettent de distinguer, le cas échéant, par des examens médicaux pertinents, une étiologie professionnelle des autres étiologies possibles identifiées,
- Élaborer, lorsque c'est nécessaire et en relation avec les organismes concernés, un état des lieux et une analyse des maladies reconnues au titre du système complémentaire (art. L. 461-1 alinéa 7²⁴ et R. 461-8 du CSS) pour les maladies étudiées,
- Dresser un état des lieux des expositions (métiers, activités et niveaux d'expositions) présentes et passées aux facteurs de risque pour les différentes maladies étudiées.

Toutefois, les experts adapteront leur expertise scientifique si d'autres demandes devaient être formulées dans les saisines suivantes.

Au-delà des réponses aux saisines et selon les ressources disponibles, les experts pourront :

- Effectuer une veille scientifique et médicale sur les facteurs de risque faisant déjà l'objet d'un tableau afin d'élaborer des recommandations à destination des pouvoirs publics pour une éventuelle évolution de ce dernier,
- Effectuer une veille scientifique et médicale sur les facteurs de risque ne faisant pas déjà l'objet d'un tableau afin d'élaborer des recommandations à destination des pouvoirs publics pour une éventuelle création ou pour l'élaboration de recommandations aux CRRMP,
- Contribuer à l'information et au débat public en faisant l'effort d'explicitier et de rendre public leurs raisonnements.

1.2.2 Objet du rapport d'expertise

L'objectif de ce rapport d'expertise est de présenter la démarche méthodologique scientifique établie par les experts du GT MP afin de répondre aux objectifs de l'expertise scientifique

²⁴ Cet alinéa est numéroté 4 au regard de l'article L.461-1 du CSS. L'usage qui est fait de la lecture de cet article de loi est conservé dans le rapport.

préalable à l'élaboration ou la modification des tableaux de maladies professionnelles mais aussi à l'élaboration des recommandations destinées aux CRRMP, cités précédemment.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au GT MP, constitué suite à un appel à candidatures public, la conduite de l'expertise scientifique préalable à l'élaboration ou la modification des tableaux de maladies professionnelles, mais aussi à l'élaboration des recommandations destinées aux CRRMP dans l'optique d'une harmonisation des pratiques des comités. Ce GT a été rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) en charge de « l'évaluation des risques liés aux milieux aériens » de l'Anses.

Le GT MP est constitué de 21 experts issus de différentes disciplines : épidémiologie, médecine, expologie, ergonomie, droit et sociologie. Il s'est réuni régulièrement depuis le 11 mars 2019, date de la première réunion du GT pour débattre, organiser et réaliser ce travail.

Quatre axes de travail non exclusifs ont été créés et investigués par les experts :

- Un axe de travail « Mise en perspectives et incertitudes » dont l'objectif est de proposer une démarche de contextualisation des saisines, notamment en termes de données de reconnaissance, et plus largement de mettre en perspective la mission « Maladies Professionnelles » en relation avec ses fondements socio-historiques et les questions scientifiques, institutionnelles, sociopolitiques, juridiques et économiques que soulèvent la reconnaissance des maladies professionnelles ;
- Un axe de travail « Désignation de la maladie » dont l'objectif est d'établir une méthodologie pour la collecte et l'analyse des données médicales en lien avec les pratiques diagnostiques de la maladie, en vue de désigner celle-ci dans le cadre de la reconnaissance ainsi que d'en apporter des éléments descriptifs complémentaires ;
- Un axe de travail « Poids des preuves » dont l'objectif est d'établir une méthodologie d'évaluation de la relation causale entre une exposition à une nuisance et une maladie ;
- Un axe de travail « Expositions » dont l'objectif est d'établir une méthodologie pour la collecte et l'analyse des données d'expositions professionnelles en vue d'identifier les travaux et professions exposant à la nuisance et de caractériser l'exposition professionnelle associée.

Ces axes de travail sont développés dans les chapitres suivants.

Les travaux d'expertise du GT MP ont été soumis régulièrement au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens ». Le rapport produit par le GT MP tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

1.4 Position du GT MP

Pour mener à bien le travail d'expertise et atteindre, pour rappel, les objectifs suivants :

- Faire un état des connaissances scientifiques et de leurs limites en vue de la création/modification de tableau de maladies professionnelles et en vue de recommandations aux CRRMP ;
- Permettre à tous les acteurs participant à la négociation relative à la création ou la révision de tableaux de disposer d'un accès égal à ces connaissances pour défendre leurs positions ;
- Éclairer les pouvoirs publics dans leurs décisions, sans s'y substituer,

le GT MP privilégie les démarches suivantes :

- Le GT MP est attentif à ce que ses rapports, destinés à être rendus publics (en termes de méthodologie comme de données) soient rédigés de manière pédagogique en explicitant sa démarche et sa méthode ;
- Le GT MP tient par ailleurs à détailler les modalités de construction de son raisonnement et de ses conclusions sur la nature des liens entre des facteurs professionnels et des problèmes de santé, en explicitant les limites des savoirs scientifiques mobilisés. En situation de forte incertitude, il est notamment nécessaire de préciser :
 - La nature des données scientifiques et leurs lacunes (absence de données sur certaines catégories de travailleurs (secteurs, statut, genre, etc.) ou certains types de facteurs de risque ; limites méthodologiques, etc.) ;
 - Les conditions sociales et économiques de production desdites données.
- Le GT MP intègre, malgré les difficultés méthodologiques que cela peut soulever, des enjeux de poly-exposition* et de plurifactorialité intrinsèques à toute réflexion sur l'étiologie professionnelle des maladies. Cela implique *a minima* des interrogations sur la pertinence du périmètre des facteurs de risque ou des conditions d'exposition sur lesquelles l'Anses est saisie par l'État. De même, cela requiert de rendre compte des incertitudes liées à ces enjeux ;
- En outre, cette analyse des données disponibles s'opère en excluant les considérations relatives au coût financier pour les assureurs de l'éventuelle adoption ou révision d'un tableau de maladie professionnelle. Le choix de la réparation relève effectivement du ministère chargé du travail et d'autres ministères concernés, après consultation des partenaires sociaux.
- Le GT MP est également soucieux de considérer la diversité des situations et facteurs liés à la survenue des maladies professionnelles comme à leur prise en charge. Ainsi, son travail est mené en référence aux régimes d'assurance sociale suivants : général, agricole, fonction publique.

- Enfin, le GT MP a décidé de ne pas adosser son expertise d'évaluation du poids des preuves à des outils tels que les fractions attribuables, qui ont été largement utilisées en contexte nord-américain pour le règlement de procès civils. En effet, si ces outils peuvent apporter des éclairages intéressants sur l'étendue du déficit d'accès à la réparation en maladie professionnelle, les critères retenus pour les utiliser dans les décisions individuelles ou collectives d'indemnisation - tels qu'un risque relatif* > 2 ou une fraction étiologique > 50% - n'ont pas de fondement scientifique clair²⁵ et résultent plutôt d'une construction sociale, juridique et politique issues d'un contexte totalement différent. Au-delà de son usage dans les travaux du GT MP, les experts expriment leur très forte réserve à ce que ces outils soient utilisés dans le cadre de la réparation des maladies professionnelles en France.

1.5 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

²⁵ Pour plus de détails, cf. pages 32-34.

2 Un questionnaire systématique en amont des saisines

2.1 Une grille de questionnaire systématique

Le GT MP a élaboré une grille de questionnaire systématique dans la perspective de la contextualisation de l'instruction de ses saisines. Première étape dans le travail d'expertise, cette grille fournit un cadre pour objectiver l'état de la reconnaissance en maladie professionnelle d'un couple maladie/nuisance²⁶, à partir de données administratives, statistiques et scientifiques facilement disponibles. A cet égard, certains des items de cette grille peuvent ne pas être documentés, ou ne l'être que partiellement. Dans ce cadre, elle permet de signaler les lacunes ou limites des données existantes sur la reconnaissance.

Cette grille porte principalement sur la situation en France, mais elle peut s'ouvrir à d'autres pays, moins pour engager une démarche comparative rendue difficile par la diversité des systèmes de santé et de reconnaissance nationaux, que pour fournir des éléments informatifs de contexte.

Trois grands axes composent cette grille.

A. Mise en contexte des discussions

- La maladie/nuisance considérée fait-elle l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle *via* les tableaux existants (selon les différents régimes d'assurance sociale, général, agricole ou fonction publique) ?
 - o Si oui : quelles ont été les évolutions et principaux points de discussion de ces tableaux dans le passé ?
 - o Si non : y a-t-il eu des négociations dans le passé visant à créer un ou des tableaux sur la maladie/nuisance considérée et lesquelles ?

- La maladie/nuisance considérée a-t-elle déjà fait l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle *via* le système complémentaire ?
 - o Si oui : existe-t-il des recommandations particulières (guide CRRMP, circulaire Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), etc.) concernant la maladie/nuisance considérée ?

- La maladie/nuisance considérée fait-elle l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle dans d'autres pays ?

Principales sources : Tableaux et historiques (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles - INRS) ; littérature en

²⁶ Dans la suite du chapitre, le couple maladie/nuisance sera noté la maladie/nuisance pour alléger le texte

santé publique et sciences sociales ; guides CRRMP ; Rapports INRS ; circulaires administratives.

B. État des lieux de la reconnaissance

- S'il y a lieu, quelles sont les données chiffrées disponibles portant sur la reconnaissance en maladie professionnelle de la maladie/nuisance considérée ?
 - o Nombre de demandes de maladie professionnelle déposées pour la maladie/nuisance concernée (et évolution temporelle),
 - o Distribution des demandes de reconnaissance en fonction de grands critères socio-économiques (géographie ; sexe ; âge ; professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) et secteur d'activité),
 - o Nombre de demandes de maladie professionnelle acceptées/refusées pour la maladie/nuisance concernée,
 - o Distribution des acceptations/refus de reconnaissance en fonction de grands critères socio-économiques (géographie ; sexe ; âge ; PCS et secteur d'activité),
 - o Motifs opposés par les caisses ou les CRRMP pour le refus de la prise en charge (si accès aux données),
 - o La maladie/nuisance considérée fait-elle l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle *via* d'autres tableaux non directement liés (par exemple, une hémopathie liée à une exposition aux pesticides reconnue *via* le tableau benzène) ?
 - Si oui, existe-t-il des données chiffrées attestant de cela ?
 - o La maladie/nuisance considérée fait-elle l'objet d'une réparation *via* la procédure de réparation des AT (par exemple, cas des maladies psychiques, indemnisées *via* les AT) ?

Principales sources : Caisses d'assurance maladie des différents régimes ou CRRMP.

C. Explorer la dynamique de la sous-déclaration et sous-reconnaissance de la maladie/nuisance concernée

- Existe-t-il des évaluations chiffrées disponibles de la sous-déclaration et de la sous-reconnaissance (différence entre le nombre de cas attendus à partir des données épidémiologiques²⁷ et d'exposition, et le nombre de cas reconnus) de la maladie concernée ? Quelles sont leurs limites ?

- Existe-t-il des programmes spécifiques d'identification et de signalement des "cas susceptibles" d'être reconnus en maladie professionnelle et qui concernent la

²⁷ Il s'agirait ici de mobiliser les estimations de nombre de cas de la maladie inscrite dans le tableau concerné *attribuables* à l'agent mentionné dans ce même tableau ; ces estimations peuvent passer par le croisement de différents indicateurs (soit : fraction attribuable en population x nombre de cas incidents ; soit : fraction étiologique x nombre de cas incidents chez les exposés).

maladie/nuisance concernée (par exemple, questionnaires adressés par des CRPPE portant un volet spécifique ; programmes de surveillance épidémiologique dédiés type PNSM²⁸) ? Si oui, quelles données en tire-t-on ?

- Quelles sont les données disponibles dans le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) concernant la maladie/nuisance concernée ?
- Quelles sont les données disponibles *via* le signalement des MCP²⁹ (art. L. 461-1 du CSS) concernant la maladie/nuisance concernée ?
- Existe-t-il des groupements d'intérêt scientifique (par exemple, GISCO³⁰93 et 84), des associations (association de malades/victimes, ex. Phytovictimes), des syndicats, qui sont engagés dans le repérage et/ou l'accompagnement des personnes susceptibles d'être concernées par une reconnaissance en maladie professionnelle liée à la maladie/nuisance concernée ?
 - o Si oui : ont-ils des données quantitatives objectivant les cas accompagnés ?
 - o Si oui : ont-ils identifié des obstacles spécifiques à la reconnaissance ?
 - o Si oui : ont-ils des données quantitatives et/ou qualitatives permettant d'alimenter la connaissance sur les situations de travail et d'emploi en lien avec la maladie/nuisance ?
- Existe-t-il des données objectivant l'état des connaissances ou des pratiques des médecins (traitants - spécialistes ; généralistes ; travail) vis-à-vis de l'enjeu de reconnaissance en maladie professionnelle de la maladie/nuisance concernée ?
- Existe-t-il des données objectivant les pratiques et l'intérêt des victimes potentielles (et leurs ayants-droit) à déclarer une maladie en lien avec la nuisance considérée ?

Principales sources : Littérature en santé publique et sciences sociales ; sociétés savantes ; associations et syndicats concernés ; RNV3P ; Santé publique France.

2.2 Les systèmes de données mobilisables pour étudier l'état de la reconnaissance en maladie professionnelle

Plus spécifiquement, les bases de données suivantes, dont certaines sont issues de la cartographie des bases de données en Santé Travail ³¹, pourront être mobilisées³² (Tableau 1).

²⁸ Programme national de surveillance du mésothéliome pleural

²⁹ Maladies à caractère professionnel

³⁰ Groupement d'intérêt scientifique sur les cancers d'origine professionnelle

³¹ Cf. <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/cartographie-des-bases-de-donnees-existantes-dans-le-domaine-de-la-sante-et-de-la-securite-au-travail/>

³² Pour la déclinaison des sigles et abréviations, se reporter à la liste ad hoc, supra, p10.

Tableau 1 : Base de données mobilisables pour étudier l'état de la reconnaissance en maladie professionnelle

Base/enquête/registre	Gestionnaire	Type d'outil / thématique générale	Accès aux données granulaires/individuelles	Accès aux données agrégées	Commentaires sur l'accès aux données	Objectifs	Origine des données	Principales données	Champ géographique	Nombre d'individus dans la base	Date du premier recueil	Fréquence de collecte	Nomenclatures/classifications/thésaurus	Divers / Qualité / Représentativité / Biais
RNVOP	Anses	Le mv3p est un dispositif de vigilance et de prévention pour la santé au travail fondé sur des centres de référence. Il est constitué simultanément d'un réseau de compétence en santé au travail et d'une base de données sanitaires.	via Anses et mission RNVOP			repérer et décrire les situations professionnelles à risques sanitaire en France rechercher des étiologies nouvelles et des risques émergents améliorer et harmoniser les pratiques de diagnostic des pathologies liées au travail constituer une plate-forme d'échanges entre cliniciens et professionnels de santé guider des choix en matière de prévention et contribuer à définir des actions prioritaires régionales ou nationales	Les données proviennent à la fois des centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP) et de services de santé au travail (SST). Elles sont collectées en continu par les médecins des CCPP et par quelques médecins volontaires des SST participant au réseau. La typologie des données collectées est centrée sur l'identification des problèmes de santé au travail (PST), lors des consultations. Les patients sont adressés au CCPP par le Médecin du travail pour avis/expertise ou Médecin Généraliste/Specialiste etc. Il peut également s'agir de salariés pour lesquels un médecin volontaire a observé une pathologie qu'il estime être en relation avec une activité professionnelle (présente ou passée). Il faut noter que les données des CCPP reflètent d'abord un système de recours aux soins.	Données cliniques et socio-professionnelles issues des consultations aux CCPP et aux SST. Pathologies (code CIM10), secteurs d'activité (NAF), postes de travail (CITP), expositions (TEP mv3p)	Tous les 31 CCPP et 8 SST participant au réseau (France métropolitaine + Ile de la Réunion courant 2017).	Individus > 240 000 patients depuis 2001	2001	En continu (chaque jour) La mission mv3p de l'Anses assure une gestion du cycle de vie des données saisies dans la base, ce qui permet des vues de nature variées pour l'activité des CCPP au quotidien, pour la vérification de la qualité des données intégrées, pour l'exploitation statistique des données à des fins de détection d'urgence, d'études, de contribution à l'expertise des facteurs de risque en santé travail	Pathologie : CIM-10 (Classification internationale des maladies V10) Secteur d'activité : NAF (Nomenclature d'activités française, Version 93/08) Poste de travail : CITP (Classification internationale type des professions, Version 88/08) Exposition : TEP (Thésaurus des expositions professionnelles) Tableau des maladies professionnelles (lrs)	Le mv3p est un dispositif unique en santé travail en ce qu'il assure une collecte continue de l'information, qualifiée par les experts en santé travail. En outre, sa couverture est nationale. Les données sont issues de modalités de recrutement nécessairement associées aux fournisseurs de données : les CCPP et les SST. En ce sens, de façon globale, les données de la BDD ne sont pas représentatives d'une situation nationale (pas de prévalence nationale). En revanche, elles permettent de détecter des situations que les enquêtes (dont le protocole vise la représentativité) ne permettent pas peu de capturer : c'est l'objectif même d'un dispositif de vigilance. Par ailleurs, la composante SST du mv3p a pour objectif le calcul d'incidences, sous certaines conditions. Enfin la BDD du mv3p intègre une forte dynamique autour de la qualité de la donnée (suivi et bilans assurés par l'animatrice informaticienne auprès des fournisseurs de données, école de codage, formations, niveaux de BDD successifs indexés sur un niveau de qualité grandissant). A noter que la base est très fortement orientée sur la santé travail au sens strict mais que certaines études permettent de faire un lien avec la santé environnementale.
MCP	SPF (inspection médicale du travail, inspection médicale des DIRECCTE, médecins du travail, infirmières du travail, SST, ORS)	Il est constitué simultanément d'un réseau de compétence en santé au travail et d'une base de données sanitaires.	accès sur demande de l'Anses	Indicateurs régionaux annuels mis en ligne sur le site Internet de SPF	Travail collaboratif avec équipe MCP pour exploitation de la base nationale.	Surveiller les MCP pour estimer des prévalences et décrire les agents d'exposition associés, Repérer les situations professionnelles les plus à risque selon les branches, Suivre l'évolution dans le temps, Alerter : repérer des pathologies émergentes et de nouveaux facteurs de risque d'origine professionnelle, Participer à la révision/extension des tableaux de MP indemnisables pour améliorer le système d'indemnisation, Contribuer à l'estimation/compréhension de la sous-déclaration des MP indemnisables	Réseau de médecins du travail volontaires signalant les MCP et les agents d'exposition jugés en lien, en lien avec les infirmières du travail, à l'aide d'une fiche de signalement. MCP repérés en visites et signalement basé sur l'expertise des médecins du travail. Transmission d'un tableau de bord de l'ensemble des salariés vus en visite pendant les Quinze jours.	Pathologies, agents d'exposition associés, caractéristiques socio-démographiques et professionnelles des salariés;	7 régions en 2017	Entre 50 000 et 100 000 salariés selon les années.	Phase pilote en 2003 en Pays de la Loire. Extension depuis 2007.	Annuelle	Pathologies: CIM-10 Agent d'exposition : thésaurus harmonisé (Anses) Secteur d'activité: NAF 2008 Professions : PCS 2003	
HYGIE	RDES	Système d'information pour la recherche sur les liens entre les parcours professionnels des salariés du secteur privé et leur consommation de prestations d'assurance maladie.	Non disponible		L'accès aux données de la base Hygie nécessite de faire une demande d'autorisation évaluation des pratiques de soins auprès de la Chil et d'obtenir l'accord du comité d'exploitation qui juge de l'adéquation des données avec le projet d'exploitation.	Mettre à disposition de la recherche et des institutions publiques un outil innovant qui permet d'alimenter la réflexion et les connaissances sur les liens entre les parcours professionnels et le recours aux prestations d'assurance maladie, en particulier les indemnités journalières, les accidents du travail et les maladies professionnelles.	La base Hygie est issue de l'appariement des données du Système National de Gestion des Carrières (SNGC) et du Système National Statistiques Prestataires (SNSP) avec les données de prestations d'Assurance maladie du Sniram. Le champ est celui des salariés du secteur privé nés entre 1935 et 1989 et qui ont eu au moins un report de salaire non nul au cours de leur carrière au Régime général.	Données sur les indemnités journalières, sur les accidents du travail et les maladies professionnelles, sur les consommations de soins (hors hôpital public), sur les carrières des salariés et sur leurs employeurs.	FR entière	911 848	2005	CIM-10 (pathologies), NAF (activités)		
Base CNAM	CNAM	système de données sur ATMP : prévention des ATMP et gestion des risques professionnels ; gestion de la tarification et de l'indemnisation	accès sur demande Anses		convention avec Anses en cours d'élaboration	production et diffusion d'informations statistiques sur les entreprises et les salariés avec volet sanitaire	CZRMP	données -sur les victimes - région, âge, sexe, régime, profession, poste -sur les demandes de reco en MP déposées en CZRMP, qu'elles soient acceptées ou non, (avec agent causal, CIM10, délai de prise en charge, durée d'expo, motifs, cadre institutionnel (TMP/hors TMP) et les avis finaux motivés (diversement) -incidence, prévalence des pathologies en général, étiologies				envoi trimestriel des CZRMP	CIM10, CTN, NAF, code syndromique	motivations d'avis CZRMP très hétérogènes ; majoritairement des données directement utiles à la gestion, moins sur ce qui ne l'est pas ou passe "sous le radar"
Base MSA	MSA				convention avec Anses en cours d'élaboration ; données agglomérées ; contact avec MSA pour obtention dossiers de demandes de reconnaissance ; possibilité d'accès dans un premier temps aux informations suivantes : âge, sexe, salarié/NS, CIM10, sous réserve procédure de remontées d'informations de différents services et du respect des secrets médical et statistique	production et diffusion d'informations statistiques sur les entreprises et les populations agricoles (actifs, exploitants, salariés ou non, familles, retraités), avec volet sanitaire	CZRMP services de contrôle médical							

3 Désignation de la maladie

3.1 Introduction

3.1.1 Contexte réglementaire

Toute maladie figurant dans les tableaux de maladies professionnelles et contractée dans les conditions mentionnées dans ces tableaux est présumée d'origine professionnelle.

La première colonne (colonne de gauche) d'un tableau de maladie professionnelle décrit les symptômes ou lésions pathologiques³³ que doit présenter le patient (Inrs 2016a). Leur énumération est limitative. Ainsi, cette première colonne vise à désigner explicitement la maladie indemnisable. Pour certaines maladies, les critères de diagnostic exigés pour la désigner, comme par exemple les examens médicaux complémentaires prescrits par le tableau, sont également indiqués dans cette colonne (CPAM 2019).

Lorsqu'un certificat médical initial est rempli par un médecin, la désignation de la maladie, des symptômes ou des lésions pathologiques doit correspondre à ce qui est mentionné dans le tableau pour que le patient puisse prétendre à une reconnaissance en maladie professionnelle en bénéficiant d'une présomption d'origine (alinéa 5³⁴ de l'article L.461-1 du CSS), considérant par ailleurs que les conditions des deux autres colonnes du tableau doivent être également remplies.

3.1.2 État des lieux des désignations de maladie dans les tableaux de maladies professionnelles existants

Une analyse des premières colonnes de tableaux existants de maladies professionnelles permet de s'apercevoir d'une forte hétérogénéité dans la façon dont sont désignées les maladies. En effet, certaines désignations évoquent :

- Un syndrome biologique (par exemple, tableaux RG1E et RA18 : *syndrome biologique, caractérisé par une plombémie égale ou supérieure à 500 µg.L⁻¹ associée à une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 20 µg.g⁻¹*)

³³ Les termes « symptômes et lésions pathologiques » peuvent englober plus vastement des manifestations pathologiques ou morbides, des syndromes ou encore des affections* dans leur globalité (par exemple, leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique dans le tableau RG4).

³⁴ Cet alinéa est numéroté 2 au regard de l'article L.461-1 du CSS. L'usage qui est fait de la lecture de cet article de loi est conservé dans le rapport.

d'hémoglobine³⁵ ; tableaux RG14F et RA13bis : *syndrome biologique caractérisé par neutropénie franche (moins de 1000 polynucléaires neutrophiles par mm³) liée à des préparations associant du pentachlorophénol, ses homologues ou ses sels, à du lindane*; tableau RG21 : *hémoglobinurie*),

- Un ou des symptôme(s) (par exemple, tableau RG4bis : *troubles gastro-intestinaux apyrétiques accompagnés de vomissements à répétition* ; tableau RA11 : *troubles digestifs : crampes abdominales, hypersalivation, nausées ou vomissements, diarrhées*) ;
- Un syndrome (par exemple, tableau RG39 : *syndrome neurologique du type parkinsonien* ; tableaux RG84 et RA48 : *syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma*) ;
- Une ou des lésion(s) histo-pathologique(s) (par exemple, tableaux RG30 et RA47 : *mésotéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde* ; tableaux RG36 et RA25 : *granulome cutané avec réaction giganto-folliculaire*) ;
- Ou plus globalement à nommer la maladie (par exemple, tableau RG4 : *leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique*).

Certaines désignations sont parfois accompagnées de critères supplémentaires, exigeant parfois :

- La présence ou l'absence de certains symptômes (par exemple, tableau RG70bis : *broncho-alvéolite aiguë ou subaiguë avec signes généraux* ; tableau RG3 : *ictère par hépatite, initialement apyrétique*. Le caractère apyrétique et ictérique demandé exclut indirectement un certain nombre d'hépatites non ictériques, celles-ci pouvant être néanmoins d'origine professionnelle, ainsi que les hépatites fébriles pouvant être d'étiologie infectieuse ; tableaux RG19A et RA5bis : 1. *Manifestation primaire : érythème migrant de Lipschutz, avec ou sans signes généraux*) ;
- Des examens complémentaires de type biologique, radiologique, anatomo-pathologique ou des explorations fonctionnelles visant :
 - soit à confirmer la présence d'un paramètre caractéristique de la maladie (par exemple, tableau RG25 : *silicose aiguë - pneumoconiose caractérisée par des lésions alvéolo-interstitielles bilatérales mises en évidence par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques (lipoprotéinose) lorsqu'elles existent; ces signes ou ces constatations s'accompagnent de troubles fonctionnels respiratoires d'évolution rapide*) ;
 - soit à caractériser la cause de la maladie par une démarche de type diagnostic étiologique (par exemple, tableau RG87 : *pneumopathie aiguë - dans tous les cas, la maladie doit être confirmée par l'isolement du germe ou par un examen sérologique spécifique de Chlamydia-psittaci* ; tableau RA52 : *Formes neuro-*

³⁵ Le tableau RG1 précise encore pour la désignation de la maladie E : *ce syndrome doit être confirmé par la répétition des deux examens dans un délai maximal de 2 mois. Les dosages de la plombémie doivent être pratiqués par un organisme habilité conformément à l'article R. 4724-15 du code du travail.*

*méningées - dans tous les cas, la maladie doit être confirmée par l'isolement du germe ou par un examen sérologique spécifique de *Chlamydia psittaci* ;*

- La nécessité de démontrer le caractère récidivant ou aggravant d'une (ré-) exposition au facteur de risque* (par exemple, tableau RG73 : *lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque* ; tableau RA25 : *dermatoses d'irritation récidivant après nouvelle exposition au risque*), qui s'apparente à un diagnostic étiologique* d'origine professionnelle.

Enfin, certaines désignations de maladie mentionnent l'exclusion d'une étiologie éventuelle de la maladie (par exemple, tableau RG12 : *hépatites aiguës cytolytiques à l'exclusion des hépatites virales A, B et C ainsi que des hépatites alcooliques*, tableau RG4 : *leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique à l'exclusion des leucémies aiguës avec des antécédents d'hémopathies* ; tableau RA18 : (...) *Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi, après exclusion des troubles cognitifs liés à la maladie alcoolique, par des tests psychométriques et confirmé par la répétition de ces tests au moins six mois plus tard et après au moins six mois sans exposition au risque*). De fait, un certain nombre de désignations de maladies figurant dans les tableaux actuels sont susceptibles de méconnaître le principe de présomption d'origine. Certaines désignations peuvent, enfin, associer plusieurs des caractéristiques ci-dessus, comme par exemple le tableau RG89 : *Hépatite ayant récidivé après nouvelle exposition et confirmée par des tests biochimiques, après exclusion d'une autre étiologie*.

Onze catégories de désignation des maladies professionnelles figurant dans les tableaux de maladies professionnelles existants sont proposées en annexe 2. La catégorisation des désignations de maladies professionnelles du régime général (RG) et du régime agricole (RA) permet de rendre compte de l'hétérogénéité avec laquelle les maladies sont désignées dans les tableaux.

3.2 Objectifs du GT MP

Les objectifs sont les suivants :

- 1) **Formuler des recommandations sur la désignation de la maladie à inscrire en 1^{ère} colonne d'un tableau de maladie professionnelle**, en s'appuyant notamment sur les connaissances scientifiques actualisées des symptômes, lésions pathologiques et/ou examens paracliniques caractérisant la maladie,
- 2) **Apporter des éléments d'information complémentaires sur la maladie, visant à renseigner les acteurs du système complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles** tels que les médecins des CRRMP, les professionnels qualifiés mobilisés pour donner un avis sapiteur³⁶ ou tout autre acteur impliqué dans la procédure. Ces éléments d'informations recouvriront : des données d'épidémiologie (par exemple : incidence, prévalence, âge médian de survenue de la maladie, ratio homme/femme),

³⁶ Le sapiteur est une personne possédant des connaissances précises susceptibles d'aider un expert : dans une expertise médicale, l'expert peut auditionner, sur un point précis, un médecin dont la compétence est reconnue en la matière, et qui intervient en tant que sapiteur et non pas comme expert.

[Source : <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/422-sapiteur/>]

l'évolution de la maladie, les facteurs de risque professionnels et extra-professionnels connus.

3.3 Position du GT MP

De nombreuses limites ou critiques peuvent être portées à la désignation actuelle des pathologies dans les tableaux de maladies professionnelles. La désignation de la maladie inscrite en 1^{ère} colonne d'un tableau de maladie professionnelle doit répondre à un juste équilibre entre une précision trop importante pour pouvoir caractériser la maladie avec un degré de précision diagnostique exigée ou à l'inverse, une formulation trop vague. Dans le premier cas, la formulation pourrait entraver la reconnaissance d'une maladie professionnelle du fait du recours à un examen inégalement réparti sur le territoire, ou invasif*. Dans le second cas, une formulation trop vague ne permettrait pas de caractériser avec suffisamment de certitude la maladie professionnelle auquel cas, des maladies autres que la maladie professionnelle d'intérêt pourraient être indemnisées.

Certains patients doivent parfois subir un examen médical spécifique dans le seul but de respecter les critères médico-administratifs exigés par le tableau correspondant. Or, cet examen spécifique n'est parfois ni indispensable au diagnostic de la maladie, ni nécessaire à la prise en charge thérapeutique du patient. Par exemple, un examen anatomo-pathologique (biopsie, chirurgie) n'est parfois pas réalisable chez un patient fragile présentant sans conteste un cancer évolutif sur la base des examens complémentaires disponibles, souvent radiologiques. La prise en charge thérapeutique sera décidée sur ces critères cliniques retenant un diagnostic de probabilité, en l'absence de diagnostic histologique formel. L'exigence d'un tel critère anatomo-pathologique dans le tableau correspondant à la pathologie du patient privera alors celui-ci de toute possibilité de reconnaissance. Par ailleurs, si la maladie du patient a été diagnostiquée explicitement par un examen différent mais pertinent pour poser le diagnostic, de celui indiqué dans le tableau, le patient devra nécessairement effectuer cet examen supplémentaire afin de pouvoir prétendre à une reconnaissance. Par exemple, la découverte de plaques pleurales lors d'une thoracotomie réalisée en urgence n'a pas permis la reconnaissance en maladie professionnelle *via* le tableau RG30, celui-ci exigeant un diagnostic par examen tomodensitométrique³⁷. De même, la modification du tableau RG 57-A³⁸ sur les tendinopathies d'épaules a ajouté la nécessité de réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM), examen qui n'est pourtant pas indispensable au diagnostic clinique initial.

Par ailleurs, la mention d'un examen complémentaire précis expose potentiellement les patients à devoir subir un examen devenu obsolète, du fait de l'évolution rapide des pratiques médicales. Par exemple, le tableau RG69 mentionne l'artériographie comme examen

³⁷ Tableau RG30 consultable sous :

<http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2030>

³⁸ Tableau RG57 A - Épaule : Tendinopathie chronique non rompue non calcifiante avec ou sans enthésopathie de la coiffe des rotateurs objectivée par IRM (*). (*) Ou un arthroscanner en cas de contre-indication à l'IRM.

nécessaire à la caractérisation d'une atteinte vasculaire cubito-palmaire, alors que cet examen est actuellement supplanté dans bien des indications par l'angio-IRM.

Les experts soulignent également que la désignation de la maladie ne peut indiquer explicitement l'exclusion d'une maladie générée par un autre facteur de risque* que celui sur lequel porte le tableau (diagnostic d'exclusion*). Ce type de diagnostic est contraire au principe de présomption d'origine sous-tendant les tableaux de maladies professionnelles. Il est utile de rappeler qu'à ce jour, s'agissant des conditions qui se rattachent à la désignation de la maladie dans les tableaux de maladies professionnelles, la jurisprudence du Conseil d'État admet que le pouvoir réglementaire peut imposer des méthodes ou éléments de diagnostics destinés à la caractériser (11 janvier 2006, GIMEF, n° 262203 ; 10 mars 2010, Association des familles victimes du saturnisme, n°322824 T, 18 juillet 2018, FNATH, n° 412153). Elle a cependant régulièrement sanctionné des décrets conditionnant la présomption d'origine à l'absence de certains antécédents, troubles ou affections dans une approche de diagnostic différentiel (16 mai 2001, FNATH, n°222313; 222505; 222506, T. ; 10 mars 2010, Association des familles victimes du saturnisme, n°322824 T).

Pour la même raison, des marqueurs de susceptibilité* éventuels vis-à-vis de la maladie ne sont pas retenus, par les experts du GT MP, dans la proposition de désignation d'une maladie à inscrire en 1^{ère} colonne d'un tableau de maladie professionnelle.

Ainsi, la démarche élaborée par le GT MP afin de désigner une maladie à inscrire en 1^{ère} colonne d'un tableau de maladie professionnelle s'est structurée autour du triptyque « nécessaire, suffisant* et faisable* ». La démarche vise ainsi à définir les seuls critères médicaux (symptômes, lésions pathologiques, résultats d'examens, ...) jugés **nécessaires et suffisants*** afin de caractériser la maladie, ces critères devant par ailleurs être vérifiables par la mise en œuvre d'examens médicaux cliniques et/ou paracliniques **faisables***. Le fait de considérer qu'un examen est faisable ou non ne s'inscrit pas contre la réalisation d'examens nécessaires à la prise en charge clinique ou thérapeutique en accord avec les sociétés savantes.

L'évaluation du caractère « *nécessaire et suffisant** » des critères médicaux employés pour désigner la maladie vise à éviter certaines des situations rencontrées décrites ci-dessus, en particulier vis-à-vis des examens complémentaires. Ainsi, les examens complémentaires nécessaires seront ceux qui concourent au diagnostic de manière pertinente, en faisant référence à l'état de l'art, mais sans qu'un examen spécifique ne soit exigé. De même, un diagnostic de probabilité pourra être retenu, en l'absence de preuve histologique.

Compte tenu de ces considérations, ces critères médicaux doivent faire partie d'une logique de démarche de diagnostic positif* et non d'une démarche de diagnostic mentionnant explicitement l'exclusion d'une maladie partageant des symptômes* et/ou lésions identiques à la maladie dite professionnelle. Des critères médicaux en lien avec une démarche de diagnostic étiologique* (consistant à mettre en évidence la cause de la maladie, par exemple par identification d'un germe) seront éventuellement proposés afin de préciser la cause de la maladie, si ceux-ci sont jugés conformes au principe de présomption d'origine.

3.4 Principe de la démarche méthodologique

3.4.1 Première étape de la démarche

La première étape consiste à consulter et confronter différentes sources documentaires afin de définir précisément les symptômes ou lésions caractérisant la maladie. Une concertation avec les experts en charge de l'évaluation de la relation causale entre l'exposition à la nuisance et la survenue de la maladie est prévue afin d'échanger sur la caractérisation de la maladie dans la littérature. Une attention particulière sera portée à la recherche de données scientifiques et médicales permettant d'identifier certaines formes de la maladie particulièrement associées à l'exposition à la nuisance d'intérêt.

Un état des lieux des connaissances épidémiologiques (par exemple : incidence, prévalence, âge médian de survenue de la maladie, ratio homme/femme), de l'évolution de la maladie ainsi que des facteurs de risque professionnels et extra-professionnels connus est ensuite réalisé. Ces deux derniers éléments serviront tout particulièrement à contribuer aux décisions qui seront prises en termes de reconnaissance dans le cadre du système complémentaire.

3.4.2 Deuxième étape de la démarche

Il s'agit dans cette seconde étape d'évaluer les examens composant la ou les démarche(s) diagnostique(s) de la maladie décrite(s) dans la littérature grise* et scientifique. Il est en effet important de souligner qu'une démarche diagnostique à visée de reconnaissance d'une maladie professionnelle est susceptible d'être différente d'une démarche diagnostique classique visant à établir un pronostic et/ou à orienter le choix d'une stratégie thérapeutique pour le patient.

La Figure 2, ci-après, présente de manière synthétique la démarche proposée en vue de recommander une désignation explicite de la maladie, incluant les critères médicaux utiles à sa caractérisation.

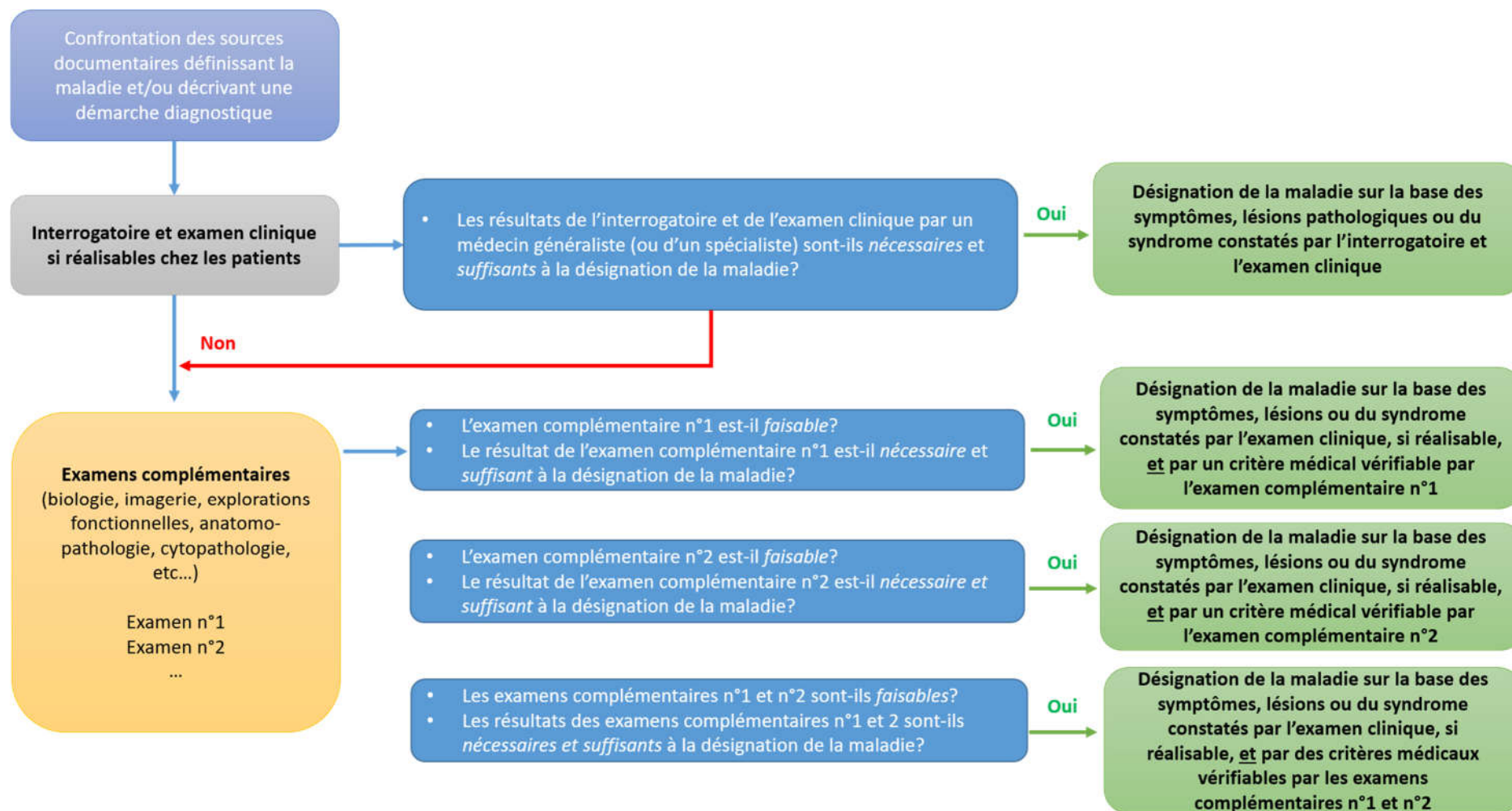


Figure 2 : Principe de la démarche visant à recommander la désignation de la maladie

- Examen clinique

La 1^{ère} étape de toute démarche diagnostique comporte un examen clinique du patient lors d'une consultation médicale, celui-ci se déclinant en 2 sous-étapes : une anamnèse qui permet par l'interrogatoire de retracer l'histoire de la maladie, puis un examen physique à la recherche de signes physiques qui peuvent être positifs (présents) ou négatifs (absents). Cette consultation médicale par un médecin généraliste ou un médecin spécialiste appelle l'interrogation suivante :

Les informations issues de l'interrogatoire et de l'examen clinique par le médecin traitant ou par un médecin spécialiste sont - elles **nécessaires et suffisantes** au diagnostic de la maladie ?

Exemples :

1. Le diagnostic de certains troubles musculosquelettiques peut être affirmé par un examen clinique, mené par un médecin généraliste (par exemple : tableau RG57 B : *Coude - Tendinopathie d'insertion des muscles épicondyliens associée ou non à un syndrome du tunnel radial*).
2. Le diagnostic de certains troubles d'origine neurologique peut être affirmé par un examen médical spécialisé (par exemple : tableau RA58 : *maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie*).

Si l'examen clinique est jugé réalisable chez les patients et que les symptômes, lésions pathologiques ou syndrome mis en évidence lors de la conduite de cet examen sont **nécessaires et suffisants*** à la caractérisation de la maladie, ces seuls critères sont proposés par le GT MP afin de désigner la maladie dans le cadre de la reconnaissance.

- Examen(s) complémentaire(s)

Si l'examen clinique seul ne suffit pas et/ou n'est pas jugé faisable*, une analyse des examens diagnostiques complémentaires (biologie, imagerie, explorations fonctionnelles, anatomo-pathologie, cytopathologie, etc.) recommandés dans la ou les stratégie(s) diagnostique(s) de la maladie retrouvéé(es) au travers de la recherche bibliographique est réalisée, au regard des trois critères établis.

Les questions suivantes s'appliqueront pour chaque examen diagnostique complémentaire de la maladie :

1) L'examen complémentaire est-il **faisable*** afin de caractériser la maladie ?

Cette question renvoie à nouveau aux questions :

- d'acceptabilité du patient de subir l'examen complémentaire au regard du caractère potentiellement invasif*, douloureux ou onéreux (le « reste à charge » du patient) de cet examen complémentaire,
- d'impossibilité éventuelle pour le patient de subir l'examen complémentaire (par contre-indication médicale ou absence d'un état de conscience du patient par exemple).

De plus, le caractère faisable des examens complémentaires renvoie également à une notion d'égalité d'accès à celui-ci sur le territoire français et au caractère acceptable des délais de consultation afin de pouvoir subir l'examen complémentaire en question.

Exemple : la définition de la maladie désignée en D.2 du tableau RG1³⁹ contraint le patient à deux consultations chez un médecin spécialiste habilité à la réalisation de tests psychométriques en vue d'un diagnostic d'encéphalopathie toxique. Les délais d'attente pour réaliser certains examens complémentaires peuvent, dans certains cas, conduire au dépassement du délai de prise en charge indiqué dans le tableau et obliger le patient à devoir recourir à un CRRMP au titre du système complémentaire « alinéa 6⁴⁰ » afin de pouvoir bénéficier de la reconnaissance de sa maladie professionnelle.

Exemple : le diagnostic de la maladie désignée en C du tableau RG69⁴¹ impose une artériographie qui peut exposer le patient à des complications liées à l'injection d'un produit de contraste iodé (néphropathie aux produits de contraste iodés par exemple) ou encore à des risques d'embolie ou de thrombose liés à la pose d'un cathéter.

2) Le résultat de ce même examen complémentaire est-il **nécessaire** et **suffisant*** à la caractérisation de la maladie ?

Exemple : un examen par électroneuromyographie (EMG) va permettre la confirmation d'un diagnostic de compression(s) nerveuse(s) canalaire(s), et par ailleurs confirmer la localisation de ces compressions (Tableau RG57 B : coude - syndrome canalaire du nerf ulnaire dans la gouttière épithrochléo-oléocranienne confirmé par EMG).

Les examens complémentaires identifiés sont évalués individuellement et/ou en combinaison au regard de ces questions.

³⁹ Encéphalopathie chronique caractérisée par des altérations des fonctions cognitives constituées par au moins trois des cinq anomalies suivantes : ralentissement psychomoteur ; altération de la dextérité ; déficit de la mémoire épisodique ; troubles des fonctions exécutives ; diminution de l'attention ; et ne s'aggravant pas après cessation de l'exposition au risque. Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi, par des tests psychométriques et sera confirmé par la répétition de ces tests au moins 6 mois plus tard et après au moins 6 mois sans exposition au risque. Cette encéphalopathie s'accompagne d'au moins deux plombémies égales ou supérieures à 400 µg.L⁻¹ au cours des années antérieures.

⁴⁰ Cet alinéa est numéroté 3 au regard de l'article L.461-1 du CSS. L'usage qui est fait de la lecture de cet article de loi est conservé dans le rapport.

⁴¹ Atteinte vasculaire cubito-palmaire en règle unilatérale (syndrome du marteau hypothénar entraînant un phénomène de Raynaud ou des manifestations ischémiques des doigts) confirmée par l'artériographie objectivant un anévrisme ou une thrombose de l'artère cubitale ou de l'arcade palmaire superficielle.

3.5 Méthode

3.5.1 Recherche bibliographique et documentaire

La 1^{ère} étape de la méthode proposée afin de formuler des recommandations sur la désignation d'une maladie à inscrire dans un tableau de maladie professionnelle est d'identifier des sources documentaires issues de la littérature médicale et scientifique.

À cette fin et en première intention, l'identification de sources documentaires publiées par des institutions reconnues dans le domaine médical/sanitaire est privilégiée afin de rester au plus près des pratiques médicales françaises, telles que notamment :

- La Haute Autorité de Santé (HAS) ;
- Les Collèges d'enseignants et sociétés savantes français de la spécialité concernée ;
- Toute autre agence, organisme ou institution française assurant la publication de documents résultant d'un travail évalué ou pouvant être évalué comme indépendant, transparent et consensuel.

Au regard de son utilisation extensive au niveau national, la classification internationale des maladies (CIM) et des problèmes de santé connexes est également consultée lors de cette 1^{ère} étape. Il s'agit d'une classification statistique non exclusivement médicale codant notamment les maladies, signes, symptômes, circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La dernière version de la CIM est la CIM-11⁴², mais c'est la CIM-10⁴³ qui est actuellement utilisée en pratique. À l'origine, elle était utilisée pour classer les causes de mortalité telles qu'elles figuraient sur l'acte de décès. Plus tard, elle a été élargie pour inclure les diagnostics de morbidité. Il est important de noter que, si la CIM est avant tout prévue pour la classification des maladies et traumatismes assortis d'un diagnostic explicite, tous les problèmes ou motifs de recours aux services de santé ne peuvent être classés de cette façon. C'est pourquoi, la CIM prévoit une large variété de signes, symptômes, observations anormales, plaintes et circonstances sociales qui peuvent prendre la place d'un diagnostic dans les dossiers sanitaires (OMS 2008).

Dans le cas où aucune source documentaire issue d'une institution nationale n'est identifiée, ou si les experts jugent que les sources documentaires identifiées n'apportent pas d'éléments utiles à la formulation de recommandation de la désignation de la maladie dans un cadre de reconnaissance, ou si encore les sources existantes sont discordantes, une seconde étape de recherche bibliographique est alors engagée. Celle-ci vise à identifier des sources documentaires issues d'institutions ou de sociétés savantes internationales. Une revue de la littérature scientifique est également effectuée, en interrogeant au moins deux bases

⁴² <https://www.who.int/classifications/icd/en/>

⁴³ <https://icd.who.int/browse10/2008/fr>

scientifiques dont Pubmed (voire davantage si cela est jugé nécessaire), selon les cas suivants :

- **Cas 1, en cas d'absence de source documentaire française** : une recherche exhaustive de la littérature scientifique est conduite sans restriction de date. Les revues systématiques de la littérature sont privilégiées puis les articles originaux ;
- **Cas 2, en cas de sources documentaires françaises ou discordantes** : une recherche avec restriction de date est conduite, à partir de la parution la plus récente et ressortant comme la plus pertinente après analyse par la fiche de lecture présentée ci-dessous (Tableau 2).

3.5.2 Évaluation de la qualité des sources documentaires identifiées

Une analyse critique des sources documentaires et des données médicales identifiées au travers de la recherche bibliographique décrite précédemment s'appuie sur les concepts développés dans le rapport de l'Anses paru en 2016, « Évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers » (Anses 2016a).

Après la constitution d'une liste de sources documentaires et éventuellement d'articles scientifiques, une évaluation de la qualité méthodologique des publications est conduite. A cet effet, il existe plusieurs démarches d'évaluation de la qualité des documents, que ce soit pour des revues et/ou des publications originales. Il s'agit donc de retenir la ou les méthodes les plus appropriées selon la nature des documents étudiés, le contexte et l'état des connaissances au moment de la conduite de l'expertise⁴⁴. Ces méthodes sont utilisées toutefois comme des outils d'aide à la sélection des revues ou des articles originaux à analyser plus finement, mais ne se substituent pas au jugement d'expert (cf. section 4.2.2.2).

3.5.3 Renseignement et analyse des données utiles à la désignation de la maladie

Les publications évaluées comme étant de meilleure qualité sont considérées en priorité. Les autres publications évaluées de qualité inférieure peuvent, au cas par cas, être également considérées par les experts au regard des critères qui ont conduit à cette cotation et de l'information contenue possiblement utile pour conforter les résultats de l'expertise.

⁴⁴ A titre d'illustration, des méthodes d'évaluation de la qualité de revues ou de publications ont été exploitées directement ou de façon adaptée lors de précédentes expertises de l'Anses : analyse de la qualité de revues par la méthode « Assessment of multiple systematic reviews (AMSTAR) » ou « Revised AMSTAR (R-AMSTAR) » dans l'expertise relative à la mise à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline (Anses 2019a) ; analyse de la qualité de publications originales par la méthode « Office of health assessment and translation (OHAT) » dans l'expertise relative aux particules de l'air ambiant extérieur - Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie (Anses 2019b).

Une extraction du contenu scientifique des publications retenues est réalisée *via* le renseignement d'une fiche de lecture. Celle-ci vise également à ce que les experts puissent évaluer les examens complémentaires selon leur caractère *nécessaire, suffisant et faisable**.

L'architecture de la fiche de lecture s'organise selon les sections présentées dans le Tableau 2.

Dans tous les cas, la qualité méthodologique et l'analyse critique de chaque publication est évaluée par deux experts (du GT ou experts rapporteurs) en accord avec les recommandations du GT MER (Anses 2016a), et n'ayant pas de lien d'intérêt relatif à la publication analysée, conformément au Code de Déontologie de l'Agence (Anses 2018a). Un troisième expert peut être sollicité s'il existe un désaccord. En cas de doute, les résultats discordants font l'objet d'une discussion en séance plénière. Dans l'hypothèse où un désaccord entre experts subsisterait à l'issue des débats, il est prévu que l'Agence fasse état des opinions minoritaires *in extenso* dans les avis rendus publics (Anses 2018a).



Tableau 2 : Fiche de lecture visant à identifier les données utiles à la désignation de la maladie issues de publications retenues après analyse de leur qualité

Description et éléments d'identification du document	<ul style="list-style-type: none"> • Monographie, revue, article scientifique, ... • Auteur, titre, date de publication...
Recueil des informations utiles	<p>1) Désignation de la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le document définit-il et désigne-t-il la maladie ? • Le document propose-t-il des synonymes pour désigner la maladie ? <p>2) Démarche diagnostique décrite dans la source documentaire</p> <p>2.1) <u>Examen clinique</u></p> <p>Le document décrit-il un examen clinique pour caractériser la maladie ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si oui, l'examen clinique est-il <i>réalisable</i> ? • Le résultat de l'examen clinique est-il <i>nécessaire et suffisant*</i> à la caractérisation de la maladie ? • La sensibilité et la spécificité des signes⁴⁵ vérifiables par l'examen clinique sont-elles précisées ? Dans le cas contraire, l'information peut-elle être identifiée dans une autre source documentaire ? <p>2.2) <u>Examen(s) complémentaire(s)</u></p> <p>- Le document décrit-il un ou des examen(s) complémentaire(s) pour caractériser la maladie ? Si oui :</p> <p>- Evaluation de l'examen n°1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nature de l'examen (biologie, imagerie, exploration fonctionnelle, anatomo-pathologie, cytopathologie...) • L'examen n°1 est-il <i>faitable</i> ? • Le résultat de l'examen n°1 est-il <i>nécessaire et suffisant*</i> pour caractériser la maladie ? • La sensibilité et la spécificité des signes vérifiables par l'examen complémentaire n°1 sont-elles précisées ? Dans le cas contraire, l'information peut-elle être identifiée dans une autre source documentaire ? <p>- Evaluation de l'examen n°2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nature de l'examen (biologie moléculaire, imagerie, exploration fonctionnelle, anatomo-pathologie, cytopathologie, sensibilité, spécificité ...) • L'examen n°2 est-il <i>faitable</i> ?

⁴⁵ La sensibilité d'un signe pour une maladie est la probabilité que le signe soit présent si le sujet est atteint de la maladie considérée. Lorsqu'un signe est systématiquement présent dans une maladie, sa sensibilité est égale à 1. L'absence d'un tel signe permet d'éliminer le diagnostic de la maladie.

La spécificité d'un signe pour une maladie est la probabilité que le signe soit absent si le sujet n'est pas atteint de la maladie. Lorsqu'un signe est systématiquement absent parmi les sujets non atteints de la maladie M, sa spécificité est égale à 1. Dans cette situation clinique, sa présence permet d'affirmer le diagnostic de la maladie (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biostats/poly/POLY.Chp.5.2.html> ; http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous_module1/011_depistage_CA_SA.pdf).

	<ul style="list-style-type: none">• Le résultat de l'examen n°2 est-il <i>nécessaire</i> et <i>suffisant</i> pour caractériser la maladie ?• La sensibilité et la spécificité des signes vérifiables par l'examen complémentaire n°2 sont-elles précisées ? Dans le cas contraire, l'information peut-elle être identifiée dans une autre source documentaire ?
<ul style="list-style-type: none">• Conclusion sur les examens retenus afin de pouvoir désigner la maladie dans un cadre de reconnaissance en maladie professionnelle ;• Formulation d'un commentaire critique de la part du lecteur sur la publication ;• Identification des questions qui se posent à la lecture de la source documentaire pour la désignation de la maladie ;• Liste éventuelle des références d'articles scientifiques cités dans la publication pertinents à consulter.	

3.5.4 Auditions

Le GT MP envisage de conduire des auditions, et ce à différents moments de l'expertise et pour des objectifs distincts. Ainsi, il paraît nécessaire d'auditionner des sociétés savantes ou des experts *ad-hoc* au commencement de l'expertise pour collecter des données et comprendre le contexte et les différents points qui peuvent être sources de controverses. L'audition de ces mêmes acteurs peut également intervenir en aval s'il existe une discordance entre les documents analysés ou si des précisions sont nécessaires. Des auditions de médecins conseils et/ou de médecins généralistes représentants à la HAS peuvent, au cas par cas, être conduites au cours de l'expertise afin de discuter des pratiques de terrain et d'éventuelles pistes de recommandations proposées par exemple en termes de mise en œuvre par la médecine de ville ou les CRRMP.

4 Évaluation de la relation causale entre une exposition et une maladie

4.1 Introduction

L'objectif de ce chapitre 4 est de **présenter la méthode générale d'évaluation du poids des preuves* (EPP)** établie par les experts du GT MP **afin de conclure sur la relation causale entre une exposition à une nuisance et une maladie.**

Ce travail intègre les recommandations formulées par le Groupe de Travail « Méthodologie de l'Évaluation des Risques » (GT MER) de l'Anses qui a conduit une analyse critique des approches d'évaluation des niveaux de preuves (Anses 2016a). De manière générale, seuls les rapports et articles qui ont été publiés ou acceptés pour publication dans la littérature scientifique sont retenus pour l'analyse de la relation causale.

À partir de ce principe général, différentes modalités d'EPP peuvent être envisagées, qui diffèrent par leur degré d'approfondissement de l'analyse de la littérature. Dans le cadre des expertises diverses menées par l'Anses, les enjeux sanitaires⁴⁶, scientifiques⁴⁷, socio-économiques⁴⁸ et institutionnels⁴⁹ sont autant de paramètres qui peuvent être considérés, en plus des ressources et du calendrier, pour justifier le choix d'une procédure plus ou moins approfondie d'évaluation du poids des preuves*.

Une relation causale avérée est une relation pour laquelle le niveau de preuves apporté par les études scientifiques indépendantes et de bonne qualité est jugé suffisant. Il convient de garder en tête que ce jugement est porté au regard des normes scientifiques en vigueur, normes d'autant plus exigeantes que l'objectif de la démarche scientifique est de prouver l'existence de liens universels. La production de telles connaissances prend du temps, parfois des décennies, durant lesquelles l'incertitude scientifique ne permet pas de conclure définitivement.

Au vu de ces temporalités et des enjeux sociaux de la reconnaissance, la décision de créer un tableau dans les cas où la relation causale ne serait pas *stricto sensu* avérée mais où les preuves scientifiques disponibles seraient néanmoins dans l'ensemble convergentes est un choix social et politique sur lequel le GT MP ne doit pas nécessairement se prononcer. En revanche, le GT MP s'accorde à dire que l'existence d'un lien causal avéré doit être considéré comme un argument fort en faveur de la création d'un tableau par l'État.

⁴⁶ Effets sur la santé et sévérité/gravité, étendue de la population exposée, caractéristiques ou particularités de la population exposée, situation d'évolution sanitaire rapide ou non.

⁴⁷ Controverse ou non, dossier déjà traité ou non par une agence homologue.

⁴⁸ Mobilisation forte dans l'espace public et chez des parties prenantes de l'Anses, intérêts économiques importants ou non.

⁴⁹ Crise, accident, publication scientifique, nouveau texte réglementaire, décision de justice, désaccords institutionnels, cadre réglementaire.

4.2 Méthode

4.2.1 Présentation générale de la méthode pour évaluer la relation causale

La démarche proposée par le GT est structurée selon cinq étapes :

- I. Formulation de la question en lien avec la relation causale étudiée,
- II. Analyse des revues institutionnelles et systématiques*,
- III. Analyse des articles originaux selon une méthode d'évaluation du poids des preuves*,
- IV. Extraction des informations complémentaires issues de la littérature,
- V. Synthèse : expression des conclusions et des informations complémentaires.

Chaque étape sera détaillée dans le chapitre suivant.

La terminologie qui sera utilisée pour qualifier les conclusions relatives à la relation causale est la suivante :

- Relation causale avérée (Groupe 1),
- Relation causale probable (Groupe 2),
- Relation causale possible (Groupe 3),
- Non classable (Groupe 4).

La Figure 3 présente l'articulation des cinq étapes au sein de la démarche générale.

L'étape I- *Formulation de la question sur la relation causale étudiée* doit définir aussi précisément que possible la relation à investiguer.

Les étapes II- *Analyse des revues institutionnelles/ systématiques* et III- *Analyse des articles originaux*, ont pour objectif d'apporter des éléments concourant à évaluer la relation causale.

À l'étape II, la recherche de revues institutionnelles et/ ou systématiques permet de recenser les travaux réalisés par des institutions reconnues internationalement afin de s'appuyer sur des travaux déjà existants et méthodologiquement rigoureux. En fonction du résultat, deux cas peuvent se présenter :

- i. Si la relation causale a déjà été évaluée comme avérée par des rapports institutionnels ou revues systématiques valides, il est décidé d'endosser ces conclusions.
- ii. Si la relation causale n'a pas déjà été évaluée comme avérée, une analyse des publications originales est réalisée en étape III.

Si plusieurs rapports institutionnels sont disponibles et concluent différemment sur l'existence d'une relation causale alors le GT MP analysera les différents rapports et tentera d'apporter un éclairage sur la cause de cette discordance, lui permettant ainsi de se positionner sur le rapport qui sera privilégié.

L'étape III repose sur l'examen des études originales conduites chez l'humain, chez l'animal et mécanistiques. Ces connaissances concourent à l'établissement de synthèses par type d'études dénommées lignes de preuves* qui seront intégrées pour l'établissement de la relation causale.

L'étape IV n'est réalisée que si la relation causale est classable, c'est-à-dire avérée, probable ou possible. Cette étape vise à collecter les informations complémentaires pertinentes

(relations dose-réponse, secteurs d'activité et tâches à risque*, marqueurs d'effet, etc.). Ces informations seront extraites des rapports institutionnels, revues et articles originaux analysés dans les étapes II et III. La pertinence d'une recherche de publications complémentaires, notamment en vue d'une mise à jour des informations déjà présentes dans des rapports institutionnels, est évaluée au cas par cas.

La dernière étape V synthétise la conclusion sur la relation causale d'intérêt et, le cas échéant, les informations complémentaires pertinentes.



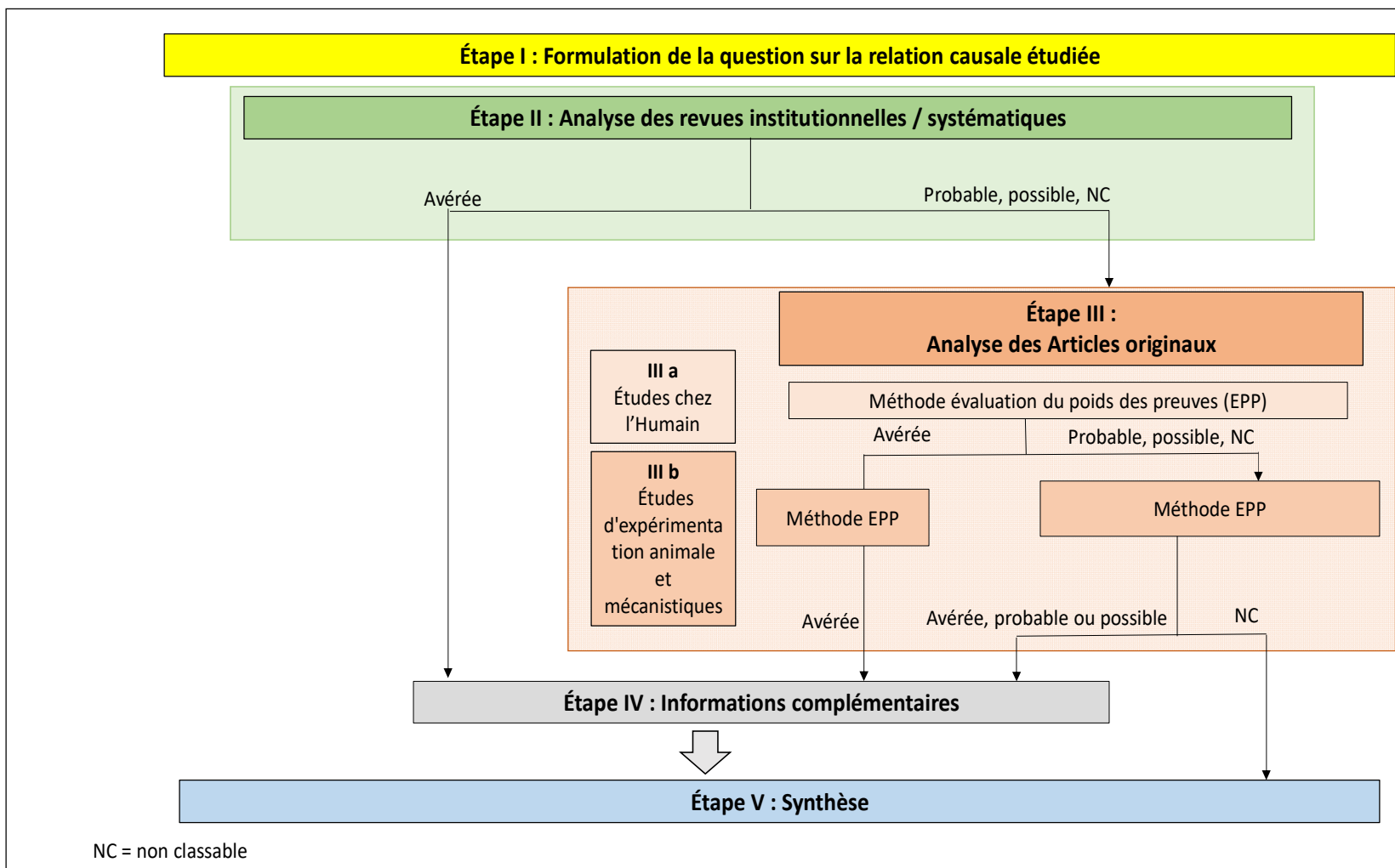


Figure 3 : Articulation entre les cinq étapes de la démarche générale

4.2.2 Présentation des cinq étapes

Les cinq étapes de la méthode d'évaluation de la relation causale entre l'exposition à une nuisance et une maladie sont détaillées dans cette section.

4.2.2.1 Étape I : formulation de la question sur la relation causale étudiée

La formulation de la question pour évaluer la relation causale (Étape I) a pour objectif de définir le périmètre de la question en collaboration avec l'ensemble du GT MP et peut conduire à reformuler les termes contenus dans la saisine en vue de les rendre opérationnels pour le travail d'expertise. Cette première étape comporte trois sous-étapes opérationnelles :

- i. Une revue préliminaire de la littérature chez l'humain, l'animal, en hygiène industrielle et dans le domaine médical afin d'évaluer l'étendue du corpus de données disponibles et de définir les critères pertinents à rechercher dans une revue de la littérature plus approfondie et rigoureuse,
- ii. Une ou plusieurs réunions plénières avec les experts en charge de l'identification et la caractérisation des expositions et de la désignation de la maladie pour un échange de données et une validation de la question causale,
- iii. Une description de la formulation de la question causale au moyen d'une structure de type PECOTS (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome(s)⁵⁰, Timing/durée/période d'exposition, Settings/contexte/lieu(x)/secteur(s)).

Il est prévu d'adopter une démarche rétroactive entre la deuxième sous-étape (réunion(s) en séance plénière) et la troisième (description de la formulation de la question causale) de manière à affiner la formulation de la question causale au regard de la littérature identifiée au cours de cette revue préliminaire.

4.2.2.2 Étape II : analyse des revues institutionnelles et/ou systématiques

L'analyse des revues institutionnelles et/ou systématiques (Étape II) consiste à réaliser dans un premier temps un inventaire des ressources documentaires de référence au niveau international concluant sur le niveau de preuves d'une relation causale entre l'exposition à la nuisance et la maladie d'intérêt. Les rapports institutionnels représentent une source d'information précieuse car ils agrègent le plus souvent des études chez l'humain, chez l'animal et mécanistiques. Dans un second temps, la qualité et les conclusions de ces ressources sont analysées selon le schéma proposé à la Figure 4 et détaillé dans la suite du chapitre.

Deux types de ressources documentaires concluant sur l'existence d'une relation causale entre une exposition à une nuisance et une maladie sont utilisées dans cette étape : les revues institutionnelles et les revues systématiques, certaines revues systématiques* pouvant également comporter des méta-analyses.

⁵⁰ Dans ce contexte, le terme « Outcome » désigne la maladie d'intérêt.

4.2.2.2.1 Inventaire des ressources documentaires

Les revues institutionnelles

Les revues institutionnelles sont des revues effectuées par des institutions scientifiques nationales, européennes et internationales qui utilisent à la fois des lignes de preuves* chez l'humain et des lignes de preuve chez l'animal et mécanistiques. Un inventaire non exhaustif des organismes institutionnels qui produisent des revues statuant sur la relation causale entre l'exposition à une nuisance et une maladie a été réalisé lors de l'écriture de ce rapport (Tableau 3).

Tableau 3 : Liste d'organismes institutionnels concluant à un niveau de preuves sur les relations causales entre l'exposition à une nuisance et une maladie

Organismes	Origines
Association advancing occupational and environmental health (ACGIH)	États-Unis
Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)	France
Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR)	États-Unis
Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)	International
Dutch expert committee on occupational safety (DECOS)	Pays-Bas
Environmental health criteria (EHC)/WHO	International
European chemicals agency (ECHA) /CLP	Europe
German research foundation (DFG) / (MAK)	Allemagne
International labour organization (ILO)/WHO	International
Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)	France
Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (Irsst)*	Canada
National institute for occupational safety and health (NIOSH)	États-Unis
National toxicology program (NTP)/The US Department of health and human Services	États-Unis
Office of environmental health hazard assessment (OEHHA)/The Proposition 65 List	États-Unis
Occupational safety and health administration (OSHA)*	Europe
Scientific committee on occupational exposure limits (SCOELI) ⁵¹	Europe
United States environmental protection agency (US EPA)	États-Unis

* Uniquement des évaluations ponctuelles de niveau de preuves recensées.

Un inventaire non exhaustif de ressources supplémentaires sur la classification du danger de substances chimiques, la classification des perturbateurs endocriniens et l'évaluation des preuves mécanistiques a également été réalisé (Tableau 4).

⁵¹ Le SCOEL a assisté la Commission européenne de 1995 à 2018 pour l'établissement de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) européennes. Depuis 2019, l'évaluation scientifique de l'association entre l'exposition professionnelle et les effets sur la santé à un agent chimique est réalisée par le comité de l'ECHA (Risk Assessment Committee - RAC).

Tableau 4 : Liste de ressources sur la classification du danger de substances chimiques, la classification des perturbateurs endocriniens et l'évaluation des preuves mécanistiques

Ressources	Liens	Origines
BKH-DHI	https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/bkh_report.pdf https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf	Europe
Danish environmental protection agency	Pas de lien spécifique	Danemark
Echa - Avis du RAC sur les propositions de classification	https://echa.europa.eu/	Europe
European food safety agency (EFSA)	Pas de lien spécifique	Europe
European Commission, Priority List, 2019	https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/being_en.htm	Europe
Hass et al., 2012 a and b, Danish Center on Endocrine Disrupters, 2017	https://chemycal.com/news/84dedee8-47d2-456c-86e2-c20a481d2155/DANISH_CENTRE_ON_ENDOCRINE_DISRUPTERS_List_of_Endocrine_Disrupting_Chemicals_Final_report_	Danemark
IEPA	https://archive.epa.gov/epawaste/hazard/web/pdf/final97a.pdf	États-Unis
Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)/Adverse Outcome Pathways	https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm	International
OECD / Endocrine Disruption Conceptual framework	https://www.oecd.org/env/ehs/testing/OECD%20Conceptual%20Framework%20for%20Testing%20and%20Assessment%20of%20Endocrine%20Disrupters%20for%20the%20public%20website.pdf	International
OECD IATAs	http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm	International
OECD Test Guidelines for the Chemicals	https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm	International
Our Stolen Future, Widespread Pollutants with Endocrine-disrupting Effects (2016)	http://www.ourstolenfuture.com/basics/chemlist.htm	
Pesticide Action Network's (PAN) List of Highly Hazardous Pesticides	http://www.pan-germany.org/download/PAN_HHP_List_161212_F.pdf	Allemagne
SIN list	https://sinlist.chemsec.org/	International
TEDX list	https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list	International
US EPA -EDSP	https://www.epa.gov/endocrine-disruption/final-second-list-chemicals-tier-1-under-endocrine-disruptor-screening-program	États-Unis
World health organization (Who)	Pas de lien spécifique	International
WHO/ IPCS Mode of Action/WoE Framework (WHO/IPCS 2013)	https://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/cancer/en/	International

Ces listes sont données à titre indicatif et seront complétées en fonction des saisines.

Les revues systématiques

Dans le cas où aucune revue institutionnelle de qualité ne permet pas de conclure à un lien causal, une recherche bibliographique des revues systématiques est effectuée à partir des moteurs de recherche usuels (pour plus de détails, cf. section IIIa).

4.2.2.2 Qualité des revues institutionnelles et systématiques

Dans le cadre du traitement d'une saisine, les revues institutionnelles et systématiques qui sont identifiées sont accompagnées d'un descriptif indiquant :

- Le nom du document,
- La date de publication et/ou de réalisation des travaux,
- La conclusion de l'expertise précisant si elle est gradée ou non,
- L'évaluation de la qualité du document. Cette dernière est réalisée par deux experts. Parmi ces experts, un au moins est un expert du domaine d'intérêt, et l'évaluation se fait de façon indépendante entre les experts (c'est-à-dire que les experts n'ont pas le droit de communiquer entre eux pendant leur évaluation). En cas de discordance, un troisième expert est sollicité pour trancher. La méthode d'évaluation de la qualité de ces revues est présentée dans la section suivante. Une fois la validation d'une revue institutionnelle réalisée, les autres revues provenant de la même institution sont automatiquement validées, sauf en cas d'évolution importante dans la méthode d'évaluation entre les revues.

La méthode d'évaluation de la qualité des revues institutionnelles et systématiques privilégiée au moment de la réalisation de ce rapport est AMSTAR 2 (Beverley J Shea 2017), assessment of multiple systematic reviews, version postérieure de R-AMSTAR (Kung *et al.* 2010), recommandée par le GT MER et modifié pour mieux s'adapter aux études observationnelles. L'utilisation d'autres méthodes d'évaluation de la qualité de revues n'est pas exclue.

L'applicabilité d'AMSTAR 2 à deux cas pratiques a été testée : i) Monographie du CIRC sur le larynx et l'amiante (OMS 2012) et ii) Revue systématique* sur le cancer de la prostate (Lewis-Mikhael *et al.* 2016). Le détail des deux tests ainsi que le questionnaire sont reportés en annexe 3. Brièvement, AMSTAR 2 est utile pour répertorier les points critiques dans le cadre de l'évaluation de la qualité des revues institutionnelles et systématiques, sous réserve de réaliser certaines adaptations concernant le vocabulaire utilisé dans le questionnaire. Toutefois, les résultats obtenus avec AMSTAR 2 doivent nécessairement faire l'objet d'une évaluation complémentaire de la part d'un expert, d'où la proposition du GT MP de procéder à une double lecture. Dans la méthode, il n'est pas fait mention de critères éliminatoires, cependant l'évaluateur est invité à regarder plus en détail des points critiques tels que la prise en compte des biais dans l'interprétation des résultats.

À noter qu'il existe d'autres référentiels possibles pour l'évaluation de la qualité des revues systématiques tels que ROBIS⁵² ou des outils moins chronophages de type checklist tels que

⁵² <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/robis-tool/>

CASP⁵³, JBI⁵⁴ ou SIGN⁵⁵. Pour l'évaluation de la qualité des méta-analyses, un outil de type checklist tel que MOOSE (Meta-analyses of observational studies in epidemiology) peut être utilisé si besoin (Stroup *et al.* 2000).

La qualité des revues systématiques et des méta-analyses est importante à prendre en compte dans l'établissement de la conclusion sur la relation causale, néanmoins, les revues systématiques de moins bonne qualité pourront être conservées dans l'analyse globale du corpus d'études car elles peuvent contribuer à identifier les articles originaux (en cas d'étape III) et apporter des informations complémentaires (en cas d'étape IV).

Les revues systématiques ne conduisent pas toutes à des méta-analyses permettant de calculer un méta-risque relatif aidant à la prise de décision globale. La position retenue est de ne pas privilégier systématiquement les méta-analyses dans l'analyse des publications par rapport aux revues systématiques qualitatives. En effet, les méta-analyses peuvent être très réductrices en ce qui concerne le nombre d'études incluses ou mélanger des études hétérogènes par leurs designs et leur qualité. Le plus important est de pouvoir considérer dans l'EPP les deux sources d'information, quantitative et qualitative (Erzberger 1997).

4.2.2.2.3 *Analyse des revues institutionnelles et systématiques*

Les différentes étapes de l'analyse des revues institutionnelles et systématiques sont présentées dans la Figure 4 ci-dessous.

⁵³ <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>

⁵⁴ https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools

⁵⁵ <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes>

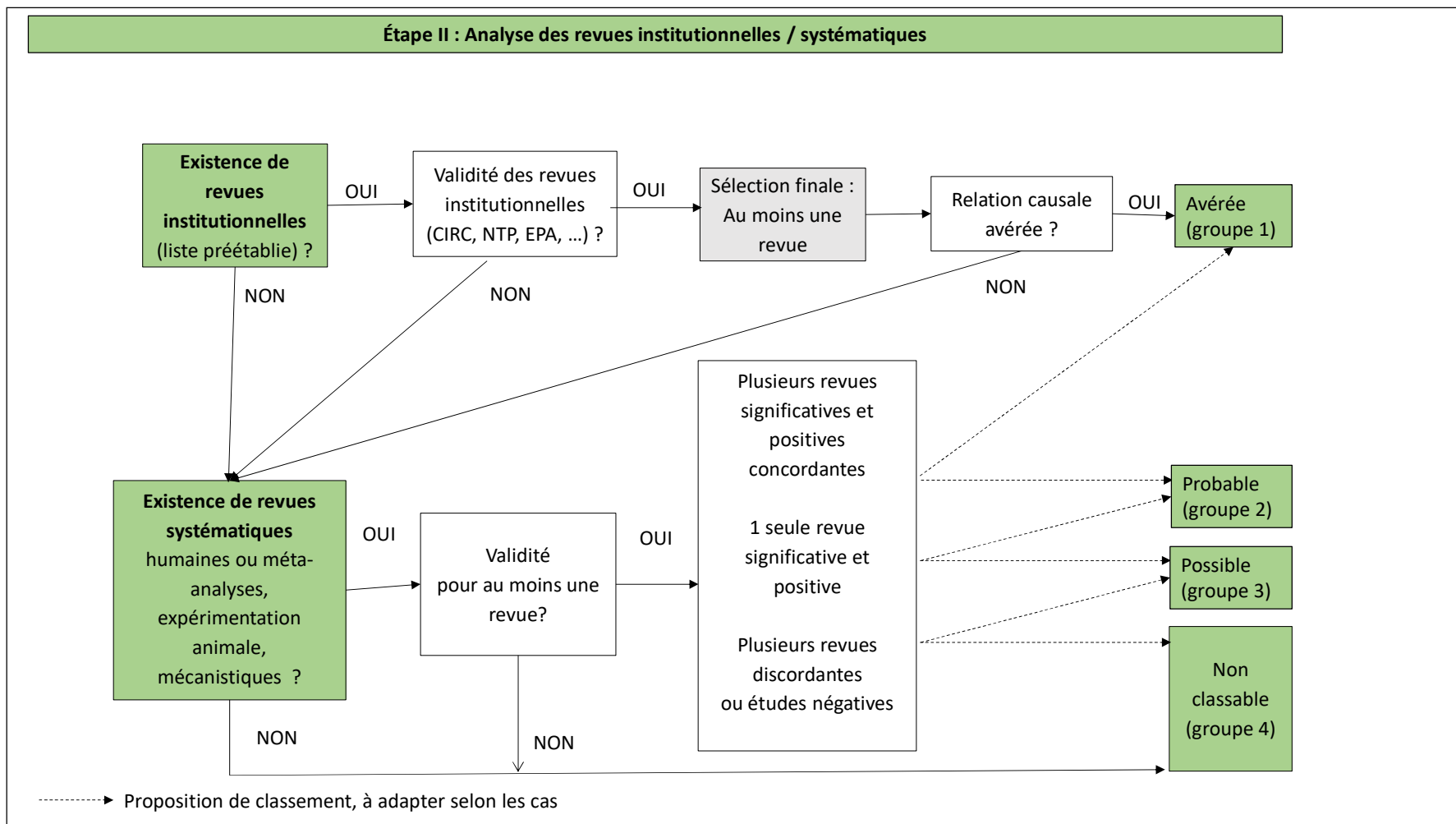


Figure 4 : Étape II - Analyse des revues institutionnelles/systématiques

Si l'évaluation issue de la revue institutionnelle retenue (car jugée scientifiquement valide) conclut à une relation causale avérée, la conclusion est alors endossée par le GT MP estimant que, dans ce cas-là, le niveau de preuves est suffisamment important pour conclure et ne peut être remis en question. La nécessité de réaliser une recherche des publications originales chez l'humain et chez l'animal dans un objectif de recueil de données complémentaires telles que les marqueurs d'effets ou les secteurs d'activités est à discuter avec l'ensemble des experts du GT MP, notamment avec ceux en charge de la désignation de la maladie et de la caractérisation des expositions. En cas de discordances entre plusieurs revues institutionnelles de qualité équivalente, les conclusions sont décrites dans le rapport et analysées afin de comprendre la(es) source(s) de ces discordances et statuer sur le choix de la revue à retenir pour conclure. Ce choix est réalisé à l'issue d'une discussion avec l'ensemble du GT MP et est argumenté dans le rapport d'expertise.

Si aucune revue institutionnelle n'existe ou n'est suffisamment valide, ou dans le cas où la relation causale n'est pas jugée avérée, alors une recherche des revues systématiques est mise en œuvre.

Trois scénarii sont envisagés à la suite de l'analyse des revues systématiques de bonne qualité :

- La plupart des revues systématiques convergent vers une association significative et positive entre l'exposition à la nuisance et la maladie, la relation causale est qualifiée de probable, voire avérée en fonction des données disponibles.
- Une seule revue existe et montre une association significative et positive entre l'exposition à la nuisance et la maladie, alors la relation causale est qualifiée de possible, voire probable en fonction de données disponibles.
- Les conclusions des revues systématiques sont discordantes⁵⁶ ou les associations sont négatives⁵⁷, alors la relation causale est qualifiée de non classable à cette étape, voire possible en fonction de données disponibles.

Lorsque la relation causale est jugée avérée, la conclusion est alors endossée par le GT MP à l'issue d'une discussion avec l'ensemble des experts. Lorsque la relation causale est jugée probable, possible ou non classable, l'étape suivante consiste à mettre en œuvre une

⁵⁶ Des études sont discordantes lorsqu'elles aboutissent à des conclusions différentes. La discordance peut avoir plusieurs origines, par exemple dans le cas des expositions professionnelles : des différences entre les études dans les conditions de travail et l'environnement de travail, ou le manque de comparabilité dans les expositions prises en compte ou leur évaluation (mesures directes, auto-déclarations...).

⁵⁷ Une étude, par exemple observationnelle, est négative lorsqu'elle ne met pas en évidence une relation, en particulier entre une exposition professionnelle et une maladie. Cela signifie bien souvent que l'étude ne permet pas de conclure à l'existence ou à l'absence de lien avec la maladie. En effet, diverses raisons peuvent être à l'origine d'une étude négative : le nombre de sujets dans l'étude peut être trop faible (et de ce fait l'étude manque de puissance), ou bien les sujets sont faiblement exposés (d'où aussi un manque de puissance). La présence d'autres facteurs de risque parmi les sujets exposés peut aussi rendre difficile l'étude du rôle spécifique de chaque facteur de risque*. De façon générale, une seule étude négative ne permet pas de conclure à l'absence d'une association.

recherche de publications originales chez l'humain pour éventuellement requalifier le lien causal.

4.2.2.3 Étape III : analyse des articles originaux

L'analyse des articles originaux (étape III) permet : i) de rechercher des données en l'absence de revues institutionnelles ou systématiques, ii) de mettre à jour l'ensemble des données si nécessaire, iii) de collecter des données complémentaires en vue de l'étape IV.

4.2.2.3.1 *Réalisation d'une revue systématique de la littérature*

La méthode conseillée pour analyser les articles originaux est de réaliser une revue de la littérature dite systématique*. La date de début de publication à considérer dans la recherche dépend de la qualité des ressources documentaires identifiées précédemment. En effet, si une ou plusieurs ressources de bonne qualité sont identifiées, la date de début des publications recherchées se fait en fonction de la date de fin de la recherche documentaire de la ressource de bonne qualité la plus récente. Enfin, si aucune ressource de bonne qualité n'est identifiée ou qu'il n'y a pas de ressource documentaire disponible, la revue systématique* s'effectue sans restriction de date.

Plusieurs guides sont référencés dans le rapport du GT MER présentant de façon détaillée les étapes de revue systématique*, parmi lesquels : Efsa (Efsa 2010), Collaboration Cochrane (Higgins 2011) et Navigation Guide (Woodruff et Sutton 2011). Les méthodes Efsa et Navigation guide s'appuient toutes les deux sur la Collaboration Cochrane. Les trois méthodes renseignent toutes les étapes de la revue systématique* jusqu'à la méta-analyse si besoin. En ce qui concerne la méthodologie, ces trois méthodes sont assez proches concernant la recherche, la sélection et l'évaluation de la qualité et des risques de biais. Après retour d'expérience, il semble que la cotation des risques de biais et l'évaluation de la qualité des études présentées dans la méthode Navigation guide soit similaire à celle réalisée dans OHAT (Office of health assessment and translation). Cela permettrait de relier aisément la revue systématique* avec la mise en œuvre d'une EPP dont OHAT est la méthode de référence (cf. section III d)).

D'autres méthodes de revue de la littérature, plus rapides, peuvent être mises en œuvre en fonction du volume de publications (au moyen d'une recherche préliminaire *via* Pubmed par exemple, recherche qui est déjà réalisée dans l'étape de formulation de la question causale), des délais de traitement de la saisine définis au moment du cadrage interne et des ressources humaines et informatiques disponibles.

Quelle que soit la méthode retenue, il est important d'appliquer les recommandations suivantes émises par le GT MER :

- ✓ Utilisation d'au moins 2 bases documentaires (Pubmed, Scopus, ...) ⁵⁸,

⁵⁸ Les principales différences entre Pubmed, Scopus, Embase et Web of Science sont disponibles depuis ce lien : <https://med.mercer.edu/library/database-differences.htm>

- ✓ Sélection des études par deux personnes indépendantes⁵⁹,
- ✓ Définition des critères de sélection et d'exclusion des études en amont,
- ✓ Lecture par deux personnes indépendantes pour l'analyse des articles sélectionnés,
- ✓ Description de la stratégie de recherche des publications telle que les mots clés et motifs d'exclusion par la réalisation d'un diagramme.

En termes d'outils, il convient de rapporter les résultats de chaque étape du processus d'identification, sélection et inclusion des études à l'aide d'un diagramme de flux. On peut s'inspirer par exemple du diagramme de flux dit « PRISMA » (Liberati *et al.* 2009) ci-dessous (Figure 5) ou de celui proposé par exemple par le NTP/OHAT⁶⁰.

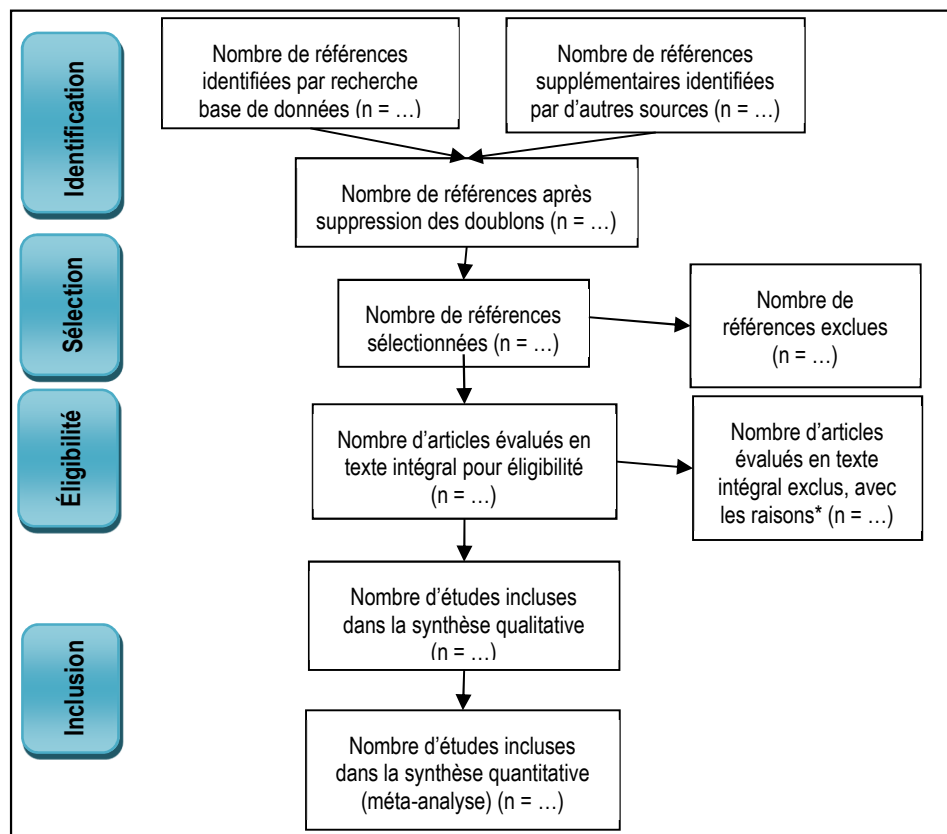


Figure 5: Exemple d'un diagramme de flux PRISMA

* Exemples de raisons d'exclusion : exposition inéligible, évènement de santé inéligible, données non originales (revue, éditorial, lettre, commentaire, méta-analyse de la littérature, etc.), étude uniquement méthodologique, étude d'analyse uniquement descriptive.

⁵⁹ Ou deux personnes indépendantes sélectionnent un échantillon d'études éligibles et acquièrent un taux satisfaisant (au moins 80 %) de concordance, les études restantes étant sélectionnées par une seule personne (AMSTAR 2). Si des ressources et/ou délais limités le justifient, cette étape pourra être simplifiée en confiant la sélection de l'ensemble des études à une seule personne, dans la mesure où la liste des études exclues selon les critères de sélection et d'exclusion est bien rapportée par cette personne au GT.

⁶⁰ National Toxicology Program (NTP), Office of Health Assessment and Translation (OHAT), (2019) Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/handbookmarch2019_508.pdf (Figure 8, p.79)

L'interrogation lexicale dans des bases de données bibliographiques présente l'avantage d'être structurée, transparente et reproductible. Pour l'établir, il convient de s'appuyer sur le document présenté en annexe 4 et notamment sur une structuration formalisée des besoins de la recherche. Cela permet notamment de transcrire la définition des paramètres PECO(TS) préalablement construite lors de l'étape de formulation de la question causale (Étape I) en termes de mots-clés.

Pour la sélection des études, des outils ergonomiques tels que DistillerSR (<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>) si disponible, ou Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/welcome>), peuvent limiter les erreurs, faciliter le partage et l'extraction d'informations sur l'avancement de cette étape, et permettre un gain de temps.

4.2.2.3.2 *Étape IIIa : analyse des études chez l'humain*

La Figure 6 présente l'arbre de décision permettant d'analyser le corpus des publications originales établi à partir des données chez l'humain, postérieures à la dernière revue considérée comme de qualité suffisante.



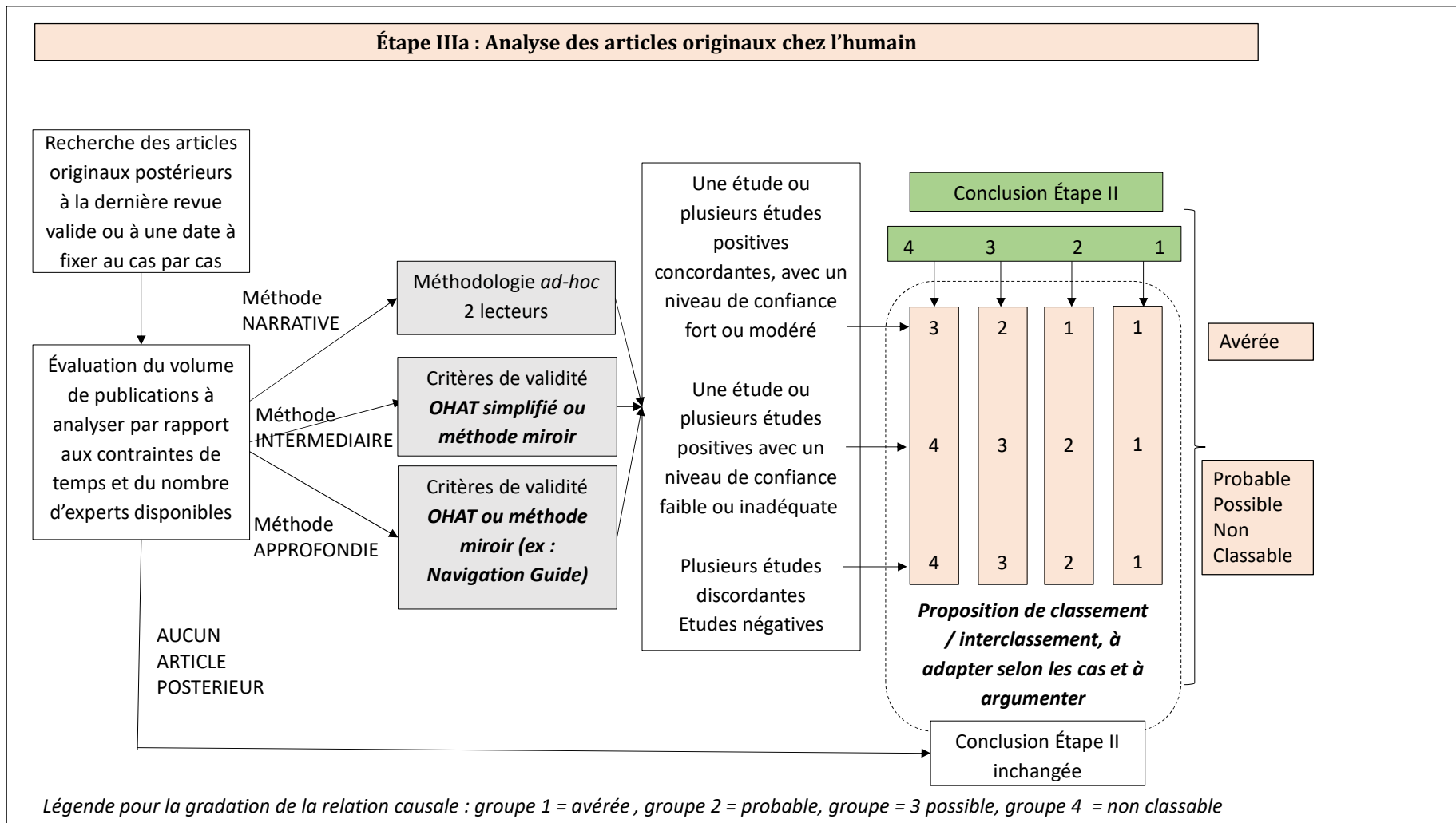


Figure 6 : Étape IIIa - Analyse des articles originaux chez l'humain

Trois types de méthodes d'EPP sont proposées pour analyser le corpus des publications originales chez l'humain :

- La méthode appelée « narrative » fait appel aux jugements d'au moins deux experts qui rapportent de façon narrative les études disponibles, évaluées selon une méthode *ad-hoc* jugée la plus pertinente par les experts.
- Une seconde méthode appelée « approfondie » s'appuyant sur les grandes étapes d'une méthode d'EPP est considérée par le GT MP comme la méthode de référence (cf. section d).
- Et enfin il est possible de mettre en œuvre une méthode dite « intermédiaire » en simplifiant certaines étapes de la méthode « approfondie ».

Le volume de publications originales chez l'humain, le délai de traitement de la saisine prévu dans le cadrage de la saisine ainsi que les ressources disponibles orientent le choix de la méthode qui est mise en œuvre pour évaluer le niveau de preuves correspondant à cette ligne de preuves*. Quelle que soit la méthode retenue, les choix réalisés et leurs impacts sur les résultats quant aux incertitudes qui en découlent sont clairement décrits dans le rapport d'expertise. Toutefois, les experts privilégient autant que possible la méthode « approfondie », sinon « intermédiaire ».

Afin de combiner l'ensemble des conclusions obtenues à partir des publications originales chez l'humain, trois situations sont envisagées :

- Les études analysées selon la méthode EPP retenue concordent vers la mise en évidence d'une association significative et positive entre l'exposition à la nuisance et la maladie et disposent d'un niveau de confiance fort ou modéré (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) ; le jugement sur la relation causale évaluée à l'étape II par l'intermédiaire des revues institutionnelles/systématiques est alors surclassé, faisant passer une relation causale précédemment jugée :

- non classable à une relation causale possible,
- relation causale possible à probable,
- relation causale probable à avérée.

- Les études analysées sont positives mais jugées de qualité plus faible ; le jugement sur la relation causale évaluée à l'étape II par l'intermédiaire des revues institutionnelles/systématiques reste alors inchangé.

- Les études analysées sont discordantes voire négatives ; là aussi, le jugement sur la relation causale évaluée à l'étape II par l'intermédiaire des revues systématiques est inchangé.

Enfin lorsque les revues systématiques sont suffisamment récentes, ou qu'aucune étude nouvelle et déterminante n'a été réalisée depuis, rendant l'apport de publications originales négligeable, le jugement sur la relation causale est inchangé.

Le classement proposé à ce stade est donné à titre indicatif et peut faire l'objet de modifications au regard des données disponibles.

Quelle que soit la conclusion obtenue à l'étape IIIa, l'étape suivante IIIb - analyse de publications originales d'expérimentations animales ou mécanistiques - est mise en œuvre. Cette étape permet d'une part de mettre à jour les données sur ces lignes de preuves* et d'autre part de recueillir des informations complémentaires, sur les marqueurs d'effets par exemple.

4.2.2.3.3 *Étape IIIb : analyse des études expérimentales chez l'animal et mécanistiques*

La Figure 7 présente l'arbre de décision permettant d'analyser le corpus des publications originales établi à partir des données expérimentales chez l'animal et mécanistiques, postérieures à la dernière revue.

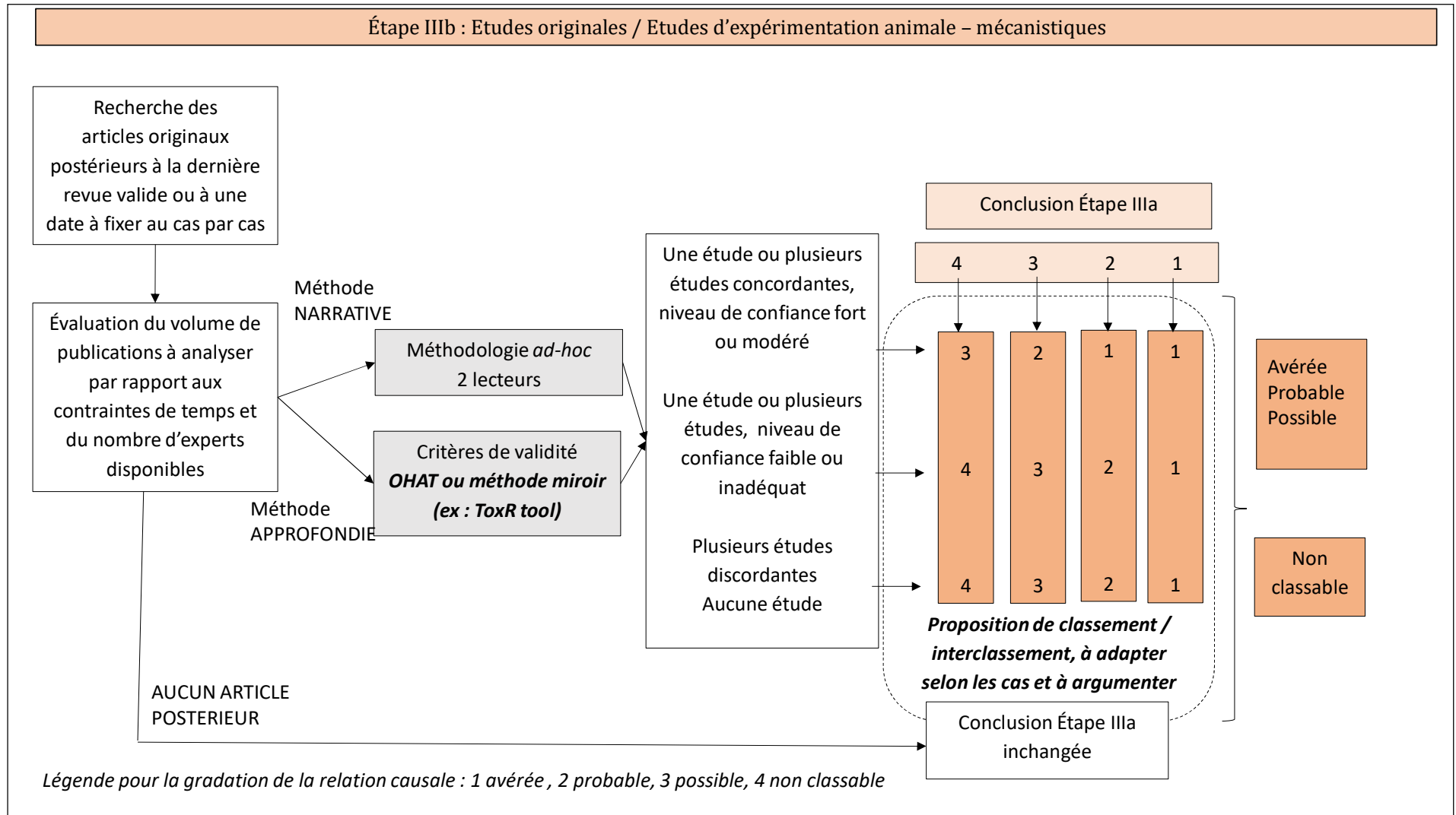


Figure 7 : Étape IIIb - Analyse des articles originaux en expérimentation animale et études mécanistiques

À ce stade, les études expérimentales chez l'animal et mécanistiques ne sont pas pertinentes pour toutes les relations (nuisance, maladie). Une étape préalable à la recherche bibliographique et intégrée dans le cadrage de la saisine, consiste à délimiter le périmètre des études pertinentes d'expérimentation chez l'animal et mécanistiques.

Deux types de méthodes EPP sont ici proposées :

- La méthode appelée « narrative » fait appel aux jugements d'au moins deux experts qui rapportent de façon narrative les études disponibles, évaluées selon une méthode *ad-hoc* jugée la plus pertinente par les experts.
- Une seconde méthode appelée « approfondie » s'appuyant sur les grandes étapes d'une méthode d'EPP est considérée par le GT MP comme la méthode de référence (cf. section d).

Comme pour l'étape IIIa, le volume de publications originales chez l'animal et mécanistiques, le délai prévu de traitement de la saisine ainsi que les ressources disponibles orientent le choix de la méthode EPP qui est mise en œuvre pour évaluer le niveau de preuves concernant cette ligne de preuves*, la méthode approfondie restant privilégiée.

Afin de combiner l'ensemble des conclusions obtenues à partir des publications originales chez l'animal et mécanistiques, trois situations sont envisagées :

- Les études analysées concordent vers la mise en évidence d'un effet de l'exposition à la nuisance sur la maladie et disposent d'un niveau de confiance fort ou modéré ; le jugement sur la relation causale évaluée à l'étape IIIa par l'intermédiaire des publications chez l'humain est en ce cas surclassé.
- Les études analysées sont positives mais jugées de qualité faible ; le jugement sur la relation causale évaluée à l'étape IIIa par l'intermédiaire des publications chez l'humain est alors inchangé.
- Les études analysées sont discordantes voire négatives ; le jugement sur la relation causale évaluée à l'étape IIIa par l'intermédiaire des publications chez l'humain est encore inchangé.

Enfin, lorsque les revues systématiques sont suffisamment récentes, rendant la recherche de publications originales moins pertinente, le jugement sur la relation causale est inchangé après analyse des publications originales uniquement lorsque celles-ci sont jugées de très bonne qualité méthodologique.

Le classement proposé à ce stade est donné à titre indicatif et peut faire l'objet de modifications au regard des données disponibles.

Lorsque la relation causale entre l'exposition à la nuisance et la maladie est jugée avérée, probable ou possible, l'étape suivante est l'extraction des informations complémentaires (Étape IV). Ces informations complémentaires ne sont pas recherchées dans le cas où la relation est jugée non classable.

4.2.2.3.4 Méthode pour établir et intégrer les lignes de preuve dans les étapes IIIa et IIIb

Les données de la littérature scientifique sont de différentes natures (*in vitro*, *in vivo*, toxicologiques, épidémiologiques, etc.) et peuvent être contradictoires. Il convient de les

analyser de façon approfondie pour en évaluer la pertinence et la validité, puis de les combiner pour répondre aux questions posées. Dans la littérature, la méthode permettant d'évaluer la pertinence et la qualité des données, puis de combiner des données hétérogènes est appelée « évaluation du poids des preuves » (*Weight of Evidence* en anglais). La littérature fait principalement référence à l'évaluation du poids des preuves à l'étape d'identification du danger. Cette étape a pour objectif d'identifier le type et la nature des effets néfastes qu'un agent (biologique, chimique ou physique) peut causer sur un organisme, un système ou une population (Anses 2016a, IPCS 2004).

L'établissement des lignes de preuves comprend : la recherche, sélection des études (individuelles ou de synthèse) et l'extraction des données, l'évaluation de la qualité des études (individuelles ou de synthèse), et l'analyse d'un ensemble d'études par type d'étude (épidémiologique, toxicologique...) en vue d'établir des lignes de preuves.

L'intégration des lignes de preuves pour établir le poids des preuves a pour objectif de synthétiser les lignes de preuves disponibles dans le but de déterminer le niveau de validité d'hypothèses ou d'estimer des quantités d'intérêt.

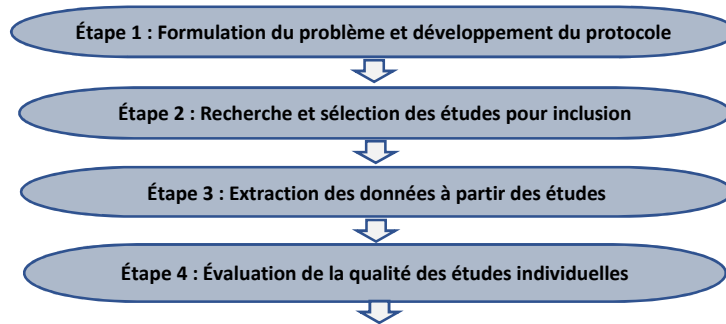
La méthode OHAT (Office of health assessment and translation) est considérée par le GT MP comme la méthode de référence pour la mise en œuvre d'une EPP. En effet, cette méthode détaille l'ensemble des étapes du processus EPP. De plus, elle peut s'appliquer aux études chez l'humain comme aux études d'expérimentation chez l'animal et certaines études mécanistiques (seules les études *in vitro* ne sont pas couvertes par OHAT). La méthode est toutefois plus chronophage en termes d'appropriation et de mise en œuvre qu'une méthode narrative, mais plus transparente et reproductible.

Le processus de la méthode de l'OHAT⁶¹ (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) se décline en 7 étapes (Rooney *et al.* 2014, NTP OHAT 2015) permettant *in fine* d'évaluer le niveau de preuves d'une relation causale apporté par les études chez les humains, chez l'animal et mécanistiques.

Pour plus de détails sur la méthode OHAT :

- le handbook est disponible depuis le lien suivant :
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/handbookmarch2019_508.pdf
- l'outil d'évaluation des risques de biais est disponible depuis le lien suivant :
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool_508.pdf

⁶¹ <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/noncancer/handbook/index.html>



Étape 5 : Cote du niveau de confiance dans le corpus d'études

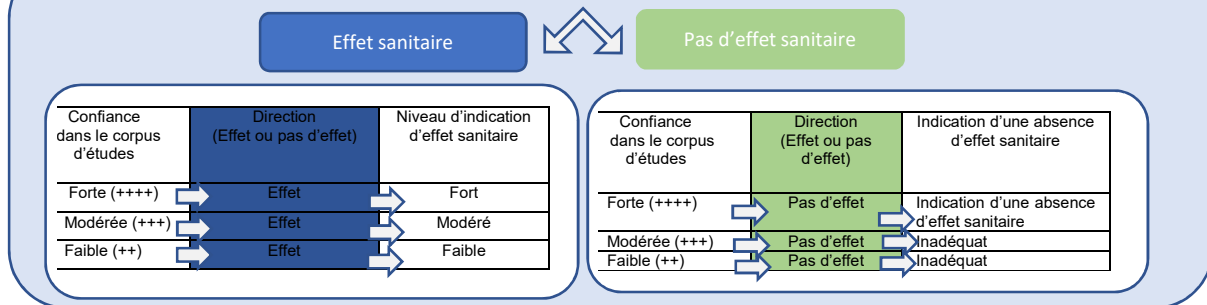
Confiance initiale à partir des caractéristiques clés du design des études	Facteurs diminuant la confiance	Facteurs augmentant la confiance	Confiance dans le corpus d'études
Forte (++++) 4 caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> Risque de biais Incohérence inexplicite Manque de validité externe Imprécision Biais de publication 	<ul style="list-style-type: none"> Large amplitude d'effet Relation dose-réponse Facteurs de confusion résiduels <ul style="list-style-type: none"> - Etudes observant une association et facteurs de confusion résiduels tendant vers le nul⁶² - Etudes observant une absence d'association et facteurs de confusion résiduels tendant vers un éloignement du nul Cohérence <ul style="list-style-type: none"> - à travers les modèles ou espèces animales - à travers des populations dissemblables - à travers différents types de design d'études Autre <ul style="list-style-type: none"> - ex. : évènement sanitaire rare 	Forte (++++)
Modérée (+++) 3 caractéristiques			Modérée (+++)
Faible (++) 2 caractéristiques			Faible (++)
Très faible (+) ≤ 1 caractéristique			Très faible (+)
≤ 1 caractéristique			

Caractéristiques :

- Exposition contrôlée
- Exposition précédant l'effet
- Données individuelles pour l'effet
- Utilisation d'un groupe de comparaison

Si le seul corpus d'études disponible obtient une cote de confiance « très faible », alors l'exploitation des conclusions pour ces évènements de santé n'est pas poursuivie vers l'étape 6.

Étape 6 : Traduction des cotes de confiance en indication d'effets sanitaires



Étape 7 : Intégrer les indications pour développer les conclusions de l'identification des dangers

- | | |
|--|--|
| <p>Possibles conclusions d'identification des dangers en cas d'effets sanitaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Danger connu pour l'humain Danger présumé pour l'humain Danger suspecté pour l'humain Danger non classable pour l'humain | <p>Possibles conclusions d'identification des dangers en cas d'absence d'effets sanitaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Non identifié comme un danger pour l'humain Inadéquate pour déterminer le danger chez l'humain |
|--|--|

Figure 8 : Processus de l'approche OHAT (Rooney et al., 2014)

⁶² Traduit de l'anglais « is away from null », nul exprime une association nulle

À noter qu'il existe d'autres référentiels possibles pour l'étape d'évaluation de la qualité des études tels que le Navigation Guide⁶³, ROB 2.0⁶⁴ (essais humains contrôlés), ROBINS-I⁶⁵ (études d'intervention non randomisées), ROB-SPEO⁶⁶ (études de prévalence d'exposition au risque professionnel) ou des outils moins chronophages de type checklist tels que NOS⁶⁷ (études de cohorte et études cas-témoins) principalement utilisée par la communauté scientifique et JBI⁶⁸, voire CASP⁶⁹ ou SIGN⁷⁰.

D'autres référentiels, tels que le référentiel Navigation Guide conceptuellement proche de celui de OHAT, pourront éventuellement être une alternative à l'OHAT pour établir et intégrer les lignes de preuve.

Si l'évaluation doit porter sur des études expérimentales chez l'animal ou des études *in vitro*, il existe d'autres méthodes : ToxR tool, Scirap, SYRCLE's. Plus de détails sur ces méthodes sont présentés en annexe 5.

4.2.2.4 Étape IV : extraction des informations complémentaires issues de la littérature

Si à la fin des étapes du processus d'EPP (étapes IIIa et b), la relation causale entre l'exposition à la nuisance et la maladie est estimée avérée, probable ou possible, **l'étape IV d'extraction des informations complémentaires** issues du corpus de publications analysées intervient notamment à l'attention des CRRMP. Par anticipation et dans un souci d'efficacité, il est cependant recommandé de réaliser cette étape en parallèle de l'analyse de la littérature. Dans le cas contraire, il est nécessaire de retourner aux travaux analysés ou de réaliser les recherches bibliographiques adéquates pour recueillir l'ensemble de ces informations.

Cette étape nécessite des discussions avec l'ensemble des experts pour définir les informations pertinentes à recenser. Celles-ci peuvent être, par exemple, des informations sur les expositions (niveaux, tâches, ...) pour les secteurs d'activités pour lesquels un excès de risque* a été identifié dans la littérature. Ce travail nécessite un travail transversal spécifique avec les experts en charge de la caractérisation des expositions. De même, si des secteurs d'activité présentent des niveaux d'exposition particulièrement élevés, il est alors pertinent

⁶³<https://prhe.ucsf.edu/navigation-guide> ; exemples de cas d'application : <https://ehp.niehs.nih.gov/action/downloadSupplement?doi=10.1289%2Fehp.1307893&file=ehp.1307893.s001.508.pdf> ,

https://pdfs.semanticscholar.org/9870/98ad68f61a745800a180a5e91d0eb5b273bf.pdf?_ga=2.245418178.794276522.1586942978-30182209.1536765902 ,

<https://prhe.ucsf.edu/sites/g/files/tkssra341/f/Formaldehyde%20protocol%20FINAL%20UPLOADED%20TO%20PROSPERO%202016-05-03.pdf>

⁶⁴<https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

⁶⁵<https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/robins-i-tool>

⁶⁶<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019305860>

⁶⁷http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

⁶⁸ https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools

⁶⁹ <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>

⁷⁰ <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes>

d'aller rechercher des études observationnelles dont le design permet d'analyser ces secteurs d'activité précisément.

La relation dose-réponse est une information qui sert à la fois à étayer les preuves d'une éventuelle relation causale (Hill 2015) mais aussi à renseigner une durée d'exposition minimale. Les experts du GT se positionnent pour une présentation des niveaux d'exposition qu'ils soient associés ou non à une relation significative sans proposition de seuil en vue de la fixation d'une durée d'exposition.

Un autre exemple est le recueil de données en lien avec la maladie tels que les marqueurs d'effet, le temps de latence, un phénotype spécifique de l'exposition, un âge précoce de survenue de la maladie dans la population des travailleurs exposés par rapport à la population générale. Pour cela, une discussion avec les experts en charge de la désignation de la maladie est à prévoir.

4.2.2.5 Étape V : Synthèse

La synthèse propose une conclusion sur la relation causale entre l'exposition à la nuisance et la maladie selon la terminologie proposée : avérée, probable, possible ou non classable, en décrivant l'argumentation basée sur chacune des étapes II, IIIa et IIIb. La synthèse présente également les informations complémentaires recueillies dans la littérature. Hormis les données en lien avec l'évaluation d'une relation dose-réponse qui sont un élément à part entière de l'EPP, d'autres données si pertinentes et disponibles peuvent être décrites telles que les secteurs d'activité présentant un excès de risque* ou des critères cliniques ou épidémiologiques en lien avec la maladie. Des conclusions spécifiques peuvent être apportées à l'intention des CRRMP.

5 Exposition aux nuisances chimiques

La méthode présentée ci-après considère, en l'état, uniquement la façon de traiter des expositions à des nuisances chimiques. Elle sera complétée ultérieurement pour la prise en compte d'autres types de nuisance.

5.1 Introduction

5.1.1 Rappel réglementaire

La troisième colonne (colonne de droite) d'un tableau de maladie professionnelle identifie des travaux ou activités professionnelles (actuels ou passés) exposant à une nuisance pouvant engendrer les atteintes à la santé mentionnées dans la première colonne du tableau.

Parfois, cette liste de travaux est *indicative*, auquel cas tout travail où le risque existe peut être pris en considération même s'il ne figure pas dans la liste ; parfois cette liste est *limitative*, auquel cas seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés pourront bénéficier de la présomption d'origine professionnelle dans le cadre de la reconnaissance *via* le système des tableaux.

Dans le cadre de l'instruction administrative d'une demande de maladie professionnelle au titre d'un tableau, la démarche de caractérisation individuelle de l'exposition sera différente selon que la liste des travaux de ce tableau est limitative ou indicative :

- si la liste est *limitative*, la caisse se prononcera sur la seule notion de l'existence d'un emploi associé à un des travaux listés ;
- si la liste est *indicative*, la caisse devra rechercher une exposition à la nuisance, présumée si un emploi est associé à un des travaux listés, mais possible et à identifier si l'emploi n'est pas associé à un des travaux listés.

Si les conditions d'exposition du travailleur ne respectent pas les conditions du tableau, le dossier sera alors présenté au CRRMP. Dans le cadre de l'examen du dossier, la recherche de l'exposition dans le parcours professionnel du travailleur doit être plus approfondie, afin que le CRRMP puisse se prononcer sur le lien direct* entre son exposition et la maladie qu'il a déclarée.

L'établissement d'un lien direct* implique deux conditions :

- l'exposition du travailleur doit être caractérisée, autant que faire se peut par des indicateurs (probabilité, prévalence, intensité, fréquence, durée) ; ceci passe par l'analyse des documents fournis par le travailleur et son employeur, mais surtout par une enquête administrative et médicale diligentée par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) qui en informe également l'employeur, le médecin du travail et l'inspecteur du travail. La CPAM peut s'appuyer pour les besoins de cette enquête sur les services de prévention des caisses d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT) ou de la mutualité sociale agricole (MSA), et les données de la littérature en hygiène industrielle et en épidémiologie ;

- le niveau d'exposition doit être compatible avec les données de la littérature scientifique qui ont rapporté une association entre la nuisance et la maladie déclarée.

5.1.2 État des lieux des troisièmes colonnes des tableaux de maladies professionnelles actuels

Concernant le caractère indicatif ou limitatif des listes de travaux des tableaux de maladies professionnelles actuels, l'article L461-2⁷¹ (modifié par la loi n°2017-1836 du 30 décembre 2017 - art. 44 (V)) indique les éléments suivants :

Des tableaux annexés aux décrets énumèrent les **manifestations morbides d'intoxications aiguës ou chroniques** présentées par les travailleurs exposés d'une façon habituelle à l'action des agents nocifs mentionnés par lesdits tableaux, qui donnent, **à titre indicatif**, la liste des principaux travaux comportant la manipulation ou l'emploi de ces agents. Ces manifestations morbides sont présumées d'origine professionnelle.

Des tableaux spéciaux énumèrent les **infections microbiennes** mentionnées qui sont présumées avoir une origine professionnelle lorsque les victimes ont été occupées d'une façon habituelle aux **travaux limitativement énumérés par ces tableaux**.

D'autres tableaux peuvent déterminer des affections présumées résulter **d'une ambiance ou d'attitudes particulières** nécessitées par l'exécution des **travaux limitativement énumérés**.

Un dénombrement des tableaux (RG et RA) selon le caractère indicatif ou limitatif des travaux énumérés a été réalisé, par type de la nuisance (chimique, biologique ou physique) et par type de maladie (Figure 9).

71

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=91AFA9F8642043807C98107511DD2384.tplgfr27s_1?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000036393211&dateTexte=20200612&categorieLien=cid#LEGIARTI000036393211

Type de Pathologie	Liste de travaux	Type de nuisance					
		Chimique		Biologique		Physique	
		Indicative	Limitative	Indicative	Limitative	Indicative	Limitative
Cancers		RG=10 ; RA=6	RG=12 ; RA=3	-	RG=2 ; RA=2	RG=1 ; RA=1	-
Divers		RG=1 ; RA=3	-	-	-	-	-
Intoxications aiguës		RG=22 ; RA=14	RG=2	-	-	-	-
Maladies infectieuses et parasitaires		RG=2 ; RA=3	RG=2	RG=1 ; RA=8	RG=24 ; RA=11	-	-
Pathologie ORL et stomatologique		RG=23 ; RA=8	RG=8 ; RA=3	-	RG=4 ; RA=3	-	RG=3 ; RA=1
Pathologie broncho-pulmonaire et pleurale		RG=26 ; RA=12	RG=18 ; RA=1	RA=1	RG=10 ; RA=6	RG=1 ; RA=1	-
Pathologie cardiaque et vasculaire		RG=10 ; RA=8	RG=1	RA=1	RG=8 ; RA=5	-	RG=1 ; RA=1
Pathologie cutanée et muqueuse		RG=35 ; RA=9	RG=4 ; RA=2	RA=3	RG=12 ; RA=6	RG=1 ; RA=1	-
Pathologie de l'œil et de la vision		RG=14 ; RA=10	RG=1	RA=2	RG=7 ; RA=4	-	-
Pathologie du sang et des organes hématopoïétiques		RG=12 ; RA=8	RG=1	RA=1	RG=7 ; RA=5	RG=1 ; RA=1	-
Pathologie neurologique, musculaire et psychiatrique		RG=19 ; RA=11	RG=1	-	RG=6 ; RA=5	-	RG=8 ; RA=5
Pathologie osseuse, articulaire et périarticulaire		RG=6 ; RA=2	-	-	RG=7 ; RA=6	RG=1 ; RA=2	RG=8 ; RA=5
Pathologie rénale, vésicale et génitale		RG=11 ; RA=6	RG=1	-	RG=4 ; RA=3	-	RG=1

Figure 9 - Nombre de tableaux du RG et du RA énumérant des travaux de façon indicative ou limitative, par type de nuisances (chimique, biologique, physique) et par type d'affections

Cet état des lieux des troisièmes colonnes des tableaux de maladies professionnelles actuels permet de constater que :

- de nombreux tableaux du RA portant sur des **nuisances biologiques** comportent des listes indicatives de travaux, à l'inverse de listes limitatives des travaux des tableaux portant sur ces mêmes nuisances dans le RG (par exemple, RA50 *versus* RG86 : Pasteurelloses ; RA49 *versus* RG53 : Affections dues aux rickettsies ; RA36 *versus* RG54 : Poliomyélites, etc...)
- les tableaux portant sur des **ambiances particulières** (RG29: Pression supérieure à la pression atmosphérique ; RG42/RA46: Atteinte auditive provoquée par les bruits lésionnels ; RG58: Affections professionnelles provoquées par le travail à haute température ; RG71 et 71bis: Affections oculaires dues au rayonnement thermique) ou des **attitudes particulières** (par exemple, RG57: Affections périarticulaires provoquées par certains gestes et postures de travail ; RG69: Vibrations et chocs transmis au système main/bras ; RG97/RA57: Affections chroniques du rachis lombaire provoquées par les vibrations de basses et moyennes fréquences transmises au corps entier ; RG98: Manutention manuelle de charges lourdes ; RA29: Affections provoquées par les vibrations et chocs transmis par certaines machines-outils, outils et objets et par les chocs itératifs du talon de la main sur des éléments fixes ; RA57bis: Affections chroniques du rachis lombaire provoquées par la manutention manuelle habituelle de charges lourdes) mentionnent tous des listes limitatives de travaux tant dans le RG que dans le RA. Les seuls tableaux portant sur une nuisance physique et indiquant une liste indicative de travaux sont les tableaux RG6 et RA20 relatives aux affections provoquées par les rayonnements ionisants.

5.1.3 Concept d'exposition professionnelle et circonstances d'exposition professionnelle

5.1.3.1 Définition du concept d'exposition professionnelle

Dans le cadre des travaux d'expertise du GT MP, l'exposition professionnelle à une nuisance correspond au contact direct ou indirect des travailleurs à une source de danger en lien avec l'activité professionnelle, intrinsèquement susceptible de causer un dommage à l'intégrité physique ou mentale du travailleur durant leurs travaux passés et/ou actuels

L'exposition est caractérisée par la concentration ou la quantité d'une nuisance donnée en contact avec une personne, une population à une fréquence spécifique, dans un intervalle de temps donné (Anses 2018b).

5.1.3.2 Circonstances d'exposition professionnelle

On distingue deux circonstances d'exposition aux nuisances chimiques en milieu de travail, l'exposition directe et l'exposition indirecte :

a) l'exposition directe à une substance chimique, qui intervient par :

- son utilisation/manipulation en tant que substance seule,
- l'utilisation/manipulation de mélanges⁷² contenant cette substance,
- l'émission de la substance (sous forme de particules en suspension dans l'air⁷³, vapeurs⁷⁴, fumées, brouillard) par une activité ou lors de la mise en œuvre d'un procédé⁷⁵ au poste de travail,
- la formation *de novo* de cette substance générée par réaction thermique ou chimique de plusieurs composés, par dégradation mécanique (par exemple, libération de la substance à partir d'un article ou d'un produit lors d'une opération de sciage, ponçage, meulage...), par pyrolyse ou encore par réaction de combustion.

⁷² L'identification des mélanges contenant la substance sera effectuée en s'appuyant sur les critères de seuils tels que définis dans le règlement (CE) n°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

⁷³ Particules en suspension dans l'air : matière fine, sous forme solide ou liquide, dispersée dans l'air (norme NF EN 1540).

⁷⁴ Vapeur : phase gazeuse d'une substance dans un état d'équilibre ou d'équilibre instable avec la même substance à l'état liquide ou solide, au-dessous de son point d'ébullition ou de sublimation (norme NF EN 1540).

⁷⁵ Est considéré comme un procédé non seulement un procédé industriel mais également toute organisation du travail, profession, ou tâche professionnelle concourant à l'exposition professionnelle à une nuisance (p.ex. agent chimique, physique ou biologique).

b) l'exposition indirecte à la substance chimique :

- **active et liée à une co-activité*** qui génère une pollution de l'environnement de travail (par exemple, un travailleur réalisant une activité de ponçage de matériaux plastiques dans l'industrie du nautisme va exposer ses collègues à proximité, qui réalisent la mise en place de joints d'étanchéité ; ou bien dans la viticulture, lorsqu'une pulvérisation de produits phytopharmaceutiques est réalisée sur une parcelle, alors même qu'à proximité des travailleurs réalisent des travaux de ré-entrée⁷⁶, par exemple de taille en vert ou d'épandage) ;
- **active et non liée à une co-activité***, par pollution de l'environnement de travail (par exemple, contamination du poste de travail par des activités antérieures (cas d'un ciseleur exposé au plomb sur certaines pièces et qui continue de s'exposer par la contamination de son atelier faute de nettoyage du poste de travail), ré-entrées dans des parcelles de cultures préalablement traitées, qui vont générer des contacts de travailleurs avec le feuillage (pour vérifier, observer, prélever, conditionner...)), des vêtements, des vestiaires, des zones de repos ou de prises de repas, des outils, des équipements techniques comme des équipements de protection individuelle ;
- **passive et sans lien avec les procédés de travail.** Il peut alors s'agir de la pollution de l'air intérieur des locaux professionnels, de la pollution extérieure, de la contamination de l'eau ou des aliments sur le lieu de travail.

5.1.3.3 Travaux exposant à une nuisance chimique

Il sera entendu par « **travaux exposant** », la réalisation d'activités relatives à :

- la fabrication d'une substance chimique ou d'un mélange en contenant ;
- la mise en œuvre de procédés susceptibles d'émettre une substance chimique ;
- l'utilisation d'une substance chimique, que ce soit *via* la manipulation de cette substance pure ou *via* la gestion de déchets la contenant ;
- des opérations de maintenance, de nettoyage, de réparation, de contrôle des produits, de recherche et développement (activités annexes) ;
- la réalisation d'activités au sein d'un environnement professionnel contaminé par une substance chimique.

⁷⁶ La ré-entrée est l'entrée d'un travailleur dans les lieux (champs, parcelle agricole, locaux fermés tels que serres...) où à été appliqué un produit phytopharmaceutique [Source : adapté à partir de l'Arrêté du 4 mai 2017 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et de leurs adjuvants visés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime disponible sous : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034603791&categorieLien=id>].

5.2 Principe de la démarche méthodologique

5.2.1 Objectifs du GT MP

Les objectifs de la démarche méthodologique élaborée par le GT MP concernant l'exposition professionnelle aux nuisances visent à :

1) Éclairer les décideurs sur l'établissement du contenu de la troisième colonne (colonne de droite) d'un tableau de maladie professionnelle, en dressant la liste de travaux susceptibles d'occasionner une exposition professionnelle à une nuisance. Le GT MP ne se positionne pas sur le caractère indicatif ou limitatif de la liste des travaux exposant identifiés.

2) Apporter des éléments d'information complémentaires sur les expositions professionnelles à la nuisance d'intérêt, pouvant être utiles aux acteurs des CRRMP en charge d'élaborer des avis motivés permettant de statuer sur l'origine professionnelle de l'affection* du salarié.

5.2.2 Les étapes de la démarche

Les cinq étapes de la démarche méthodologique visant à renseigner les expositions professionnelles à une nuisance chimique sont résumées dans la Figure 10 et décrites ci-dessous.

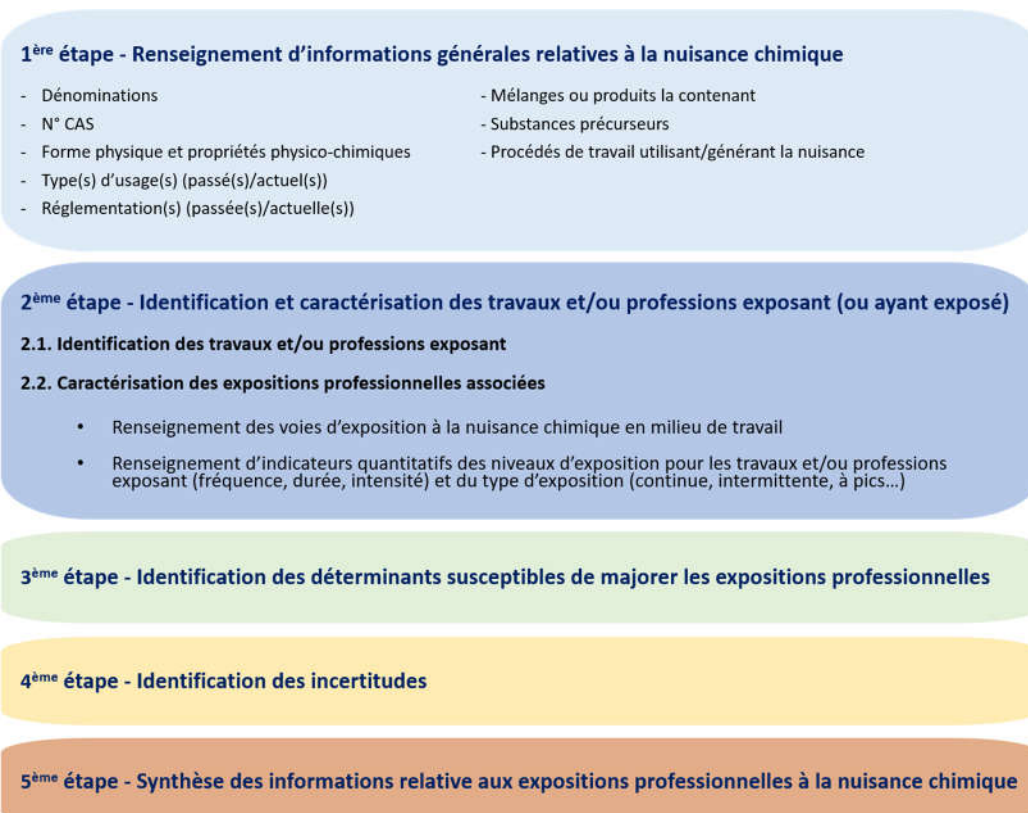


Figure 10 : Étapes de la démarche méthodologique afin de renseigner les expositions professionnelles à une nuisance chimique

5.2.2.1 1^{ère} étape : renseignement d'informations générales relatives à la nuisance chimique

La 1^{ère} étape consiste à rassembler des informations générales sur la nuisance chimique d'intérêt, telles que :

- ses dénomination(s) (nom chimique, synonymes) ;
- son numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical abstracts service (CAS) ;
- sa forme physique dans des conditions normales de température et de pression, ainsi que certaines propriétés physico-chimiques d'intérêt pour les aspects de toxicocinétique* ;
- le(s) type(s) d'usage(s) actuel(s) ou passé(s) en France ;
- l'historique des réglementations encadrant ou ayant encadrées cet/ces usage(s). Concernant les produits phytopharmaceutiques*, biocides et agents antiparasitaires vétérinaires par exemple, le mode d'emploi (type de matériel à utiliser, conditions d'utilisation...), les doses et fréquences d'utilisation co-définies par le fabricant ou le producteur et les autorités responsables de l'homologation seront renseignés, si jugés utiles. Ces informations pourront être confrontées, lors d'auditions, avec des renseignements sur les modalités d'emploi réellement rencontrées en milieu de travail.
- les mélanges ou produits la contenant ;
- les substances précurseurs de la substance d'intérêt susceptibles de générer celle-ci sur un lieu de travail⁷⁷ ;
- les procédés de travail (process) où la nuisance est présente, soit de façon intentionnelle parce qu'elle est nécessaire à la réalisation du procédé (matière première, produit d'entretien, ...), soit de façon non intentionnelle parce qu'elle est générée par le procédé (produit intermédiaire, produit de dégradation, de combustion, ...).

La réglementation, ainsi que les procédés ou pratiques industriels étant évolutifs dans le temps, le potentiel d'exposition d'une nuisance en milieu de travail est susceptible de varier. De ce fait, une attention particulière est portée à la temporalité des expositions.

Des exemples de sources documentaires permettant de renseigner ces informations générales relatives à la nuisance chimique (substance seule, mélange ou préparation phytopharmaceutique) sont mentionnées en annexe 6.

⁷⁷ A titre d'exemple : la perchlordécone (commercialisée en France comme insecticide sous le nom de Mirex et utilisée entre 1968 et 1993 aux Antilles) est susceptible de se dégrader par oxydation dans l'environnement en chlordécone (Carlson et al., 1976 cité dans Fintz, 2009).

5.2.2.2 2^{ème} étape : identification des travaux et/ou professions passé(e)s et actuel(le)s ayant exposé ou exposant à la nuisance chimique et caractérisation des expositions professionnelles associées

Cette étape comporte deux grandes phases :

- une phase d'identification des sources d'exposition et des travaux exposant, décomposée en une recherche ciblée de données d'une part, et en l'analyse d'articles scientifiques d'autre part,
- une phase de caractérisations des expositions professionnelles identifiées à la première phase.

1) Phase 1 : Identifier les travaux et/ou professions ayant exposé ou exposant à la nuisance chimique

Les travaux (et les secteurs d'activités et/ou professions où ils sont réalisés) susceptibles d'être associés directement aux procédés de travail ou indirectement (activement du fait de la co-activité d'autres postes de travail de proximité ou passivement du fait de la contamination de l'environnement de travail) sont identifiés *via* des indicateurs qualitatifs ou quantitatifs existant de l'exposition professionnelle à la nuisance chimique. Ceux-ci sont obtenus puis évalués *via* les deux sous-étapes ci-dessous.

a. Recherche ciblée des sources d'expositions professionnelles à la nuisance chimique

Cette recherche ciblée vise à consulter les sources documentaires suivantes (détaillées en annexe 7) en se limitant dans un premier temps aux données françaises :

- les outils d'aide au repérage des expositions professionnelles (fiches métiers ou matrices emplois- ou cultures-expositions par exemple) ;
- les bases de données répertoriant des mesures d'expositions professionnelles soit atmosphériques telles que COLCHIC et SCOLA (Mater 2016) ou biométriologiques ou des revues d'organismes de référence en santé au travail et en prévention des risques professionnels ;
- les enquêtes transversales (telles que les enquêtes Conditions de travail ou SUMER) ou des études de cohorte s'intéressant aux expositions professionnelles telles que les études de cohorte AGRICAN, Constances, Coset-MSA ou Coset-RSI ;
- la base de données du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P).

Si jugé nécessaire (dans l'éventualité par exemple d'une insuffisance de données afin de caractériser les expositions professionnelles sur le territoire français ou de la faible qualité des données recueillies), les outils et bases de données documentant l'exposition professionnelle en dehors du territoire français sont consultés à titre comparatif, informatif ou complémentaire.

La probabilité de l'association entre les travaux et l'exposition à la nuisance (prenant en compte la dimension historique des modalités techniques et économiques des procédés de travail), la prévalence de l'exposition ainsi que les niveaux d'exposition correspondants seront particulièrement utiles pour décrire la liste des travaux et/ou professions ayant exposé ou exposant à la nuisance chimique. Les indicateurs pouvant être utilisés sont :

- **La probabilité d'exposition dans un emploi** : possibilité que se produise une exposition à la nuisance pour les travailleurs dans un emploi donné, estimée par la proportion de travailleurs exposés.
- **La prévalence d'exposition dans une population** : proportion de sujets exposés dans la population étudiée au moment de l'étude.
- **La prévalence d'exposition vie entière** : proportion de sujets exposés sur l'ensemble de leur carrière dans une population.
- **La mesure d'exposition** : mesure à un moment donné d'une concentration atmosphérique sur un temps d'exposition déterminé, mesure d'une contamination surfacique, mesure d'un indicateur biologique d'exposition.

b. Recherche approfondie des sources d'exposition à la nuisance et des caractéristiques de l'exposition professionnelle associée à partir de la littérature scientifique

Une revue de la littérature scientifique est menée *via* des moteurs classiques de recherche d'articles scientifiques, *a minima* Scopus et Medline (Pubmed). Celle-ci vise: a) compléter la liste des travaux ou professions exposant à la nuisance en France ; et b) compléter le nombre d'indicateurs de l'exposition professionnelle associés à ces travaux/professions.

Afin de définir les équations de recherche, un profil d'information permettant de préciser la population d'intérêt, les expositions à la nuisance considérée, la localisation géographique et éventuellement la temporalité des données est établi (Tableau 5 : Profil d'information afin d'établir les équations de recherche des bases de données de la littérature scientifique Tableau 5). Le choix des mots-clés est fait conjointement avec les experts en charge de l'évaluation de la relation causale.

Tableau 5 : Profil d'information afin d'établir les équations de recherche des bases de données de la littérature scientifique

Thématique	Description	Mots-clés issus de thésaurus	Autres termes
Population	Population étudiée (travailleurs, agriculteurs, professionnels, ouvriers, ...)		
Exposition	Exposition professionnelle à la nuisance considérée (i.e. une substance chimique ou famille de substances chimiques, agent physique ou biologique, ...) Les mesures d'exposition pourront être issues de la métrologie atmosphérique ou surfacique ou de la biométrologie		
Localisation	France en priorité - International si manque de données		
Temporalité	<i>Recherche de données à partir de/pour une période donnée</i>		

Dans un premier temps, seuls les articles scientifiques documentant l'exposition professionnelle à la nuisance sur le territoire français sont recherchés. Si jugé nécessaire

(dans l'éventualité par exemple d'une insuffisance de données afin de caractériser les expositions professionnelles sur le territoire français), les articles documentant l'exposition professionnelle en dehors du territoire français sont recherchés. Dans ce cas de figure, une attention particulière est portée à l'analyse de l'extrapolation de la situation d'exposition à la France, au regard de différences éventuelles de réglementation vis-à-vis de la nuisance ou de différentes pratiques professionnelles.

c. Auditions

Enfin, des auditions de personnes compétentes (experts, acteurs de terrain...) sont organisées, autant que de besoin, afin d'obtenir des informations absentes dans la littérature scientifique et jugées indispensables aux travaux du GT MP (à titre d'exemple, des précisions sur l'exposition liée à la mise en œuvre de certains procédés).

2) Phase 2 : Caractérisation des expositions professionnelles associées aux travaux exposant

Lorsque les caractéristiques techniques de travaux exposant et la disponibilité de certains indicateurs de l'exposition professionnelle à la nuisance le permettent, une synthèse des caractéristiques de l'exposition professionnelle associée à ces travaux/professions exposant est faite. Celle-ci consiste à spécifier :

i. La ou les voie(s) d'exposition à la nuisance chimique des travailleurs pour les travaux exposant identifiés⁷⁸

Selon la nature des travaux, des propriétés physico-chimiques de la nuisance chimique (ainsi que des comportements d'hygiène au travail), les travailleurs peuvent être exposés aux nuisances chimiques par différentes voies d'exposition :

- par voie respiratoire (inhalation). La pénétration de la nuisance chimique peut-être plus ou moins profonde dans l'arbre respiratoire, éventuellement jusqu'aux alvéoles pulmonaires ;
- par voie cutanée. Le contact avec la peau conduit à une pénétration plus ou moins profonde de la nuisance chimique à travers l'épiderme et le derme, et peut aboutir à une diffusion de celui-ci dans l'organisme ;
- par voie digestive (ingestion), manuportée après contact cutané ou après inhalation puis déglutition de la nuisance chimique.

Les différentes données caractérisant les circonstances de l'exposition professionnelle à la nuisance (caractéristiques techniques de procédés qui émettent ou libèrent une nuisance chimique par exemple) peuvent permettre de renseigner la ou les différentes voies d'exposition des travailleurs, tout comme la consultation de sources documentaires telles que les fiches toxicologiques et la base Biotox de l'INRS ou encore des profils toxicologiques ou rapports

⁷⁸Certains tableaux de maladies professionnelles mentionnent parfois une voie d'exposition particulière (à titre d'exemple, le tableau RG 20 mentionne : « Tous travaux exposant à la manipulation ou à l'inhalation d'arsenic »).

d'évaluation des risques établis par des agences/institutions (Anses, ATSDR⁷⁹, ECHA, JRC⁸⁰).

Certaines caractéristiques techniques de procédés (émission de substance intermittente ou continue ; niveau d'automatisation ; niveau de confinement) peuvent être renseignées, si jugées utiles.

Lorsque plusieurs des trois voies d'exposition (inhalée, cutanée et orale) participent à l'exposition des travailleurs, le GT MP précisera qu'il recommande que la liste des travaux susceptibles d'être à l'origine de la maladie professionnelle ne fasse pas mention d'une voie d'exposition particulière.

ii. Les indicateurs quantitatifs des niveaux d'exposition à la nuisance chimique rencontrés habituellement lors de la réalisation des travaux identifiés

Des niveaux pouvant être considérés comme représentatifs de l'exposition au niveau d'un individu à la nuisance chimique peuvent être renseignés par les indicateurs suivants :

- **Fréquence d'exposition** : proportion du temps de travail pendant laquelle le travailleur est exposé (l'unité peut varier, par exemple nombre d'heures d'exposition par jour, nombre de jours d'exposition par semaine ou par mois, etc.).
- **Durée d'exposition** : temps cumulé total pendant lequel le travailleur a été exposé (en continu, ou en fractionné).
- **Intensité d'exposition** : quantité de nuisance chimique à laquelle le travailleur est exposé. Il peut s'agir de :
 - a) mesures de concentrations atmosphériques (mesures réalisées au niveau individuel moyennées sur une période donnée).;
 - b) mesures de contamination surfacique ;
 - c) mesures de concentrations d'indicateur biologique d'exposition⁸¹ représentatives de l'intensité de l'exposition, toutes sources confondues (professionnelles et non professionnelles) à l'instant t du prélèvement.

Certains indicateurs de l'exposition permettent de décrire l'exposition d'un individu au cours de sa carrière professionnelle (Florentin 2017) :

- **Indice d'exposition cumulée** : représente la quantité totale de produits à laquelle l'agent a été exposé durant toute sa carrière. L'indice est une combinaison variable des indicateurs précédents ;
- **Niveau moyen d'exposition carrière-entière** : représente l'indice d'exposition cumulée divisé par la durée totale d'emploi ;

⁷⁹ ATSDR : Agency for toxic substances and disease registry

⁸⁰ JRC : Joint research centre

⁸¹ Un indicateur biologique d'exposition est défini comme étant une substance ou un de ses métabolites dosé(e) dans un milieu biologique, et dont la variation est associée à une exposition à cette substance.

- **Niveau maximal atteint** : représente le niveau maximal d'exposition atteint au cours de la carrière professionnelle de l'agent.

Ces indicateurs peuvent être renseignés notamment par les matrices emplois-expositions (MEE) ou matrices cultures-expositions (MCE), les banques de données de mesures d'exposition professionnelle ou encore des études de la littérature scientifique.

Le **type d'exposition** (continue, intermittente, avec ou sans pic⁸²) relative aux travaux est également renseigné.

iii. L'analyse critique des indicateurs de l'exposition identifiés

Une attention est portée aux méthodes de mesure de l'exposition qui sous-tendent les indicateurs de l'exposition identifiés. A cette fin, les méthodes ou protocoles⁸³ de mesure des niveaux d'exposition à la nuisance considérée en métrologie et/ou biométrologie sont identifiés et renseignés, dans le but de disposer d'éléments pour pouvoir juger de la qualité des mesures d'exposition identifiées.

Un tableau indiquant les avantages et limites de différentes méthodes de mesure de l'exposition professionnelle aux nuisances chimiques rencontrées dans les études épidémiologiques ou d'hygiène industrielle est proposé (Tableau 6). Ce tableau permet d'avoir des éléments de comparaison entre les méthodes de mesure de l'exposition existantes, utiles lors de l'évaluation de la qualité des différentes mesures de l'exposition professionnelle identifiées selon les secteurs d'activités.

Tableau 6 : Avantages et limites de la qualité des différents types de méthode de mesure de l'exposition aux nuisances chimiques

Type de mesure	Type de mesure	Précision	Avantages	Limites
Directe	Métrologies individuelles - Externes (capteurs individuels, objets connectés) - Internes (biosurveillance)	+++	- Mesure objective des nuisances	- Impossible en rétrospectif - Variabilité temporelle de l'exposition non prise en compte - Biais de sélection (taille échantillon restreint) et représentativité des résultats - Sources d'exposition non identifiable**

⁸² Pic d'exposition désignant une exposition importante sur une courte durée

⁸³ Ce terme désigne les modes opératoires publiés par des organismes reconnus, qui incluent les méthodes de mesure recommandées (principe d'une méthode de mesure d'un polluant dans l'air des lieux de travail (métrologie atmosphérique) ou dans une matrice biologique (biométrologie), englobant la technique de prélèvement et la technique d'analyse).

	Métrologies d'ambiance	++	- Mesure objective des nuisances	- Impossible en rétrospectif - Variabilité temporelle de l'exposition non prise en compte - Exposition au niveau de l'environnement de travail mais pas au niveau de l'individu - Biais de sélection (taille échantillon restreint) et représentativité des résultats
Indirecte	Questionnaire administré ou auto-administré	++ (si administré par un expert) + (si auto-administré)	- Représentativité des résultats (large échantillon) - Rétrospectif possible	- Adhérence au questionnaire et qualité des réponses (données manquantes) - Dépendant de la mémoire du sujet - Déclaratif (si auto-administré) - Sources d'exposition non identifiable**
	Evaluation par des experts en hygiène du travail	+++	- Rapide - Rétrospectif possible - Source d'exposition identifiable	- Nécessite un consensus dans le cas d'une expertise collective - Recueil des travaux en amont de d'expertise - Suppose une description précise des travaux réalisés (ex : <i>cursus laboris</i>)
	Matrice Emplois-Expositions* (MEE)	++	- Rapide - Rétrospectif possible - Source d'exposition identifiable - Représentativité des résultats (large échantillon)	- Nécessite le codage de chaque emploi en termes de secteur d'activité et de catégorie professionnelle - Exposition indirecte non prise en compte
	Modélisation	++	- Représentativité des résultats (large échantillon)	- Précision dépendante des données recueillies initialement

5.2.2.3 3^{ème} étape : identification des déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles

Des informations relatives aux déterminants qui sont susceptibles d'aggraver l'exposition professionnelle sont identifiées lors de cette troisième étape, à partir de la littérature scientifique ou obtenues par la conduite d'auditions et viseront à l'élaboration de recommandations aux CRRMP. Il est utile de souligner que les déterminants susceptibles de minorer l'exposition professionnelle ne sont pas pertinents à collecter dans le cadre de l'expertise sur la caractérisation des expositions car ils ne sont pas pris en compte dans le processus de reconnaissance individuels.

i. Conditions de travail (effort physique...) et paramètres environnementaux (chaleur, humidité...)

Voici quelques exemples qui illustrent la façon dont l'absorption des substances chimiques est susceptible d'être modulée par l'effort physique ou la chaleur sur le lieu de travail :

- une situation d'exposition à un danger d'origine chimique associé à un travail physique (incluant le port de charges lourdes) et/ou une exposition à la chaleur peut, dans certains cas, accélérer le passage des substances chimiques dans l'organisme. En effet, le travail physique associé à la chaleur va nécessiter la mise en place de fonctions physiologiques d'adaptation à ces conditions. Cela va se traduire par l'augmentation de la ventilation alvéolaire et, par conséquent, une augmentation de l'absorption pulmonaire de la substance/du produit chimique (Sarazin *et al.* 2019) ;
- la dilatation des vaisseaux sanguins sous-cutanés est nécessaire pour évacuer la chaleur produite par le travail et maintenir la température de l'organisme dans des limites acceptables. Le port d'une combinaison viendra alors fortement limiter la possibilité d'échanges thermiques. Si la substance/le produit chimique est caractérisé par une voie de pénétration cutanée alors cette augmentation du débit sanguin sous-cutané va aussi favoriser son passage dans l'organisme (Anses 2016b) ;
- de même, la chaleur ambiante et l'effort physique peuvent influencer le passage transcutané d'une substance/un produit chimique en provoquant une hypersudation, qui en facilitant l'adhésion des poussières à la peau est susceptible de prolonger le temps de contact ainsi qu'une vasodilatation qui facilite l'absorption (Inrs 2016b).

ii. Polyexposition

L'exposition globale d'un travailleur peut être la somme d'expositions à de multiples nuisances de même type ou de nature différente, générées à son poste de travail ou résultant de son environnement, de façon simultanée ou différée dans le temps.

Concernant le cas de produits ou mélanges chimiques, si une substance constituante possède une activité sur un même système ou organe-cible que la substance d'intérêt, une sollicitation des experts en charge de l'évaluation de la relation causale sera envisagée, afin d'évaluer l'impact de la co-exposition* au regard de la maladie considérée. Si les substances composant le mélange sont susceptibles de présenter des effets adverses pouvant survenir aux doses d'utilisation identifiées, mais que ceux-ci ne portent pas sur le(s) même(s) système(s)/organe(s) que la substance d'intérêt, ceux-ci sont renseignés en vue d'une

éventuelle expertise ultérieure portant sur une pathologie en lien avec ce système/organe cible.

La polyexposition peut également entraîner des modifications de la toxicocinétique* d'une substance (interactions entre produits chimiques lors des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme, ou d'élimination) et peut amener à des modifications de doses internes et/ou une amplification des effets pathologiques. Ainsi, l'exposition conjointe à de multiples facteurs de risques peuvent avoir des effets additifs, voire synergiques sur la santé, y compris à faibles doses (Lafon *et al.* 2012).

La polyexposition peut aggraver les expositions du travailleur, par exemple en augmentant la quantité de produits chimiques absorbée par voie cutanée (certaines substances peuvent par exemple irriter la peau, facilitant ainsi la pénétration d'autres produits) ou respiratoire (à titre d'exemple, le cyanure d'hydrogène à faible concentration augmente le débit respiratoire et peut ainsi faciliter l'inhalation d'autres substances volatiles).

Enfin, la polyexposition peut renvoyer à la notion d'exposome. L'exposome est composé de toutes les expositions auxquelles un individu est soumis depuis sa conception à sa mort, complétant l'effet du génome. Pour évaluer l'exposome, il est alors nécessaire de tenir compte à la fois de la variété de ces expositions et de leurs modifications au cours du temps. Trois grandes catégories d'expositions non génétiques peuvent être envisagées : internes (métabolisme, hormones, stress oxydant, etc.), spécifiques externes (agents chimiques, biologiques ou physiques, expositions professionnelles, facteurs propres au mode de vie, etc.) et générales externes (contexte social, niveaux d'études, revenus, environnement urbain/rural, climat, etc.) (Wild 2012).

iii. Mesures de protection des expositions

Dans la mesure où l'exposition professionnelle est susceptible d'être également le résultat de situations accidentelles (rupture, fuite, procédé mal maîtrisé, déversement accidentel) ou de la mise en œuvre de mesures de protection insuffisantes ou inadaptées, le GT MP ne juge pas pertinent de renseigner les moyens de protection mis en œuvre lors des travaux susceptibles d'être à l'origine d'une maladie professionnelle, ni de discriminer certains travaux du fait de l'implémentation de certains moyens de protection ou procédés⁸⁴.

Toutefois, la mise en application effective, rencontrée sur le terrain, des mesures de protection collectives et individuelles recommandées afin de protéger les travailleurs de l'exposition professionnelle à la nuisance est susceptible d'être renseignée dans les rapports d'expertise du GT MP, dès lors que cette information peut apporter des éléments éclairant sur l'exposition dans certains secteurs d'activité ou lors de la réalisation de certaines tâches.

⁸⁴ Un contre-exemple est le tableau RG13 relatif aux intoxications professionnelles par les dérivés nitrés et chloronitrés des hydrocarbures benzéniques, qui mentionne dans la liste indicative des travaux susceptibles de provoquer les maladies inscrites au tableau que : « sont exclues les opérations effectuées à l'intérieur d'appareils rigoureusement clos en marche normale ».

iv. Conditions d'hygiène générale sur le lieu de travail

Les conditions d'hygiène au travail, qui concernent les éléments de l'environnement dans lesquels les travailleurs évoluent (air, eau, aliments ingurgités, surfaces touchées) sont potentiellement des sources de danger si elles sont contaminées. Ces conditions d'hygiène générale au travail reposent à la fois sur des obligations de l'employeur (définies selon plusieurs articles du Code du Travail : installations sanitaires (par exemple, points d'eau, douches), vestiaires, local de restauration, nettoyage et aération des lieux de travail...), et sur des comportements individuels (lavage des mains, port des vêtements de travail...). Un défaut de mesures d'hygiène peut ainsi augmenter l'exposition professionnelle aux agents chimiques. Un point peut être fait si jugé nécessaire sur les conditions habituelles d'hygiène générale dans les secteurs / professions étudiés, si des études qualitatives sont disponibles ou si la conduite d'auditions (auprès de médecins du travail, par exemple) le permet.

5.2.2.4 4^{ème} étape : identification des incertitudes

La quatrième étape vise à identifier les sources d'incertitude relative aux données d'exposition collectées.

L'insuffisance, voire l'absence de données pour caractériser l'exposition professionnelle dans certains secteurs est spécifiée dans les rapports d'expertise.

5.2.2.5 5^{ème} étape : synthèse des informations relatives aux expositions professionnelles

La Figure 11 résume les informations recherchées, qui visent à renseigner les expositions professionnelles dans le cadre de la mission du GT MP.

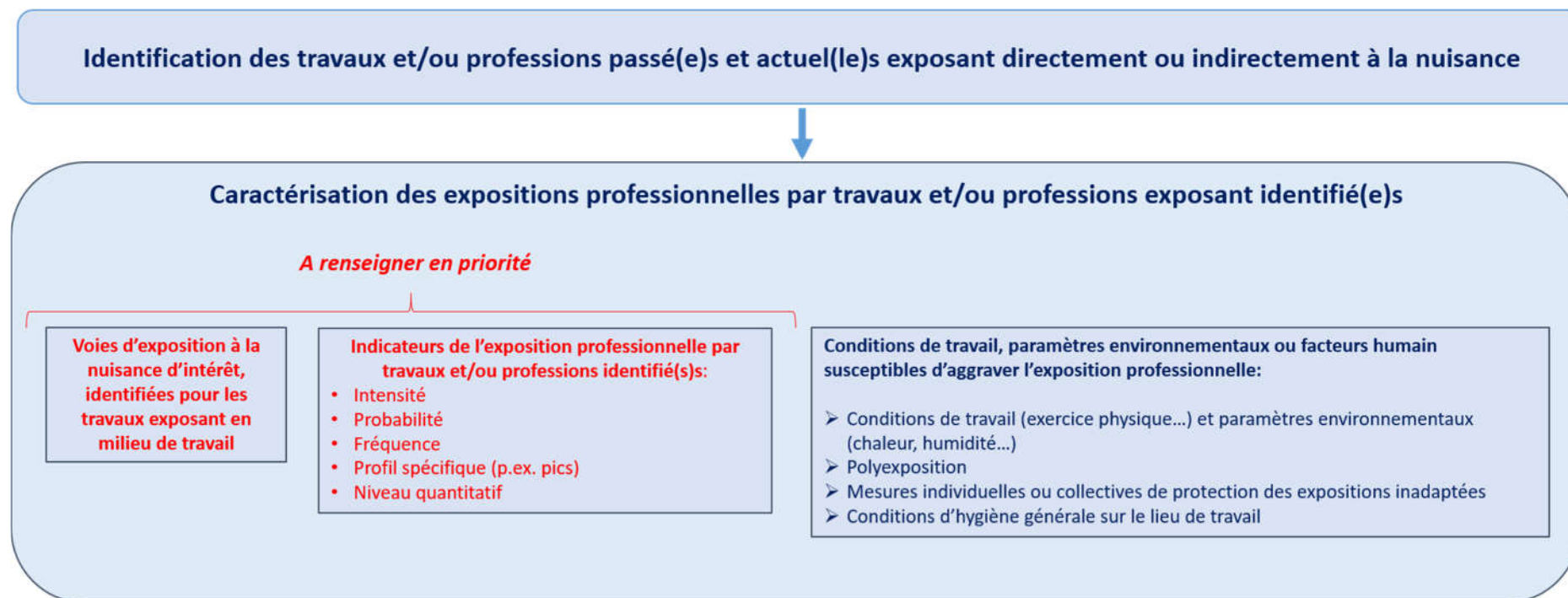


Figure 11 : Synthèse des informations visant à renseigner les expositions professionnelles à une nuisance chimique

Une synthèse finale de ces informations est proposée, visant à :

- Renseigner tous les travaux et/ou professions pour lesquels une exposition à la nuisance a été identifiée ;
- Hiérarchiser les travaux et/ou professions exposant pour lesquels une caractérisation de l'exposition professionnelle a été possible, grâce à la disponibilité d'indicateurs quantitatifs pouvant être considérés comme représentatifs (tant au niveau spatial que temporel) de l'exposition réelle des travailleurs assignés à ces travaux/professions;
- Formuler des recommandations relatives aux paramètres susceptibles de majorer l'exposition professionnelle à destination des acteurs des CRRMP.

5.2.3 Interactions entre les experts du GT MP

Des concertations régulières avec les experts en charge d'identifier et caractériser la relation causale entre l'exposition à la nuisance et la survenue de la maladie sont prévues (Figure 12

Figure 12). Ainsi par exemple, la plausibilité biologique de la survenue de la maladie pour les voies d'exposition à la nuisance identifiées en milieu de travail est évaluée conjointement avec les experts en charge de l'évaluation de la relation causale et de la désignation de la maladie.

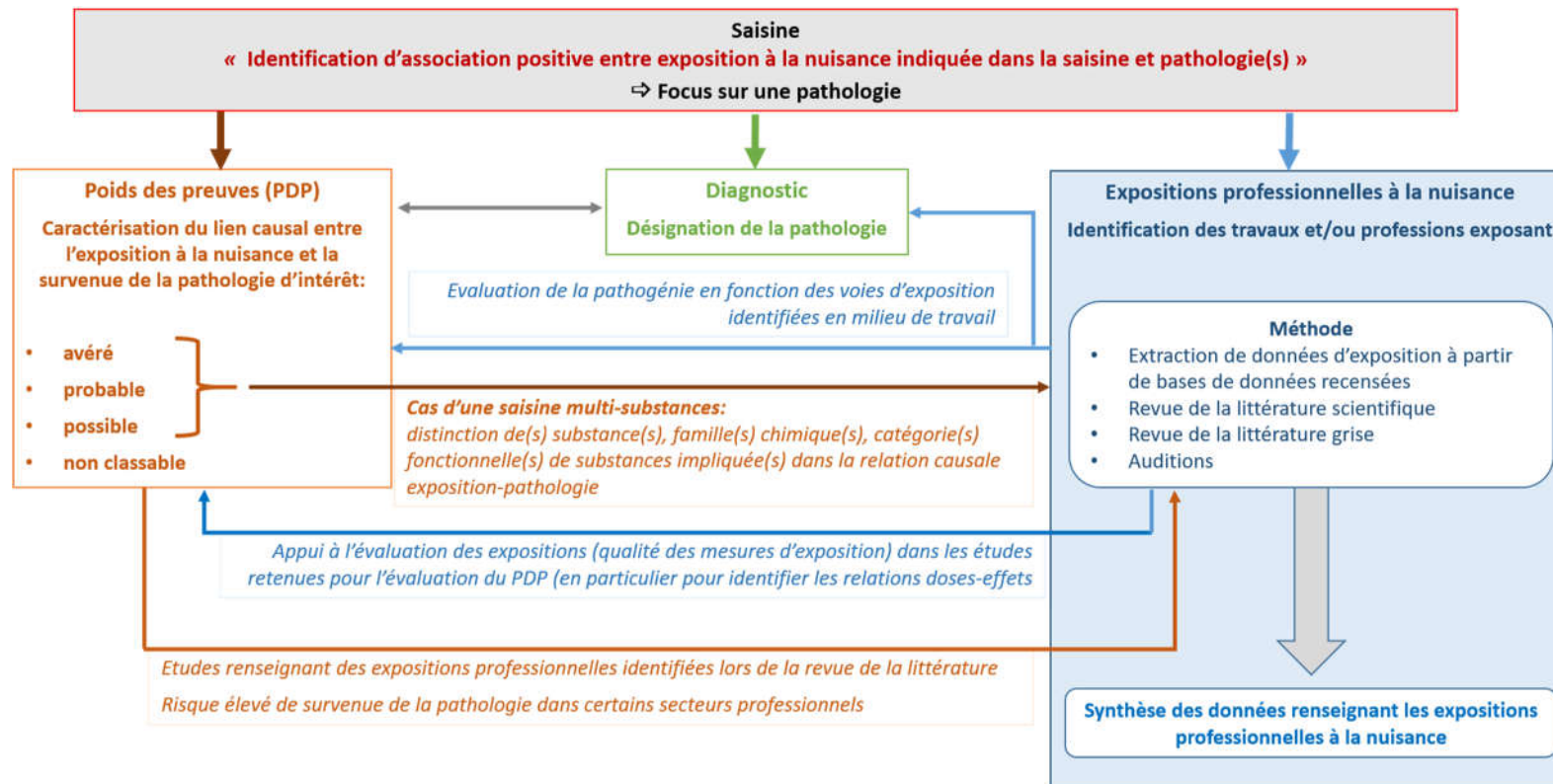


Figure 12 : Exemples d'interactions avec les experts du GT en charge de l'évaluation du poids des preuves et de la désignation de la maladie

Les experts en charge de l'identification et la caractérisation des expositions professionnelles peuvent, au besoin, apporter un appui à l'évaluation de la qualité des mesures d'exposition dans les études épidémiologiques et/ou toxicologiques retenues pour l'évaluation du lien causal, incluant l'identification de relations dose-réponse ou dose-effet.

Il s'agit également de vérifier l'adéquation des méthodes de mesure de l'exposition proposées (recommandations ou réglementation) avec les données toxicologiques et épidémiologiques permettant d'établir des relations dose-effet. A titre d'exemple, la méthode de mesure de l'exposition à l'amiante a beaucoup évolué dans le temps en milieu professionnel : million de particules par pied cubique puis fibres par centimètre cube ($f.cm^{-3}$) en microscopie optique à contraste de phase puis fibres par litre ($f.L^{-1}$) en microscopie électronique à transmission analytique.

À l'inverse, les experts en charge de l'évaluation de la relation causale s'assurent que toute étude épidémiologique renseignant une exposition à la nuisance chez des travailleurs soit incluse dans la revue de la littérature des experts en charge de l'identification et la caractérisation des expositions professionnelles. Par ailleurs, si les experts en charge de l'évaluation de la relation causale identifient au travers de leur revue bibliographique, des secteurs d'activités ou des professions à sur-risque de survenue de la maladie après exposition à la nuisance d'intérêt, les expositions professionnelles associées à ces secteurs ou professions sont détaillées.

Il est probable que le risque ne soit pas caractérisé pour les travailleurs de tous les secteurs d'activité ou de professions exposant à la nuisance d'intérêt, alors que des indicateurs de l'exposition professionnelle relatives à ces secteurs ou professions sont disponibles. Dans ce cas, une analogie entre niveaux de l'exposition identifiés pour ces secteurs d'activité et ceux des secteurs pour lesquels un sur-risque est caractérisé peut être mise en œuvre.

Dans le cas d'une expertise relative à une nuisance constituée de multiples agents chimiques (par exemple, produits phytopharmaceutiques), l'identification d'une substance/d'une famille de substances/d'une catégorie fonctionnelle de substances impliquée(s) dans la relation causale entre l'exposition à la nuisance et la survenue d'une maladie d'intérêt peut permettre aux experts en charge de l'identification des travaux exposant et de la caractérisation des expositions de se restreindre plus précisément aux déterminants de l'exposition professionnelle liée à ces substance(s)/famille(s) de substances/catégories fonctionnelle(s) spécifique(s).

6 Incertitudes

Une analyse de l'incertitude complète l'ensemble de la démarche scientifique mise en place par le GT MP pour la réalisation de ses travaux d'expertise préalable. Elle permet notamment d'identifier les différentes sources d'incertitude de l'expertise.

Concernant les incertitudes relatives à l'évaluation de l'exposition et à l'évaluation de la relation causale entre l'exposition à la nuisance et la maladie, l'analyse montre l'importance du manque de données pour certains secteurs d'activités ou professions connus pour être exposant à la nuisance ou aux nuisances considérées. Ceci est particulièrement flagrant lorsque la saisine porte sur plusieurs substances ou familles de substances telles que les produits phytopharmaceutiques. L'analyse d'incertitude fait également état du manque ou de l'hétérogénéité des données sur **l'état des lieux de la reconnaissance en France**, rendant difficile l'analyse de ces données.

Concernant la méthode de collecte des données de type « Appel à contributions ou auditions d'experts de terrain », les principales sources d'incertitude identifiées relèvent de la représentativité des contributions par rapport à la totalité des acteurs impliqués dans le secteur qui fera l'objet de l'appel à contributions ou de l'audition.

Enfin, les deux dernières sources d'incertitude identifiées, l'une liée aux **ressources supplémentaires pour renforcer le GT dans ses missions d'expertise** et l'autre liée à **la reformulation de la question causale** (rétrécissement ou élargissement du champ de la saisine) peuvent à la fois avoir un impact sur les résultats mais également sur les délais de réalisation des travaux du GT MP.

Afin de rendre plus robuste l'expertise scientifique qui sera rendue par le GT MP, les experts seront vigilants à identifier les sources d'incertitudes potentielles tout au long du traitement des saisines. Pour ce faire, ils proposent de suivre à *minima* la liste de points suivantes :

- ✓ **Cadrage** : les ressources sont-elles suffisantes pour réaliser l'expertise ? Si non, faut-il faire appel à des experts extérieurs ?
- ✓ **Reformulation de la question causale** : quelles sont les expositions ou les maladies que le GT MP ne traitera pas ? Pour quelles raisons ? Quels sont les impacts sur les résultats ?
- ✓ **Corpus des connaissances** : peut-on estimer le volume de données manquantes (exposition, risques, médicales, reconnaissance) et leurs impacts sur les résultats ?
- ✓ **Méthodes de collecte** : la méthode permet-elle l'exhaustivité ? la méthode permet-elle la représentativité ? Quel est l'impact sur les résultats des différentes méthodes de collecte (revues systématiques, bases de données, mots-clés, périodes, appels à contribution, auditions...) ?
- ✓ **Méthodes d'évaluation** : quelles sont les limites des méthodes utilisées pour la sélection des données ou l'évaluation de la qualité des données ? Quels sont les impacts sur les résultats ?
- ✓ **Communication des résultats** : les limites et incertitudes sont-elles bien présentées ?

7 En conclusion

En conclusion, le GT a construit une méthode pour la réalisation des saisines adressées à l'Agence. Quatre axes ont été investigués et des principes méthodologiques ont été énoncés pour chacun de ces quatre axes afin de guider les experts dans cette réalisation et de rendre des expertises rigoureuses, transparentes et reproductibles.

Concernant l'axe de travail « Mise en perspectives et incertitudes », les experts du GT ont proposé une démarche de contextualisation des saisines, notamment en termes de données de reconnaissance. Ces données sont mobilisables au travers de sources institutionnelles telles que la CNAM, la MSA, Santé publique France ou l'INRS ainsi que la littérature scientifique.

Concernant l'axe de travail « Désignation de la maladie », les experts du GT ont élaboré une démarche visant à définir les critères médicaux (symptômes, lésions pathologiques, résultats d'examens, ...) jugés nécessaires et suffisants* afin de caractériser la maladie, ces critères devant par ailleurs être vérifiables par la mise en œuvre d'examens médicaux cliniques et/ou paracliniques faisables*. Les experts privilégient également la démarche de diagnostic positif* et non celle mentionnant explicitement l'exclusion d'une maladie partageant des symptômes* et/ou lésions identiques à la maladie dite professionnelle, jugée non conforme à la présomption d'origine. Les experts proposent, si cela est jugé conforme au principe de présomption d'origine, des critères médicaux en lien avec une démarche de diagnostic étiologique*. De même, un diagnostic de probabilité pourra être retenu, en l'absence de preuve histologique.

Concernant l'axe « Poids des preuves », les experts ont construit leur démarche méthodologique autour de la prise en compte de différents types d'études disponibles (épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques) par une méthode permettant d'analyser la qualité de ces études et d'agréger leurs résultats : *Weight of Evidence* « Poids des preuves ». Dans ce cadre, une relation causale avérée est une relation pour laquelle le niveau de preuves apporté par les différentes études scientifiques indépendantes et de bonne qualité est jugé suffisant. Les experts s'accordent à dire que l'existence d'un lien causal avéré doit être considéré comme un argument fort en faveur de la création d'un tableau par l'État.

Concernant l'axe de travail « Exposition », les experts ont répertorié de nombreux outils tels que des bases de données, des matrices, la littérature scientifique et des auditions d'acteurs de terrain nécessaires à l'identification des travaux exposant et à la caractérisation des expositions aux nuisances chimiques associées. Les experts ont fait le choix de ne répertorier que les facteurs aggravant l'exposition des travailleurs.

Il est important d'indiquer que cette méthode fera l'objet de mises à jour. En effet, elle sera amenée à évoluer selon les demandes qui seront formulées au GT MP dans le cadre des futures saisines. En particulier, la prise en compte des autres nuisances telles que les nuisances physiques et biologiques seront intégrées dans la prochaine version de ce rapport afin de rendre compte de la plupart des nuisances rencontrées dans l'environnement professionnel. Enfin, la confrontation de cette méthode aux premières saisines « Amiante » et « Pesticides » permettra au GT MP d'affiner les recommandations qui seront formulées dans le but d'accompagner les acteurs de la reconnaissance en maladie professionnelle aussi bien pour la création et la modification des tableaux de maladies professionnelles. Enfin, cette

évolution visera aussi à préciser certaines recommandations à destination des CRRMP, conformément à la mission de l'Anses et au mandat du GT.



**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :
6 juillet 2020**



8 Bibliographie

- Ameille, J., M. Guillemin, D. Luce, K. Straif et R. Vincent. 2006. "Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé. Rapport d'expertise réalisé à la demande de la Direction Générale du Travail." ; .
- Anses. 2016a. "Evaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers."
- Anses. 2016b. "Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture - volume n°1 : volume central." : ANSES.
- Anses. 2018a. "Code de déontologie de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail".
- Anses. 2018b. "Plan Santé au Travail 2016-2020: Action 1.11 Amélioration et prise en compte de la polyexposition - Recensement des principales initiatives institutionnelles sur la polyexposition en santé au travail. ." : ANSES.
- Anses. 2019a. "Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline - Avis de l'Anses et rapports d'expertise collective." ; .
- Anses. 2019b. "Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie - Rapport d'expertise collective." ; .
- Baldi, I., C. Carles, A. Blanc-Lapierre, P. Fabbro-Peray, M. Druet-Cabanac, E. Boutet-Robinet, J. M. Soulat, G. Bouvier et P. Lebaillly. 2017. "A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 27 (1):56-63. doi: 10.1038/jes.2015.72.
- Betansedi, C.O. 2018. "L'invisibilisation du lien entre travail et cancer chez les femmes : une approche réflexive en épidémiologie de la santé au travail."Thèse de santé publique/épidémiologie, Université Paris-Saclay.
- Beverly J Shea, Barnaby C Reeves, George Wells, Micere Thuku, Candyce Hamel, Julian Moran, David Moher, Peter Tugwell, Vivian Welch, Elizabeth Kristjansson, David A Henry. 2017. "AMSTAR2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both." *BMJ* 358 (4008). doi: 10.1136/bmj.j4008.
- Bonin, J.P. 2014. "Rapport de la commission instituée par l'article L.176-2 du code de la sécurité sociale. Ministère du travail, de l'emploi et du dialogue social." ; .
- Bonin, J.P. 2017. "Rapport de la commission instituée par l'article L.176-2 du code de la sécurité sociale. Ministère du Travail." ; .
- Borowczyk, J. et P. Dharéville. 2018. "Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur les maladies ou pathologies professionnelles dans l'industrie (risques chimiques, psychosociaux ou physiques) et les moyens à déployer pour leur élimination, Assemblée nationale." ; .
- Burns, D. K. et P. L. Beaumont. 1989. "The HSE National Exposure Database--(NEDB)." *Ann Occup Hyg* 33 (1):1-14. doi: 10.1093/annhyg/33.1.1.
- Burstyn, Igor, Hans Kromhout, Pamela J. Cruise et Paul Brennan. 2000. "Designing an International Industrial Hygiene Database of Exposures among Workers in the Asphalt Industry"11The authors write on behalf of those who painstakingly collected exposure information: Olav Bjøseth, Per Fjeldstad, Tor Norseth, Jan-Erick Lien, Seema Singh, Britt Randem and Sverre Langård (Norway); Gerd Zoubek, Wolfgang Ahrens, Hiltrud Merzenich, and Rainer Frentzel-Beyme (Germany); Lars-Gösta Ekström, Arne Andersson, Ingvar Bergdahl and Bengt Jarvholm (Sweden); Helle Guldbrandsen, Palle Jensen, Henrik Beck-Rasmussen, Ole Nielsen, Bernd Rietz and Ole Svane (Denmark); Henk Brandt, Siebrand Veenstra, Frans Jongeneelen, Christine Bowen and Dick Heederik (The Netherlands); Michel Lafontaine, A. Soyez and Isabelle Stücker (France); Riitta Riala, Matti Virtamo, Eero Priha, Ritva Degerth, Pirjo Heikkilä and Timo Kauppinen (Finland); Judith Shaham and Joseph Ribak (Israel)." *The Annals of Occupational Hygiene* 44 (1):57-66. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(99\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(99)00102-7).
- Buzzi, Stéphane, Jean-Claude Devinck et Paul-André Rosental. 2006. *La santé au travail. 1880-2006*. Paris: La Découverte.
- Carruth, R.S. et B.D. Goldstein. 2001. "Relative risk greater than two in proof of causation in toxic tort litigation." *Jurimetrics* 41 (2):195-209.
- Cavalin, C. et al. . A paraître. *Cent ans de sous-reconnaissance des maladies professionnelles*.

- Cavalin, C.; Rosental, P.A. . 2016. "Reconnaître, Évaluer et Indemniser les Préjudices de Santé Liés au Travail. Entretien Avec Roland Masse." *Incidence* 12:171–185.
- Chamming's, S., B. Clin, P. Brochard, P. Astoul, S. Ducamp, F. Galateau-Salle, A. G. Ilg, M. Goldberg, C. Gramond, E. Imbernon, P. Rolland et J. C. Pairon. 2013. "Compensation of pleural mesothelioma in France: data from the French National Mesothelioma Surveillance Programme." *Am J Ind Med* 56 (2):146-54. doi: 10.1002/ajim.22106.
- Counil, E. 2019. "Le travail comme analyseur des tensions dans la construction épidémiologique de causes et de responsabilités." *Sociologie du travail* 61 (2).
- Cour des Comptes. 2018. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale.
- CPAM. 2019. Circulaire CIR-22/2019.
- Daures, J. P., I. Momas, J. Bernon et F. Gremy. 1993. "A vine-growing exposure matrix in the Hérault area of France." *Int J Epidemiol* 22 Suppl 2:S36-41. doi: 10.1093/ije/22.supplement_2.s36.
- Davezies, P. 2003. *Les maladies professionnelles, in Dictionnaire historique et philosophique de la médecine.* . Paris : PUF.
- De Vocht, F., K. Straif, N. Szeszenia-Dabrowska, L. Hagmar, T. Sorahan, I. Burstyn, R. Vermeulen et H. Kromhout. 2005. "A database of exposures in the rubber manufacturing industry: design and quality control." *Ann Occup Hyg* 49 (8):691-701. doi: 10.1093/annhyg/mei035.
- Deniel, A. 1997. "Rapport de la Commission instituée par l'article 30 de la loi numéro 96-1160 du 27 décembre 1996 de financement de la sécurité sociale pour 1997. Ministère de l'Emploi et de la solidarité." ; .
- Déplade, M.O. 2003. "Codifier les maladies professionnelles : les usages conflictuels de l'expertise médicale." *Revue française de science politique* 53 (5):707–735.
- Devinck, J.C. 2010. "La lutte contre les poisons industriels et l'élaboration de la loi sur les maladies professionnelles." *Sciences sociales et santé* 28 (2):65-91.
- Diricq, N. 2008. "Rapport de la commission instituée par l'article L.176-2 du code de la sécurité sociale. Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité ; Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports."
- Diricq, N. 2011. "Rapport de la commission instituée par l'article L.176-2 du code de la sécurité sociale. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé."
- Efsa. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making." *EFSA Journal* 8 (6). doi: 10.2903.
- El Yamani, M., N. Fréry et C. Pilorget. 2018. "Evaluation des expositions professionnelles de la population des travailleurs en France : des outils et des méthodes." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* N°12-13.
- Erzberger, C. . 1997. "Triangulation: Validity and empirically-based hypothesis construction." *Quality & Quantity* 31:141-154.
- Fantoni-Quinton, S. 2008. "Le véritable rôle du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles." *RDSS* 555.
- Fellinger, A. 2008. "Du soupçon à la radioprotection. Les scientifiques face au risque professionnel de la radioactivité en France."Thèse de doctorat en histoire des sciences, Université Strasbourg 1.
- Florentin, Arnaud. 2017. "Job-exposure matrix and emergence of occupational hazards : application within the french national occupational disease surveillance and prevention network." Université de Lorraine (2017LORR0309).
- Gehanno, J.F., S. Letalon, A. Gislard et L. Rollin. 2019. "Inequities in Occupational Diseases Recognition in France." *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 67 (4):247-252.
- Geoffroy-Perez, B., J. Chatelot, G. Santin, L. Bénézet, P. Delézire et E. Imbernon. 2012. "Coset : un nouvel outil généraliste pour la surveillance épidémiologique des risques professionnels." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 276-7:22-23
- Gilg Soit Ilg, A. , M. Houot, C. Pilorget et E. Imbernon. 2016. "Estimation de parts de cancers attribuables à certaines expositions professionnelles en France – Utilisation des matrices emplois-expositions développées dans le cadre du programme Matgéné " *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 77 (3):509.
- Greenland, S. 1999. "Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem." *American Journal of Public Health* 89 (8):1166-69.
- Greenland, S. et J. M. Robins. 1988. "Conceptual Problems in the Definition and Interpretation of Attributable Fractions." *American Journal of Epidemiology* 128 (6):1185-97.
- Greenland, S. et J.M. Robins. 2000. "Epidemiology, justice, and the probability of causation " *Jurimetrics* 40 (3):321-40.
- Guide pour les CRRMP institués par la loi N°93-121 du 27 Janvier 1993. Version consolidée 2013.

- Hatzfeld, N. 2009. "Les malades du travail face au déni administratif : la longue bataille des affections périarticulaires (1919-1972) " *Revue d'histoire moderne & contemporaine* 56 (1):77-196.
- Henry, E. 2011. "Nouvelles dynamiques de savoirs et permanence des rapports de pouvoir " *Revue française de science politique* 61 (4):707-726.
- Henry, E. 2017. *Ignorance scientifique et inaction publique : Les politiques de santé au travail*. Les presses de Sciences-Po ed.
- Henry, E. . 2017. "Ignorance scientifique et inaction publique: Les politiques de santé au travail." *Presses de Sciences Politiques*.
- Higgins, J P T ; Green S. 2011. "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions." *The Cochrane Collaboration*. Version 5.1.0.
- Hill, A. B. 2015. "The environment and disease: association or causation? 1965." *J R Soc Med* 108 (1):32-7. doi: 10.1177/0141076814562718.
- Imbernon, E. 2003. "Estimation du nombre de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels. Institut de Veille sanitaire."
- Inrs. 2016a. *Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale*.
- Inrs. 2016b. "Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique." *Références en santé au travail* 146.
- Inserm. 1997. "Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Rapport. Paris : Les éditions Inserm." ; .
- Inserm. 2013. "Pesticides. Effets sur la santé." : INSERM.
- IPCS. 2004. "Risk Assessment Terminology. ." *Geneva : World Health Organization*.
- Jeanet, M. et A. Thiebauld. 2017. "Les missions de la branche AT/MP." *Regards* 51:33-49.
- Jouzel, J. N. et G. Prete. 2014. "Devenir victime des pesticides. Le recours au droit et ses effets sur la mobilisation des agriculteurs Phyto-victimes." *Sociologie du travail* 56 (4):435-453.
- Jouzel, J.N. 2019. *Pesticides. Comment ignorer ce que l'on sait*. Presses de Sciences Po ed.
- Kasbi-Benassouli, V., E. Imbernon, Y. Iwatsubo, M. Goldberg et C. Buisson. 2005. "Confrontation des cancérogènes avérés en milieu de travail et des tableaux de maladies professionnelles. Institut de Veille sanitaire." ; .
- Kauppinen, T., K. Teschke, A. Savela, M. Kogevinas et P. Boffetta. 1997. "International data base of exposure measurements in the pulp, paper and paper product industries." *Int Arch Occup Environ Health* 70 (2):119-27. doi: 10.1007/s004200050195.
- Knescht, J. 2013. "Le droit de la responsabilité et les fonds d'indemnisation : analyse en droits français et allemand." *LGDJ*.
- Kung, J., O. Chiappelli, O. Cajulis, R. Avezova, G. Kossan, L. Chew et C.A. Maida. 2010. "From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-based Health Care : Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance." *Open Dent J* 4:84-91. doi: 10.2174/1874210601004020084.
- Lafon, D., F. Pillière, P. Campo et Meyer J.P. 2012. "Conférence INRS 2012 sur la recherche en santé au travail."
- Lemarchand, C., S. Tual, N. Levêque-Morlais, S. Perrier, A. Belot, M. Velten, A. V. Guizard, E. Marcotullio, A. Monnereau, B. Clin, I. Baldi et P. Lebaillly. 2017. "Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011)." *Cancer Epidemiol* 49:175-185. doi: 10.1016/j.canep.2017.06.003.
- Lévy-Rosenwald, M. . 2002. "Rapport de la commission instituée par l'article L.176-2 du code de la sécurité sociale. Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité. Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées." ; .
- Lewis-Mikhael, A. M., A. Bueno-Cavanillas, T. Ofir Giron, R. Olmedo-Requena, M. Delgado-Rodríguez et J. J. Jiménez-Moleón. 2016. "Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." *Occup Environ Med* 73 (2):134-44. doi: 10.1136/oemed-2014-102692.
- Liberati, A., D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gøtzsche, J. P. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen et D. Moher. 2009. "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration." *BMJ* 339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
- Marant-Micallef, C., K.D. Shield, J. Vignat, C. Hill, A. Rogel, G. Menvielle, L. Dossus, J.N. Ormsby, J. Rehm, L. Rushton, P. Vineis, M. Parkin, F. Bray et I. Soerjomataram. 2018. "Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 21:442-448.

- Marchand, A. 2018. "Reconnaissance et Occultation Des Cancers Professionnels : Le Droit à Réparation à l'épreuve de La Pratique (Seine-Saint-Denis)."Thèse de doctorat en Histoire, histoire de l'art et archéologie, Université Paris-Saclay
- Marchand, A. . 2016. "Quand les cancers du travail échappent à la reconnaissance. Les facteurs du non-recours au droit." *Sociétés contemporaines* 2 (102):103-128.
- Masse, R. 2001. "Rapport sur la réparation intégrale des maladies professionnelles. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité."
- Mater, G. 2016. "Caractérisation des mesures d'exposition à des produits chimiques dans les bases de données françaises COLCHIC et SCOLA pour la prévention des maladies professionnelles." : Université de Lorraine.
- McGarity, T.O. et W.E. Wagner. 2008. "Bending Science: How Special Interests Corrupt Public Health Research." *Harvard University Press*.
- Messing, K. 1998. *One eyed science. Occupational health and women workers*.
- Michaels, D. 2008. "Doubt is their product: How Industry's Assault on Science Threatens Your Health." *Oxford University Press*.
- Muñoz, J. 2002. "L'accident du Travail. De la Prise en Charge au Processus de Reconnaissance." *Rennes: Presses universitaires de Rennes*.
- NTP OHAT. 2015. "Handbook for Conducting a Literature-Based Health - Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration." : National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, Office of Health Assessment and Translation (OHAT). 1-98.
- OMS. 2008. "Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes - 10e révision." ; .
- OMS, CIRC. 2012. "Monographs on the evaluation of of carcinogenic risks to humans - Asbestos."
- Paiva, M. 2012. "Des femmes invisibles." *Plein droit* 2 (93):21-24.
- Peters, Cheryl E, Calvin B Ge, Amy L Hall, Hugh W Davies et Paul A Demers. 2015. "CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure." *Occupational and Environmental Medicine* 72 (1):64-71. doi: 10.1136/oemed-2014-102286.
- Peters, S., R. Vermeulen, A. Olsson, R. Van Gelder, B. Kendzia, R. Vincent, B. Savary, N. Williams, T. Woldbæk, J. Lavoué, D. Cavallo, A. Cattaneo, D. Mirabelli, N. Plato, D. Dahmann, J. Fevotte, B. Pesch, T. Brüning, K. Straif et H. Kromhout. 2012. "Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment." *Ann Occup Hyg* 56 (1):70-9. doi: 10.1093/annhyg/mer081.
- Pillayre, H. 2017. "Justice et justesse de l'indemnisation. Acteurs et dispositifs de l'État providence à l'épreuve du scandale de l'amiante."Thèse de doctorat en sociologie, École des Hautes Études en sciences sociales.
- Pilorget, C., L. Garras et M. Houot. 2016. "Des outils d'aide à l'évaluation des expositions professionnelles : les matrices emplois-expositions du portail Exp-Pro." 2016.
- Platel, S. 2009. "La reconnaissance des cancers professionnels : entre tableaux et CRRMP, une historique prudence à indemniser... ." *Mouvements* 58 (2):46-55.
- Ponge, R. 2018. "Pour Ne plus Perdre Son Esprit Au Travail. Sociologie Historique d'une Préoccupation Syndicale Pour La Santé Des Travailleurs-Ses (1884-2007)."Thèse de sociologie, Université Paris-Saclay.
- Primerano, J. 2019. "Quand Les Rapports Sociaux de Classes Prennent Corps : Catégorisations et Expériences Des « cancers Du Travail » En Lorraine. Thèse de doctorat en sociologie. ." Université de Lorraine.
- Primerano, J. et A. Marchand. 2019. "Cancers professionnels. Le corps dévalué des ouvriers " *La nouvelle revue du travail* 14. doi: <https://journals.openedition.org/nrt/4832>.
- Rainhorn, J. 2014. "Santé et travail à la mine. XIXe-XXe siècle, Presses Universitaires du Septentrion."
- Rioux, M. . 2017. "La reconnaissance des maladies professionnelles, une procédure opportunément restrictive." *Médecine & Droit* 146 :141-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2017.09.005>.
- Rivm. 2014. "Inventory of databases containing worker exposure data on non-threshold carcinogens in Europe." ; .
- Rooney, A. A., A. L. Boyles, M. S. Wolfe, J. R. Bucher et K. A. Thayer. 2014. "Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments." *Environ Health Perspect* 122 (7):711-8. doi: 10.1289/ehp.1307972.

- Roquelaure, Y., K. Vénien, S. Moisan, D. Penneau-Fontbonne, Lasfargues G. et B. Fouquet. 2005. "Information professionnelle, Déclarer une lombosciatique en maladie professionnelle : est-ce l'avantage bien compris du patient ?" *Revue du Rhumatisme* 72:531–533.
- Rosental, P.A. 2009. "De la silicose et des ambiguïtés de la notion de « maladie professionnelle." *Revue d'histoire moderne contemporaine* 56 (1):83–98.
- Rushton, L. et M.R. Alderson. 1981. "A case-control study to investigate the association between exposure to benzene and deaths from leukaemia in oil refinery workers." *Br. J. Cancer* 43:77-84.
- Sarazin, P. , J. Lavoué, R. Tardif et M. Lévesque. 2019. "Guide de surveillance biologique de l'exposition - Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats." : IRSST.
- Stroup, D. F., J. A. Berlin, S. C. Morton, I. Olkin, G. D. Williamson, D. Rennie, D. Moher, B. J. Becker, T. A. Sipe et S. B. Thacker. 2000. "Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group." *Jama* 283 (15):2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
- Thébaud-Mony, A. 1991. "De la connaissance à la reconnaissance des maladies professionnelles en France: acteurs et logiques sociales. La Documentation française".
- Thébaud-Mony, A. 2008. "Construire la visibilité des cancers professionnels. Une enquête permanente en Seine-Saint-Denis." *Revue française des affaires sociales*:237-254.
- Thébaud-Mony, A. 2014. "La science asservie: Santé publique : les collusions mortifères entre industriels et chercheurs. Paris: La Découverte."
- Thébaud-Mony, A. . 2006. "Histoires professionnelles et cancer." *Actes de la recherche en sciences sociales* 163 (3):18–31.
- Wild, C. P. 2012. "The exposome: from concept to utility." *Int J Epidemiol* 41 (1):24-32. doi: 10.1093/ije/dyr236.
- Woodruff, T. J. et P. Sutton. 2011. "An evidence-based medicine methodology to bridge the gap between clinical and environmental health sciences." *Health Aff (Millwood)* 30 (5):931-7. doi: 10.1377/hlthaff.2010.1219.

ANNEXES



Procédure de consultation de la Commission des pathologies professionnelles (CS4)
Proposition de répartition des compétences entre les différents acteurs lors de la phase d'expertise préalable à la création et révision des tableaux de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations de la CS4 pour une aide à la décision des CRRMP

Calendrier	CS4	Etat	Anses ou toute autre structure offrant les mêmes garanties en termes d'expertise scientifique et d'indépendance
Elaboration du programme de travail annuel (N) de la CS4	En amont de la séance, les partenaires sociaux déterminent par ouïe les sujets qu'ils souhaitent inscrire au projet de programme de travail de la CS4. Les partenaires sociaux sont invités à apporter tous les éléments qu'ils estiment nécessaires pour détailler leurs propositions de sujets.	La DGT transmet les propositions des partenaires sociaux aux membres de la CS4 en amont de la séance dans un délai de 15 jours. L'Etat peut proposer des sujets à inscrire au programme de travail. Ces propositions sont adressées préalablement aux membres de la CS4 et débattues en séance. Le programme de travail est établi par les ministres chargés du travail et de la sécurité sociale après avis de la CS4.	
Dernière séance (N-1) de la CS4	En séance, les propositions de sujets sont débattues par la CS4, de même que le choix de l'Anses ou d'une autre structure offrant des garanties équivalentes en termes d'expertise scientifique et d'indépendance, pour piloter une étude collective et pluridisciplinaire. Sur la base des discussions en CS4, le programme de travail définitif est établi, en vue d'être présenté à la première séance de l'année N.		
Saisine de l'Anses ou d'autre structure offrant des garanties équivalentes en termes d'expertise scientifique et d'indépendance pour piloter une étude collective et pluridisciplinaire	Sur la base du programme de travail, la CS4 est informée en séance de la saisine de l'Anses ou toute autre structure offrant les mêmes garanties en termes d'expertise scientifique et d'indépendance collective et pluridisciplinaire. En séance, les propositions de sujets, les précisions sur l'objet de l'expertise et les livrables attendus sont débattus.	L'Etat saisit l'Anses ou toute autre structure offrant les mêmes garanties en termes d'expertise scientifique et d'indépendance pour piloter une étude collective et pluridisciplinaire sur les sujets de création et de révision des tableaux. Il précise autant que possible le délai dans lequel l'expertise est attendue. Cette saisine n'a ni pour objet ni pour effet de modifier les compétences légales de la CS4. Elle est conçue comme une aide aux travaux de la CS4.	
Année N			
Réalisation d'un rapport d'analyse établissant le lien entre la/les pathologies et l'activité professionnelle	En cours d'expertise, un point d'avancement est présenté à la CS4.		En réponse à la saisine, l'Anses ou toute autre structure choisie met en œuvre une étude collective et pluridisciplinaire. Ce rapport sera établi sur un modèle unique, dont les grands principes sont préalablement définis par l'Etat. Les éléments qu'il contient doivent permettre aux partenaires sociaux de la CS4 puis à l'Etat de fixer leur position, appartenant à ceux-ci de proposer ou de ne pas proposer la création d'un tableau.
Année N/N+1			
Recours à une analyse médico-économique		Lorsque des éléments médico-économiques s'avèrent nécessaires pour compléter le rapport, l'Etat saisit la HAS en vue de réaliser une analyse médico-économique.	
Année N/N+1			
Présentation du rapport devant la CS4	Le rapport d'analyse et le cas échéant l'analyse médico-économique sont transmis dans un délai d'au moins 15 jours en amont de la séance.		L'Anses ou toute autre structure désignée par l'administration présente le rapport d'analyse à la CS4. Si besoin, la HAS présente l'analyse médico-économique.
Nouvelle séance CS4			
Année N+1			

Annexe 1 : Répartition des compétences entre les différents acteurs lors de la phase d'expertise préalable (cas de la CS4)

Annexe 2 : État des lieux des désignations de maladies figurant dans les tableaux de maladies professionnelles existant (RG et RA)

Code couleur	Type de désignation
	Désignation simple d'une maladie (notamment par examen clinique, sans nécessité de confirmation)
	Désignation d'une maladie par évocation de symptôme(s) ne nécessitant pas de confirmation diagnostique
	Désignation simple d'une maladie exigeant une confirmation diagnostique par un médecin spécialiste
	Désignation d'une maladie par des symptômes accompagnés d'autres manifestations nommément identifiées
	Désignation d'une maladie nécessitant la présence de symptômes et/ou de résultats de tests ou d'examens médicaux
	Désignation d'une maladie nécessitant la présence de symptômes et/ou de résultats de tests ou d'examens médicaux accompagnés d'autres manifestations nommément identifiées
	Désignation d'une maladie nécessitant une confirmation diagnostique par (ré)-exposition au facteur étiologique en cause (caractère récidivant de la maladie ou ne s'aggravant pas à l'arrêt de l'exposition ou disparaissant à l'arrêt de l'exposition)
	Désignation d'une maladie évoquant explicitement la nuisance en cause (= le facteur de risque étiologique)
	Désignation d'une maladie excluant une forme similaire de la maladie
	Désignation d'une maladie mentionnant "en dehors des cas considérés comme accident du travail"
	Désignation d'une maladie par mention d'un syndrome biologique
Ecriture en rouge	Désignation de maladie restreinte par des critères supplémentaires indiqués en rouge

R6.17. 187	Cancers provoqués par les opérations de grillage des nuttes de ricin		Cancer primitif de l'athérose et des sinus de la face.	Cancer bronchique primitif.																
R6.18	Maladies professionnelles engendrées par la chlorpromazine		Lésions azéropiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées, par un test d'écritané.	Conjonctivite aigüe bilatérale.																
R6.19	Maladies professionnelles engendrées par le bisulfite de manganèse		Syndrôme neurologique du type parkinsonien.																	
R6.20	Maladies dues aux bacilles tuberculeux et à certaines mycobactéries atypiques		A. Affections dues à Mycobacterium bovis ; Mycobacterium caprae ou sous-espèce ; Tuberculose ganglionnaire ; Syphilis, ostéite-arthrite ; autres localisations. Le défaut de preuve bactériologique, le diagnostic devra s'appuyer sur des examens anatomo-pathologiques ou d'imagerie, ou à défaut, par traitement d'épreuve spécifique.	B. Affections dues à Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum ; infection tuberculeuse latente ; Tuberculose pulmonaire ou pleurale ; tuberculose extra-pulmonaire. L'infection tuberculeuse latente sera détectée par l'évaluation des tests tuberculitiques (DR et/ou IGRA). L'étiologie des autres pathologies devra s'appuyer, à défaut de preuves bactériologiques, sur des examens anatomo-pathologiques ou d'imagerie, ou à défaut, par traitement d'épreuve spécifique.	C. Affections dues à Mycobacterium abscessus, Mycobacterium neoaurum, Mycobacterium goodii ; pneumopathies chroniques dont l'étiologie doit être confirmée par des examens bactériologiques.	D. Affections cutanées dues à Mycobacterium marinum et Fortuitum ; infection cutanée granulomateuse aiguë ou prolongée dont l'étiologie doit être confirmée par des examens bactériologiques.														
R6.21	Maladies engendrées par betalactamines (notamment pénicillines et leurs sels) et les céphalosporines		Lésions azéropiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées, par un test d'écritané.	Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.															
R6.22	Ateite auditive provoquée par les bruits liés au travail		Hypocoacuse de perception par bruit cotillane interventionnelle, accompagnée ou non d'acouphènes. Cette hypocoacuse est caractérisée par un déficit audiométrique bilatéral, le plus souvent symétrique et affectant préférentiellement les fréquences élevées. Le diagnostic de cette hypocoacuse est établi par une audiométrie tonale tenuaire et une audiométrie vocale qui doivent être concordantes ; en cas de non-concordance par une audiométrie et de résultats discordants (spécimen ou à défaut, par étude de suivi audiométrique spécifique). Ces examens doivent être réalisés en cabine insonorisée, avec un audiomètre calibré. Cette audiométrie diagnostique est réalisée après une cessation d'exposition au bruit liée au travail d'au moins 3 jours et doit être répétée sur la même année au moins 3 fois, à 35 dB. Ce déficit est la mesure des déficits mesurés sur les fréquences 500, 1000, 2000 et 4000 Hz. Aucune aggravation de cette surdité professionnelle ne peut être prise en compte, sauf en cas de nouvelle exposition au bruit lié au travail.																	
R6.23	Affections provoquées par l'aldéhyde formique et les polymères		Dermite irritative.	Lésions oculaires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test d'écritané.	Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.														
R6.23. 05	Affections cancéreuses provoquées par l'aldéhyde formique		Carcinome du nasopharynx																	
R6.24	Particules de fer et d'oxyde de fer		Syndrôme pneumopneumothorax chronique par sautrage de particules de fer ou d'oxyde de fer, révélés par des épisodes pneumothorax diffusifs sur des documents radiographiques ou endoscopiques ou par des constatations anatomopathologiques après autopsie, les signes radiologiques s'accompagnant de nodules de réaction fonctionnelles respiratoires. Une réaction pathologique localisée, érythrocytaire.																	
R6.24. 05	Affections consécutives au travail au fond dans les mines de fer		Cancer bronchopulmonaire primitif.	Emphyseme objectif par des signes fonctionnels respiratoires et des constatations anatomopathologiques.																

BG 45	1009 Hépatites virales A, B, C, D et E	<p>Hépatite à virus A : Hépatite fulminante ; Hépatite aiguë ou subaiguë ; Formes récurrentes ; Des pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par une sérologie traduisant une infection en cours par le virus A.</p>	<p>Hépatite à virus E : Hépatite fulminante ; Hépatite aiguë ou subaiguë ; Des pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par la détection du virus d'expliquant une infection en cours.</p>	<p>Hépatite à virus B : Hépatite fulminante ; Hépatite aiguë ou subaiguë ; Manifestations extra-hépatiques dues à l'infection aiguë par le virus B : urticaire, arthrite noueuse, arthralgies, névralgies, polyarthrite, néphropathie glomérulaire, anémie hémolytique ; Hépatite chronique active ou non ; Des pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par la présence de marqueurs du virus B témoignant d'une infection en cours ; Manifestations extra-hépatiques dues à l'infection chronique par le virus B : vasculite dont péri-nerve noueuse, néphropathie glomérulaire membrano-proliférative ; Cirrhose ; Carcinome hépatocellulaire ; L'étiologie de ces pathologies ; Manifestations extra-hépatiques, cirrhose et carcinome hépatocellulaire, doit être confirmée par la présence de marqueurs du virus témoignant d'une infection chronique à virus B ou un examen du tissu hépatique montrant les traces de virus.</p>	<p>Coinfection d'une hépatite B par le virus D : Hépatite fulminante ; Hépatite aiguë ou subaiguë ; Hépatite chronique active ; L'étiologie doit être confirmée par la présence de marqueurs traduisant une infection en cours par le virus D.</p>	<p>Hépatite à virus C : Hépatite aiguë avec ou sans manifestations cliniques ; Hépatite chronique active ou non ; Des pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par la présence de marqueurs du virus témoignant d'une infection en cours ; Manifestations extra-hépatiques dues à l'infection chronique par le virus C : 1) associées à une cryoglobulinémie mixte essentielle (purpura, vasculites, neuropathies périphériques, syndrome de polyarthrite, néphropathie membrano-proliférative) ; 2) hors de la présence d'une cryoglobulinémie : porphyrie cutanée aigüe, lichen plan, urticaire, sclérose ; Carcinome hépatocellulaire ; L'étiologie de ces pathologies ; Manifestations extra-hépatiques, cirrhose et carcinome hépatocellulaire, doit être confirmée par une sérologie traduisant une hépatite chronique à virus C ou un examen du tissu hépatique montrant les traces de virus.</p>		
BG 46	Mycoses cutanées	<p>A. Mycose de la peau glabre Lésions érythémato-vésiculeuses et squameuses, circinées, appelées encore herpès circiné.</p>	<p>B. Mycose du cuir chevelu Plaques squameuses du cuir chevelu supportant un mélange de cheveux sains et de cheveux cassés courts, accompagnés quelquefois d'une folliculite suppurée (furon).</p>	<p>C. Mycose des ongles Lésions érythémato-vésiculeuses et squameuses avec fissuration des plaques interdigitaires ou aspect blanc-racé, épaisi de l'apex du digit ou interdigital, accompagné ou non de décollement et de fissures épidermiques. Ces lésions peuvent atteindre un ou plusieurs ongles, s'accompagnent éventuellement d'onyxis (généralement de gros ongles).</p>				
BG 47	2014 Affections professionnelles provoquées par les poussières de bois	<p>Lésions acutiformes récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test étiologique.</p>	<p>Empyèmes récurrents en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmés par test.</p>	<p>Rhinite récurrente en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.</p>	<p>Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmés par test.</p>	<p>Syndrôme respiratoire avec dyspnée, toux, expectoration, récurrent après nouvelle exposition au risque, dont l'étiologie professionnelle est confirmée par la présence dans le sérum d'anticorps précipitants permettant d'identifier l'agent pathogène correspondant au produit responsable.</p>	<p>Fibrose pulmonaire avec signes radiologiques et troubles respiratoires confirmés par l'exploration fonctionnelle lorsqu'il y a des signes immunologiques significatifs.</p>	<p>Cartier positif : carcinome des fosses nasales, de l'ethmoïde et des autres sinus de la face.</p>
BG 48	Affections cutanées provoquées par les amines aliphatiques, alcydiques ou les éthanolamines	<p>Dermites acutiformes confirmées par des tests étiologiques ou par la récurrence à une nouvelle exposition.</p>						
BG 49	55 Affections respiratoires provoquées par les amines aliphatiques, les éthanolamines ou l'isophorone diamine	<p>Rhinite récurrente en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.</p>	<p>Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmés par test.</p>					
BG 50	Affections provoquées par la phénylhydrazine	<p>Lésions acutiformes récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test étiologique.</p>	<p>Rhinite récurrente en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.</p>	<p>Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmés par test.</p>				
BG 51	Maladies professionnelles provoquées par les résines époxydiques et leurs constituants (*)	<p>(*) Certains constituants des résines époxydiques, utilisés comme durcisseurs ou adjuvants, peuvent induire des maladies respiratoires allergiques professionnelles indemnifiables. Il s'agit en particulier : - de amines aromatiques : rhinite et asthme (tableau n° 13 bis) ; - de amines aliphatiques : rhinite et asthme (tableau n° 49 bis) ; - de anhydrides d'acides vésiculés : rhinite et asthme (tableau n° 60) ; - de préimoprathie d'hyperosmolarité (tableau n° 66 bis) ; - et l'acétaldéhyde formé : rhinite et asthme (tableau n° 66).</p>	<p>Lésions acutiformes récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test étiologique.</p>	<p>Rhinite récurrente en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.</p>	<p>Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmés par test.</p>			
BG 52	1001 Affections provoquées par la chlorure de vinyle monomère.	<p>troubles angioneurotiques des doigts et des ongles.</p>	<p>Ostéolyse des phalanges unguéales, des mains confirmée radiologiquement.</p>	<p>Angiosarcome.</p>	<p>Syndrôme d'hypersensibilité portée spécifique : - soit une urticaire desquamante, géométrie et des rhinobulbosclérose ; - soit une fibrose ou dysplasie des cellules endothéliales.</p>			
BG 53	2017 Carcinome hépatocellulaire provoqué par l'exposition au chlorure de vinyle monomère							

RG 13	Affections dues aux richesses	A - Richesses : Manifestations cliniques aiguës. Pour tous les cas désignés en A et B, le diagnostic doit être confirmé par un examen de laboratoire spécifique	B - Fibrose D Manifestations cliniques aiguës. Manifestations chroniques : - Endocardite - Hépatite granulomateuse. Pour tous les cas désignés en A et B, le diagnostic doit être confirmé par un examen de laboratoire spécifique																	
RG 14	Pollennelles	Nécessairement manifestations de la pollinose/allergie antérieure aiguë.																		
RG 15	Affections professionnelles dues aux ambes	Manifestations aiguës de fièvre, notamment fièvre arbolescente, confirmées par la présence d'ambes du type <i>Borrelia burgdorferi</i> ou de lysés ambiaux dans les sécrés ou par les résultats positifs d'une méthode immunologique reconnue par l'OMS.																		
RG 16	Rage professionnelle	Toutes manifestations de la rage.	Affections imputables à la séro ou à l'éclosion d'une arbovirose.																	
RG 17	Affections professionnelles provoquées par certains gestes et postures de travail	A Poignet : Tendinopathie aiguë non rompue non calcifiée avec ou sans arthralgies de la coiffe des rotateurs. D Genou : Compression du nerf sciatique poplité externe (SPF) (nerf fibulaire commun) au col du péroné (fibula) objective par IRMG. E Coudes : Syndrome cararien du nerf ulnaire dans la gouttière épitrachéomicroscopique confirmée par électroneurographie (ENMG).	A Espace : Nodule partiel ou partiellement de la coiffe des rotateurs objective par IRM (*) (*) Du un arthroscopie en cas de contre-indication à l'IRM. D Genou : Hygroma chronique du genou. E Coudes : Syndrome de la bandelette ilio-tibiale objective par échographie.	B Coudes : Tendinopathie d'insertion des muscles épitrachéaux associée ou non à un syndrome du tunnel radial. D Genou : Tendinopathie de la patte d'oie objective par échographie.	C Poignet - Main et doigt : Tendinite. C Poignet - Main et doigt : Tendinopathie. C Poignet - Main et doigt : Syndrome de canal carpien. C Poignet - Main et doigt : Syndrome de la loge de Guyon.															
RG 18	Affections professionnelles provoquées par le travail à haute température	Crampes musculaires avec fatigue intense, oligurie et élévation de la créatinine sérique ou inférieure à 5 g/l/mol.																		
RG 19	Intoxications professionnelles par l'hexane	Poliomyélite, avec troubles des réflexes électriques.																		
RG 20	Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés	Broncho-pneumopathie aiguë.	Troubles gastro-intestinaux aigus, avec nausées, vomissements ou diarrhées.	Néphropathie avec protéinurie.	Dystonie latente ou sans fractures spontanées, accompagnée ou non de manifestations double ouales, radiologiquement confirmées.															
RG 21	2007 85 Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières ou fumées de cadmium	* Les termes "et d'un temps écoulé depuis le début de l'exposition de 20 ans" qui avaient été introduits par le décret n°2007-1794 du 13 décembre 2007 ont été annulés par la décision du conseil d'Etat n°131243 du 1er juillet 2009.	Cancer broncho-pulmonaire primitif.																	
RG 22	Affections professionnelles provoquées par les insecticides organiques	Biphospho-conjonctivite récurrente.	Rhinite récurrente en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	Syndrome bronchique récurrent.	Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récurrent en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	Lésions eczématiformes récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	Pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique d'hypersensibilité objective par : - des signes respiratoires (toux, dyspnée) et/ou des signes généraux ; - des signes radiographiques et/ou tomographiques compatibles, lorsqu'ils existent ; - une diminution de la DLCO ou une hypoxie d'effort ; - des signes immunologiques significatifs : présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène présumé responsable ou, à défaut, lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire.	Pneumopathie d'hypersensibilité chronique avec abolition des explorations fonctionnelles respiratoires (troubles ventilatoires réversibles ou obstructifs), signes radiologiques compatibles et signes immunologiques significatifs : présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène présumé responsable ou, à défaut, lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire.												
RG 23	Affections provoquées par les enzymes	Lésions eczématiformes récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par un test épicutané.	Éruptions cutanées.	Conjonctivite aiguë bilatérale récurrente en cas de nouvelle exposition ou confirmée par un test.	Rhinite récurrente en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.														
RG 24	Intoxication professionnelle par l'oxyde de carbone	Syndrome accoutant céphalique, arthralgies, vertiges, nausées, confirmé par la présence dans le sang d'un taux d'oxyde de carbone supérieur à 1,5 milligramme par litre de sang.																		
RG 25	Rhinites et asthmes professionnels	Rhinite récurrente en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	Asthme objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récurrentes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	Insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique.																
RG 26	85 Pneumopathies d'hypersensibilité	Broncho-alvéolite aiguë ou chronique avec syndrome respiratoire (opacités, toux, expectorations) et/ou signes généraux (fièvre, amaigrissement) confirmés par l'exploration fonctionnelle respiratoire et la présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène présumé responsable ou, à défaut, lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (lymphocytose).	Biphospho-conjonctivite avec signes radiologiques et troubles respiratoires confirmés par l'exploration fonctionnelle respiratoire et la présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène présumé responsable ou, à défaut, lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire.																	
RG 27	Chôure de potassium dans les mines de potasse	Lésions rénales (uraturies, hyperkaliémie).																		
RG 28	Tuberculose	Manifestations peuvent revêtir soit l'aspect, en tout ou partie, d'une des grandes formes cliniques (bronchales, oculaires, pharyngées, pulmonaires ou lymphatiques), soit un aspect atypique. Dans tous les cas, le diagnostic sera confirmé par un examen histologique spécifique.																		

BA 40		Intoxication professionnelle par l'oxyde de carbone	Polémie associant érythrocytes, leucocytes, plaquettes confirmée par la présence dans le sang d'un taux d'oxyde de carbone supérieur à 2,5 millilitres pour 100 millilitres de sang.																	
BA 41		Intoxications professionnelles par l'hexane	Polynévrites, avec troubles des réflexes tendineux.																	
BA 42		Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés	Broncho-pneumopathie aiguë.	Troubles gastro-intestinaux aigus avec nausées, vomissements ou diarrées.	Néphropathie avec protéinurie.		Dysfonctionnement des reins sans fractures spontanées, accompagnées ou non de manifestations douloureuses, radiologiquement confirmées.													
BA 43		Affections professionnelles provoquées par les isocyanates organiques	Bilpharo-convective récidivante.	Syndrome bronchique récidivant.	Lésions eczémateuses (cf. tableau n° 44).		Alvéolite ou dyspnée asthmatiforme (cf. tableau n° 45 A).	Pneumopathie interstitielle aiguë ou subaiguë (cf. tableau n° 45 B).	Pneumopathie chronique (cf. tableau n° 45 C)	Complications (cf. tableau n° 45 D)										
BA 44		Affections cutanées et muqueuses professionnelles de mécanisme allergique	Lésions cutanées/réactions après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif au produit suspecté.	Conjonctivite bilatérale récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmé par un test.	Urticaire de contact récidivant en cas de nouvelle exposition et confirmé par un test.															
BA 45		Affections respiratoires professionnelles de mécanisme allergique	A. Révires récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmé par test. B. Révires asthmatiforme : objectif par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	A. Pneumopathie interstitielle aiguë ou subaiguë avec : - signes respiratoires (toux, dyspnée) et/ou signes généraux ; - signes radiologiques ; - altérations des explorations fonctionnelles respiratoires ; - signes immunologiques significatifs (présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène présumé responsable ou, en l'absence, présence d'une avoluite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire).	C. Pneumopathie chronique avec signes radiologiques, altération des explorations fonctionnelles respiratoires, lorsqu'il y a des signes immunologiques significatifs. D. Complications de l'asthme : ou dyspnée asthmatiforme, de la pneumopathie interstitielle aiguë, subaiguë ou chronique : - insuffisance respiratoire chronique ; - insuffisance ventriculaire droite.															
BA 46		Atteintes auditives provoquées par les bruits mécaniques	Hypocoûsité de perception par lésion cochléaire irréversible, accompagnée ou non d'acouphènes. Cetle hypocoûsité est caractérisée par un déficit audiométrique bilatéral, le plus souvent symétrique et affectant préférentiellement les fréquences élevées. Le diagnostic de cette hypocoûsité est établi : - par une audiométrie tonale linéaire et une audiométrie vocale qui doivent être concordantes ; - en cas de non-concordance : par une impédancétrie et recherche du réflexe stapédien ou, à défaut, par l'étude du suivi audiométrique professionnel. Ces examens doivent être réalisés en cabine insonorisée, avec un audiomètre calibré. Cetle audiométrie diagnostique est réalisée après une cessation d'exposition au bruit mécanique d'au moins 3 jours et doit être répétée sur la meilleure oreille un déficit d'au moins 35 décibels. Ce déficit est la moyenne des déficits mesurés sur les fréquences 500, 1000, 2000 et 4000 Hz. Aucune aggravation de cette surdité professionnelle ne peut être prise en compte, sauf en cas de nouvelle exposition au bruit mécanique.																	
BA 47	2007	Affections consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante	R. Adénocarcinome pulmonaire confirmé par examen tomographique (1), qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires.	R. Lésions pleurales bénignes avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires : - plaques calcifiées ou non, péricardiques ou pleurales, unilatérales ou bilatérales, lorsqu'elles sont confirmées par un examen tomographique ; - pleurésie exsudative ; - épaississement de la plèvre viscérale, soit diffus, soit localisé, caractérisé par l'existence au contact de l'épaississement, soit de bandes parenchymateuses, soit d'une adhérence par enroulement. Ces anomalies doivent être confirmées par un examen tomographique.	C. Cancer broncho-pulmonaire primitif associé aux lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.	D. Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péricarde, du péricard.	E. Autres tumeurs pleurales primitives.													
BA 47 BIS	2007	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante	Cancer broncho-pulmonaire primitif.																	

Annexe 3 : Test de faisabilité d'Amstar2

AMSTAR 2		
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists/bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (eg, language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer		<input type="checkbox"/> No
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract		<input type="checkbox"/> Yes

<input type="checkbox"/> from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer	<input type="checkbox"/> No	
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes: <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review	For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following): <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	For Yes, should also have ALL the following: <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)	For Yes, must also have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB: <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	For Yes, must also have assessed RoB: <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
<input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		
RCTs		
For Yes:		
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis

<input type="checkbox"/>	AND investigated the causes of any heterogeneity	conducted
For NRSI		
For Yes:		
<input type="checkbox"/>	The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/>	AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/>	AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/>	AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?		
For Yes:		
<input type="checkbox"/>	included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/>	OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?		
For Yes:		
<input type="checkbox"/>	included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/>	OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?		
For Yes:		
<input type="checkbox"/>	There was no significant heterogeneity in the results	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/>	OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?		
For Yes:		
<input type="checkbox"/>	performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?		
For Yes:		
<input type="checkbox"/>	The authors reported no competing interests OR	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/>	The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No

Figure 13 : Questionnaire Amstar2 (3 pages)

Conclusion du test sur la Monographie 100C relative entre autres à l'amiante (OMS 2012)

Suite à ce premier test, il est important de noter que cet outil a pour objectif initial de traiter les études d'intervention. Il doit par conséquent être adapté pour être utilisé dans le cadre des revues de type monographie.

Par exemple, à la question 1, « Intervention » doit être remplacé par « Exposition ». La question 14 n'est pertinente que dans le cas d'une méta-analyse. Dans le cas de la monographie, l'« hétérogénéité observée » mentionnée dans la question doit être remplacée par l'« incohérence » entre les études car l'hétérogénéité est testée seulement dans le cas des méta-analyses.

Par ailleurs, les questions relatives à la traçabilité des mots-clés et à la stratégie de recherche bibliographique posent problème dans le cas des monographies du CIRC.

En conclusion, l'outil AMSTAR 2 est considéré comme utilisable pour ce type de rapport institutionnel.

Le remplissage du questionnaire s'étant basé principalement sur le préambule du CIRC (qui accompagne la monographie 100C), il n'est pas nécessaire d'appliquer une nouvelles fois l'outil pour une autre monographie, à partir du moment où il n'y a pas de méta-analyse réalisée (les monographies font en revanche appel à des méta-analyses comme élément de preuve parmi d'autres, lorsqu'elles sont disponibles).

Conclusion du test sur une revue systématique* sur le cancer de la prostate (Lewis-Mikhael *et al.* 2016)

Dans ce second test, des ajustements sont également nécessaires pour que l'outil soit applicable aux études observationnelles (« Intervention » remplacé par « Exposition », « essais randomisés » par « cohorte » et « non randomisés » par « étude cas-témoins ») cependant l'outil est facilement adaptable à l'évaluation de la revue systématique*.

La question des critères à prendre en compte afin d'établir un niveau de confiance dans une revue systématique* est soulevée. En effet, à la question 1 il est demandé si l'exposition est bien définie, la réponse peut être positive alors qu'il peut manquer des informations dans la revue systématique* telle que la définition du groupe de comparaison.

De même la question sur les risques de biais (question 9), demande si les risques de biais sont pris en compte, la réponse peut être positive alors que la prise en compte des biais par les auteurs dans la revue systématique* peut être erronée ou faire l'objet de discussions. Par exemple, dans la revue systématique sur le cancer de la prostate, l'impact de la méthode d'évaluation des expositions aux produits phytopharmaceutiques sur les résultats était évalué et discuté dans l'article ; cependant les auteurs considéraient qu'une évaluation via des mesures des niveaux d'exposition dans le sérum était plus précise qu'une évaluation par matrice emploi-exposition. Ce point pourrait faire l'objet de discussions, notamment pour l'évaluation d'une exposition cumulée ou ancienne, potentiellement difficile à mesurer par des biomarqueurs.

En conclusion, l'outil est considéré utile pour répertorier les points critiques mais implique l'interprétation d'un expert du domaine pour caractériser *in fine* la validité des revues. En d'autres termes, l'évaluation de la qualité de la revue systématique* par Amstar2 ainsi que l'interprétation réalisée des données dans la revue seront à considérer pour statuer de la validité de cette revue systématique*.

Annexe 4 : Exemple d'une structuration permettant d'élaborer l'interrogation lexicale

Bases de données (ex : Scopus, PubMed, CAB Abstracts...)	(Minimum 2 bases de données)	Périmètre	(Zone géographique)
Mots-clés principaux	(Au moins cinq)		
Organismes référents identifiés sur le sujet			
Rapports et publications identifiés en amont de la saisine			
Projets de Recherche (APRs Anses, ANR, FP7 etc.)			
Logiciel bibliographique utilisé (ex : EndNote, Zotero)			
Mise en surveillance de sources d'information (veille)*	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		

* Veille automatisée à partir des bases de données et sites identifiés (flux RSS, etc.)

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus †	Autres termes
Population* (ou sujets étudiés)		
Intervention* ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme) / Exposition		
Comparateur*		
Outcome* (résultat d'intérêt événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité ; effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)		
Temporalité (Périodes de recherche)		

† Exemples de thésaurus : le *MeSH (Medical Subject Headings)* est le thésaurus de référence dans le domaine biomédical et est utilisé dans une base comme Pubmed®. Pubmed® permet aussi de ne sélectionner que certains domaines scientifiques pour un mot-clé, avec l'outil *subheadings*. Dans Scopus®, les *index terms* sont dérivés de thésaurus d'Elsevier ou d'autres licences et sont assignés selon des vocabulaires contrôlés utilisés par ces différents thésaurus qui incluent le *MeSH* et l'*Emtree medical terms* (pour ce qui concerne les thésaurus des sciences de la santé). Scopus ne permet pas de faire des recherches par domaine à l'instar de l'outil *subheadings* dans Pubmed.

*Renseignements des champs obligatoires

Annexe 5 : Méthodes d'évaluation de la qualité des études expérimentales in vitro et in vivo

1. ToxR tool : <https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxrtool-toxicological-data-reliability-assessment-tool>

ToxR tool est un outil proposé par la Commission Européenne pour permettre une évaluation harmonisée et objective de la qualité des données toxicologiques. Il s'agit d'un fichier Excel dans lequel des questions sont posées afin d'évaluer différents critères. Ces critères sont divisés en cinq groupes : identification de la substance testée, caractérisation de l'animal testé, description du protocole de l'étude, documentation des résultats de l'étude, plausibilité du protocole de l'étude et des résultats. Ces groupes sont eux-mêmes subdivisés en questions. L'évaluateur doit répondre à chaque question en lui attribuant une valeur de 0 ou 1 (absence ou présence de l'information).

2. Scirap : <http://www.scirap.org/>

Scirap est un outil issu d'une collaboration entre the Department of Environmental Science (ACES), Stockholm University, and the Institute of Environmental Medicine (IMM), Karolinska Institutet.

Il peut représenter une alternative éventuelle à l'utilisation de ToxRTool, en évaluant de façon plus poussée la qualité de l'étude. Il représente visuellement la qualité de l'étude clé, mais ne fournit pas de cotation chiffrée.

3. SYRCLE's (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667063>)

SYRCLE's est un outil d'évaluation des biais : sélection, performance, détection, attrition, reporting et autres biais basé sur l'outil RoB de la Cochrane ([https://www.radboudumc.nl/getmedia/60b8b9d8-84d7-4325-843c-6408cf065aca/SYRCLE-EFSA-course-1-okt-2016-\(quality-assessment\)_RoB-table.aspx](https://www.radboudumc.nl/getmedia/60b8b9d8-84d7-4325-843c-6408cf065aca/SYRCLE-EFSA-course-1-okt-2016-(quality-assessment)_RoB-table.aspx)).

4. CAMARADES (Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies) (<http://www.dcn.ed.ac.uk/camarades/>)

Cet outil est utilisé pour évaluer la qualité des revues et méta-analyses d'études expérimentales.

Annexe 6 : Sources d'information relatives à la 1^{ère} étape de la méthodologie « Exposition »

1) Dénomination et caractérisation de la nuisance chimique

Il convient d'identifier non seulement les différentes dénominations/appellations de la substance chimique seule, mais également celles des mélanges mis sur le marché contenant la substance, ainsi que leurs éventuelles dénominations commerciales lorsque disponibles au travers de la littérature scientifique et de la littérature grise avec un ciblage de source documentaire issues d'organismes spécialisés en santé-travail ou de bases de données toxicologiques ou réglementaires (Tableau 7). Les substances précurseurs de la substance d'intérêt seront décrites, si celle-ci est générée ou libérée sur des lieux de travail.

Tableau 7 : Sources d'information sur la caractérisation des substances ou mélanges chimiques

Sources	Liens
Site de l'agence européenne des produits chimiques (ECHA)	https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals
Pubchem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
eChemPortal	https://www.echemportal.org/echemportal/substance-search
Fiches toxicologiques de l'INRS	http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html
Base de données SEPIA gérée par l'INRS (registre des compositions des mélanges)	Accès restreint à ce jour - extraction possible respectant le cadre réglementaire sur demande motivée auprès de l'INRS
Fiches internationales de sécurité chimique (ICSCs)	https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listCards3
Base Européenne de données sur les pesticides	https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN
Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture autorisés en France	https://ephy.anses.fr/

Cas d'une substance chimique seule

Afin d'identifier et caractériser la substance chimique/la substance active d'une préparation phytopharmaceutique considérée, il convient de renseigner au minimum les informations suivantes (Tableau 8) :

Tableau 8 : Informations générales à renseigner pour une substance chimique

	Informations à renseigner
Numéro CAS	
Nom IUPAC	
Synonymes	
État physique* (liquide, solide, gazeux)	
Point de fusion	
Point d'ébullition	
Pression de vapeur	
Coefficient de partage n-octanol/eau	
Facteur de conversion (ppm -> mg/m ³)	

*A température ambiante (20 °C) et sous une pression atmosphérique normale (101,3 kPa (760 mm de Hg))

Cas d'un mélange chimique/d'une préparation phytopharmaceutique

Afin d'identifier un mélange chimique/une préparation phytopharmaceutique, il convient de renseigner au minimum les informations suivantes (Tableau 9) :

Tableau 9 : Informations générales à renseigner pour un mélange chimique

	Informations à renseigner
Composition du mélange : Substances présentes et concentrations correspondantes	
Nature physique du mélange ou de la préparation	

2) Réglementations relatives à la nuisance chimique

Dans le cas d'une substance chimique de synthèse, il peut être utile de renseigner la temporalité d'apparition de la substance chimique en milieu de travail (par exemple, usage d'intermédiaire de synthèse dans des procédés industriels) ou de son accessibilité auprès des travailleurs (par exemple, autorisation de mise sur le marché pour les produits phytopharmaceutiques).

Dans la mesure où la substance a pu ou peut faire l'objet de réglementations visant à limiter ses usages, ces réglementations seront renseignées à titre d'information.

Les sources d'informations utiles afin d'identifier les réglementations en vigueur sont indiquées ci-dessous (Tableau 10).

Tableau 10 : Sources d'information sur la réglementation en termes de limitation d'usage des substances ou mélanges chimiques

Sources	Liens
Substance chimique ou mélange	
Annexe XVII du règlement REACH - liste des produits soumis à restriction	https://echa.europa.eu/fr/substances-restricted-under-reach
Annexe XIV du règlement REACH - liste des produits soumis à autorisation	https://echa.europa.eu/fr/authorisation-list
Code du travail (art. R4412-1 à R 4412-164)	https://www.legifrance.gouv.fr/
Code de l'environnement (art. L522-1))	https://www.legifrance.gouv.fr/
Produit phytopharmaceutique	
Base de données CIPA (Compilation des Index phytosanitaires ACTA)	http://matphyto.acta-informatique.fr/Accueil

3) Inventaire et caractéristiques des usages de la nuisance chimique

Dans la mesure où l'objectif de ces travaux d'expertise a pour vocation l'élaboration ou la modification de tableaux de maladies professionnelles en France, les usages ayant eu lieu ou ayant lieu en France seront renseignés. Les sources d'informations potentielles sont indiquées dans le Tableau 11.

Il peut être jugé également utile de renseigner des usages différents ayant eu lieu ou ayant lieu dans d'autres pays, particulièrement pour des préparations commerciales.

Tableau 11 : Sources d'information sur les usages des substances ou mélanges chimiques

Sources	Liens
Substance chimique	
Site de l'agence européenne des produits chimiques (ECHA)	https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals
Base CMR de l'INRS	http://www.inrs.fr/publications/bdd/cmr.html Comporte des informations sur l'utilisation des agents chimiques CMR à partir d'une enquête réalisée en 2005. Informations sur la production de ces agents, leurs utilisations, les professions potentiellement exposées...
Produit phytopharmaceutique	
E-Phy (Catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages)	https://ephy.anses.fr/
Biocide	

Site de l'agence européenne des produits chimiques (ECHA)	https://echa.europa.eu/fr/regulations/biocidal-products-regulation/understanding-bpr
Médicament vétérinaire	
Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France	http://www.ircp.anmv.anses.fr/search.aspx
Résumés des caractéristiques du produit des médicaments vétérinaires commercialisés en France	http://www.med-vet.fr/

L'identification exhaustive des fabricants, producteurs et importateurs des substances considérées ne relève pas des travaux du GT MP.



Annexe 7 : Sources d'information relatives à la 2^{ème} étape de la méthodologie « Exposition »

La consultation des outils ci-dessous pourra permettre *via* une recherche ciblée d'identifier les principaux secteurs d'activité, professions et/ou travaux exposant à la nuisance chimique.

1) *Fiches ou bases de données d'organisme de références en santé au travail et en prévention des risques professionnelles*

Les fiches ou bases de données indiquées dans le Tableau 12 ont une entrée possible par substance.

Tableau 12 : Outils renseignant les travaux et/ou professions exposant à une nuisance chimique

Sources	Liens
Fiches toxicologiques de l'INRS	http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html
Base CMR de l'INRS	http://www.inrs.fr/publications/bdd/cmr.html
Fiches FAN (Fiches Actualisées de Nuisances) élaborées par des membres du Groupement National Multidisciplinaire de Santé au Travail dans le BTP	https://www.forsapre.fr/fiches_fan
OSHWiki développé par l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA)	https://oshwiki.eu/wiki/Dangerous_substances_%28chemical_and_biological%29
Le site de l'Institut national pour la sécurité et la santé au travail américain (NIOSH)	https://www.cdc.gov/niosh/topics/chemical.html

Parmi les fiches médico-professionnelles, les « **fiches métiers** » peuvent permettre d'identifier les différents dangers auxquels sont exposés les travailleurs.

Les fiches métiers du Centre Interservices Santé et Médecine Travail Entreprise (CISME)⁸⁵ constituent un Répertoire détaillé des situations de travail, des nuisances, des préventions, des effets sur la santé, des surveillances médicales (<http://www.fmpcisme.org/default.asp>). Elles déclinent les caractéristiques générales, notamment les métiers apparentés, les codes (CITP, PCS-ESE, ROME)⁸⁶, le descriptif du

⁸⁵ A noter que le CISME est devenu Présance (Prévention, Santé, Service, Entreprise) le 1^{er} janvier 2018

⁸⁶ Pour les professions :

- Insee. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles PCS. 2^d ed. 417 p. 1994.
- Insee. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles PCS. 665 p. 2003.
- Bureau international du travail. Classification internationale type des professions. Edition révisée 415 p. 1968.
- Bureau international du Travail. Classification internationale type des professions : CITP-88. 509 p. 1988.

Pour les secteurs d'activités :

métier, les caractéristiques générales (aspects sociologiques, formation, évolution de carrière) ; et les caractéristiques médico-professionnelles de chaque métier répertorié, notamment les lieux de travail, organisation du travail, tâches, outils, et équipements, produits, matériaux et publics concernés, les tenues de travail.

Les **fiches FAST (Fichier Actualisé des Situations de Travail dans le BTP)** décrivent les situations de travail rencontrées dans le BTP présentant des exigences ou nuisances particulières (https://www.forsapre.fr/fiches_fast). Pour chaque situation de travail, le lecteur dispose des données suivantes : définition du poste et description de l'activité ; présentation des exigences et nuisances habituelles ou occasionnelles ; rappel des principaux risques d'accidents du travail et de maladie professionnelle ; nature de la surveillance médicale obligatoire ou conseillée (visites médicales, examens complémentaires, vaccinations, suivi post-professionnel) ; synthèse des actions préventives à mener : prévention collective, protection individuelle, information et formation des travailleurs.

La Nomenclature des Situations de Travail en Agriculture (NOSTA) codifie les activités rencontrées chez les salariés et les exploitants agricoles affiliés à la Mutualité Sociale Agricole. NOSTA concerne également les situations de travail du personnel d'organismes ayant passé une convention avec la MSA. NOSTA associe à chaque situation de travail une fiche descriptive. Ces fiches descriptives ont été réalisées sur le modèle de celles réalisées dans le bâtiment et les travaux publics (dossier FAST) par des médecins du travail.

2) **Matrices emplois-expositions et cultures-expositions**

Les matrices emplois-expositions (MEE) peuvent être utilisées comme aide au repérage des expositions relatives à une profession ou à un secteur d'activité.

De façon schématique, les MEE sont des tableaux dont les lignes représentent des emplois et les colonnes des expositions. Le contenu de la matrice informe, de façon plus ou moins détaillée, sur les expositions dans chaque emploi (présence/absence, probabilité d'exposition, périodes d'exposition, niveau d'exposition). Les couples métiers-secteurs industriels sont exprimés sous forme de codage nationaux ou internationaux (Pilorget, Garras et Houot 2016).

Les caractéristiques des emplois et des expositions ayant évolué au cours du temps, les matrices peuvent prendre en compte ces évolutions en caractérisant les expositions en fonction des années ou de périodes historiques déterminées. Un troisième axe, correspondant au temps (défini en périodes ou en années), s'ajoute alors dans les matrices dites «historisées» (Inserm 2013).

Deux procédures principales sous-tendent la construction des MEE :

-
- Insee. Nomenclatures d'activités et de produits françaises NAFCPF. 741 p. 1999.
 - Insee. Nomenclatures d'activités et de produits françaises NAFCPF Rev 1. 882 p. 2003.
 - Insee. Nomenclatures d'activités et de produits françaises NAF-CPF Rev 2. 1052 p. 2008.

a) une construction *a priori*, par des experts en hygiène industrielle ou en santé au travail, à partir de connaissances sur les emplois (fiches de poste ou fiche métiers détaillant des profils d'exposition *a priori* aux différentes nuisances), sur les expositions et sur les déterminants influant l'exposition professionnelle. Les indices d'exposition sont exprimés le plus souvent sous la forme d'une probabilité et les niveaux (fréquence et intensité) de façon quantitative ou éventuellement semi-quantitative.

b) une construction *a posteriori*, à partir de données d'exposition existantes qui sont analysées puis compilées pour construire la matrice. La construction *a posteriori* permet d'optimiser la variabilité entre les groupes et minimise la variabilité intragroupe en constituant des groupes d'exposition homogène (Florentin 2017).

Les MEE sont construites autour de nomenclatures de professions ou de secteurs d'activité standardisées, telles que, à titre d'exemple :

➤ **Professions**

- Nomenclature nationale : classification des Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS)
- Nomenclature internationale : Classification internationale type des professions (CITP) du Bureau international du travail

➤ **Secteurs d'activité**

- Nomenclature nationale : Nomenclature d'activités française (NAF)
- Nomenclature internationale : Classification internationale type des industries (CITI) des Nations Unies ou la Nomenclature d'activités de la Communauté Européenne (NACE)

À noter qu'en plus du choix de la nomenclature, il est nécessaire de choisir la version de cette dernière. En effet, le passage d'une version à l'autre d'une même nomenclature est parfois complexe en raison des nouveautés ou de niveaux de détails différents (un code peut être divisé en plusieurs et inversement) (Florentin 2017).

Les matrices en lien avec les expositions aux produits phytopharmaceutiques peuvent proposer des niveaux de précision sur l'emploi plus importants que le simple intitulé (par exemple, ouvrier agricole en viticulture). Ainsi, certaines matrices détaillent les activités par le poste attribué au sein de l'entreprise (par exemple, cueilleurs), par les tâches effectuées (nettoyage des cuves), par l'atelier (ensachage), ou encore par les cultures agricoles considérées (maïs grain) : dans ce dernier cas, on parle de matrices cultures-expositions (MCE). Les matrices peuvent aussi être adaptées aux contextes locaux et donc à certaines régions. De même, la nuisance est plus ou moins détaillée. Il peut s'agir des produits phytopharmaceutiques en général, des groupes de produits phytopharmaceutiques (herbicide, fongicide, insecticide...), des familles chimiques (organophosphorés, organochlorés...) ou encore des substances actives précises (parathion, malathion...) (Inserm 2013).

Le portail Exp-Pro, accessible *via* le site internet de SPF ou à partir de l'adresse www.exppro.fr, permet l'accès à des outils tels que des MEEs multi-nuisances (matrices Matgéné et matrices Sumex2), des bases de données documentaires, un outil de codage assisté des professions et des secteurs d'activité (CAPS) ainsi que des tables de passage entre différentes nomenclatures de professions et de secteurs d'activité.

Une liste non exhaustive de MEE et MCE est indiquée ci-dessous (Tableau 13 et 14).



Tableau 13 : Liste indicative de matrices emplois-expositions

Pays	Nom	Date de création	Population - Population générale - Spécifique d'une entreprise / industrie - Spécifique d'une branche professionnelle / d'un secteur d'activité	Type de nuisance - Multinuisance - Spécifique d'une catégorie de nuisance - Mononuisance	Période de recensement des expositions	Construction de la MEE - A priori - A posteriori	Indice d'exposition	Nomenclature / codage	Lien d'accès et/ou référence	Hébergeur des données
France	SUMEX2	2003	Population générale	Multinuisance	2003	A posteriori	- Pourcentage d'exposés - Durée moyenne d'exposition - Intensité moyenne d'exposition	PCS / NAF	http://expopro.santepubliquefrance.fr/	SPF
France	MATGENE	2002 - 2020	Population générale	Multinuisance	1950-2020 (selon les nuisances)	A priori	- Probabilité d'exposition - Niveau d'exposition (décomposition en fréquence et intensité d'exposition)	PCS / CITP NAF / CITI	http://expopro.santepubliquefrance.fr/	SPF
France	EVALUTIL	2010	Population générale	Catégorie de nuisance : amiante, fibres minérales artificielles, particules nanométriques	1950-2010	A priori	- Intensité d'exposition - Fréquence d'exposition - Exposition liée aux tâches spécifiques / liée à l'ambiance de travail	CITP / NAF	https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/eva_003/	SPF / ISPED
France	MATEX	1991	Spécifique des agents d'EDF-GDF	Multinuisance	1980-1991 ?	A priori	- Probabilité - Niveau	Code interne	Imbernon et al. 1991	

France	BATIMEX	2008	Spécifique du secteur BTP	Mononuissance : ciment	2008	<i>A priori</i>	- Probabilité - Niveau	PCS NAF	Thuret et al., 2009	SPF
France	MEE spécifique du milieu de soins	2007	Spécifique du milieu de soins	Multinuissance	2002-2005	<i>A priori</i>	- Niveau d'exposition (Potentiel / Faible / Moyen / Intense) - quantité / fréquence / protection collective - individuelle		https://www.smtaquitaine.fr/uploads/media_items/matrice-emploi-exposition-risque-chimique-en-milieu-de-soin.original.pdf	CHU de Bordeaux
France	AsthmaJEM	1999	Population générale	Catégorie de nuisance : agents asthmogènes	1998	<i>A priori</i>	Niveau de risque	CITP 88 (SOC91)	http://asthma.jem.vjf.inserm.fr/	INSERM
France	OAsJEM	Actualisation de la matrice AsthmaJEM	Population générale	Catégorie de nuisance : agents asthmogènes		<i>A priori</i>	- Probabilité (semi-quantitatif) - Intensité (semi-quantitatif)	ISCO88	http://oasjem.vjf.inserm.fr/	INSERM
France	PESTIPOP	2015	Population générale	Catégorie de nuisance : produits phytosanitaires	2015	<i>A priori</i>	- Probabilité - Fiabilité* - Type d'exposition	PCS 1994 / NAF 1993	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29019346	INSERM (EPICENE)
Finlande	FINJEM		Population générale	Multinuissance					Kauppinen et al. 2014	FIOH
Canada	CANJEM		Population générale	Multinuissance	1980-2010		Descriptions de tâches, de processus, d'un environnement de travail et de mesures de contrôle de l'exposition		http://www.expostats.ca/site/app-local/CANJEM/	

Canada	CAREX Canada			Catégorie de nuisance : cancérogènes				https://www.carexcanada.ca/ (Peters <i>et al.</i> 2015)	
--------	--------------	--	--	---	--	--	--	--	--

CITP : Classification internationale type des professions ; CITI : Classification internationale type des industries ; NAF : Nomenclature d'activités française ; PCS : Classification des professions et catégories professionnelles ; ISCO88 : code de métier du Bureau International du Travail de 1988.

Tableau 14 : Liste indicative de matrices cultures-expositions

Pays	Nom de la MCE	Date de création	Type de nuisance	Type de cultures agricoles	Périodes de recensement des expositions	Construction de la MCE	Indice d'exposition	Lien d'accès et/ou référence	Hébergeur des données
France	Matphyto		Produits phytopharmaceutiques, catégorisés : - en familles chimiques (phytohormone de synthèse, organophosphorés...) - en type de fonction (herbicides, insecticides, fongicides...) - en substances actives spécifiques	- Pesticides arsenicaux dans la culture de pomme de terre, en viticulture et arboriculture - Céréales à paille - Maïs et pomme de terre - Viticulture canne à sucre et banane	1961-2020	- Index ACTA - Revues spécialisées - Rapports techniques - Statistiques agricoles expertisés pour validation par des agronomes	- Probabilité - Fréquence - Intensité d'utilisation	http://matphyto.ata-informatique.fr/Accueil Spinosi et Févotte, 2008 https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storages/rapports-publics/084000585.pdf	SPF
France	PESTIMAT		Produits phytopharmaceutiques	- Blé/orge - Maïs - Vigne - Arboriculture		- Données d'homologation - Données de recommandation (service de protection des	- Probabilité - Fréquence - Intensité d'utilisation	(Baldi <i>et al.</i> 2017)	INSERM-ISPED / CHU Bordeaux

						<p>végétaux, groupements d'agriculteurs)</p> <p>- Données d'utilisation (données d'un panel d'agriculteurs de l'industrie phytopharmaceutique, calendrier de traitements d'agriculteurs)</p>			
France (Hérault Gard, Aude)	Matrice viticulture	Mise à jour en 2000	Produits phytopharmaceutiques (238 produits commerciaux, 117 substances actives)	Viticulture	1950-1958 1958-1965 1965-1970 1970-1978 1978-1988	<p>- Recueil de calendriers de traitements disponibles auprès de 85 exploitations viticoles</p> <p>- Forme du produit commercial (liquide ou poudre)</p>	<p>- Probabilité par période : nombre d'années (d'utilisation ou de travail)</p> <p>- Intensité : quantité moyenne/ha</p> <p>- Calcul d'un index d'exposition cumulée (quantité/ha x surface x durée x probabilité)</p>	(Daures <i>et al.</i> 1993)	

3) *Enquêtes transversales*

Les enquêtes transversales permettent de recueillir des informations sur les expositions professionnelles des travailleurs. L'exposition à des nuisances est principalement évaluée par questionnaire (possiblement également par exemple par mesurage individuel par capteur ou mesurage indirect au poste de travail). Il peut être administré (le sujet est interrogé par un enquêteur spécialement formé) ou auto-administré (le sujet répond seul au questionnaire). En France, deux principales enquêtes sont menées périodiquement afin d'évaluer l'exposition des travailleurs aux facteurs de risque d'origine professionnelle : l'enquête Conditions de Travail (Encadré 1) et l'enquête SUMER (Encadré 2).

Encadré 1

L'enquête par questionnaire Conditions de travail a été reconduite tous les 7 ans de 1978 à 2013 puis tous les 3 ans depuis 2013. Celle-ci vise à obtenir une description concrète du travail, de son organisation et de ses conditions selon divers angles : horaires, rythmes de travail, efforts physiques ou risques encourus, pénibilité, organisation du travail, sécurité, coopération, conflits... Cette enquête permet de disposer d'un panorama global des facteurs de pénibilité et des risques physiques, chimiques et biologiques.

Encadré 2

L'enquête SUMER (Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels), réalisée par le ministère du Travail - Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (Dares) et Direction des relations au travail (DRT) permet, via un questionnaire standardisé, de caractériser les expositions professionnelles des salariés avec l'appui de médecins du travail. Cette expertise du médecin du travail est basée sur sa connaissance des entreprises et de l'activité des salariés. Il va repérer les expositions et estimer leur durée et intensité mais également les protections collectives existantes et les équipements de protection individuelle mis à disposition du salarié. Afin d'être au plus près du travail réel du salarié, les médecins enquêteurs de SUMER recherchent ses expositions aux contraintes physiques, et organisationnelles, aux agents chimiques et biologiques au cours de sa dernière semaine travaillée, ce qui permet de rendre compte des expositions récentes, parfois ponctuelles, voire accidentelles. Cette temporalité permet de pouvoir retourner sur le poste de travail si des précisions s'avèrent nécessaires (Leonard et al., 2018). Cette enquête vise donc à contribuer à la connaissance des expositions professionnelles et permet d'estimer la prévalence d'exposition à différents types de nuisances selon la profession et le secteur d'activité entre autres. L'enquête SUMER est une enquête périodique qui a été conduite à 4 reprises : 1994, 2002-2003, 2009-2010 et 2016-2017. Les deux dernières enquêtes ont porté respectivement sur un échantillon représentatif de 48 000 salariés et de 26 000 salariés.

4) *Etudes de cohortes*

Les cohortes (y compris cohortes de travailleurs) sont des études observationnelles, le plus souvent prospectives (i.e. recueil de données au cours d'un suivi dans le temps) ce qui permet d'évaluer les liens entre des facteurs d'exposition d'une part et la survenue d'évènements de santé d'autre part. En France, plusieurs cohortes prospectives ont été menées afin d'estimer, entre autres, l'exposition des travailleurs aux divers facteurs de risque professionnels (Encadré 3).

Encadré 3**Cohorte AGRICAN : Etude de cohorte AGRiculture et CANcer (Lemarchand et al. 2017)**

La cohorte AGRICAN a été constituée entre fin novembre 2005 et fin 2007 et comprend tous les affiliés MSA qui, en 2004, étaient adultes, avaient cotisé au moins 3 années au régime agricole et qui résidaient dans un des 11 départements disposant d'un registre de cancers (Côte d'Or, Doubs, Gironde, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn et Vendée). Pour être inclus, ces affiliés devaient également avoir retourné le questionnaire d'inclusion, ce qui a permis de recruter plus de 180 000 personnes dont l'état de santé a été suivi par croisement régulier avec les bases de données de la MSA, de l'INSEE, de l'INSERM et des registres de cancers. Les informations sur l'utilisation de produits phytopharmaceutiques sont obtenues en croisant les données des questionnaires et une matrice cultures-expositions* (PESTIMAT)(Baldi *et al.* 2017). Le questionnaire délivré à l'inclusion a permis de recueillir des données sociodémographiques des travailleurs agricoles inclus, leur historique professionnel (jusqu'à 7 emplois réalisés au cours de leur vie), l'historique de leurs secteurs agricoles (5 élevages, 13 cultures) et de 2 à 5 tâches dans chaque secteur agricole (incluant l'usage de produits phytopharmaceutiques ou d'herbicides), leur Historique et caractéristiques des matériels de pulvérisation utilisés, leur port d'équipements de protection individuelle lors de l'usage de produits phytopharmaceutiques, leurs données de santé (15 maladies : respiratoires, neurodégénératives, dépression...), leur comportement de santé (histoire tabagique, alimentation, consommation d'alcool), et les données sur la reproduction pour les femmes (âge des premières règles, âge au premier enfant, allaitement...).

Cohorte Constances

La cohorte Constances (<https://www.constances.fr/>) a été mise en œuvre par l'INSERM en collaboration avec la CNAM-TS (El Yamani, Fréry et Pilorget 2018) et vise à constituer un échantillon représentatif de la population française âgée de 18 à 69 ans avec plus de 200 000 personnes (couvertes par le Régime général de Sécurité sociale et incluses entre 2012 et début 2020). À l'inclusion, les volontaires se rendent dans un Centre d'Examen de Santé (CES) de la sécurité sociale pour un examen médical très complet. A cette occasion, ils remplissent différents questionnaires en complément de ceux déjà renseignés à domicile. Les volontaires sont par la suite suivis par :

- un auto-questionnaire annuel ;
- un appariement régulier avec les bases de données nationales de l'Assurance Maladie et du PMSI au travers du Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), de la Caisse nationale d'assurance vieillesse pour les événements de la vie socioprofessionnelle, et de la base des causes de mortalité du CépiDc-Inserm ;
- un examen de santé proposé dans les CES tous les 5 ans.
- Des échantillons d'urines, de plasma, sérum seront également prélevés auprès de 85 000 volontaires afin de constituer une biobanque.

Les informations recueillies dans les questionnaires à l'inclusion comportent des données sur leurs caractéristiques sociodémographiques, économiques, sociales, psychologiques, médicales, et sur leurs comportements de santé. Par ailleurs, le questionnaire permet de recueillir des données d'expositions professionnelles à un grand nombre de nuisances

différentes (questionnaire expositions professionnelles). Un calendrier professionnel est également rempli à l'inclusion dans lequel les participants sont conviés à mentionner rétrospectivement l'ensemble de leurs emplois et périodes d'inactivités et ce depuis leur début de carrière.

Programme Coset : Cohortes Coset-MSA et Coset-RSI

En France, le programme Coset (Cohortes pour la Surveillance Épidémiologique en lien avec le Travail) est un dispositif national mené par SPF visant à la surveillance des risques professionnels. Le programme Coset vient compléter les données recueillies dans le cadre de la cohorte Constances auprès des affiliés du RG, par la constitution de deux nouvelles cohortes représentatives, pour la première des actifs et anciens actifs affiliés du Régime agricole inclus entre 2017 et 2018 (cohorte Coset-MSA, n=27 000) et pour la seconde des actifs et les anciens actifs relevant du Régime des indépendants également inclus entre 2017 et 2018 (Cohorte Coset-RSI, n=20 000).

De même que la cohorte Constances, le programme Coset, au travers de ces deux cohortes, prévoit de suivre les participants pendant de nombreuses années et va permettre de produire des indicateurs de risques professionnels pour des expositions quelle que soit leur nature: chimique, physique ou organisationnelle. Il retrace l'exposition au cours du parcours professionnel et permet l'étude des polyexpositions (relatives à certaines substances chimiques, aux facteurs physiques (contraintes thermiques, le bruit), aux conditions de travail (nuisances ergonomiques, port de charges lourdes, nuisances psychiques (par exemple, stress) et des informations sur les troubles musculo-squelettiques) (Anses 2018b, Geoffroy-Perez *et al.* 2012). L'appariement de ces deux cohortes aux bases de données médico-administratives sera également possible (SNDS).

5) Banques de données de mesures d'exposition professionnelle

Des protocoles de mesures de l'exposition professionnelle (ou environnementale) aux nuisances chimiques pourront être consultées par exemple à partir des sources documentaires incluent dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Sources documentaires relatives aux protocoles de mesure des expositions

Sources	Liens
Métrologie	
<i>Exposition professionnelle</i>	
Base de données MétroPol de l'INRS (Recueil des méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle validées par l'INRS pour le prélèvement et l'analyse d'agents chimiques et biologiques déposés sur les surfaces ou présents dans l'air et dans certains matériaux)	http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropoli.html
Base de données GESTIS (Groupement de méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz))	http://amcaw.ifa.dguv.de/WForm09.aspx
Comité français d'accréditation (Cofrac) (Également pour les mesures d'exposition environnementale)	https://www.cofrac.fr/nos-domaines-dapplication/prevention-des-risques-et-des-nuisances/domaineactivite/detail/essais-9/activite/
<i>Exposition environnementale</i>	
Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA)	http://www.lcsqa.org/rapports
US EPA - Ambient Monitoring Technology Information Center	https://www.epa.gov/amtic/air-monitoring-methods
Biométrie	
Base de données Biotox de l'INRS (Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques)	http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html
Collection de la MAK - Partie IV Biomonitoring methods (Commission allemande d'enquête sur les risques pour la santé des composés chimiques dans la zone de travail)	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418

Mesurages atmosphériques

Les bases de données d'exposition professionnelle représentent une source importante de documentation des nuisances (chimiques, physiques, biologiques) en milieu de travail. Les résultats de mesurage des polluants dans l'air des lieux de travail ne sont pas toujours représentatifs de l'ensemble des situations d'exposition à un agent sur le territoire national, mais permettent néanmoins de fournir des données quantitatives d'exposition atmosphérique.

Certaines des bases de données recensées portant sur les agents chimiques portent sur de multiples agents chimiques dans divers secteurs industriels, d'autres sont spécifiques d'un secteur industriel, d'autres encore sont spécifiques d'une catégorie de nuisances chimiques (Tableau 16).



Tableau 16 : Liste indicative de bases de données de mesures atmosphériques en santé-travail

Pays	Nom	Nuisance chimique	Année de création	Propriétaire / gestionnaire	Renseignement de la base	Type d'accès	Lien d'accès / Références
Banque de données générales de mesures atmosphériques en milieu de travail							
France	COLCHIC	Multiple	1987	CNAMTS / INRS	LIC des CARSAT/ CRAM et agents de l'INRS	Extraction sur demande motivée auprès de l'INRS	http://www.inrs.fr/inrs/recherche/etudes-publications-communications/doc/communication.html?refINRS=NOETUDE/C2016-079 (Mater 2016)
France	SCOLA	Multiple	2007	DGT / INRS	Organismes de contrôle accrédités selon NF EN ISO 17025	Accès restreint, résultats exploitables à l'attention de la DGT	http://www.inrs.fr/inrs/recherche/etudes-publications-communications/doc/communication.html?refINRS=NOETUDE/C2016-079 (Mater 2016)
Allemagne	MEGA	Multiple	1972	BIA / IFA	Inspecteurs du BGs (Instituts d'assurances et de prévention)	Extraction des données sur demande, limité aux institutions participantes	https://www.dguv.de/ifa/gestis/expositionsdatenbank-mega/index-2.jsp (Rivm 2014)
Italie	SIREP	Multiple	1996	ISPESL	Institutions scientifiques et gouvernementales	Accès restreint à l'ISPESL, table de synthèse disponible pour des institutions scientifiques et gouvernementales.	Scarselli et al., 2007 (Rivm 2014)
Royaume-Uni	NEBD	Multiple	1986	HSE	Inspecteurs du HSE		(Burns et Beaumont 1989)

Banque de données de mesures atmosphériques spécifiques de secteurs industriels							
Internationale (13 pays dont la France)	PAPDEM	Industrie du papier et de la pâte à papier		FIOH	Pays-dépendant		(Kauppinen <i>et al.</i> 1997, Peters <i>et al.</i> 2012)
Internationale (5 pays)	EXASRUB	Industrie du caoutchouc			Pays-dépendant		(De Vocht <i>et al.</i> 2005)
Internationale (8 pays dont la France)	AWE	Industrie de l'asphalte	1999 (pour données à partir des années 70 environ)		Pays-dépendant		(Burstyn <i>et al.</i> 2000)
Banque de données de mesures atmosphériques spécifiques à certaines nuisances chimiques							
France	SOLVEX	Solvants	1987	CNAMTS / INRS	LIC des CARSAT / CRAM et agents de l'INRS		http://www.inrs.fr/publications/bdd/solvex.html
France	FIBREX	Fibres	1987	CNAMTS / INRS	LIC des CARSAT / CRAM et agents de l'INRS		http://www.inrs.fr/publications/bdd/fibrex.html
France	Ev@lutil	Fibres et particules nanométriques	1992	SPF		Données d'exposition en consultation libre sur Internet	https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/eva_003/(S(hdh3ld2rcz3ujhgrhp1diway))/Accueil.aspx

BG : Berufsgenossenschaften (Associations professionnelles) ; BIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit (Institut pour la sécurité au travail) ; CARSAT : Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail ; CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie ; HSE: Health and Safety Executive; IFA : Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (Institut pour la sécurité et la santé au travail de l'assurance sociale allemande d'accident) ; IMA-DMP : Industrial Minerals Association-Dust Monitoring Program ; IRAS : Institute for Risk Assessment Sciences of Utrecht ; ISPEL: Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro (Institut supérieur pour la prévention et la sécurité du travail) ; LIC : Laboratoire Interrégional de Chimie ; NEBD: National Exposure Database ; NECORD : The Netherlands Expertise Center for Occupational Respiratory Disorders ; OSHA : Occupational safety and health administration.

Mesures de biométrie

En France, il n'existe pas à ce jour de base centralisée dans le domaine de la biométrie professionnelle à des substances chimiques. Un projet de centralisation est inscrit au Plan Santé Travail-3 (PST3) et est actuellement en cours sous la coordination de SPF, en partenariat avec l'Anses et l'INRS (El Yamani, Fréry et Pilorget 2018).

La plateforme IPCHEM (Information platform for chemical monitoring), conçue et mise en place par la Commission Européenne, offre toutefois un point d'accès à certaines collections de données de biométrie obtenues chez des travailleurs. Ces données sont consultables sous l'adresse <https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/RDSIdiscovery/ipchem/index.html#> et peuvent être accessibles sur demande motivée.

6) Bases de données du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P)

Le RNV3P est un réseau de partenaires nationaux impliqués dans la santé au travail (la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS) ; la Caisse nationale déléguée de la sécurité sociale des indépendants, la Caisse nationale de la Mutualité sociale agricole (CC-MSA) ; l'INRS ; la Société française de médecine de travail (SFMT) et Santé publique France (SPF)) et de cliniciens spécialisés des Centres de consultation de pathologies professionnelles (CRPPE). Des données de type données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité et profession, renseignées lors des consultations des CRPPE y sont centralisées. Les objectifs principaux du RNV3P sont de repérer et de décrire les situations professionnelles à risque sanitaire, et de détecter les maladies émergentes dues à l'exposition professionnelle (nouveaux couples « nuisance/ maladie » ou nouveaux contextes d'exposition entraînant une maladie).

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)