

La reconnaissance d'une maladie professionnelle hors tableau : une démarche de causalité

Recognizing an Unlisted Occupational Disease: An Approach Based on Causality

Germanaud J (*), Lasfargues G (**)

Résumé

La législation française a complété en 1993 le système de reconnaissance des maladies professionnelles, jusque-là fondé uniquement sur la présomption d'origine. Un système complémentaire permet désormais de reconnaître le caractère professionnel d'affections non inscrites aux tableaux. Cette procédure repose sur une expertise réalisée par un comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

Le cancer du pancréas ne figure actuellement dans aucun tableau de maladie professionnelle. Il provoque 5 801 morts par an en France. L'étiologie la mieux documentée est l'intoxication tabagique, mais 12 à 26 % seraient liés à des expositions professionnelles. Les éventuelles demandes de reconnaissance de tels cas relèvent de la procédure et de l'expertise par un CRRMP décrites ci-dessus.

Les auteurs rapportent deux observations de cancer du pancréas chez des électriciens d'une même centrale de production d'électricité, dont les postes de travail comportaient une exposition importante aux huiles minérales.

Ces deux cas ont été reconnus comme maladies professionnelles par le CRRMP de la région Centre. Les arguments suivants ont été pris en compte : chronologie de la maladie par rapport à l'exposition ; paramètres caractérisant l'exposition ; cohérence avec les données épidémiologiques ; relation de type dose-effet ; plausibilité biologique ; absence de facteurs de confusion potentiels extra-professionnels.

La réflexion suivie dans ces deux cas illustre la démarche analytique menée par les CRRMP qui est comparable dans son principe au raisonnement qui préside aux études épidémiologiques. Cette démarche de recherche de causalité valide et légitime les avis donnés en CRRMP.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,3:265-269

Mots clés : maladies professionnelles, tumeur du pancréas, huiles minérales, hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Summary

In 1993, French jurisprudence extended the then-existing system of entitlement for occupational diseases which was based solely on a presumption of origin. The complementary system introduced the possibility of recognizing occupational diseases which were not specifically mentioned on the official list. The new procedure takes into account the expert opinion of the regional committee for the recognition of occupational diseases (CRRMP).

At the present time, cancer of the pancreas, which is responsible for 5801 deaths annually in France, is not mentioned on the official list of occupational diseases. Cigarette smoking has been demonstrated to be the leading cause of this disease but 12 to 26 % of cases may be related to occupational exposure. Decisions concerning recognition as an occupational disease have become the responsibility of the above-mentioned CRRMP.

The authors report two cases of cancer of the pancreas in electricians who worked in the same electricity-producing plant and who were highly exposed to mineral oils at their work stations.

These two cases were recognized as being occupational-related by the CRRMP of the Centre region of France. The following arguments were considered in the decision : the chronological relationship between exposure and the disease onset ; the parameters which characterized exposure ; compatibility with accepted epidemiological data ; the dose-effect relationship ; the biological likelihood of the causal link ; the absence of extra-occupational etiologic factors.

The approach used in these two cases illustrates the analytical reasoning employed by the CRRMP which is comparable to the reasoning seen in epidemiological studies. This causality approach ratifies and lends credibility to CRRMP decisions.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,3:265-269

Key words: pancreatic adenocarcinoma, polycyclic aromatic hydrocarbons, occupational diseases, mineral oils.

(*) Médecin-conseil, Direction régionale du service médical de la région Centre (CNAMTS).

(**) Professeur des Universités, praticien hospitalier, Consultation de pathologie professionnelle, Centre hospitalier universitaire Bretonneau, Tours (France).

Adresse pour correspondance : Dr Jacques Germanaud, Direction régionale du service médical de la région Centre (CNAMTS), 36, rue Xaintrailles, BP 612, F-45016 Orléans cedex 1, e-mail : jacques.germanaud@ersm-centre.cnamts.fr

INTRODUCTION

En France, l'indemnisation en maladie professionnelle d'un assuré social peut être obtenue par deux voies :

– *Le système des tableaux.*

C'est le plus ancien et quantitativement le plus important. La maladie d'un salarié est présumée d'origine professionnelle dès lors que les critères d'un « tableau » fixés par décret sont réunis (nature de la maladie, durée d'exposition, nature des travaux effectués).

– *Le système complémentaire.*

Créé en 1993, il permet, après étude du dossier par un comité régional, de reconnaître, au vu des circonstances, l'origine professionnelle de la maladie même si tous les critères du tableau ne sont pas réunis (troisième alinéa de l'article L. 461-1 du Code de la Sécurité sociale) ou si la maladie ne fait pas encore l'objet d'un tableau (quatrième alinéa du même article) [1].

Dans cette dernière procédure, la reconnaissance est effectuée après avis du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

Le cancer du pancréas ne figure dans aucun tableau. Il est responsable de 5 801 décès par an en France [2] et de 180 000 décès dans le monde [3]. L'étiologie la mieux documentée est l'intoxication tabagique [4, 5], mais des expositions professionnelles sont également soupçonnées [5-9]. Le pourcentage de cas d'origine professionnelle a été évalué à 12 % dans une méta-analyse de 165 études internationales [9] et à 26 % dans une étude réalisée au Canada [10]. Les éventuelles demandes de reconnaissances de tels cas relèvent de la procédure CRRMP décrite ci-dessus (quatrième alinéa).

Les auteurs rapportent ici deux cas survenus chez des employés d'une même usine, dont les deux dossiers ont été analysés par le CRRMP de la région Centre.

L'objectif de ce travail est, à partir de l'étude de ces deux cas, de montrer que l'avis donné par le CRRMP est une véritable démarche de recherche de causalité fondée sur une analyse de critères étayant la relation entre l'exposition professionnelle et la survenue de l'affection.

DEUX CAS DE CANCER DU PANCRÉAS

Au cours de l'année 2000, deux demandes de reconnaissance en maladie professionnelle ont été présentées par les ayants droit de deux électriciens décédés en 1998 des suites de cancer du pancréas et employés dans la même entreprise. Ils avaient des postes de travail équivalents comportant une exposition importante aux huiles minérales.

Cas n° 1

Le premier dossier concernait un électricien de 50 ans, non fumeur, sans antécédents particuliers. Le mode de découverte avait été des douleurs abdominales avec amaigrissement en septembre 1998. L'examen avait révélé un épanchement péritonéal. Le résultat de la biopsie péritonéale était : métastase d'un adénocarcinome différencié du pancréas. L'examen tomodensitométrique avait confirmé une lésion corporéocaudale du pancréas. Traité par chimiothérapie palliative, le patient était décédé trois mois plus tard de l'évolution de cette tumeur.

Il avait été exposé aux huiles minérales pendant 32 ans dans une centrale électrique jusqu'à son arrêt maladie en septembre 1998.

Cas n° 2

Un électricien de 43 ans, non fumeur, sans antécédents particuliers, avait présenté en février 1998 une altération de l'état général avec ictère cutanéomuqueux. L'examen tomodensitométrique abdominal avait mis en évidence une masse tumorale de la tête du pancréas et une volumineuse masse hépatique. Le résultat de la biopsie hépatique était : métastase d'un carcinome indifférencié du pancréas. Le bilan d'extension avait mis en évidence des métastases hépatiques et osseuses. Un traitement de chimiothérapie palliative avait été mis en œuvre. Le décès était survenu 10 mois plus tard.

Le patient avait été exposé aux huiles minérales pendant 25 ans dans une centrale électrique de 1973 à son arrêt maladie en 1998.

Les circonstances d'exposition étaient le travail sur des machines, notamment des turbines et des moteurs électriques, où les huiles minérales servaient de lubrifiants et de fluides hydrauliques de transmission et le travail sur des diélectriques, transformateurs et disjoncteurs où elles servaient de fluides isolants de refroidissement.

ARGUMENTS ET ANALYSE DU CRRMP

a) Chronologie des manifestations pathologiques

Le début de la symptomatologie était survenu après une durée d'exposition professionnelle de 32 ans pour le premier patient et 25 ans pour le second.

Cette durée d'exposition très longue et cette chronologie étaient compatibles avec les données sur la physiopathologie de la cancérogénèse et la latence d'apparition de ce type de cancer [6, 11].

b) Paramètres caractérisant l'exposition

Les enquêtes administratives réalisées par la caisse d'assurance maladie ont évalué la fréquence et l'intensité de l'exposition. Pour les deux patients, elle était habituelle et importante.

De plus, il s'agissait souvent d'huiles chauffées notamment dans les activités de maintenance de

Tableau I
Principales études épidémiologiques ayant conclu à une association significative entre le risque de cancer du pancréas et l'exposition aux huiles minérales

| Secteur professionnel | Type d'étude | Risque relatif ^a (IC 95 %) | Référence |
|--|---|--|------------------|
| mécanique (États-Unis, Ohio) | Cohorte | 3,0 (1,2-6,2) | Rotimi [13] |
| métallurgie (États-Unis, Iowa) | Cohorte | 3,6 (1,2-8,3) | Acquavella [14] |
| automobile (États-Unis, Michigan) | Cohorte | 1,7 (1,0-2,6) | Eisen [15] |
| automobile (États-Unis, Michigan) | Cohorte | 1,6 (1,0-2,5) | Tolbert [16] |
| moteurs (États-Unis, New York) | Mortalité proportionnelle | 2,3 p < 0,05 | Vena [17] |
| moteurs Diesel (États-Unis, Illinois) | Mortalité proportionnelle | 3,8 p < 0,05 | Mallin [18] |
| roulements à billes (États-Unis, Connecticut) | Cas-témoin au sein d'une étude de mortalité proportionnelle | 5,3 p = 0,05 | Silverstein [19] |
| moteurs (États-Unis, Detroit) | Mortalité proportionnelle | 3,6 (1,0-12,6) | Park [20] |
| transformateurs (Canada) | Cohorte | 7,6 (3,3-15,1) | Yassi [21] |

^a risque estimé par rapport standardisé de mortalités (SMR, *standardized mortality ratio*) dans des cohortes historiques ou par ratio de mortalité proportionnelle (PMR, *proportional mortality ratio*) dans les études de mortalité proportionnelle.

moteur, de servomoteurs de commandes de turbine, et surtout quand elles étaient utilisées dans les diélectriques. Leur concentration en hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) était alors renforcée [12]. Ces données de l'exposition ont été confirmées par le CRRMP ⁽¹⁾.

c) Cohérence avec les données bibliographiques

L'association cancer du pancréas et exposition professionnelle aux huiles minérales a été rapportée dans neuf études épidémiologiques [13-21] (Tableau I).

Bien que ces études portent sur un nombre de cas limité, les trois synthèses conduites pour recenser et analyser l'ensemble des publications internationales ont conclu à une augmentation du risque [22-24].

La force de la liaison, avec un risque relatif supérieur à trois dans six études [13, 14, 18-21] a été un argument supplémentaire venant renforcer l'hypothèse d'une association.

Cette association a été retrouvée dans des études épidémiologiques réalisées dans des sites géographiques différents. Elles concernaient la métallurgie [13, 14, 19], la construction automobile [15-18, 20]

et la production d'électricité (fabrication de transformateur) [21], le dénominateur commun étant l'utilisation d'huiles minérales. Le mode d'exposition était le même : voie cutanée (éclaboussures) et voie respiratoire (brouillards d'huile projetés par les machines et les pièces en mouvement et vapeurs d'huile quand elles sont chaudes) [12, 25].

d) Relation dose-effet

Cette relation entre exposition aux huiles minérales et cancer du pancréas est de type dose/effet.

Plusieurs études ont montré que le risque relatif était plus élevé quand la durée d'exposition était plus longue [14, 17-19, 21] ou le niveau d'exposition plus important [19, 21].

L'opinion des experts était également en faveur de cette association : ceux du *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) [23], organisme d'expertise en santé et sécurité au travail et ceux du ministère de la Santé américain [24] considèrent « qu'il existe des preuves solides en faveur de l'augmentation du risque de cancer du pancréas lors de l'exposition aux huiles minérales ».

e) Plausibilité biologique

Plusieurs composants des huiles minérales ont été soupçonnés d'être cancérigènes [25]. Les HPA apparaissent comme les éléments influant fortement

(1) Le CRRMP entend obligatoirement un rapport technique de l'ingénieur des services de prévention de la caisse régionale d'assurance maladie.

le potentiel cancérigène. Ils proviennent de la combustion à haute température de substances organiques hydrogénées. Ils sont particulièrement dégagés lors de la montée en température de ces huiles [25, 26]. Ceux-ci sont connus pour engendrer des lésions de l'ADN, première étape du processus de génotoxicité et du mécanisme de la cancérogénèse [6, 26, 27].

D'autres composants peuvent intervenir : les additifs à base de soufre, les nitrosamines, les métaux, et des solvants comme le formaldéhyde [12, 25].

f) Absence de facteurs de confusion

Il n'y avait pas de notion d'exposition à d'autres facteurs de risque non professionnels soupçonnés dans le cancer du pancréas notamment diabète, pancréatite chronique, alcoolisme chronique ou tabagisme.

Compte tenu de l'ensemble de ces arguments, le CRRMP a conclu à une relation directe et essentielle entre l'exposition professionnelle et le cancer. Il a émis dans les deux cas un avis favorable.

DISCUSSION

L'article L. 461-1 du Code de la Sécurité sociale prévoit dans son quatrième alinéa que « peut être également reconnue d'origine professionnelle une maladie caractérisée non désignée dans un tableau de maladies professionnelles, lorsqu'il est établi qu'elle est essentiellement et directement causée par le travail habituel de la victime et qu'elle entraîne le décès de celle-ci ou une incapacité permanente d'un taux au moins égal à 66 % ».

Dans cette procédure, la présomption d'origine n'existe pas ; la reconnaissance s'appuie sur une expertise fondée sur des critères médicaux et techniques de probabilité.

Elle suit une démarche analytique comparable dans son principe au raisonnement suivi dans les études épidémiologiques.

Dans les deux exemples présentés, l'avis émis est fondé sur la recherche et la mise en évidence de critères de causalité. S'agissant de l'analyse de cas unique, la seule différence entre la démarche du CRRMP et une étude épidémiologique tient à l'absence de mesure de la force de l'association. Ce dernier point ne constitue toutefois pas un handicap. La force du lien entre maladie et exposition calculée dans les enquêtes épidémiologiques est un critère nécessaire, mais non suffisant pour parler de causalité.

Cette démarche de recherche de causalité valide et légitime les avis donnés en CRRMP.

L'agrégation de l'ensemble de ces avis permet d'approcher la morbidité liée à un facteur professionnel. Cette quantification est toutefois limitée par le fait que la reconnaissance reste liée à l'existence

d'une demande préalable de l'assuré ou de ses ayants droit, si certaines affections comme celles liées à l'amiante sont bien déclarées, il n'en va sûrement pas de même pour des affections non spécifiques et moins médiatisées.

La valorisation de ce type d'avis sous forme de données de morbidité peut permettre une estimation de l'ampleur du phénomène et une sensibilisation des médecins et des pouvoirs publics à la réalité de certaines affections dans le cadre professionnel. Ceci peut être particulièrement utile dans des risques professionnels rares ou à révélation tardive où les modèles classiques d'études biologiques et épidémiologiques sont souvent en défaut.

Remerciements

Les auteurs remercient A.M. Dubois et P. Lanniaux pour leur contribution à l'étude des deux cas et M. Cessac pour son aide dans la recherche bibliographique.

RÉFÉRENCES

1. Wognin SB, Caubet A, Verger C et al. Nouvelles procédures de reconnaissance des maladies professionnelles : de la preuve à la pertinence des apports. *Arch Mal Prof* 1996;57:298-300.
2. Rezvani A, Mollié A, Doyon F, Sancho-Garnier H. Atlas de la mortalité par cancer en France période 1986-1993. Paris : Editions INSERM.
3. Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R et al. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:165-74.
4. Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP. Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancer in Iowa. *Ann Epidemiol* 2001;11:28-37.
5. Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1995;75:819-43.
6. Païron JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P. Les cancers professionnels. Paris : Margaux Orange ; 2000.
7. Alguacil J, Porta M, Benavides FG et al. Occupation and pancreatic cancer in Spain : a case-control study based on job titles. *Int J Epidemiol* 2000;29:1004-13.
8. Pietri F, Clavel F. Occupational exposure and cancer of the pancreas : a review. *Br J Ind Med* 1991;48:583-7.
9. Ojajärvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A. et al. Occupational exposures and pancreatic cancer : a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000;57:316-24.
10. Siemiatycki J, Gerin M, Dewar R et al. Associations between occupational circumstances and cancers. In : Siemiatycki J (ed.). Risk factors for cancer in the workplace. Boca Raton : CRC Press, 1991, p. 141-295.
11. Choudat D. Critères de reconnaissance des maladies professionnelles. *Arch Mal Prof* 2000;61:223-36.
12. Lasfargues G. Huiles minérales : attention cancers. *Santé et travail, décembre 1998-janvier 1999*;26:56-8.
13. Rotimi C, Austin H, Delzell E, Day C, Macaluso M, Honda Y. Retrospective follow-up study of foundry and engine plant workers. *Am J Ind Med* 1993;24:485-98.
14. Acquavella J, Leet T, Johnson G. Occupational experience and mortality among a cohort of metal components manufacturing workers. *Epidemiology* 1993;4:428-34.

15. Eisen EA, Tolbert PE, Monson RR, Smith TJ. Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. I : a standardized mortality ratio analysis. *Am J Ind Med* 1992;22:809-24.
16. Tolbert PE, Eisen EA, Pothier LJ et al. Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry II. Risks associated with specific fluid types. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:351-60.
17. Vena JE, Sultz HA, Fiedler RC, Barnes RE. Mortality of workers in an automobile engine and parts manufacturing complex. *Br J Ind Med* 1985;4:85-93.
18. Mallin K, Berkeley L, Young Q. A proportional mortality ratio study of workers in a construction equipment and diesel engine manufacturing plant. *Am J Ind Med* 1986;10:127-41.
19. Silverstein M, Park R, Marmor M, Maizlish N, Mirer F. Mortality among bearing plant workers exposed to metal-working fluids and abrasives. *J Occup Med* 1988;30:706-14.
20. Park RM, Mirer FE. A survey of mortality at two automotive engine manufacturing plant. *Am J Ind Med* 1996;30:664-73.
21. Yassi A, Tate R, Fish D. Cancer mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant. *Am J Ind Med* 1994;25:425-37.
22. Tolbert PE. Oils and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:386-405.
23. Calvert GM, Ward E, Schnorr TM, Fine LJ. Cancer risks among workers exposed to metalworking fluids : a systematic review. *Am J Ind Med* 1998;33:282-92.
24. Occupational Safety and Health Administration U. S. Departement of Labor. What do you need to know about occupational exposure to metalworking fluids. DHHS publication N° 98-116 (1998, March), 44 pages.
25. Gressier S. Difficultés de l'évaluation du risque cancérrogène en milieu professionnel. Application aux fluides de coupe. Thèse Nantes 1999.
26. Testud F. Pathologie toxique en milieu de travail. 2^e édition. Paris : Lacassagne, 1998.
27. Pairon JC. Identification du danger cancérrogène en milieu de travail. *Documents pour le médecin du travail* 2000;83:268.