



Imputabilité professionnelle des cancers en cas de multi-expositions. Approche en médecine et santé au travail

Dr JC Normand et JL Garrigue

Imputabilité professionnelle des cancers

- Motif de consultation professionnelle CHU Lyon
 - cancers = 17 %, CBP = 8 % / 1.300 consultations
- Expertise individuelle
 - critères *exposition*
 - cursus laboris, données épidémiologiques, classifications
 - critères *chronologie*
 - délai apparition, durée exposition
- Méthodes probabilistes
 - 👉 Ensemble éléments médicaux, scientifiques et techniques disponibles
 - caractère multifactoriel / notion exposome

Classification CE (CLP)

👉 Réglementaire

- Substances = 2010 –
- mélanges = juin 2015
- Pas Organes cibles
- Pas Métiers

Catégorie	Intitulé
1	cancérogènes pour l'être humain
	<i>avérés (1A) – données épidémiologiques</i> <i>présumés (1B) – données animales et in vitro</i>
2	agents suspectés d'être cancérogènes



Classification CIRC (Lyon)



👉 *Non réglementaire*

- OMS (depuis 1969)
- Agents cancérogènes pour l'homme

- Organes cibles

- preuves *suffisantes* / *limitées*

- Métiers à expositions multiples

- peintres = G1 (2012)

- Mélanges complexes

- fumées de soudage = G1 (2017)

Groupe	Nb (2017)	Intitulé
1	120	cancérogène pour l'Homme
2A	81	<i>probablement</i> cancérogène
2B	299	<i>peut-être</i> cancérogène

Multi-exposition aux cancérogènes en F

Projet Multi-Expo – Santé publique France

- Encore une réalité : Enquête SUMER 2009-2010

Agents chimiques	Salariés		♂ %
<i>Au moins 1</i>	10,1 %	2,2 M	87
<i>Au moins 2</i>	3,3	700.000	93
<i>Au moins 3</i>	1,2	250.000	91

- 24 agents chimiques (CIRC 1 ou 2A, CLP 1A ou 1B)
 - émission moteur diesel, huiles minérales
 - silice, poussières de bois, fumées de goudron...
- Secteurs
 - réparation automobile, BTP (gros et second œuvre), métallurgie, mécanique, bois, maintenance...



1. Approche *scientifique*

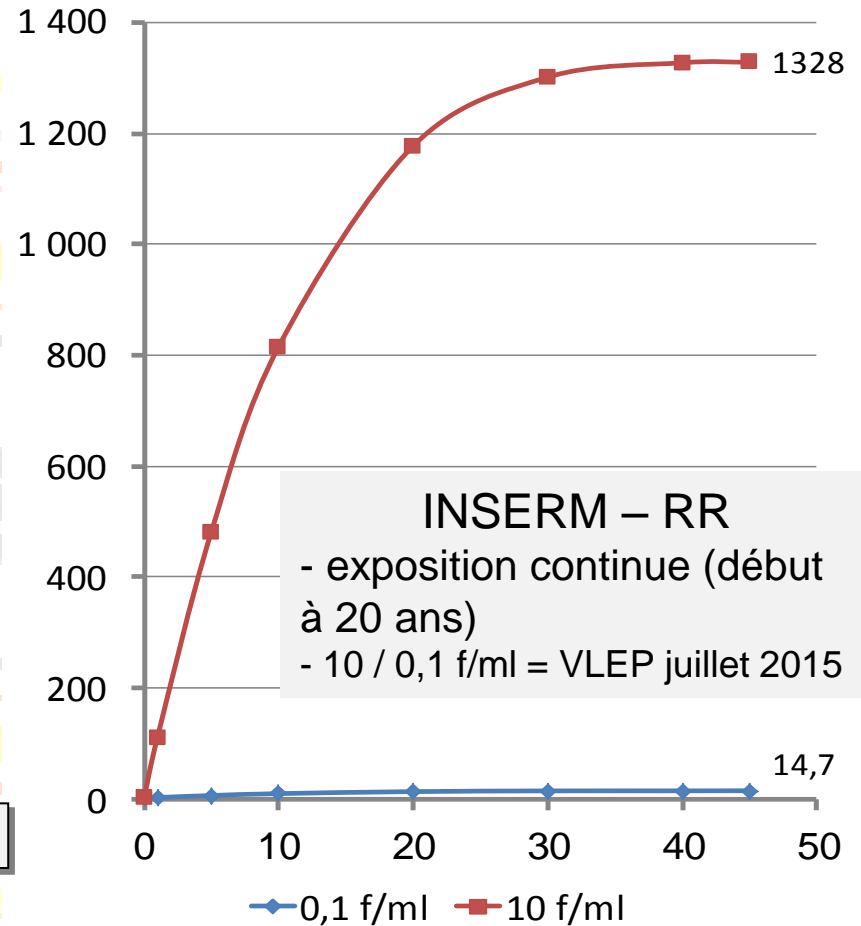
Part attribuable (PA) *forte*

Mésothéliome

- Cancer rare
 - < 1.000 † / an
- Amiante PA
 - ♂ : 75 - 92 / ♀ : 25 - 58 %
- Autres facteurs rares

Carcinogenic agents with <i>sufficient evidence</i> in humans	Agents with <i>limited evidence</i> in humans
Erionite Fluoro-edenite Painting	

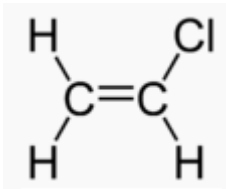
CIRC, 2017



Adénocarcinome naso-sinusien (ethmoïde)

- Cancer rare
 - incidence ♂ : $0,5 - 1,5 \cdot 10^{-6}$
 - 80-85 % Kc sinus
- Poussières de bois
 - PA ♂ : 16 - 45 %

Angiosarcome hépatique

- Cancer exceptionnel
 - F 37 / 237 cas depuis 1955
 - Chlorure de vinyle monomère
- 
- ClC=C
- Autres facteurs rares
 - As inorganique
 - ThO₂ (Thorotrast[®], baguettes de soudure)

Kc rares – Imputabilité à substance unique *forte* même si multi-exposition
(ex. : mésothéliome chez tôlier-chaudronnier –
1^{ère} profession dans PNSM 1998-2006)

Facteurs professionnels + Tabac

Estimation RR CBP

- CBP : part attribuable
 - tabac = 85 - 90 % – amiante = 4,5 - 17,5 % (♂)

	Non-Fumeur	F < 20 PA	F ≥ 30 PA
Tabac	1	10	30
Amiante niveau intermédiaire < 10 ans	1,5	15	45
" " ≥ 10 ans	2	20	60
" fort ≥ 5 ans ou Asbestose	3	30	90

👉 *Études historiques compatibles modèle multiplicatif – Études ultérieures discordantes (supra-additif ?)*

Co-exposition Amiante et autres cancérogènes pulmonaires = ∅

Recommandations de bonne pratique. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pulmonaires. SFMT, 2015

	Non-F	F < 20 PA	F ≥ 30 PA
Tabac	1	10	30
Silice cristalline <i>Silicose</i>	1,5 2	15 20	45 60
☞ <i>Compatible modèle multiplicatif ou supra-additif ?</i> <i>Co-exposition Silice et autres cancérogènes pulm. = Ø</i> <i>(sauf Radon = ?)</i>			
Gaz échappement Diesel niveau intermédiaire " fort	1,5 2	15 20	45 60
☞ <i>Modèle ?</i> <i>Co-exposition GE et autres cancérogènes pulm. = Ø</i>			

Effet démontré multi-exposition *une substance + tabac*

Pesticides et Lymphomes NH

Questions scientifiques

Réponse administrative

- Multi-exposition ++
 - > 1.000 substances actives + solvants + adjuvants...
 - agriculteurs = association + succession dans temps
- Présomption lien *forte*
 - pesticides (sans distinction), o-phosphorés (malathion*) et certains o-chlorés (DDT*, lindane*)
- "Simple" R. Agricole
 - tableau MP n° 59 (2015)
 - pesticides + liste indicative de travaux

Expertise collective.
INSERM,
2013

Imputabilité si multi-exposition – Difficultés si substance unique

Effets mélanges substances ?

- Similitude organe cible
- Similitude mécanismes d'action
 - niveau cellulaire / moléculaire
- Évaluation (jusqu'à présent)
 - toxicologique = *essentiellement* substance unique
 - réglementaire = *exclusivement* substance unique
- Concept de modèles d'interaction
 - additif / multiplicatif
 - + situations intermédiaires supra- / infra-

Similitude organe cible ex. : Poumon

- Facteurs professionnels
- Facteurs extra-professionnels
 - tabac
 - PA = 85 - 90 %

Tableau MP	CIRC 1 hors tableau
Amiante	Béryllium
Arsenic	Fumées soudage
Bis (chlorométhyle) éther	Gaz échappement moteurs diesel
Cadmium	Peintres
Acide chromique, chromates	
Cobalt + carbure de tungstène (avant frittage)	
Goudrons, huiles, brais de houille et suies combustion charbon	
Mines de fer (fond)	
Nickel	
Rayonnements ionisants	
Silice cristalline	



INRS, 2008

ex. : Garagiste

Similitude organe cible ex. : Peau

- Facteurs professionnels
 - huiles minérales = agent fluxant bitumes
 - travail en extérieur

Tableau MP	CIRC 1 <i>hors tableau</i>
Arsenic Goudrons, huiles, brais de houille et suies combustion charbon Dérivés du pétrole : huiles, suies de combustion	Rayonnement solaire Rayons X et γ



INRS, 2013

ex. : Revêtement routier (goudrons < milieu années 80)

Similitude mécanismes d'action

- Mécanismes action
multifactoriels
émergents

« Capacités distinctives »	Cible
Autosuffisance signaux croissance	Activation oncogène <i>H-Ras</i>
Insensibilité signaux inhibiteurs croissance	Inactivation gène <i>p53</i>
Capacité éviter apoptose	Cytokines
...	...
Dérégulation métabolisme énergétique	
Inhibition système immunitaire	
Instabilité génomique	
Inflammation	

D'après Hanahan & Weinberg, 2011

Peu de données



2. Approche *médico-légale*
= reconnaissance en MP

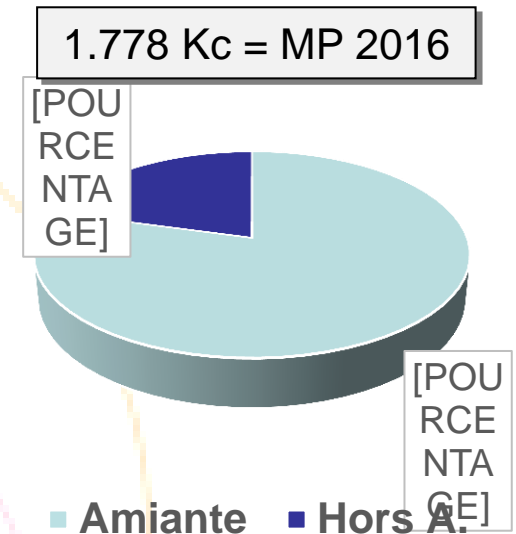
2 systèmes de reconnaissance MP

1. Principal = tableaux

- RG (depuis 1919) : 23 tableaux Kc / 116
- principe = *présomption imputabilité*
- ☞ pas de prise en compte multi-exposition

2. Complémentaire (1993) = CRRMP

- maladie dans tableau + condition administrative non remplie *ou* maladie grave hors tableau
- principe = *lien de causalité*
- ☞ prise en compte possible multi-exposition
- CRRMP Rhône-Alpes : 61 Kc hors tableau ⇒ 7 AF (2016)



CRRMP

Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles

♂ **81 ans – T. vessie**

♂ **67 ans – T. vessie**

- 1940-52 : mécanicien VL et PL
– 1952-82 : "concierge" (conducteur chaufferie charbon)
- Multi-expo : amiante + gaz
échappement moteur diesel + HAP...
- Non-fumeur
- 1969-2011 : mécanicien
maintenance sidérurgie
- Multi-expo : amiante (MP 30 bis) + HAP + fumées soudage + solvants (trichlo)...
- Fumeur 50 PA

👉 *Avis favorable hors liste
limitative MP 16 bis (suies de
combustion de charbon)*

👉 *Avis défavorable maladie
"hors tableau"*

certificat médical
accident du travail

n°11138*02

(ne cocher qu'une seule case)
 initial de prolongation
 final de recluse

Volet 1, à adresser
par le praticien à
l'organisme dans
les 24 heures

(articles L. 441-6, L. 461-5, L. 433-1, L. 323-6, R. 433-15, R. 323-11-1 du Code de la sécurité sociale)

l'assuré(e)
régime : général agricole autre lequel ? :

numéro d'immatriculation :
nom (suivi s'il y a lieu du nom d'époux(se)) :
prénom :
adresse où la victime peut être visitée (si différente de votre adresse habituelle) (1) :
code postal : ville : n° téléphone :
batiment : escalier : étage : appartement : code d'accès de la résidence :
(1) l'accord préalable de votre caisse est OBLIGATOIRE si cette adresse se situe hors de votre département de résidence
s'agit-il d'un accident du travail ? d'une maladie professionnelle ?
date de l'accident ou de la 1^{re} constatation médicale de la maladie professionnelle : (voir notice ●)
présentation de la feuille d'accident du travail/maladie professionnelle : oui non (2)
(2) en cas de non présentation de la feuille, les honoraires doivent être demandés (art. L. 432-3 du Code de la sécurité sociale)

l'employeur
nom, prénom ou dénomination sociale :
adresse : n° téléphone :
courriel :

les renseignements médicaux
• constatations détaillées (siège, nature des lésions ou de la maladie professionnelle, séquelles fonctionnelles) (voir notice ●)
**Multi exposition Professionnelle (deux consécutive),
Myélome (Hors tableau).**

• conséquences
soins sans arrêt de travail jusqu'au
arrêt de travail jusqu'au (en toutes lettres) inclus
sorties autorisées : oui à partir du non
(l'assuré(e) doit être présente à son domicile entre 9 et 11 heures et entre 14 et 16 heures. Voir notice ●)
par exception, pour raison médicale dûment justifiée, sorties autorisées sans restriction d'horaire :
non oui à partir du (voir notice ●)
reprise de travail le (voir notice ●)
reprise d'un travail léger pour raison médicale à partir du
(art. L.432-1 du Code sécurité sociale. Voir notice ●)
éléments d'ordre médical justifiant, le cas échéant, les sorties sans restriction d'horaire ou la reprise d'un travail léger
(voir notice ●)

• conclusions (à remplir seulement en cas de certificat final) (voir notice ●)
guérison avec retour à l'état antérieur date
guérison apparente avec possibilité de recluse ultérieure date
consolidation avec séquelles **deux** date

certificat établi le **07/11/2016** identification du praticien et, le cas échéant, de l'établissement
à **01 MEDICINE GENERALE DOCTEUR**
signature du praticien

♂ † 81 ans – Myélome

- 1955-63 : manœuvre BTP –
- 1963-94 : opérateur chimie fabrication Rhodoïd® (10 ans), oxadiazon (20 ans)

- Multi-expo : amiante + solvants (acétone, dichlorométhane) + dichlorophénol...

👉 Avis défavorable maladie "hors tableau"

Tableau MP = exposition substance unique
CRRMP = prise en compte multi-exposition



3. Approche *judiciaire*

Ayants droit M. X / CPAM

- ♂ Kc plancher bouche (2010) + pharynx
 - 1963-69 : chaudronnier, ouvrier sur presses
 - ☞ 1970-2003 : pilote ligne verrerie (secteur chaud)
= amiante + HAP + solvants (trichlo) + As + chromates + Si...
- CIRC (2017)
 - cavité orale : pas de facteurs professionnels
 - pharynx

Carcinogenic agents with <i>sufficient evidence in humans</i>	Agents with <i>limited evidence in humans</i>
Alcoholic beverages Betel quid with Tobacco Human papillomavirus type 16 Tobacco smoking	Asbestos (all forms) Printing processes Tobacco smoking, secondhand

CIRC, 2017

- CRRMP n°1, puis CRRMP n°2
 - « maladie *essentiellement et directement* causée par le travail *habituel* de la victime »
 - ☞ avis défavorable MP "hors tableau"
- TASS (Décision 2014)
 - « Il peut être admis que l'exposition simultanée et/ou successive de M. X, sur une durée de plus de 30 ans, à de *multiples agents* toxiques (dont 3 sont des *cancérogènes* majeurs : amiante, HAP, solvants) *entrés en synergie* les uns avec les autres, a accru le risque de développement d'un cancer de l'un des organes de la sphère ORL »
 - « poly-exposition aux agents cancérogènes caractérisée »
 - ☞ prise en charge par CPAM dans cadre législation professionnelle
- Cour d'Appel (Arrêt 2015)
 - « la preuve est rapportée d'une relation causale essentielle et directe entre la maladie et la poly-exposition habituelle du salarié à des substances cancérogènes... particulièrement durant ces 30 années de présence au sein de la verrerie... »
 - ☞ confirme le jugement déféré en toutes ces dispositions

Conclusion

- Multi-exposition = réalité passée et actuelle
- Imputabilité professionnelle des cancers
 - expertise individuelle
 - complexe sur plan scientifique
 - connaissances limitées voire absentes
 - cadre médico-légal pour MP
- Amélioration imputabilité
 - approches méthodologiques multifactorielles récentes (expérimentales, épidémiologiques...)
 - plan santé au travail 2016-2020 = améliorer « compréhension des effets de la multi-exposition »



Dr JC Normand

jean-claude.normand@univ-lyon1.fr

Dr JL Garrigue

jl.garrigue@astgrandlyon.fr



Merci de votre attention