



anses

Bronchopneumopathie chronique obstructive associée à l'exposition aux pesticides

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Septembre 2022



Connaître, évaluer, protéger

Maisons-Alfort, le 7 septembre 2022

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'expertise sur la bronchopneumopathie chronique obstructive associée à l'exposition aux pesticides en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 26 novembre 2018 par la Direction générale du travail, la Direction de la sécurité sociale et la Direction des affaires financières, sociales et logistiques pour réaliser un travail d'expertise préalable à la création de tableaux en lien avec les expositions professionnelles aux pesticides.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte

Le plan d'actions sur les produits phytopharmaceutiques publié en avril 2018 vise notamment, sur la base des recommandations formulées par l'Inspection générale des affaires sociales, l'Inspection générale des finances et le Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et

des espaces ruraux dans leur rapport conjoint de janvier 2018, à améliorer la prise en charge des maladies professionnelles liées aux pesticides¹.

Dans ce cadre, les pouvoirs publics ont, par courrier en date du 24 avril 2018, saisi l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) afin d'actualiser l'expertise collective « Pesticides : effets sur la santé » parue en 2013. Cette expertise synthétise les connaissances des effets sur la santé pouvant résulter des expositions aux pesticides liées à des usages professionnels ou encore sur les conséquences d'une exposition, professionnelle ou non, pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de l'enfant. La mise à jour de cette expertise a été publiée le 30 juin 2021 (Inserm 2021). Par ailleurs, l'Anses, qui est en charge de la réalisation de l'expertise scientifique préalable à l'élaboration des tableaux de maladies professionnelles (TMP) ou à l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), a été saisie le 26 novembre 2018 par la Direction générale du travail, la Direction de la sécurité sociale et la Direction des affaires financières, sociales et logistiques pour réaliser un travail d'expertise préalable à la création de tableaux en lien avec les expositions professionnelles aux pesticides.

Cette saisine fait mention de plusieurs maladies en lien avec l'exposition aux pesticides dont le cancer de la prostate, la maladie de Parkinson et les hémopathies malignes, mais également les pathologies associées positivement avec l'exposition aux pesticides d'après l'actualisation de l'expertise de l'Inserm. L'Anses a rendu une première expertise en mars 2021 [évt : , publiée en octobre 2021]. Le périmètre de ce travail portait uniquement sur le cancer de la prostate en lien avec les pesticides en général, avec une attention particulière sur le chlordécone (Anses 2021).

À la suite de la mise à jour de l'expertise collective par l'Inserm, mentionnée plus haut, les ministères ont demandé à l'Anses de poursuivre les travaux de cette saisine sur les pesticides en considérant cette fois-ci la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

1.2. Objet de la saisine

Le périmètre de cette expertise concerne uniquement la BPCO en lien avec l'exposition aux pesticides.

Sur la base de la démarche scientifique, établie dans le guide méthodologique (Anses 2020), les objectifs de cette expertise scientifique sont :

- d'élaborer, lorsque c'est nécessaire et en relation avec les organismes concernés, un état des lieux et une analyse des cas de BPCO provoqués par l'exposition aux pesticides reconnus au titre du système complémentaire (art. L. 461-1 alinéa 7² et R. 461-8 du Code de la Sécurité Sociale) ;
- de caractériser la BPCO 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 d'autres étiologies. D'identifier et analyser les données de mortalité, d'incidence, de prévalence et d'analyser les différents facteurs de risque ;
- d'évaluer et caractériser le lien de causalité entre l'exposition aux pesticides et la survenue de BPCO.

¹ Les pesticides au sens large regroupent les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain.

² 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.

Concernant l'état des lieux des expositions professionnelles (secteurs d'activités, professions et/ou travaux voire niveaux d'exposition) présentes et passées aux pesticides, celui-ci a été réalisé dans le cadre de l'expertise publiée en octobre 2021.

Ces travaux, à destination des commissions de maladies professionnelles et des pouvoirs publics, contribueront plus largement à l'information publique.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au groupe de travail « maladies professionnelles » (GT MP), l'instruction de ce volet de la saisine.

Le GT MP est constitué d'experts issus de différentes disciplines : épidémiologie, médecine, expologie, ergonomie, droit et sociologie. Il s'est réuni cinq fois depuis le début de l'année 2022 afin de réaliser ce travail d'expertise relatif à la BPCO associée à l'exposition professionnelle aux pesticides.

Ce GT est rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) en charge de l'évaluation des risques liés aux milieux aériens de l'Anses.

L'instruction de cette saisine est réalisée selon quatre axes de travail non exclusifs qui sont développés dans différents chapitres du rapport d'expertise :

- un axe de travail « Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte historique et institutionnelle » proposant de retracer les discussions autour des enjeux de la reconnaissance médico-administrative des maladies liées aux pesticides, un état des lieux de la reconnaissance de la BPCO et maladies affiliées en lien avec l'exposition aux pesticides et enfin, en dernière partie du rapport, une exploration de la dynamique générale de sous-déclaration, voire de sous-reconnaissance associée à ces maladies et cette exposition (chapitres 2 et 5) ;
- un axe de travail « Expositions » dont l'objectif est de faire un état des lieux des données d'expositions professionnelles en vue d'identifier les secteurs, professions et/ou travaux exposant aux pesticides et de caractériser l'exposition professionnelle associée. Cet axe de travail déjà abordé dans le précédent rapport « MP – Pesticides et cancer de la prostate » (Anses 2021) n'a pas été repris *in extenso* dans ce rapport. Seules les limites, conclusions et recommandations de cet axe sont rappelées dans les chapitres *ad hoc* ;
- un axe de travail « Désignation de la maladie » permettant de proposer des recommandations en vue de désigner la maladie dans le cadre de l'éventuelle création d'un tableau de maladie professionnelle ainsi que d'apporter des éléments descriptifs complémentaires (chapitre 3) ;
- un axe de travail « Poids des preuves » dont l'objectif est d'évaluer les preuves scientifiques en faveur de l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une BPCO (chapitre 4).

Les travaux d'expertise du GT MP ont été soumis régulièrement au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » en 2022 (4 avril, 12 mai, 23 juin) tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le GT MP tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Le CES a adopté les différents volets de l'expertise lors de sa séance du 23 juin 2022.

Outre les nombreux éléments scientifiques issus de la littérature académique et grise, identifiés, collectés et analysés par les experts, plusieurs auditions et consultations d'organismes et/ou de personnalités compétentes ont été conduites. Ainsi, ont été auditionnés deux professeurs des universités et praticiens hospitaliers (PU-PH) : un professeur spécialisé en pneumologie et un autre spécialisé en médecine et santé au travail. L'association Phyto-Victimes a, quant à elle, été consultée pour recueillir des informations sur des procédures de demandes de reconnaissance en MP de personnes malades qu'elle a accompagnées.

Par ailleurs, l'Agence s'est appuyée sur les données de plusieurs dispositifs dont elle a obtenu l'extraction par les organismes gestionnaires :

- données issues de la base de données des « Maladies à caractère professionnel » (MCP) [Santé Publique France] ;
- données des demandes de reconnaissance déposées auprès des CRRMP [Cnam-DRP] ;
- Données et limites des demandes de reconnaissance en Europe [Eurogip] ;
- Procès-verbaux de la Commission spécialisée sur les maladies professionnelles du Conseil d'orientation des conditions de travail [Direction générale du travail] ;
- données issues de la base de données du RNV3P.

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) ».

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 <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE, CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'EXPERTISE

3.1. Reconnaissance en maladie professionnelle : contexte institutionnel et médico-administratif et état des lieux

L'étude des enjeux associés à la reconnaissance en maladie professionnelle de la BPCO associée à une exposition professionnelle aux pesticides a nécessité d'élargir les requêtes aux diverses maladies parfois associées à la BPCO, à l'instar de l'emphysème ou encore de la bronchite chronique (BC). L'analyse des évolutions des TMP, dépendantes de l'évolution des connaissances scientifiques comme des négociations entre parties prenantes, a notamment confirmé la pertinence de cet élargissement. Il en est de même de la consultation de bases de données comme celles du RNV3P ou des MCP, où la désignation de la maladie, complexe pour les maladies respiratoires, peut varier selon les médecins et la symptomatologie retenue.

La BPCO est une maladie professionnelle sous-déclarée et sous-reconnue. La reconnaissance de la BPCO en MP est particulièrement sujette à débats entre parties prenantes du système de reconnaissance. Elle est également l'objet de contentieux juridiques.

La prégnance de l'explication tabagique, donc extra-professionnelle, associée à une lecture restrictive du lien direct et essentiel, limite régulièrement cette reconnaissance et, avant cela, la démarche même de déclaration en MP. Cependant, le facteur tabagique n'est pas le seul obstacle à la reconnaissance de la BPCO en MP. Les ressources (outils, temps disponible) des médecins pour le diagnostic peuvent également être contraintes. De même, les intitulés de TMP BPCO existants, associés à la profession minière, ont souvent été compris de manière restreinte dans l'instruction des dossiers de reconnaissance en MP – quoique la réglementation ne considère pas l'intitulé d'un tableau comme condition de reconnaissance en soi.

Les cas de reconnaissance en MP de BPCO et pathologies bronchiques chroniques apparentées étudiées dans la présente saisine et associées à une exposition professionnelle aux pesticides sont à ce jour infimes. Au-delà de ces maladies, les expositions aux pesticides restent au cœur d'importantes mobilisations d'associations aux échelles nationale et européenne, tant en faveur de leur meilleure connaissance que de leur réduction.

3.2. Désignation de la BPCO

3.2.1. Physiopathologie de la BPCO

La BPCO est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction permanente des voies aériennes (HAS 2019), correspondant à un trouble ventilatoire obstructif (TVO) non réversible. Son apparition est le résultat d'une combinaison entre des facteurs d'exposition et des facteurs génétiques. La susceptibilité à développer une BPCO repose probablement sur des bases polygéniques. La progression de la maladie est influencée par cette susceptibilité génétique, mais aussi par l'exposition environnementale (par exemple, tabagisme, pollution atmosphérique, expositions professionnelles) et les comorbidités fréquemment associées à cette pathologie (par exemple, affections cardiovasculaires, dénutrition, dysfonctionnement des muscles squelettiques, dépression, ostéoporose, anémie).

La BPCO atteint les voies respiratoires. Elle débute au niveau des voies aériennes distales, qui sont le siège de modifications structurelles et d'une inflammation précoce. Cette inflammation chronique est associée à un stress oxydant et un déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase. Elle va entraîner une obstruction bronchique résultant de plusieurs mécanismes physiopathologiques, dont l'importance variera d'un patient à l'autre. Ainsi, l'obstruction bronchique et le rétrécissement des voies respiratoires sont entraînés par : l'augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique, l'augmentation du tonus musculaire lisse bronchique, l'hypersécrétion des glandes séromuqueuses au niveau bronchique et la perte de structures élastiques alvéolaires au niveau du parenchyme pulmonaire avec destruction de la paroi des alvéoles (ce qui correspond à un emphysème). Les signes cliniques de la BPCO sont de type respiratoires persistants et chroniques, et comprennent au moins un des symptômes suivant : toux, expectoration, dyspnée d'effort, infections respiratoires basses répétées ou traînantes.

L'évolution de la maladie est caractérisée par :

- un déclin accéléré de la fonction respiratoire ;
- des exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital et majorant le déclin de la fonction respiratoire ;

- un handicap respiratoire entraînant une réduction des activités quotidiennes et une altération de la qualité de vie, une potentielle évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique pouvant être accompagnée d'hypertension pulmonaire ;
- l'association fréquente à des comorbidités.

3.2.2. Épidémiologie descriptive de la BPCO en France

La BPCO est une maladie fortement sous-diagnostiquée. Ce sous-diagnostic est lié à une méconnaissance de la maladie et au fait que cela soit une maladie insidieuse, à la progression lente. En général, les symptômes sont banalisés et minimisés par les patients (souvent fumeurs ou anciens fumeurs), qui adaptent leur mode de vie et leur activité physique au fur et à mesure de l'augmentation de la dyspnée et de la diminution de leur capacité à l'effort. Les premiers symptômes peuvent apparaître vers l'âge de 40 ans, mais l'âge médian du diagnostic semble être au-delà de 60 ans. Son aggravation progressive passe souvent inaperçue, entraînant alors un sous-diagnostic et une prise en charge tardive.

En France, la prévalence de la BPCO est compliquée à estimer au vu de la difficulté à réaliser des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) dans le cadre d'études épidémiologiques en population générale. Dans la littérature, les estimations de prévalence de la BPCO varient en fonction de l'âge, du pays de la population étudiée, mais également selon les critères diagnostiques considérés dans les études. Elle varie de 4,5 à 8,7% selon les études, mais la prévalence réelle de la BPCO est sous-estimée du fait du sous-diagnostic et de la méconnaissance de cette pathologie par le grand public. Concernant l'évolution de la prévalence, une modélisation a projeté une augmentation de 0,06 % par année pour une période allant de 2005 à 2025, au sein de la population française (Burgel *et al.* 2018).

La BPCO est une pathologie qui a un coût élevé en matière de morbidité et de mortalité. En France, en 2013, la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) a attribué 19 000 décès à la BPCO. De 2000 à 2013, les taux de mortalité étaient en baisse chez les hommes (environ - 1 % par an, en moyenne), mais en augmentation chez les femmes (+ 1 % par an), particulièrement chez les femmes âgées de 45 à 64 ans chez qui la mortalité a augmenté de 77,7 % sur toute la période (Fourcade *et al.* 2017).

3.2.3. Facteurs de risque de la BPCO

Le développement pulmonaire normal se caractérise par une augmentation de la fonction respiratoire pendant l'enfance et l'adolescence jusqu'à l'atteinte d'un plateau vers l'âge de 18-20 ans. Par la suite, au-delà de 35 ans généralement, elle décline en lien avec le vieillissement normal des poumons. Les expositions affectant toutes ces phases de la fonction respiratoire sont susceptibles d'entraîner une BPCO.

Le facteur de risque principal impliqué dans la BPCO est le tabagisme. Il est impliqué, selon les études, dans 80 à 90 % des cas, et des méta-RR (risk-ratio) et méta-OR (odds-ratio) significatifs ont été estimés dans la littérature. Cependant, la susceptibilité au tabac présente une variabilité individuelle très importante, qui semble sous-tendue par des facteurs génétiques. La pollution atmosphérique est également considérée comme un facteur de risque pour la BPCO. Il a été mis en évidence un risque d'exacerbation de la BPCO en lien avec l'utilisation de charbon et l'exposition à des fumées de combustion intérieures dans des pièces mal ventilées, particulièrement dans les pays en voie de développement. La situation socio-économique a été identifiée comme étant inversement liée au risque de développer une BPCO

dans plusieurs études. L'âge est également considéré comme un facteur de risque pour la BPCO, sans que cela puisse être attribué au vieillissement physiologique pulmonaire (pouvant conduire à une BPCO) ou à la somme des expositions cumulées. Le sexe peut également avoir un impact. En effet, à facteur de risque égal (notamment au tabac), les BPCO développées par les femmes évoluent plus rapidement en termes de sévérité que les hommes, et les symptômes sont plus importants. Les antécédents de pathologies affectant la croissance pulmonaire ont aussi la capacité d'augmenter le risque de BPCO. Ainsi, des antécédents d'infections respiratoires sévères pendant l'enfance ont été associés à un risque accru de symptômes respiratoires à l'âge adulte. La séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la tuberculose, l'asthme, l'hyperréactivité des voies respiratoires et la BC semblent également être des facteurs de risque de la BPCO. Des facteurs de risque génétiques peuvent également être en lien avec la BPCO. Plusieurs allèles ont été identifiés pour leur lien avec la BPCO mais aucun n'a été aussi directement mis en cause que l' α 1-antitrypsine, c'est le facteur de risque génétique le mieux documenté.

Concernant les facteurs de risque professionnels, les secteurs d'activité ayant été associés à un risque accru de BPCO sont : les secteurs miniers, du bâtiment et des travaux publics, de la fonderie, de la sidérurgie, de la cokerie, de l'industrie textile et agricole. Une approche par type de nuisance permet également d'analyser les associations entre les expositions professionnelles et les maladies pulmonaires. Le critère le plus couramment utilisé dans les matrices emplois-expositions est l'exposition professionnelle aux VGPF (vapeurs-gaz-poussières-fumées). Aussi, en comparaison avec des sujets non-fumeurs et non exposés professionnellement aux VGPF, il a été mis en évidence qu'il y a un risque 2 fois plus élevé de survenue d'une BPCO chez les sujets non-fumeurs et exposés professionnellement aux VGPF et 14 fois plus élevé chez les sujets fumeurs et exposés professionnellement aux VGPF. L'exposition combinée au tabagisme et à des agents professionnels a un effet additif voire synergique sur le risque de développement d'une BPCO et le risque de mortalité induite par une BPCO. Des associations significatives entre le risque de développer une BPCO et les expositions professionnelles aux poussières minérales ou organiques ont été relevées dans la littérature. Une étude a également associé l'utilisation hebdomadaire de désinfectants à une augmentation de l'incidence de la BPCO.

Cependant, malgré l'identification de facteurs de risque professionnels selon les secteurs ou les nuisances, les connaissances actuelles ne permettent pas de distinguer formellement une BPCO due à des expositions professionnelles d'une BPCO post-tabagique. Néanmoins, une étude suggère qu'un excès de symptômes et un déclin de la fonction respiratoire plus important soient observés chez les patients ayant une BPCO avec une exposition professionnelle.

3.2.4. Démarche diagnostique de la BPCO dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative en maladie professionnelle

Les examens cliniques et complémentaires s'inscrivant dans la démarche diagnostique de la BPCO ont été évalués au regard de leurs caractères nécessaires et suffisants au diagnostic, ainsi qu'en fonction de leur faisabilité. Les examens nécessaires à l'établissement du diagnostic de BPCO sont l'interrogatoire, l'examen clinique et la spirométrie.

L'anamnèse et l'auscultation sont des examens nécessaires à l'établissement du diagnostic de BPCO, lors desquels le médecin doit détecter l'apparition de symptômes tels que la toux ou l'expectoration chronique, la dyspnée d'effort ou paroxystique, le sifflement. Il doit également rechercher les antécédents respiratoires et identifier les facteurs de risque

(tabagisme, expositions professionnelles aux VGPF, une pollution intérieure par combustion de biocombustible, etc.). Cette partie concernant l'interrogatoire et l'examen clinique est considérée comme nécessaire et faisable, mais non suffisante.

L'examen complémentaire, nécessaire à l'établissement du diagnostic de BPCO, est la spirométrie. La spirométrie permet d'évaluer la présence d'un TVO. Le TVO est défini par un rapport entre le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF). Ce rapport se base sur des critères établis par les initiatives GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) et GLI (*Global Lung Function Initiative*). Le critère GOLD (VEMS / CVF inférieur à 0,70) est recommandé par l'*European Respiratory Society* (ERS) et l'*American Thoracic Society* (ATS), mais ce critère étant fixe, il ne tient pas compte du vieillissement physiologique des poumons. Le critère GLI (VEMS / CVF inférieur à la limite inférieure à la normale (LIN)) permet de fixer des valeurs seuils adaptées aux individus. La LIN correspond à la valeur du 5^{ème} percentile de la courbe gaussienne des rapports VEMS/CVF mesurées dans une « population de référence » (population saine et non fumeuse de même âge, sexe, taille et ethnie que le sujet testé). Le TVO correspond donc à un rapport du VEMS / CVF < à 0,70 (GOLD) ou < LIN (GLI).

Le diagnostic de BPCO est affirmé devant la persistance du TVO après administration d'un bronchodilatateur, c'est-à-dire lorsque le rapport VEMS/CVF reste inférieur à 0,70 ou inférieur à la LIN après bronchodilatation (test de réversibilité), indépendamment de la variation du VEMS. Le test de réversibilité permet d'affirmer le diagnostic, notamment dans le cadre du diagnostic différentiel avec l'asthme. Cet examen est nécessaire, suffisant et faisable, conditionné par la formation du praticien et par la coopération du patient.

3.3. Évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO

La démarche permettant d'évaluer l'existence d'une relation causale entre une exposition à une nuisance et une maladie est constituée de cinq étapes (Anses 2020). La première étape « Formulation de la question sur la relation causale étudiée » permet de définir aussi précisément que possible le périmètre considéré, et en particulier la définition de la maladie et de la nuisance étudiée. Les trois étapes suivantes correspondent à l'évaluation du poids des preuves à partir des revues institutionnelles, des revues systématiques et méta-analyses ainsi que des publications originales couvrant l'ensemble des disciplines épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques. L'ensemble des preuves collectées à partir de ces trois étapes permettent de conclure sur l'existence d'une relation causale avérée, probable, possible ou non classable entre l'exposition et la maladie d'intérêt. La quatrième étape a pour objectif de regrouper les informations complémentaires d'intérêt (relations dose-réponse, temps de latence, secteurs d'activité et professions à risque, marqueurs d'effet, etc.) retrouvées dans la littérature. La dernière étape synthétise les résultats des étapes précédentes afin d'établir une conclusion générale et de proposer des recommandations. La Figure 1 schématise cette démarche.

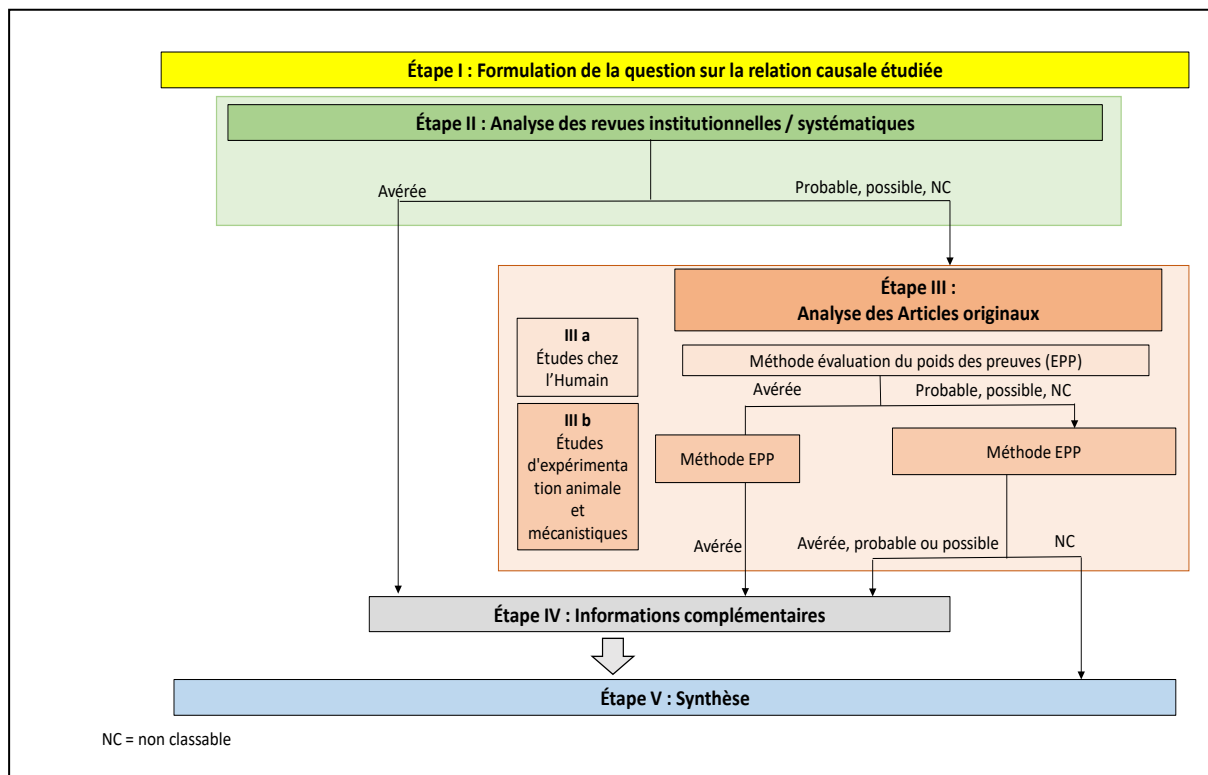


Figure 1 : Démarche en cinq étapes de l'évaluation du poids des preuves (Source : Anses 2020)

3.3.1. Étape I : Formulation de la question sur la relation causale étudiée

La première étape de la démarche d'analyse du poids des preuves consiste à définir les PECOTS (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome(s)³, Timing/durée/période d'exposition, Settings/contexte/lieu(x)/secteur(s)). Ces PECOTS sont utilisés pour décrire la formulation de la question causale. En vue de les définir, une recherche des revues institutionnelles sans restriction de dates, portant sur l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO a été menée. L'objectif est ici de prendre connaissance des critères PECOTS tels qu'ils sont formulés dans la littérature épidémiologique la plus récente. Cette étape permet en même temps d'évaluer le corpus de données existant sur la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de BPCO.

Les PECOTS retenus sont les suivants : les populations étudiées sont issues soit de la population de travailleurs agricoles ou industriels, soit de la population générale ; les expositions étudiées sont les pesticides (tous pesticides, familles et/ou substances) ; la maladie d'intérêt est la BPCO mais les études portant sur la BC sont également considérées. En effet, la BPCO et la BC sont associées à des facteurs de risque communs (Jarhyan *et al.* 2022). Ainsi les études portant sur la BC peuvent apporter des éléments supplémentaires pour renforcer le poids des preuves sur la BPCO.

La maladie d'intérêt est donc définie selon plusieurs modalités retrouvées dans la littérature :

1. la BPCO diagnostiquée par un médecin ;
2. un trouble obstructif objectivé par spirométrie entrant dans la définition d'une BPCO ;
3. la BC définie par questionnaire.

³ Maladie d'intérêt.

Ces PECOTS ont permis de formuler la question sur la relation causale à étudier comme suit : « **Existe-t-il une relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO ?** ».

3.3.2. Étape II : Analyse et conclusions des revues institutionnelles, des revues systématiques et des méta-analyses

La première partie de l'étape II consiste à réaliser un inventaire des ressources documentaires de référence au niveau international concluant sur le niveau de preuves de la relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO.

3.3.2.1. Revue institutionnelle : synthèse et conclusion

La revue institutionnelle la plus récente identifiée analysant la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de différentes pathologies dont la BPCO est l'expertise collective de l'Inserm « Pesticides et effets sur la santé. Nouvelles données » publiée en 2021 (Inserm 2021). La qualité de cette revue institutionnelle a été évaluée auparavant, dans le cadre de l'expertise de l'Anses sur les pesticides en lien avec le cancer de la prostate (Anses 2021). En résumé, l'expertise collective de l'Inserm répond aux critères de qualité méthodologiques tels que référencés dans la grille d'évaluation AMSTAR2 (Assessment of multiple systematic reviews, (Shea *et al.* 2017)) : mention de la stratégie de recherche bibliographique, description des critères d'inclusion et d'exclusion des études, technique d'évaluation et prise en compte des risques de biais, explication et discussion sur l'incohérence des résultats entre les études, signalement des conflits d'intérêt éventuels. L'expertise collective de l'Inserm est donc retenue comme la revue institutionnelle principale selon la démarche méthodologique de l'Anses (Anses 2020) pour conclure sur l'existence de la relation causale d'intérêt.

En termes de résultats, l'expertise collective de l'Inserm rapporte des données scientifiques issues des études épidémiologiques et mécanistiques portant sur les pesticides et la santé respiratoire. Concernant la BPCO, l'expertise collective de l'Inserm rapporte principalement les résultats d'une méta-analyse (Pourhassan *et al.* 2019) sur l'impact de l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de survenue de BPCO ou de BC. La méta-analyse montre un méta-OR de 1,33 [IC 95 % : 1,21-1,47] et conclut à un impact significatif de l'exposition aux pesticides sur le risque de BPCO ou de BC. En plus de cette méta-analyse, l'expertise collective de l'Inserm rapporte les résultats de douze études de cohorte en population générale et en population d'agriculteurs, publiées depuis 2014 et portant sur le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (définie selon plusieurs modalités) ou de BC. Ces études montrent des associations positives, statistiquement significatives ou proches de la significativité dans la plupart des cas, entre l'exposition professionnelle aux pesticides ou à des substances actives de pesticides ou encore des activités agricoles et le risque de survenue de la BPCO ou de la BC avec des OR allant de 1,04 à 4,31.

Concernant les données toxicologiques et mécanistiques, l'expertise collective de l'Inserm a rendu la conclusion suivante :

« Il ressort de la littérature une constante production de stress oxydant suite à l'exposition aux 17 pesticides retenus dans la liste provenant des données épidémiologiques. Les trois effets recherchés, stress oxydant, mitotoxicité et immunomodulation de la réponse inflammatoire sont retrouvés pour le chlorpyrifos et la perméthrine. La participation de deux facteurs (stress

oxydant et mitotoxicité) est retrouvée pour le malathion, l'HCH, le DDT, l'atrazine, le glyphosate et le paraquat ; pour la participation du stress oxydant et de l'immunomodulation ces deux facteurs sont retrouvés pour le diazinon, le parathion, et le 2,4-D. Ainsi, le lien entre une exposition aux 17 pesticides et santé respiratoire est conforté par des données mécanistiques en particulier pour 11 d'entre eux, y compris le chlorpyrifos et la perméthrine qui sont associés aux 3 facteurs. Parmi les 7 pesticides issus d'un classement moins restrictif, 6 sont associés à l'induction d'un stress oxydatif. Outre l'effet stress oxydatif, le carbofuran présente une activité mitotoxique, et la cyfluthrine et le chlorothalonil un effet immunomodulateur. Par ailleurs, sur la base d'un effet immunomodulateur au niveau pulmonaire, 6 pesticides non retrouvés dans les données épidémiologiques ont été considérés : mancozèbe, méthoxychlore, deltaméthrine, indoxacarbe, imidaclopride et fipronil ainsi qu'un agent synergisant, le PBO. Pour ce qui concerne les organophosphorés/carbamate, l'effet toxique pulmonaire repose sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme de dégradation de l'acétylcholine et cible de ces agents. Cependant, l'effet bronchoconstricteur par activation des récepteurs muscariniques M3 des muscles lisses des voies respiratoires a été observé à des concentrations de pesticides qui n'inhibent pas l'AChE ».

L'expertise collective de l'Inserm conclut à une **présomption forte d'un lien** entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la BPCO (quelle que soit la définition) ou la BC, sur la base des résultats d'une méta-analyse (Pourhassan *et al.* 2019) et des études de cohorte en population générale et en population d'agriculteurs.

Cependant, les études sur lesquelles se basent cette expertise comportent quelques limites. En effet, d'une part, l'évaluation de l'exposition aux pesticides est hétérogène entre les études : questionnaire, registre ou matrice emplois-expositions, rendant difficile la comparabilité des résultats entre ces études. D'autre part, l'absence ou l'insuffisance de discussions sur la prise en compte des facteurs de risque associés à la BPCO dans les études, en particulier les autres expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole. Ces limites ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'impact des seuls pesticides sur le risque de survenue de la BPCO. Il s'agit notamment de l'exposition à des poussières organiques, des poussières minérales ou des activités agricoles telles que l'élevage intensif ou les cultures de fourrage ou de céréales. Ainsi, le GT MP a souhaité prolonger son analyse en investiguant la manière dont ces autres expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole ont été prises en compte dans les études rapportées par l'expertise collective de l'Inserm, et en particulier celles incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (2019). De plus, une recherche des revues systématiques et méta-analyses publiées depuis l'expertise collective de l'Inserm a été réalisée afin de vérifier si les revues récentes présentent des éléments de discussion sur ce point.

3.3.2.2. Analyse de la prise en compte des expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole dans les études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (2019)

Une analyse approfondie de la façon dont les co-expositions en milieu agricole sont prises en compte dans les neuf⁴ études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (2019) est

⁴ À noter que l'article de de Jong *et al.* (2014) inclus dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (2019) porte sur deux études de cohorte. Ces deux études sont considérées individuellement dans l'estimation de l'effet combiné.

réalisée. Il en ressort que six études tiennent compte des co-expositions en milieu agricole mais seulement de façon partielle : soit par un ajustement sur des expositions à des activités agricoles telles que l'élevage, la manipulation d'animaux ou la production de cultures mais limité aux expositions actuelles et non sur l'ensemble de la vie professionnelle (Hoppin *et al.* 2007) ; soit par une analyse des circonstances d'exposition non professionnelles (Salameh *et al.* 2006) ; soit par un ajustement sur des variables très générales regroupant plusieurs expositions telles que les « vapeur, gaz, poussière, fumée » (VGPF) (Alif *et al.* 2017; de Jong *et al.* 2014; Lytras *et al.* 2018). Par ailleurs, certaines de ces études montrent une corrélation faible entre l'exposition aux pesticides et les autres facteurs de risque (VGPF).

En conclusion, ces études confirment l'association globale entre l'exposition aux pesticides et la BPCO ou la BC. La prise en compte partielle ou incomplète des co-expositions en milieu agricole ne permet pas de conclure que cette association soit uniquement liée aux pesticides.

3.3.2.3. Revues systématiques et méta-analyses : résultats

Une recherche et une analyse des revues systématiques et méta-analyses publiées après l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021) a été réalisée. Pour cela, des requêtes bibliographiques sont faites sur deux bases de données (Pubmed et Scopus) pour rechercher les publications parues depuis 2020, date correspondant à la fin de la recherche bibliographique de l'expertise collective de l'Inserm. Trois revues sont identifiées (Agostini *et al.* 2020; De Matteis 2022a; Tarmure *et al.* 2020). La qualité de ces publications est ensuite analysée en utilisant la grille d'évaluation AMSTAR2.

Il ressort de cette analyse que ces revues ne respectent pas les critères de qualité méthodologiques de la grille AMSTAR2 car ce ne sont pas des revues systématiques mais narratives qui rapportent le point de vue du ou des auteurs ou qui présentent un état de l'art sur un pesticide spécifique (glyphosate). De plus, elles n'apportent pas d'informations supplémentaires car elles rapportent des études anciennes ou déjà identifiées dans le corpus de publications originales parues après l'expertise collective de l'Inserm pour extraire les informations complémentaires (*cf.* Étape IV). Ces trois revues ne sont donc pas retenues pour évaluer le poids des preuves à l'étape II.

3.3.2.4. Niveau de preuves à l'issue de l'étape II

L'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021) conclut à une présomption forte d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) ou la BC, sur la base des résultats d'une méta-analyse (Pourhassan *et al.* 2019) et des études de cohorte en population générale et chez des agriculteurs. Cependant, une discussion insuffisante de la prise en compte des autres expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole, qui sont des facteurs de risque connus de la BPCO, a été constatée dans cette revue institutionnelle.

L'analyse plus approfondie de chaque étude incluse dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (2019) montre que ces études ne prennent en compte que de façon partielle ces co-expositions en milieu agricole.

Aucune revue systématique ou méta-analyse sur l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO n'a été identifiée après l'expertise collective de l'Inserm.

L'expertise collective de l'Inserm conclut par ailleurs que les données mécanistiques confortent le lien entre l'exposition aux pesticides et la santé respiratoire.

Par conséquent, la relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) est jugée probable au vu des données provenant de l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021).

3.3.3. Étape III : Analyse des publications originales depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021

L'analyse des publications originales parues depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021 permet :

- de mettre à jour l'ensemble des données si l'analyse des revues institutionnelles et systématiques (étape II) n'a pas permis de conclure à une relation causale avérée ;
- et de collecter des données complémentaires en vue de l'étape IV.

Les publications originales en épidémiologie et en toxicologie publiées depuis l'expertise collective de l'Inserm (à partir de 2020) ont été recherchées selon la même stratégie de recherche bibliographique appliquée pour identifier les revues systématiques et méta-analyses (cf. section 3.3.2.3). La qualité des publications en épidémiologie sélectionnées a été analysée par deux grilles d'évaluation NOS⁵ (*Newcastle-Ottawa Scale*) spécifiques aux études de cohorte et aux études cas-témoins.

3.3.3.1. Étape IIIa : Analyse des publications originales chez l'humain

Six publications originales portant sur l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) ou de la BC sont sélectionnées et jugées valides par les grilles NOS (De Matteis *et al.* 2022b ; Faruque *et al.* 2021 ; Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020 ; Ratanachina *et al.* 2022 ; Silver, Alarcon et Li 2021 ; Sun, Sun et Barr 2020). L'ensemble de ces six études récentes confirment l'association positive entre les pesticides ou les activités agricoles et le risque de survenue de BPCO (quelle que soit la définition) ou la BC, bien que trois études ne montrent pas de résultats statistiquement significatifs. Parmi ces six études, trois études (De Matteis *et al.* 2022b ; Faruque *et al.* 2021 ; Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020) montrent des relations dose-réponse significatives. Le détail des résultats des relations dose-réponse est présenté dans la partie *ad hoc* (cf. section 3.3.4.1)

Dans ces six études, le GT MP a soulevé une hétérogénéité des situations d'exposition et de la taille de la population, ou dans le degré de précision de l'évaluation de l'exposition ou de l'évènement de santé. Toutefois, malgré ces hétérogénéités, l'ensemble de ces études montre des résultats dans le sens d'une association positive, bien que non statistiquement significative pour certaines, entre l'exposition aux pesticides et la BPCO ou la BC. En effet, les études disposant d'une grande taille d'échantillon avec une bonne qualité de l'évaluation de l'exposition (matrice-emplois-expositions) et/ou de l'évènement de santé (spirométrie) concluent à une association statistiquement significative tandis que les études avec un faible effectif et moins de précision dans l'évaluation de l'exposition et/ou de l'évènement de santé (questionnaire) ne montrent pas d'association significative. De même, les études faisant une analyse stratifiée sur l'asthme confirment les résultats observés dans l'analyse principale (De Matteis *et al.* 2022b; Faruque *et al.* 2021).

Par ailleurs, toutes ces études font un ajustement sur différents facteurs de confusion dont le tabac. Seules trois études (De Matteis *et al.* 2022b; Faruque *et al.* 2021; Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020) tiennent compte des co-expositions en milieu agricole mais de façon

⁵ http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

partielle, à travers des catégories d'expositions très générales telles que les poussières ou les gaz/fumées.

Les nouvelles données épidémiologiques apportent peu d'éléments nouveaux par rapport à l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021) et celles-ci ne remettent pas en question le classement proposé à l'étape II. Par conséquent, la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la BPCO (quelle que soit la définition) est jugée probable à l'issue de l'étape IIIa.

3.3.3.2. Étape IIIb : Analyse des publications originales chez l'animal et études mécanistiques

Une seule étude (Lee *et al.* 2021) a été retenue pour évaluer le niveau de preuves toxicologiques et mécanistiques. Les auteurs ont examiné *in vitro* les effets d'un pesticide, l'o,p'-Dichlorodiphényltrichloroéthane (o,p'-DDT), sur la régulation de l'expression du gène *MUC5AC*. La mucine 5AC (*MUC5AC*) est un gène jouant un rôle important dans la sécrétion de mucus et l'inflammation des voies respiratoires. Une sécrétion excessive de mucus conduit à une inflammation chronique des voies respiratoires et peut entraîner une BPCO. L'étude de Lee *et al.* montre que l'o,p'-DDT induit l'expression de *MUC5AC* dans les cellules épithéliales pulmonaires humaines A549. La capacité du o,p'-DDT à augmenter les niveaux d'expression de *MUC5AC* semble être médiée principalement par les sites de liaison NF-κB et AP-1 dans le promoteur de *MUC5AC*. Cette induction de NF-κB/AP-1 se produit *via* l'activation des voies de signalisation Akt et MAPK.

3.3.3.3. Conclusion sur la relation causale à l'issue de l'étape III

L'ensemble des données épidémiologiques récentes confirme l'augmentation du risque de survenue de la BPCO associée à l'exposition aux pesticides observée dans les études rapportées dans l'expertise collective de l'Inserm. Certaines de ces nouvelles données rapportent en plus des relations dose-réponse positives entre des indicateurs d'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO. Néanmoins, ces études récentes n'apportent pas d'éléments supplémentaires et ne lèvent pas les limites précédemment indiquées, à savoir principalement une prise en compte partielle des co-expositions intrinsèques au milieu agricole. Par conséquent, malgré l'association positive entre l'exposition aux pesticides et le risque de BPCO, il n'est pas possible de retenir que cette association soit uniquement le fait d'une exposition aux pesticides, d'autres expositions professionnelles propres au milieu agricole pouvant également être impliquées.

Par ailleurs, les données toxicologiques et mécanistiques récentes sont peu nombreuses et n'apportent pas d'éléments suffisants sur la plausibilité biologique pour étayer la conclusion des données épidémiologiques.

Il existe un excès de risque de BPCO chez les personnes exposées aux pesticides. Au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ces travaux, l'Anses conclut que la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la survenue de la BPCO est probable.

3.3.4. Étape IV : Extraction des informations complémentaires

Les informations complémentaires sont extraites à partir des publications rapportées dans l'expertise collective de l'Inserm ainsi que des publications originales récentes. Au total, douze

études renseignent sur les informations complémentaires d'intérêt (relations dose-réponse, secteurs ou professions agricoles décrits comme exposant aux pesticides dans les études épidémiologiques, association entre exposition aux pesticides et sévérité de la BPCO).

3.3.4.1. Les relations dose-réponse

Cinq études (Alif *et al.* 2017 ; de Jong *et al.* 2014 ; De Matteis *et al.* 2022b ; Negatu *et al.* 2017 ; Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020) montrent une augmentation significative du risque de survenue de la BPCO avec différents indicateurs d'exposition aux pesticides dont l'exposition cumulée, l'intensité d'exposition aux pesticides, la durée d'exposition, d'utilisation ou d'activités agricoles. Trois études (Alif *et al.* 2017 ; Faruque *et al.* 2021 ; Hoppin *et al.* 2007) montrent également une augmentation significative du risque de survenue de la BC avec l'intensité d'exposition aux pesticides.

3.3.4.2. Les secteurs ou professions agricoles décrits comme exposant aux pesticides dans les études épidémiologiques

Cinq études (Alif *et al.* 2017 ; de Jong *et al.* 2014 ; De Matteis *et al.* 2022b ; Faruque *et al.* 2021 ; Lytras *et al.* 2018) rapportent de façon qualitative des secteurs ou professions agricoles estimés comme étant fortement exposant aux pesticides d'après une matrice emplois-expositions, par exemple, les professions de jardiniers, horticulteurs et pépiniéristes, de producteurs de cultures/légumes, de producteurs d'animaux, de producteurs d'arbres et d'arbustes, *etc.* Dans ces études, une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) est observée.

3.3.4.3. Association entre l'exposition aux pesticides et les degrés de sévérité de la BPCO

La seule étude (de Jong *et al.* 2014) identifiée suggère une association cohérente entre l'exposition aux pesticides et la sévérité de la BPCO, sans qu'il ne soit toutefois possible de conclure à l'existence d'une différence de risque entre les différents degrés de sévérité de la BPCO.

3.4. Conclusions

L'expertise préalable à la création d'un TMP et l'élaboration de recommandations aux CRRMP en lien avec la BPCO associée aux expositions aux pesticides a été réalisée selon la démarche proposée dans le guide méthodologique développé par le GT MP (Anses 2020).

Concernant le **nombre de reconnaissances en MP** de cas de BPCO associée à une exposition aux pesticides, les données collectées montrent un très faible nombre de demandes, du fait en particulier de l'absence de TMP, nécessitant le recours au système complémentaire (deux demandes de reconnaissance sur la période 2014-2020, toutes deux rejetées).

Par ailleurs, ce faible nombre se comprend à l'aune de plusieurs éléments d'importance qui peuvent être rappelés en ce qui concerne les enjeux de reconnaissance en MP de la BPCO :

- une maladie qui atteint rarement le taux d'IPP de 25 % lors des stades initiaux et qui par conséquent n'entraîne pas le renvoi en CRRMP dans beaucoup de cas ;

- une maladie souvent multifactorielle, dont l'un des facteurs extraprofessionnels connu, le tabac, peut empêcher d'établir le caractère essentiel recherché au titre de l'alinéa 7 lors de l'analyse des dossiers ;
- et enfin une maladie qui relève de tableaux, dont certains, parfois anciens, comprennent des titres indiquant des métiers (mineurs de fer, mineurs de charbon) pouvant être interprétés de manière restrictive.

À cela s'ajoutent des facteurs généraux freinant l'engagement dans les démarches de reconnaissance, à commencer par la complexité administrative de celles-ci. D'autres facteurs, plus spécifiques, renvoient aux problématiques des maladies liées aux pesticides (expositions complexes, multiples et chroniques, effets différés) comme à celles des populations précaires, agricoles comme non agricoles, manquant de soutiens institutionnels et d'accompagnement social dans les démarches de reconnaissance en MP, et confrontées à la difficulté de retracer les expositions au cours de leurs carrières.

Pour rappel, les **données d'expositions professionnelles aux pesticides** disponibles au moment de la réalisation de l'expertise « MP- cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux pesticides » (Anses 2021) n'ont pas permis d'évaluer avec précision le nombre de travailleurs exposés, *a fortiori* dans le passé, ni de mener une évaluation quantitative des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs agricoles et non agricoles. L'état des lieux réalisé s'était donc concentré sur l'identification des secteurs d'activité et/ou travaux agricoles et non agricoles exposant aux pesticides, dont le chlordécone, quasi exclusivement circonscrits à la France incluant les départements et régions d'outre-mer (DROM). Un nombre conséquent de secteurs, professions et travaux a pu être identifié permettant de rendre compte, toutefois sans pouvoir être exhaustif, de la variété des situations professionnelles exposantes aux pesticides, de la poly-exposition inhérente à l'usage de pesticides sur une même période, mais également au cours du temps, ainsi que de l'importance des situations d'exposition indirecte aux pesticides.

Dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative de maladie professionnelle, **le bilan diagnostique de la BPCO**, conformément aux référentiels de pratiques médicales en vigueur validés par la HAS (2019) et les sociétés savantes (e.g. Roche, Burgel, *et al.* 2017 ; CEP 2021), s'appuie sur les examens suivants :

- un examen clinique du patient à la recherche de symptômes respiratoires chroniques (au moins un parmi : toux, expectoration, dyspnée d'exercice, infections respiratoires basses répétées ou traînantes) ;
- un examen complémentaire spirométrique avec mesure du VEMS et de la CVF après administration d'un bronchodilatateur, selon les recommandations de qualité de réalisation et de validation de l'examen.

Concernant **l'existence d'une relation causale entre la BPCO et l'exposition aux pesticides**, la relation est jugée probable par le GT MP, sur la base de l'actualisation de l'expertise collective Inserm publiée en 2021 et des publications épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques les plus récentes. En particulier, le GT MP retient l'existence d'un excès significatif et reproductible de BPCO parmi les sujets exposés aux pesticides. Les limites identifiées sont dans leur grande majorité des limites méthodologiques inhérentes à l'évaluation des expositions aux pesticides, ainsi qu'à l'existence d'autres facteurs de risque rencontrés dans le milieu agricole partiellement pris en compte dans les études. À ces limites s'ajoutent la difficulté d'évaluer avec précision la maladie dans les études épidémiologiques et un manque de preuves toxicologiques et mécanistiques sur le rôle des pesticides dans la BPCO.

Enfin, l'expertise a recensé un certain nombre de **facteurs de risque professionnels** rencontrés dans les secteurs agricoles et non agricoles suivants : secteur des mines et carrières, bâtiments et travaux publics, fonderie et sidérurgie, textile, secteur agricole (milieu céréalier, production laitière, élevage de porcs). Cette liste de secteurs associés à une augmentation de risque de BPCO ne peut être considérée comme étant exhaustive.

3.5. Recommandations

Préambule

Conformément à la proposition de répartition des compétences entre l'État, l'Anses et les commissions de maladies professionnelles au sein desquelles siègent les partenaires sociaux (Commission spécialisée n°4 du Comité d'orientation de consultation des conditions de travail (CS4) et Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture (Cosmap)), il appartient à l'État de consulter ces dernières et de décider *in fine* de créer, modifier ou supprimer un tableau ou d'établir des recommandations aux CRRMP.

3.5.1. Création d'un tableau de maladie professionnelle relatif à la BPCO en lien avec les expositions professionnelles rencontrées en milieu agricole

Le GT MP estime que les arguments scientifiques développés dans le cadre de cette expertise **pourraient justifier** la création d'un TMP relatif à la BPCO associée à une exposition aux pesticides dans le régime agricole mais également dans le régime général. Cependant, considérant l'existence de facteurs de risque de BPCO, autres que les pesticides, rencontrés dans certaines activités agricoles (milieu céréalier, élevage de porcs ou de volailles, production laitière), la poly-exposition habituelle des travailleurs de ces secteurs aux pesticides et à ces facteurs de risque, et enfin le caractère probable de la relation causale entre la BPCO et l'exposition aux pesticides, **le GT recommande que soit mise en discussion la création d'un TMP relatif à la BPCO en lien avec les expositions multiples rencontrées lors de travaux agricoles.**

Le GT MP recommande, au regard de l'éventuelle décision de création d'un TMP à l'issue du processus de consultation, de considérer les éléments présentés ci-dessous et notamment la désignation de la maladie et les expositions aux pesticides. En revanche, une analyse approfondie de la littérature sur les facteurs de risque professionnels associés à la BPCO, rencontrés lors des travaux agricoles, reste à réaliser.

3.5.2. Désignation de la maladie

Au vu des travaux réalisés, le GT MP recommande la désignation suivante en cas de modification d'un tableau de MP existant relatif aux pesticides ou en cas de création d'un tableau :

Bronchopneumopathie chronique obstructive objectivée par un rapport VEMS/CVF < 0,70 ou < LIN (Limite Inférieure à la Normale) par épreuves fonctionnelles respiratoires après prise de bronchodilatateurs, conformément aux référentiels de pratiques médicales en vigueur et à distance de toute exacerbation.

3.5.3. Expositions professionnelles aux pesticides (recommandations reprises du rapport « MP-pesticides et cancer de la prostate »)

L'état des lieux par le GT MP des expositions professionnelles aux pesticides du secteur agricole a permis d'identifier les travaux agricoles exposant aux pesticides suivants :

- la manipulation et l'emploi de pesticides pour le traitement du végétal (arbres, plantes et semences...), pour la protection des denrées récoltées, pour la protection, la désinfection et le traitement des animaux, pour la protection et la désinfection des locaux (bâtiments d'élevage par exemple) et la désinfection de l'atmosphère ;
- travaux par contact avec des cultures traitées (lors d'opérations de taille, de semis, de moissons, de labours...), ou avec des surfaces traitées ou souillées ou avec des animaux traités ou lors du nettoyage, de l'entretien et la réparation de machines ou de matériels agricoles en contact avec des pesticides ;
- lors de travaux réalisés aux abords de cultures, de surfaces ou d'animaux traités.

L'état des lieux par le GT MP des secteurs non agricoles a fait émerger les travaux exposant aux pesticides suivants :

- lors de la fabrication, formulation, manipulation ou de l'emploi de ces produits (par exemple, travaux de lutte antiparasitaire, de dératisation, de désinsectisation, de désinfection, de stérilisation, d'assainissement, de protection du bois, d'entretien des espaces verts et de la voirie, de synthèse et d'analyses, de traitement des eaux...);
- par exposition à des articles traités (bois, textiles, végétaux, produits agricoles et alimentaires, papier d'emballage...) ou surfaces traitées (containers et marchandises transportées dans les containers, habitacles d'avion, pelouses...) ou animaux traités ou lors de l'entretien ou du nettoyage de machines ou de matériels en contact avec des pesticides (rouleaux de machines de fabrication de papier, nettoyage de pulvérisateurs, entretien de circuits de refroidissement...) ou lors de travaux de dépollution/gestion de déchets.

La liste des travaux exposant aux pesticides dans les secteurs agricoles et non agricoles ne peut être considérée comme « représentative » ni exhaustive. **C'est pourquoi le GT recommande qu'il en soit tenu compte dans la fixation du caractère indicatif ou limitatif de la liste des travaux exposant.**

Le GT rappelle à ce titre le caractère indicatif de la liste des principaux travaux susceptibles de provoquer les maladies désignées dans les tableaux 58 et 59 du régime agricole concernant des expositions aux pesticides.

3.5.4. Délai de prise en charge

Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de renseigner précisément un temps de latence (délai entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie) bien qu'un temps de développement long de la maladie soit suspecté.

3.5.5. Recommandations pour la gestion des dossiers de demandes de reconnaissance de BPCO en MP

3.5.5.1. Réflexion sur les intitulés des TMP

Le GT recommande qu'une réflexion soit menée sur les intitulés de TMP (indiquant soit des métiers, soit des nuisances) afin de les harmoniser particulièrement dans le cas de pathologies associées à plusieurs facteurs de risque professionnels, et en particulier en situation de poly-exposition. En effet, certains des intitulés actuels sont sources d'incohérences dans les processus de reconnaissance en MP.

3.5.5.2. Au titre de l'alinéa 6

Le GT MP recommande que soient pris en compte dans l'instruction des dossiers en CRRMP et tout particulièrement en cas de non-respect de la condition de durée d'exposition par les travailleurs, les facteurs aggravant l'exposition aux facteurs de risque de la BPCO : le travail en milieux confinés, la poly-exposition, l'intensité de l'activité physique, le travail à la chaleur, *etc.*

3.5.5.3. Au titre de l'alinéa 7

Comme mentionné dans le guide publié par l'INRS, l'établissement du lien direct et essentiel comprend la « *place prépondérante (sans être exclusive) des expositions professionnelles dans la genèse de la maladie* ». Le GT MP recommande que, dans le cas des BPCO, l'existence d'un facteur tabagique ne conduise pas à ignorer la contribution des expositions professionnelles au développement de la maladie.

3.5.6. Autres recommandations

Sur la base de l'ensemble des éléments évoqués dans le présent rapport, le GT rappelle l'importance :

- d'initier les discussions autour de la création de TMP pour les facteurs de risque professionnels de BPCO, autres que ceux liés au secteur agricole et à la présente expertise, qui semblent établis et qui sont retrouvés dans les secteurs suivants : mines et carrières (autres que charbon et fer), BTP, fonderie, sidérurgie, cokerie, industrie textile ;
- d'harmoniser les désignations de la BPCO dans les différents tableaux (RG, RA) en tenant compte des référentiels de bonnes pratiques diagnostiques ;
- de déployer en routine le dépistage de la BPCO dans les consultations de médecine du travail et de médecine générale afin de réduire le sous-diagnostic de cette pathologie ;
- de rappeler aux médecins traitants (généralistes, pneumologues, *etc.*) l'existence de facteurs de risque professionnels pouvant provoquer la BPCO, comme cela est évoqué par la Société de Pneumologie de Langue Française dans ses recommandations (Roche, Burgel, *et al.* 2017) ;
- d'accorder une attention particulière aux travailleurs non agricoles et exposés aux pesticides tout au long de leur carrière professionnelle (agents d'entretien/désinsectisation, ouvriers du traitement du bois, du textile, vétérinaires,

travailleurs des chemins de fer...), encore moins informés/pris en charge que les travailleurs agricoles ;

- d'améliorer la traçabilité des usages des pesticides, de manière à mieux documenter les situations d'expositions professionnelles, alors que la réforme européenne des statistiques agricoles est en cours ;
- de promouvoir la recherche afin d'améliorer l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux pesticides ainsi que les connaissances sur les effets de ces expositions sur leur santé.

Plus largement, le GT recommande d'améliorer l'information et l'accompagnement humain, sanitaire et administratif des travailleurs exposés aux pesticides, en milieu agricole comme dans d'autres milieux professionnels, souhaitant engager des démarches de déclaration et reconnaissance en MP.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est chargée de réaliser l'expertise scientifique préalable à la création ou la modification de TMP ou à l'élaboration de recommandations aux CRRMP. Dans le cadre d'une saisine globale consacrée à un ensemble de pathologies susceptibles d'être associées à une exposition professionnelle aux pesticides, elle a été saisie pour expertiser le cas de la BPCO.

Sur la base de l'application de la méthodologie publiée par l'agence en 2020 (Anses 2020), l'expertise réalisée conclut à l'existence d'une relation causale probable entre l'exposition aux pesticides et la survenue de la BPCO.

L'Anses endosse les conclusions et les recommandations du GT MP relatives à la BPCO en lien avec l'exposition aux pesticides.

Elle tient à rappeler qu'il appartient à l'État de consulter les commissions de maladies professionnelles au sein desquelles siègent notamment les partenaires sociaux afin que ces dernières puissent se saisir des éléments scientifiques apportés par son expertise, auxquels elles sont susceptibles d'intégrer d'autres considérations notamment socio-économiques en vue de débattre puis de formuler leurs avis respectifs. C'est sur la base de ces travaux successifs qu'il appartiendra *in fine* à l'État de décider de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de l'élaboration de recommandations aux CRRMP.

Cependant, en cas de consensus des commissions pour la création d'un tableau, l'agence tient à souligner qu'au-delà des pesticides, les travaux agricoles exposent également à divers autres facteurs de risque de BPCO, de manière concomitante ou tout au long de la vie professionnelle, notamment lors de certaines activités agricoles (milieu céréalier, élevage de porcs ou de volailles, production laitière). Ainsi, dans ce contexte de poly-exposition habituelle des travailleurs de ces secteurs aux pesticides et à ces facteurs de risque et considérant le caractère probable de la relation causale entre la BPCO et l'exposition aux pesticides, **l'Anses recommande que soit mise en discussion la création d'un TMP relatif à la BPCO en lien avec les expositions multiples rencontrées lors de travaux agricoles.**

L'agence tient à rappeler à nouveau la nécessité d'améliorer la traçabilité des usages des produits chimiques et des pesticides en particulier, de manière à mieux documenter les situations d'expositions professionnelles.

Dans une perspective d'une amélioration de la prévention de la BPCO, il est primordial de déployer un suivi adapté en médecine du travail pour les situations professionnelles exposant à des facteurs de risque identifiés de la maladie.

Il conviendra également de rappeler aux médecins traitants (généralistes, pneumologues, *etc.*) l'existence de facteurs de risque professionnels pouvant provoquer la BPCO, comme cela est évoqué par la Société de Pneumologie de Langue Française dans ses recommandations de 2017.

L'agence note d'ailleurs que le guide de parcours de soins BPCO de la Haute Autorité de Santé (HAS, 2019) fait référence dans sa partie « prise en charge médico-administrative » aux facteurs de risque professionnels de la BPCO.

L'Anses rappelle l'importance d'initier des discussions autour de la création de TMP pour les facteurs de risque professionnels de BPCO, autres que ceux liés au secteur agricole et à la présente expertise, qui semblent établis et qui sont retrouvés dans plusieurs secteurs (mines et carrières autres que charbon et fer, BTP, fonderie, sidérurgie, cokerie, industrie textile). Elle prend note que ces discussions ont déjà été tranchées à l'occasion de la réunion de la commission des maladies professionnelles du 5 juillet 2022 et se prépare d'ores et déjà à recevoir la saisine des ministères pour la réalisation d'une expertise préalable sur la BPCO pour les facteurs de risque professionnels de BPCO, autres que ceux liés au secteur agricole.

Enfin, la question de la poly-exposition et de sa reconnaissance comme un facteur aggravant se trouve posée dans le cadre de ce rapport et justifierait sans doute une réflexion sur la prise en compte dans le système des tableaux, d'expositions multiples, simultanées ou étalées dans le temps (poly-exposition), partageant les mêmes effets toxiques chroniques comme la BPCO par exemple.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Maladie professionnelle, reconnaissance, diagnostic médical, exposition professionnelle, relation causale, Bronchopneumopathie chronique obstructive, pesticides.

Occupational disease, compensation, medical diagnosis, occupational exposure, causal relationship, chronic obstructive pulmonary disease, pesticides.

BIBLIOGRAPHIE

Toutes les références bibliographiques citées dans cet avis sont répertoriées dans la bibliographie du rapport d'expertise qui l'accompagne.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2021). Expertise préalable à la création d'un tableau de maladie professionnelle ou à l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles – Bronchopneumopathie chronique obstructive en lien avec l'exposition aux pesticides. (Saisine 2018-SA-0267). Maisons-Alfort : Anses, 170 p.

**Expertise préalable à la création d'un tableau de
maladie professionnelle ou à l'élaboration de
recommandations aux comités régionaux de
reconnaissance des maladies professionnelles**

**Bronchopneumopathie chronique obstructive en lien avec
l'exposition aux pesticides**

**Saisine « n°2018-SA-0267 - MP- Pesticides et BPCO »
Saisine liée « 2018-SA-0267 - MP- Pesticides et cancer de la prostate »**

**RAPPORT
d'expertise collective**

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

GRUPE DE TRAVAIL « MALADIES PROFESSIONNELLES »

Juillet 2022

Citation suggérée

Anses. (2021). Expertise préalable à la création d'un tableau de maladie professionnelle ou à l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles – Bronchopneumopathie chronique obstructive en lien avec l'exposition aux pesticides. (Saisine 2018-SA-0267). Maisons-Alfort : Anses, 170 p.

Mots clés

Maladie professionnelle, reconnaissance, diagnostic médical, exposition professionnelle, relation causale, Bronchopneumopathie chronique obstructive, pesticides.

Key Words

Occupational disease, compensation, medical diagnosis, occupational exposure, causal relationship, chronic obstructive pulmonary disease, pesticides.

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

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.

Vice-président

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

Membres

Mme Dominique BAILLEUX – Professeur des universités (Université Jean Moulin, Lyon 3) – Spécialités : droit social, droit des risques professionnels, droit du dommage corporel.

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

M. Patrick BROCHARD – Professeur émérite (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, pathologies professionnelles et environnementales, impact sanitaire des particules inhalées (amiante, silice...), toxicologie.

Mme Émilie COUNIL – Chargée de recherche (Institut national d'études démographiques) – Spécialités : épidémiologie, santé des populations.

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 (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest) – Président de la Société Française de Médecine du Travail – Spécialités : pathologies professionnelles, pneumologie, allergologie, médecine maritime.

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 – Professeur des universités (Université de Bourgogne) – Spécialités : droit social, droit des risques professionnels, droit du dommage corporel.

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. Fabrice LERAY – Ingénieur-conseil (Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail – Pays de la Loire) – Spécialités : hygiène industrielle, expositions professionnelles, toxicologie des polluants, amiante.

M. David LUCAS¹ – Praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Brest) – Spécialités : santé au travail, toxicologie professionnelle et environnementale, cardiologie, médecine maritime.

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

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 » – 2021-2024

Présidente

Mme Rachel NADIF – Responsable d'équipe, chargée de recherche, (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CESP U1018) – Spécialités : épidémiologie, santé respiratoire.

Vice-président

M. Hervé LABORDE-CASTEROT - Praticien hospitalier (Centre antipoison de Paris, AP-HP Nord Université de Paris) – Spécialités : pathologies professionnelles, toxicologie clinique, épidémiologie, allergologie.

¹ Cet expert a démissionné le 30 janvier 2022.

Membres

Mme Sophie ACHARD – Maître de conférences (Faculté de Santé - Université de Paris) – Spécialité : toxicologie environnementale.

M. Fabrice ALLIOT – Ingénieur d'études (Ecole Pratique des Hautes Etudes) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, perturbateurs endocriniens.

M. Michel ANDRÉ – Directeur de recherche (Université Gustave Eiffel) – Spécialités : transports et pollution de l'air, métrologie et modélisation des émissions des véhicules et du trafic, méthodologies d'évaluation.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires, identification des mélanges et modèles de risques associés, perturbateurs endocriniens.

M. Patrick BROCHARD – Professeur émérite (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, pathologies professionnelles et environnementales, impact sanitaire des particules inhalées (amiante, silice...).

Mme Fleur DELVA – Praticien hospitalier, médecin de santé publique (Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux) – Spécialités : médecine, prévention, reproduction, épidémiologie.

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest) – Spécialités : pathologies professionnelles, pneumologie, allergologie, médecine maritime.

M. Marc DURIF – Directeur exécutif du Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air - Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, émissions industrielles et anthropiques, caractérisation des expositions, construction de stratégies de surveillances dans l'air dans différents contextes.

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. François GAIE-LEVREL – Ingénieur chercheur (Laboratoire national de métrologie et d'essais) – Spécialités : métrologie, pollution atmosphérique, aérosols, nanoparticules.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des Hautes Etudes 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 Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut National de Recherche et de Sécurité) – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Marion HULIN - Chargée de projet et d'expertise scientifique (Santé Publique France) – Spécialités : épidémiologie, qualité de l'air intérieur, santé environnement, évaluation des expositions.

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, particules.

Mme Juliette LARBRE - Directrice du Laboratoire Polluants Chimiques (Service Parisien de Santé Environnementale) – Spécialités : qualité de l'air intérieur et extérieur, métrologie, santé environnement.

Mme Barbara LE BOT – Professeur des Universités, Directrice adjointe du Laboratoire d'étude et recherche en environnement et santé (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : évaluation des expositions, santé publique, métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air et poussières.

Mme Johanna LEPEULE – Chargée de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Spécialités : pollution de l'air, épidémiologie environnementale, santé périnatale, grossesse, épigénétique, modélisation des expositions.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Spécialités : épidémiologie, santé travail, expositions professionnelle et environnementale.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

Mme Anne OPPLIGER – Responsable de recherche (Unisanté : Centre universitaire de médecine générale et santé publique de Lausanne) – Spécialités : santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Directeur Opérationnel (Airparif) – Spécialités : métrologie, surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

M. Nhan PHAM-THI – Enseignant chercheur, médecin (Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Ecole Polytechnique) – Spécialités : allergologie, pneumologie.

M. Jean-Marc THIBAUDIER – Médecin du travail (Retraité - Mutualité Sociale Agricole des Alpes du Nord) – Spécialités : santé travail, médecine, agriculture, produits phytosanitaires, poussières agricoles.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Alexandra PAPADOPOULOS – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Contribution scientifique

Mme Miora ANDRIANJAFIMASY – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Mme Dominique BRUNET – Cheffe de l'unité « Évaluation des valeurs de référence et des risques liés aux substances chimiques » – Anses.

Mme Fanny DEBIL – Coordinatrice d'études en sciences humaines et sociales – Anses.

Mme Marion KEIRSBULCK – Cheffe de l'unité Évaluation des risques liés à l'air – Anses.

Mme Odile KERKHOF – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Mme Diane LE BAYON – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Mme Charlotte LEGER – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Mme Éva OUGIER – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Mme Alexandra PAPADOPOULOS – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Mme Margaux SANCHEZ – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses.

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Anses.

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Audition dans le cadre du volet « Désignation de la maladie »

Pr. Pascal ANDUJAR – CHI Créteil : PU-PH – Médecine et Santé au travail – Service de pathologies professionnelles et de l'environnement.

Pr. Nicolas Roche – Hôpital Cochin : PU-PH en pneumologie.

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

Cnam – Direction des risques professionnels

Données des demandes de reconnaissance déposées auprès des CRRMP.

EUROGIP

Données et limites des demandes de reconnaissance en Europe.

Ministère du Travail - Direction générale du Travail

Procès-verbaux de la Commission spécialisée sur les maladies professionnelles du Conseil d'orientation des conditions de travail.

Santé publique France :

Consultation de la base de données des « Maladies à caractère professionnel » (MCP).

Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

Consultation de la base de données du réseau.

Association Phyto-Victimes

Données sur les cas des personnes malades et les procédures de demandes de reconnaissance.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	12
Liste des tableaux	15
Liste des figures	17
Glossaire	18
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	23
1.1 Contexte	23
1.2 Objet de la saisine	23
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	24
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	25
2 Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte institutionnelle et médico-administrative	26
2.1 Dispositifs existants de reconnaissance et de réparation	27
2.1.1 Tableaux de maladies professionnelles portant sur la BPCO.....	27
2.1.2 Tableaux de maladies professionnelles portant sur l'emphysème.....	29
2.1.3 Tableaux de maladies professionnelles portant sur les pesticides ou sur des substances pouvant intégrer la composition des pesticides.....	29
2.2 Reconnaissances « dérivées », « indirectes »	31
2.3 Débats et mobilisations	31
2.3.1 Les maladies professionnelles liées aux pesticides, un enjeu de débats plus généraux sur les effets sanitaires des pesticides.....	31
2.3.2 Les maladies respiratoires chroniques et le travail, un enjeu de négociation paritaire ancien	32
2.3.3 Des TMP BPCO objets de contentieux et décisions juridiques.....	34
2.4 Situations internationales	38
2.5 Chiffres de la reconnaissance en MP des maladies étudiées dans le cadre de l'expertise	40
2.5.1 Reconnaissances en MP dans le cadre des TMP relatifs aux maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre (sans association spécifique à une exposition professionnelle aux pesticides).....	41
2.5.2 Reconnaissances en MP « hors tableau » (art. L. 461-1 alinéa 7 du Code de la Sécurité Sociale) des maladies ciblées dans le présent chapitre – associées ou non à une exposition professionnelle aux pesticides	42
3 Désignation de la maladie – BPCO	46
3.1 Définition de la maladie.....	46
3.2 Intitulé de la classification internationale des maladies (CIM-10).....	48
3.3 Histoire naturelle et mécanismes impliqués	48

3.3.1	Histoire naturelle de la maladie	48
3.3.2	Mécanismes biologiques impliqués	49
3.4	Épidémiologie descriptive	50
3.4.1	Prévalence	50
3.4.2	Âge médian au diagnostic	52
3.5	Facteurs de risque de la BPCO.....	53
3.5.1	Facteurs de risque non-professionnels	53
3.5.2	Facteurs de risque professionnels	56
3.6	Caractérisation de la maladie dans les études épidémiologiques explorant la relation causale avec l'exposition aux pesticides.....	60
3.7	Évaluation de la démarche diagnostique du la BPCO dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative en maladie professionnelle	60
3.7.1	Circonstances du diagnostic	60
3.7.2	Examens médicaux de la démarche diagnostique de BPCO	61
3.7.3	Examens indiqués pour évaluer la sévérité de la maladie, réaliser des diagnostics différentiels ou compléter l'évaluation initiale	63
3.7.4	Diagnostic différentiel.....	65
3.7.5	Évaluation des examens médicaux pour l'affirmation du diagnostic de la maladie dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative en maladie professionnelle	67
3.8	Conclusion	69
4	Évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la BPCO	70
4.1	Rappel méthodologique	70
4.2	Étape I : Formulation de la question sur la relation causale étudiée	71
4.3	Étape II : Analyse des revues institutionnelles, des revues systématiques et des méta-analyses	72
4.3.1	Revue institutionnelle : analyse de la qualité et résultats.....	72
4.3.2	Analyse de la prise en compte des expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole dans les études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan et al. (2019)	78
4.3.3	Revue systématiques et méta-analyses : analyse de la qualité et résultats.....	81
4.3.4	Niveau de preuves à l'issue de l'étape II	81
4.4	Étape III : Analyse des publications originales depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021	82
4.4.1	Étape IIIa : Analyse des publications originales chez l'humain depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021	82
4.4.2	Étape IIIb : Analyse des publications originales chez l'animal et études mécanistiques depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021	90
4.4.3	Conclusion sur la relation causale à l'issue de l'ensemble de l'étape III	91

4.5	Étape IV : Extraction des informations complémentaires.....	91
4.5.1	Les relations dose-réponse.....	92
4.5.2	Les secteurs ou professions agricoles décrits comme exposant aux pesticides dans les études épidémiologiques	93
4.5.3	Association entre l'exposition aux pesticides et les degrés de sévérité de la BPCO 94	
4.6	Étape V : Synthèse	101
5	Exploration des dynamiques de sous-reconnaissance en maladie professionnelle.....	104
5.1	Estimations de l'ampleur de la sous-déclaration et de la sous-reconnaissance....	105
5.2	Informations issues de la littérature académique relatives aux pratiques des médecins et des victimes	110
5.3	Informations issues de consultations.....	113
5.3.1	Organismes consultés.....	113
5.3.2	Obstacles spécifiques à la reconnaissance en MP des maladies étudiées dans le présent chapitre.....	114
6	Incertitudes	115
7	Conclusions du groupe de travail.....	117
8	Recommandations.....	119
8.1	Création d'un tableau de maladie professionnelle relatif à la BPCO en lien avec les expositions professionnelles rencontrées en milieu agricole.....	119
8.2	Désignation de la maladie.....	119
8.3	Expositions professionnelles aux pesticides (recommandations reprises du rapport « MP-pesticides et cancer de la prostate »).....	119
8.4	Délai de prise en charge	120
8.5	Recommandations pour la gestion des dossiers de demandes de reconnaissance de BPCO en MP.....	121
8.5.1	Réflexion sur les intitulés des TMP	121
8.5.2	Au titre de l'alinéa 6	121
8.5.3	Au titre de l'alinéa 7	121
8.6	Autres recommandations	121
10	Bibliographie.....	123
	Annexe 1 : Lettre de saisine	132
	Annexe 2 : Observation des évolutions de la colonne de gauche des tableaux retenus pour l'analyse du contexte institutionnel et médico-administratif de la reconnaissance en MP	136
	Annexe 3 : Audition des Pr. Andujar et Roche.....	143
	Annexe 4 : Évaluation de la sévérité de la BPCO.....	154

Annexe 5 : Différentes estimations de prévalence de la BPCO issues d'études épidémiologiques.....	158
Annexe 6 : Critères de qualité des EFR (HAS 2019).....	160
Annexe 7a : Stratégie de recherche bibliographique pour identifier les revues systématiques, les méta-analyses et les articles originaux en épidémiologie et en toxicologie publiés après l'expertise collective de l'Inserm (2021)	162
Annexe 7b : Résultats de l'évaluation de la qualité des articles originaux récents sur pesticides et BPCO (quelle que soit la définition) par la grille d'évaluation NOS spécifique aux études de cohorte	164
Annexe 7c : Résultats de l'évaluation de la qualité des articles originaux récents sur pesticides et BPCO (quelle que soit la définition) par la grille d'évaluation NOS spécifique aux études cas-témoins	167
Annexe 7d : Equations de recherche bibliographique spécifiques aux publications toxicologiques et mécanistiques portant sur les pesticides et la BPCO (quelle que soit la définition) à partir de 2020	169

Sigles et abréviations

ADEME	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
ADR	Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route
AMSTAR	<i>Assessment of multiple systematic reviews</i>
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APR	Appareil de protection des voies respiratoires
AT-MP	Accidents du travail-maladies professionnelles
ATSDR	Agency for toxic substances and disease registry
AUC	Aire sous la courbe
BC	Bronchite chronique
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CARSAT	Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail
CCPP	Centre de consultation des pathologies professionnelles
CIM	Classification internationale des maladies
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CITI	Classification internationale type par industrie
CITP	Classification internationale type des professions
CMR	Causal mortality ratio
CMRA	Commission médicale de recours amiable
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNRACL	Caisse nationale de retraites des agents des collectivités locales
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CRAMIF	Caisse Régionale d'Assurance Maladie d'Ile-de-France
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CSTB	Centre scientifique et technique du bâtiment
CVF	Capacité Vitale Forcée
CT	Code du travail
DARES	Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques
DGT	Direction générale du travail
DIRECCTE	Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (Aujourd'hui renommée DREETS : Direction régionale de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités)
DLCO	Capacité de diffusion du test pulmonaire

DREAL	Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement
DRT	Direction des relations au travail
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EPI	Équipement de protection individuelle
EPP	Évaluation du poids des preuves
FIOH	Finnish institute of occupational health
FIVA	Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante
FIVP	Fonds d'indemnisation des victimes de pesticides
FR	France
GINA	<i>Global initiative for asthma</i>
GISCOOP	Groupement d'intérêt scientifique sur les cancers d'origine professionnelle
GLI	<i>Global Lung function Initiative</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GT	Groupe de travail
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HPV	<i>Human papilloma virus</i>
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
INCA	Institut national du cancer
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IOM	<i>Institute of medicine</i>
IPP	Incapacité partielle permanente
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LIN	Limite inférieure à la normale
MCP	Maladie à caractère professionnel
MEE	Matrice emplois-expositions
MP	Maladie professionnelle
MPE	Matrice profession-exposition
MSA	Mutualité sociale agricole
NAF	Nomenclature d'activités française
NIOSH	<i>National institute for occupational safety and health</i>
NOS	<i>Newcastle Ottawa scale</i>
NTP	<i>National toxicology program</i>
OHAT	<i>Office of health assessment and translation</i>

OMS	Organisation mondiale de la santé
OPPBTP	Organisme professionnel de prévention du bâtiment et des travaux publics
OR	Odds ratio
ORS	Observatoire régional de santé
PCS	Professions et catégories socioprofessionnelles
PI	Pneumopathies interstitielles
PMR	Ratio de mortalité proportionnelle
POP	Polluants organiques persistants
PRT	Pathologie en relation avec le travail
PST	Problème de santé au travail
RA	Régime agricole
RG	Régime général
RNV3P	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RR	Risque relatif
RSI	Régime social des indépendants (dissout en 2018 et remplacé par la SS/ (sécurité sociale des indépendants))
SIR	<i>Standardized incidence ratio</i>
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i>
SPF	Santé publique France
SPLF	Société de pneumologie de langue française
SPP	Surveillance (ou suivi) post-professionnel(le)
SST	Services de santé au travail
SUMER	Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels
TDM HR	Tomodensitométrie haute résolution
TMP	Tableau de maladie professionnelle
TSM	Taux d'incidence standardisé monde
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
UICC	Union pour la lutte internationale contre le cancer
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VGPF	Vapeurs, gaz, poussières et fumées
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
WRCF	<i>World cancer research fund international</i>

Liste des tableaux

Tableau 1 : TMP relatifs à la BPCO (source : www.inrs.fr)	27
Tableau 2 : TMP relatifs à l'emphysème (source : www.inrs.fr)	29
Tableau 3 : Évolution des TMP associés à la BPCO et à l'emphysème.....	32
Tableau 4 : Reconnaissances en MP de la bronchite obstructive chronique ou emphysème des mineurs dans les mines de houille en Allemagne (données EUROGIP 2022, code BK4111)	39
Tableau 5 : Reconnaissances <i>via</i> TMP - Régime général - de 2000 à 2019 (CNAM 2021) ..	41
Tableau 6 : Reconnaissances en MP (2000-2019) sur les maladies ciblées dans le présent chapitre	42
Tableau 7 : Détail des demandes de reconnaissances en MP concernant les maladies ciblées dans le présent chapitre, associées à des expositions professionnelles aux pesticides (données CNAM 2022).....	43
Tableau 8 : Secteurs professionnels et niveaux de preuve vis-à-vis du risque de BPCO estimée par excès de trouble ventilatoire obstructif et/ou de BC et déclin accéléré du VEMS (issu de Ameille <i>et al.</i> 2006).....	58
Tableau 9 - Profils comparatifs « caricaturaux » de l'asthme et de la BPCO (CEP 2021a) ...	65
Tableau 10 – Caractéristiques évocatrices de maladies à distinguer de la BPCO (GOLD 2017)	66
Tableau 11 - Évaluation du caractère « nécessaire et suffisant » des résultats des examens médicaux du bilan diagnostique de la BPCO et du caractère « faisable » de ceux-ci dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative de maladie professionnelle.....	68
Tableau 12 : Formulation de la question causale étudiée selon les PECOTS.....	71
Tableau 13 : Synthèse des résultats des études de cohortes portant sur l'exposition professionnelle aux pesticides et la BPCO, l'obstruction bronchique ou la BC rapportées dans l'expertise collective de l'Inserm.	75
Tableau 14 : Synthèse des résultats des études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan <i>et al.</i> (Pourhassan <i>et al.</i> 2019).....	79
Tableau 15 : Synthèse des résultats des études publiées après l'expertise collective de l'Inserm et jugés valides après analyse de la qualité par la grille NOS	87
Tableau 16 : Synthèse des résultats des études évaluant la relation dose-réponse entre différents indicateurs d'exposition aux pesticides et le risque de BPCO	94
Tableau 17 : Synthèse des résultats des études évaluant la relation dose-réponse entre différents indicateurs d'exposition aux pesticides et le risque de BC	98
Tableau 18 : Synthèse des résultats des études évaluant les relations dose-réponse entre différents indicateurs d'exposition aux pesticides et la fonction ventilatoire	100
Tableau 19 : Données issues du RNV3P pour les maladies étudiées dans le présent chapitre (2001-2020).....	107
Tableau 20 : Classification de la sévérité fonctionnelle respiratoire dans la BPCO basée sur le VEMS après bronchodilatation chez des patients ayant un rapport VEMS/CVF < 0,70 (GOLD 2017).....	154

Tableau 21 : Echelle MRC (Medical Research Council) modifiée de la dyspnée (GOLD 2017)
..... 157

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme non proportionnel de Venn et chevauchement des maladies pulmonaires obstructives. La BPCO correspond à la zone grisée. (Corhay, Schleich et Louis 2014).....	47
Figure 2 : Impact sur la fonction pulmonaire (VEMS) de facteurs de risque de la BPCO au cours de la vie, adapté de Postma, Bush et van den Berge (2015).....	54
Figure 3 : Courbe débit-volume d'une spirométrie (Liistro, Marchand et Lefèvre)	62
Figure 4 : Démarche en cinq étapes de l'évaluation du poids des preuves (Source : Anses 2020).....	70
Figure 5 : Diagramme de flux pour la recherche bibliographique sur pesticides et BPCO (quelle que soit la définition) ou BC.....	83
Figure 6 : Outil amélioré d'évaluation ABCD de la sévérité d'une BPCO (GOLD 2017)	155
Figure 7 : Test CAT® (COPD Assessment Test).....	156

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 [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. [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 [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 [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. [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. [Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26 ^{ème} édition].

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. [PST3 - Action 1.11 : Amélioration et prise en compte de la poly-exposition, 2018 ; EFSA²].</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. [Définition élaborée à partir de « Gwenn Menvielle <i>et al.</i> Glossaire statistique et épidémiologique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pathologie professionnelle et de l'environnement »].</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. [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 diagnostique)	<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). [Garnier Delamare - dictionnaire des termes de médecine, 26^{ème} édition].</p>
Incidence	<p>Nombre de nouveaux cas d'une maladie survenant dans une population donnée pendant une période donnée.</p>
Invasif	<p>Se dit d'une méthode d'exploration médicale ou de soins nécessitant en général une lésion de l'organisme. [Adaptée de la définition du dictionnaire de français Larousse].</p>

² <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170615-0>.

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 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 [Guide pour les CRRMP institués par la loi N°93-121 du 27 Janvier 1993, Version consolidée 2013].</p>
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 [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	<p>Ensemble d'informations de même nature, intégrées pour évaluer une hypothèse [Anses, 2016].</p>
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 ». [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>

Matrice emplois-expositions	Les matrice 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 [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. [Anses, 2016].
Poly-exposition	Exposition par des voies multiples (<i>via</i> 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.
Prévalence	Nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens.
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. [Anses, 2016].
Risque	<p>Probabilité qu'un sujet développe une maladie donnée pendant une période déterminée.</p> <p>Le terme « risque » est utilisé dans beaucoup d'expressions, telles que facteur de risque, groupe à risque, <i>etc.</i>, 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).</p> <p>[Définition élaborée à partir de « Gwenn Menvielle <i>et al.</i> Glossaire statistique et épidémiologique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pathologie professionnelle et de l'environnement »].</p>

Risque attribuable	<p>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).</p> <p>« 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.</p> <p>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. [Définition élaborée à partir de « Gwenn Menvielle <i>et al.</i> Glossaire statistique et épidémiologique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pathologie professionnelle et de l'environnement »].</p>
Risque relatif	<p>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.</p> <p>Le risque relatif (RR) est le rapport :</p> $RR = \frac{\text{Risque dans le groupe exposé}}{\text{Risque dans le groupe non exposé}}$ <p>[Dictionnaire d'épidémiologie, A. Leclerc, édition Frison-Roche].</p>

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

1.1 Contexte

Le plan d'actions sur les produits phytopharmaceutiques publié en avril 2018 vise notamment, sur la base des recommandations formulées par l'Inspection générale des affaires sociales, l'Inspection générale des finances et le Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux dans leur rapport conjoint de janvier 2018, à améliorer la prise en charge des maladies professionnelles liées aux pesticides³.

Dans ce cadre, les pouvoirs publics ont, par courrier en date du 24 avril 2018, saisi l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) afin d'actualiser l'expertise collective « Pesticides : effets sur la santé » parue en 2013. Cette expertise synthétise les connaissances des effets sur la santé pouvant résulter des expositions aux pesticides liées à des usages professionnels ou encore sur les conséquences d'une exposition, professionnelle ou non, pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de l'enfant. La mise à jour de cette expertise a été publiée le 30 juin 2021 **Erreur ! Signet non défini.**(Inserm 2021). Par ailleurs, l'Anses, qui est en charge de la réalisation de l'expertise scientifique préalable à l'élaboration des tableaux de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), a été saisie le 26 novembre 2018 par la Direction générale du travail, la Direction de la sécurité sociale et la Direction des affaires financières, sociales et logistiques pour réaliser un travail d'expertise préalable à la création de tableaux en lien avec les expositions professionnelles aux pesticides (cf. annexe 1**Erreur ! Signet non défini.**).

Cette saisine fait mention de plusieurs maladies en lien avec l'exposition aux pesticides dont le cancer de la prostate, la maladie de Parkinson et les hémopathies malignes, mais également les pathologies associées positivement avec l'exposition aux pesticides d'après l'actualisation de l'expertise de l'Inserm. L'Anses a rendu publique une première expertise en octobre 2021. Le périmètre de ce travail portait uniquement sur le cancer de la prostate en lien avec les pesticides en général, avec une attention particulière sur le chlordécone (Anses 2021).

À la suite de la mise à jour de l'expertise collective par l'Inserm, mentionnée plus haut, les pouvoirs publics ont décidé de poursuivre l'instruction de cette saisine sur les pesticides en considérant cette fois-ci la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

1.2 Objet de la saisine

Le périmètre de ce rapport d'expertise concerne uniquement la BPCO en lien avec l'exposition aux pesticides.

La dénomination « pesticides » utilisée pour la réalisation de ces travaux d'expertise comprend les catégories de produits suivants : les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain.

³ Les pesticides au sens large regroupent les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain.

Sur la base de la démarche scientifique établie dans le guide méthodologique (Anses 2020), les objectifs de cette expertise scientifique sont :

- d'élaborer, lorsque c'est nécessaire et en relation avec les organismes concernés, un état des lieux et une analyse des cas de BPCO provoqués par l'exposition aux pesticides reconnus au titre du système complémentaire (art. L. 461-1 alinéa 7⁴ et R. 461-8 du Code de la Sécurité Sociale) ;
- de caractériser la BPCO 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 d'autres étiologies. D'identifier et analyser les données de mortalité, d'incidence, de prévalence et d'analyser les différents facteurs de risque ;
- d'évaluer et caractériser le lien de causalité entre l'exposition aux pesticides et la survenue de BPCO.

Concernant l'état des lieux des expositions professionnelles (secteurs d'activités, professions et/ou travaux voire niveaux d'exposition) présentes et passées aux pesticides, celui-ci a été réalisé dans le cadre de l'expertise rendue publique en octobre 2021.

Ces travaux, à destination des commissions de maladies professionnelles et des pouvoirs publics, contribueront plus largement à l'information publique en faisant l'effort d'explicitier les raisonnements sous-jacents.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Le GT MP est constitué d'experts issus de différentes disciplines : épidémiologie, médecine, expologie, ergonomie, droit et sociologie. Il s'est réuni cinq fois depuis le début de l'année 2022 afin de réaliser ce travail d'expertise relatif à la BPCO associée à l'exposition professionnelle aux pesticides.

Ce GT est rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) en charge de l'évaluation des risques liés aux milieux aériens de l'Anses.

L'instruction de cette saisine est réalisée selon quatre axes de travail non exclusifs qui sont développés dans les chapitres suivants :

- un axe de travail « Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte historique et institutionnelle » proposant de retracer les discussions autour des enjeux de la reconnaissance médico-administrative des maladies liées aux pesticides, un état des lieux de la reconnaissance de la BPCO et maladies affiliées en lien avec l'exposition aux pesticides et enfin, en dernière partie du rapport, une exploration de la dynamique générale de sous-déclaration, voire de sous-reconnaissance associée à ces maladies et cette exposition (chapitres 2 et 5) ;
- un axe de travail « Expositions » dont l'objectif est de faire un état des lieux des données d'expositions professionnelles en vue d'identifier les secteurs, professions et/ou travaux exposant aux pesticides et de caractériser l'exposition professionnelle associée. Cet axe de travail déjà abordé dans le précédent rapport « MP – Pesticides et cancer de la prostate » (Anses 2021) n'a pas été repris *in extenso* dans ce rapport.

⁴ 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.

Seules les limites, conclusions et recommandations de cet axe sont rappelées dans les chapitres *ad hoc* ;

- un axe de travail « Désignation de la maladie » permettant de proposer des recommandations en vue de désigner la maladie dans le cadre de l'éventuelle création d'un tableau de maladie professionnelle ainsi que d'apporter des éléments descriptifs complémentaires (chapitre 3) ;
- un axe de travail « Poids des preuves » dont l'objectif est d'évaluer les preuves scientifiques en faveur de l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une BPCO (chapitre 4).

Les travaux d'expertise du GT MP ont été soumis régulièrement au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » en 2022 (4 avril, 12 mai, 23 juin) tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le GT MP tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Le CES a adopté les différents volets de l'expertise lors de sa séance du 23 juin 2022.

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 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 <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte institutionnelle et médico-administrative

Comme il l'est prévu dans le guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise en vue de la création ou de la modification de tableaux de maladies professionnelles (TMP), ou de recommandations aux Comités régionaux de reconnaissance en maladie professionnelle (CRRMP) (Anses 2020), toute instruction de saisine spécifique nécessite un travail de contextualisation élargie du sujet, un état des lieux de la reconnaissance en maladie professionnelle (MP) ainsi qu'une analyse des phénomènes de sous-déclaration et sous-reconnaissance. Pour renseigner ces différents axes, une grille de questionnement systématique a été formalisée dans le guide méthodologique précité. Ce bilan s'appuie sur de nombreuses sources d'information. En particulier, il s'appuie sur des données fournies ou publiées par des institutions publiques ou privées (Institut national de recherche et de sécurité (INRS), EUROGIP⁵, caisse nationale d'assurance-maladie (CNAM), fonds d'indemnisation des victimes des pesticides (FIVP), Phyto-Victimes), sur la consultation de décisions juridiques et sur la lecture de publications académiques.

En termes de maladie ciblée, la présente expertise porte sur la **BPCO associée à une exposition professionnelle aux pesticides**. Cependant, considérant les pratiques parfois hétérogènes de dénomination de maladie par les acteurs médicaux et administratifs et dans le souci de capter des informations quant à des maladies proches ou parfois associées à la BPCO, l'analyse des enjeux de reconnaissance en maladie professionnelle s'est également ouverte aux maladies suivantes :

1. bronchite chronique (BC), correspondant aux codes CIM-10 suivants : J41, J42 ;
2. trouble ventilatoire obstructif ;
3. insuffisance respiratoire obstructive chronique, BPCO, correspondant aux codes CIM-10 suivants : J.44.0, J44.1, J44.8, J44.9 ;
4. affections respiratoires chroniques, correspondant aux codes CIM-10 suivants : J68.4, J68.8, J68.9 ;
5. emphysème, correspondant au code CIM-10 suivant : J43.9.

Ces maladies et la BPCO seront nommées dans ce chapitre (comme dans le chapitre 5) « BPCO et pathologies bronchiques chroniques apparentées ». La plupart des demandes ou recherches de données n'ont pas précisé d'agent(s) causal(aux) particulier(s).

Ce chapitre documente différents enjeux décrits dans le guide méthodologique⁶. Il est structuré en répondant successivement à des questions présentes dans ce guide. Ainsi, il précise dans un premier temps certains éléments du contexte médical, administratif et institutionnel du travail d'expertise collective présenté dans ce rapport. Par la suite, il propose un bilan qualitatif

⁵ EUROGIP est un observatoire et un centre documentaire sur les thématiques associées à l'assurance et à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (AT/MP) au plan international, et notamment européen.

⁶ Les différentes questions de la grille de questionnement systématique sont encadrées et reportées en italique dans le texte.

et quantitatif de l'état des connaissances sur les dynamiques de reconnaissance en maladie professionnelle de la BPCO associée à une exposition aux pesticides.

2.1 Dispositifs existants de reconnaissance et de réparation

Les BPCO et pathologies bronchiques chroniques apparentées et associées à une exposition professionnelle aux pesticides font-elles l'objet d'un TMP ?

En France, les maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ne figurent que dans un seul tableau : le tableau 10 du régime agricole (RA) qui ne porte pas sur les pesticides en général, mais sur une substance en particulier pouvant entrer dans leur composition : l'arsenic. Celui-ci, créé en 1955, mentionne depuis sa modification en 2008 (voir *infra*) la BPCO comme conséquence à possible long terme d'une exposition chronique aux pesticides, associée à d'autres pathologies.

Sans lien avec les pesticides, la BPCO et l'emphysème associés à d'autres types de nuisance font l'objet de quatre autres TMP dans le cadre des régimes général (RG) et agricole (RA).

2.1.1 Tableaux de maladies professionnelles portant sur la BPCO

À ce jour, il existe cinq TMP portant sur la BPCO (Tableau 1).

Tableau 1 : TMP relatifs à la BPCO (source : www.inrs.fr)

Numéro tableau	Régime	Intitulé	Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative de travaux susceptibles de provoquer la maladie
90	Général	Affections respiratoires consécutives à l'inhalation de poussières textiles végétales	Alinéa. B BPCO consécutive à des épisodes respiratoires obstructifs aigus caractérisés cliniquement comme ci-dessus et répétitifs. Cette bronchopneumopathie doit être confirmée par des explorations fonctionnelles respiratoires avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) abaissé d'au moins 40 % par rapport à la valeur moyenne théorique.	5 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans).	Travaux identiques à ceux visés en A Soit travaux exposant à l'inhalation de poussières de coton, lin, chanvre, sisal, dans les ateliers de : - Teillage ; - Ouvraison ; - Battage ; - Cardage ; - Étirage ; - Peignage ; - Bambrochage ; - Filage ; - Bobinage ; - Retordage ; - Ourdissage. sous réserve qu'ils ne soient pas réalisés dans des ateliers où s'effectue uniquement le filage à bout libre (procédé dit "open end").

Numéro tableau	Régime	Intitulé	Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative de travaux susceptibles de provoquer la maladie
91	Général, minier	BPCO du mineur charbon	BPCO entraînant un déficit respiratoire chronique. Elle est caractérisée par l'association de signes cliniques tels que dyspnée, toux, hypersécrétion bronchique et d'un syndrome ventilatoire de type obstructif avec un volume expiratoire maximum seconde (VEMS) abaissé au jour de la déclaration d'au moins 30 % par rapport à la valeur moyenne théorique. Cet abaissement doit être constaté en dehors de tout épisode aigu.	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans).	Travaux au fond dans les mines de charbon.
94	Général, minier	BPCO du mineur de fer	BPCO entraînant un déficit respiratoire chronique. Elle est caractérisée par l'association de signes cliniques tels que dyspnée, toux, hypersécrétion bronchique et d'un syndrome ventilatoire de type obstructif avec un volume expiratoire maximum seconde (VEMS) abaissé au jour de la déclaration d'au moins 30 % par rapport à la valeur moyenne théorique. Cet abaissement doit être constaté en-dehors de tout épisode aigu.	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans).	Travaux au fond dans les mines de fer et travaux de concassage exposant à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer, notamment extraction, broyage et traitement des minerais de fer.
10	Agricole	Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux	Alinéa. D. Intoxications chroniques –BPCO associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen ;	30 ans	Pour les maladies mentionnées aux paragraphes D, E et F : Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne. Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.
54	Agricole	Affections respiratoires consécutives à l'inhalation de poussières textiles végétales	Alinéa. B. – BPCO consécutive à des épisodes respiratoires obstructifs aigus caractérisés cliniquement comme ci-dessus et répétitifs. Cette broncho-pneumopathie doit être confirmée par des explorations fonctionnelles respiratoires avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) abaissé d'au moins 40 % par rapport à la valeur moyenne théorique.	5 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières de coton, lin, chanvre, sisal, dans les ateliers de : - teillage ; - ouvraison ; - battage.

2.1.2 Tableaux de maladies professionnelles portant sur l'emphysème

À ce jour, il existe deux TMP portant sur l'emphysème (Tableau 2).

Tableau 2 : TMP relatifs à l'emphysème (source : www.inrs.fr)

Numéro tableau	Régime	Intitulé	Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative de travaux susceptibles de provoquer la maladie
44	Général	Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxydes de fer	Sidérose : pneumopathie interstitielle chronique par surcharge de particules de fer ou d'oxydes de fer, révélée par des opacités punctiformes diffuses sur des documents radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent, ces signes ou constatations s'accompagnant ou non de troubles fonctionnels respiratoires. Manifestation pathologique associée : emphysème.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxydes de fer, notamment : - extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre ; - polissage avec des abrasifs à base d'oxydes de fer ; - soudure à l'arc des aciers doux.
44 bis	Général	Affections consécutives au travail au fond dans les mines de fer	Emphysème objectivé par des signes tomodensitométriques et des altérations fonctionnelles de type obstructif ou, lorsqu'elles existent, par des constatations anatomopathologiques.	15 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux effectués au fond dans les mines de fer.

2.1.3 Tableaux de maladies professionnelles portant sur les pesticides ou sur des substances pouvant intégrer la composition des pesticides.

Par ailleurs, des TMP relatifs aux pesticides existent dans le cadre des régimes général et agricole - signalés notamment dans le cadre d'expertises précédentes (Anses, 2016, 2020).

Les BPCO et pathologies bronchiques chroniques apparentées et associées à une exposition professionnelle aux pesticides font-elles l'objet de demandes de reconnaissance en maladie professionnelle dans le cadre du système complémentaire ?

Existe-t-il des recommandations particulières (guide CRRMP ; circulaire CNAM, etc.) quant à la reconnaissance en maladie professionnelle via le système complémentaire des BPCO et pathologies bronchiques chroniques apparentées et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ?

Les maladies étudiées dans le cadre de l'expertise et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ont fait l'objet de demandes de reconnaissance en MP dans le cadre du système complémentaire. Certaines de ces demandes ont abouti⁷.

⁷ Pour plus de détails sur des exemples de demandes et leurs aboutissements, voir *infra* section 2.5. et chapitre 8.

Les maladies étudiées dans le cadre de la saisine et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ne font pas spécifiquement l'objet de recommandations, actuellement, à notre connaissance. Néanmoins, le guide actualisé pour les CRRMP⁸ à paraître (version consolidée, 2021) (INRS, à paraître) fait une large place à la BPCO. Il souligne différents éléments à considérer par ces comités pour la reconnaissance en maladie professionnelle d'une BPCO. L'établissement du diagnostic, la démonstration du lien direct et essentiel, les expositions professionnelles, la co-exposition tabagique active et passive dans l'enfance font notamment l'objet de précisions.

En particulier, ce guide appelle les CRRMP à intégrer systématiquement :

- les critères scientifiques en faveur d'une relation établie entre le(s) facteur(s) de risque invoqué(s) et la BPCO ;
- l'exposition passée de l'assuré à des facteurs de risque professionnels significatifs. Le guide rappelle notamment que le tabagisme passif peut être un risque professionnel ;
- l'estimation de la part attribuable aux éventuels facteurs de risque extra-professionnels (dont le tabagisme actif et passif dans l'enfance, le déficit en α 1-anti-trypsine, les infections respiratoires de l'enfance) et le caractère prépondérant de la part attribuable aux facteurs professionnels.

Existe-t-il des dispositifs spécifiques de réparation auxquels se rattache l'objet de la saisine ?

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 a institué un fonds d'indemnisation des victimes de pesticides (FIVP). Le décret n° 2020-1463 du 27 novembre 2020 vient conforter cette création. Le fonds a déposé son premier rapport d'activité en janvier 2022. Il relate la période du 1^{er} janvier 2020 au 31 août 2021. À ce jour, la BPCO n'est pas sur la liste des affections instruites dans le cadre de la procédure devant le fonds. L'ambition du fonds, au-delà de la prise en charge des enfants exposés durant la période prénatale et des retraités exploitants agricoles, est d'indemniser les personnes exposées aux pesticides du fait de leur activité professionnelle, quel que soit leur régime de sécurité sociale (RG ou RA). Soulignons que ce fonds d'indemnisation, contrairement à d'autres fonds d'indemnisation existants (par exemple le fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante), ne prévoit pas la réparation intégrale des victimes professionnelles des pesticides. Il est associé au régime de réparation forfaitaire prévu dans le cadre du dispositif d'indemnisation des maladies professionnelles. Son rôle principal est celui d'harmoniser toutes les décisions concernant les accords et les refus de reconnaissance en maladie professionnelle liée aux pesticides en centralisant le traitement de ces demandes mais également d'harmoniser la détermination du taux d'incapacité permettant de définir l'indemnisation des victimes (FIVP, 2021). En mobilisant le fonds, les victimes d'expositions professionnelles aux pesticides restent soumises au régime juridique des maladies professionnelles. Autrement dit, elles doivent se prévaloir soit d'un TMP relatif aux pesticides, soit de la procédure de reconnaissance complémentaire *via* un comité de reconnaissance des MP *ad hoc* créé par l'article R. 723-24-15 du Code rural.

Le FIVP s'appuie sur un Comité de reconnaissance des maladies liées aux pesticides, rassemblant un médecin du travail spécialisé sur les expositions aux pesticides, un professeur des universités ou praticien hospitalier qualifié sur les maladies associées aux pesticides, et

⁸ Il n'existe désormais plus qu'un CRRMP traitant des expositions professionnelles aux pesticides, voir *infra* sur le Fonds d'indemnisation des victimes de pesticides.

un médecin conseil relevant de la caisse nationale de l'assurance maladie ou d'un service de contrôle médical de la mutualité sociale agricole, selon les dossiers. Le fonds est administré par un conseil de gestion. Une commission d'indemnisation chargée d'examiner les demandes d'indemnisation relative aux enfants et fait également partie de l'organisation du Fonds d'indemnisation des victimes des pesticides.

2.2 Reconnaissances « dérivées », « indirectes »

Les maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre font-elles l'objet d'une réparation via la procédure de réparation des accidents du travail (AT) (par exemple, cas d'une dépression nerveuse réactive indemnisées via les AT) ?

La reconnaissance au titre de l'AT est impossible car la BPCO n'est pas une maladie qui survient brusquement ni soudainement.

2.3 Débats et mobilisations

Existe-t-il des débats ou mobilisations sur l'objet de la saisine ?

En particulier, y a-t-il eu des discussions/négociations dans le passé visant à créer un ou des tableaux, et lesquelles ?

2.3.1 Les maladies professionnelles liées aux pesticides, un enjeu de débats plus généraux sur les effets sanitaires des pesticides

Les effets sanitaires et environnementaux de l'utilisation des pesticides sont au cœur de controverses publiques depuis de nombreuses années (Anses 2021). L'enjeu des expositions professionnelles aux pesticides et de leur impact sur la santé des travailleurs a été spécifiquement au cœur de nombreuses mobilisations sociales et institutionnelles depuis une quinzaine d'années. Récemment, ces mobilisations ont pointé les limites et incohérences de l'action publique (notamment équipée par le plan Ecophyto) visant à réduire le recours aux produits phytopharmaceutiques. Celles-ci ont été dénoncées aussi bien par des scientifiques ou des associations environnementales que par des institutions administratives⁹. Par ailleurs, dans le cadre de la réforme européenne des statistiques agricoles en cours, les lacunes de la traçabilité et de l'objectivation statistique des usages des pesticides ont récemment été soulignées par de nombreux organismes associatifs et syndicaux¹⁰. Celles-ci soulignent notamment la faiblesse des données collectées et les difficultés d'accès à celles-ci, limitant la connaissance des situations d'exposition et la production de connaissances épidémiologiques sur les effets des pesticides.

⁹ Voir notamment le rapport interministériel (CGEDD/CGAAER/IGF) intitulé « Évaluation des actions financières du programme Écophyto », rendu en mars 2021 et rendu public sur le site de France Nature Environnement. début 2022 :

https://ged.fne.asso.fr/silverpeas/services/sharing/attachments/kmelia200/c90cf9b8-3854-4c0f-9837-d5410dd32726/ee5beb5e-2b46-4159-a495-27cdb5f53a62/013476-01_rapport.pdf

¹⁰ <https://www.clientearth.org/media/dphnh0od/open-letter-79-organisations-on-the-eu-reform-of-pesticides-statistics-25-02-2022-2.pdf>

2.3.2 Les maladies respiratoires chroniques et le travail, un enjeu de négociation paritaire ancien

Une analyse exploratoire de la dynamique de création (C) et de modification (M) des TMP actuels mentionnant la BPCO et l'emphysème met en évidence l'ancienneté des discussions sur la réparation de ces pathologies (Tableau 3).

Tableau 3 : Évolution des TMP associés à la BPCO et à l'emphysème

N° TMP		1955	1967	1981	1986	1987	1989	1992	1993	1996	2000	2005	2008
RG	44		C	M		M		M				M	
	44Bis							C				M	
	90						C						
	91							C				M	
	94									C		M	
RA	10	C			M								M
	54								C				

En particulier, l'analyse de l'évolution des dénominations des maladies inscrites dans la colonne de gauche de ces tableaux, relative à la désignation de la maladie met en évidence que :

- la BPCO ou l'emphysème ont été inscrits dans des tableaux existants ou dans des tableaux nouveaux depuis une trentaine d'années ;
- la BPCO est caractérisée par une stabilité du libellé. Les TMP qui la mentionnent sont ceux qui n'ont pas connu d'évolution dans la colonne de gauche, ou très peu : TMP 90 (RG), 91 (RG), 94 (RG), 54 (RA). On note cependant une petite évolution de dénomination entre 1992 et 2005 pour le TMP 91 (RG) : la « broncho-pneumonie » devenant la « broncho-pneumopathie ». Concernant le TMP 10 (RA), très ancien (créé en 1955), il n'intègre la BPCO que dans sa dernière modification, en 2008. En outre, ce n'est que dans ce TMP que la BPCO est mentionnée comme nécessairement associée à d'autres pathologies marquées par des signes cutanés d'imprégnation arsenicale chronique : « bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen » ;
- la BPCO est caractérisée en revanche par une évolution temporelle et une variabilité entre tableaux de la définition médicale de la maladie, concernant notamment le taux d'abaissement du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) par rapport à la valeur moyenne théorique pris en compte ;
- l'emphysème est également caractérisé par une variabilité entre les tableaux de la définition de la maladie : cette maladie apparaît en 2005 dans les tableaux 44 et 44Bis du RG. Il était fait mention de l'emphysème dans la version de 1992 du TMP 44, mais en lien avec la sidérose : « Sidérose. Affection pulmonaire chronique caractérisée par des lésions de fibrose ou d'emphysème ». Par ailleurs, on observe une dénomination plus large dans le TMP 44 : « Emphysème (manifestation pathologique associée à la

sidérose) » que dans le tableau 44Bis, qui précise « Emphysème objectivé par des signes tomodynamométriques et des altérations fonctionnelles de type obstructif ou, lorsqu'elles existent, par des constatations anatomopathologiques. ».

Ces évolutions de désignation de la maladie peuvent renvoyer à différentes logiques : évolutions des connaissances médicales et du vocabulaire médical, évolutions des deux autres colonnes (travaux susceptibles de provoquer la maladie et délai de prise en charge) pouvant induire des précisions ou l'apparition de nouvelles pathologies dans la colonne de gauche relative à la désignation de la maladie, etc. Un travail d'archive plus approfondi permettrait de comprendre la logique de ces évolutions plus finement.

Sur la période plus récente, la consultation des comptes rendus des débats de la Commission spécialisée en charge des maladies professionnelles (CS4) du Conseil d'orientation des conditions de travail (COCT) met en évidence que la BPCO a fait l'objet de débats réguliers entre les organisations syndicales représentatives des employeurs et des salariés du RG, notamment entre 2011 et 2016. Ces débats ont porté sur différents thèmes :

- la délimitation de la BPCO : la question de la distinction entre BPCO et autres pathologies respiratoires (asthme, emphysème...) ¹¹ ; la question de la distinction entre BPCO primitive et BPCO issue ou associée à d'autres maladies (des représentants de syndicats de salariés appelant à une meilleure reconnaissance de la deuxième ¹²) ;
- la délimitation des secteurs et expositions devant donner lieu à réparation par la voie d'un TMP d'une BPCO : les organisations syndicales représentant les salariés ont défendu la prise en charge accrue de la BPCO en MP ¹³. L'une d'entre elles s'est ainsi mobilisée contre le caractère restrictif des TMP BPCO existants ¹⁴, pour demander la création d'un TMP BPCO destiné aux autres professions et secteurs ¹⁵ que miniers ¹⁶, puis à l'ajout de la BPCO dans le TMP 25 (relatif à la silice) ¹⁷. Un autre syndicat de travailleurs a quant à lui demandé le regroupement des TMP 90, 91 et 94 en un seul ¹⁸, dans la perspective de favoriser la prise en charge de cette maladie au titre de l'alinéa 6 et de limiter les contentieux ¹⁹.

D'une manière générale, au cours de ces discussions, les organisations syndicales des travailleurs mettent en avant le caractère restrictif des tableaux et le faible nombre de BPCO reconnues en MP (des organisations syndicales représentant les travailleurs avançaient le nombre de 300 000 BPCO d'origine professionnelle soit environ 10 % des BPCO recensées en France ²⁰). Inversement, les organisations patronales, par la voix de leurs représentants et experts médicaux ²¹, ont mis en avant l'origine majoritairement tabagique de la BPCO

¹¹ PV CS4 15/03/13 ; PV CS4 01/10/13.

¹² PV CS4 05/12/16 ; PV CS4 24/11/14.

¹³ PV CS4 15/11/11 ; PV CS4 16/01/18.

¹⁴ PV CS4 7/12/06.

¹⁵ PV 12/11/07.

¹⁶ Traduisant là cette compréhension courante, de fait quoique non de droit, des intitulés de TMP comme condition de reconnaissance, voir *supra*.

¹⁷ PC CS4 04/12/18 ; PV CS4 26/01/21 ; PV CS4 07/12/21.

¹⁸ PV CS4 13/12/12 ; PV CS4 11/03/13 ; PV CS4 03/10/16.

¹⁹ PV CS4 07/12/15 ; PV CS4 05/12/16.

²⁰ PV CS4 – 24/11/14.

²¹ PV CS4 05/11/09 ; PV CS4 15/12/11 ; PV CS4 13/12/12 ; PV CS4 11/03/13 ; PV CS4 14/01/14 ; PV CSA 05/12/16.

comparativement aux facteurs professionnels²² et son impossible prise en charge au titre de la présomption d'origine. La complexité administrative et les coûts économiques sont également avancés comme des arguments opposés à la transformation des TMP BPCO existants.

Ces discussions ont été alimentées par des publications institutionnelles et scientifiques²³, diversement reprises par les différentes parties prenantes aux débats. C'est notamment le cas des travaux de la commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale²⁴ (CSS). Celle-ci proposait dès 2008 la réforme des TMP BPCO 90, 91 et 94 – proposition réitérée en 2011 dans le cadre du rapport Diricq (Commission Diricq 2011). Elle soulignait que des risques élevés de BPCO d'origine professionnelle, entendue comme maladie sous-déclarée et sous-reconnue, existaient dans des secteurs professionnels comme le Bâtiment-Travaux publics (BTP), la fonderie/sidérurgie, le textile, l'agriculture, pourtant oubliés des TMP BPCO existants. À ce titre, cette commission a recommandé en 2011 la création d'un TMP plus large, consacré aux fumées, poussières et gaz (Commission Diricq 2011). Ces constats et recommandations ont été réitérés en 2021 (Commission Carcagno 2021).

Plus généralement, l'analyse exploratoire de l'évolution des TMP²⁵ souligne combien l'évolution des libellés de maladie est un enjeu transversal et au long cours pour l'expertise des maladies professionnelles, inscrit dans des rapports sociaux, en lien avec un corpus de connaissances elles-mêmes non figées. Elle met en évidence la complexité des maladies bronchiques obstructives et confirme l'intérêt d'interroger de manière large les sources mobilisées pour mieux caractériser le contexte de la saisine.

2.3.3 Des TMP BPCO objets de contentieux et décisions juridiques

La présente section s'intéresse aux contentieux et décisions juridiques dont les TMP BPCO ont pu faire l'objet. Pour parvenir à ces conclusions, la jurisprudence des Cours d'appel a fait l'objet d'une étude approfondie, en interrogeant les banques de données à partir du numéro des TMP reconnaissant la BPCO comme pathologie. Cette étude enseigne qu'un dialogue s'instaure entre la caisse et l'assuré :

- sur le choix de la procédure de reconnaissance.
- sur la désignation de la maladie.

- Choix de la procédure individuelle de reconnaissance

Au préalable, il faut rappeler que la caisse a l'obligation de saisir le CRRMP lorsque le demandeur ne remplit pas les conditions (délai de prise en charge, travaux, etc.), du tableau sollicité (*Cass. 2^e civ., 28 janv. 2021, n° 19-22958*). En revanche, lorsque la pathologie de l'assuré doit être examinée au titre des MP hors tableaux et donc au titre de l'alinéa 7, la Cour

²² Des chiffres sont régulièrement avancés en ces débats, comme 80% de BPCO dues au tabac, et environ 15 % dues à des expositions professionnelles, sources : PV CS4 05/11/09 ; PV CS4 13/12/12 ; PV CS4 01/10/13.

²³ PV CS4 13/12/12 ; PV CS4 03/10/16.

²⁴ PV CS4 15/12/11 ; PV CS4 11/03/13.

²⁵ On observe également des changements de dénomination pour d'autres maladies inscrites dans ces tableaux, comme la sidérose par exemple.

de cassation juge que la caisse n'est pas tenue de saisir le CRRMP (*Cass. 2^e civ., 26 nov. 2020, n° 19-18584 ; BJT Mars 2021, p 37, note M. Keim-Bagot*).

Rappelons à titre liminaire qu'il existe deux voies complémentaires de reconnaissance des maladies professionnelles, lorsque toutes les conditions du tableau ne sont pas réunies. La première, dite « en alinéa 6 » concerne les demandes de reconnaissance pour des maladies présentes dans un tableau pour lesquelles l'assuré(e) ne remplirait pas les conditions de celui-ci en matière de délai de prise en charge, de durée minimale d'exposition ou de liste des travaux. La seconde, dite « en alinéa 7 » concerne les demandes de reconnaissance pour des maladies qui ne sont pas l'objet d'un TMP. Lorsqu'il est saisi d'une demande, le CRRMP doit déterminer, en alinéa 6, s'il existe un lien direct entre la pathologie de l'assuré et son travail habituel ; en alinéa 7 l'exigence sera élevée à un lien direct et essentiel.

Le choix de la procédure d'instruction appartient à la caisse. Ainsi, lorsque l'assuré formule plusieurs demandes au titre de différents tableaux (par exemple, BPCO inscrite au tableau 90 puis asthme professionnel au titre du tableau 66 pour exposition à des produits chimiques : *CA Dijon, 20 sept. 2018, RG 16/00974*), c'est la caisse qui donne mission au CRRMP en lui formulant une question sur la base d'un des alinéas de l'article L. 461-1 du CSS.

On constate que l'usage de l'alinéa 6 demeure aléatoire pour le demandeur, il n'a pas l'assurance de voir sa maladie reconnue. L'on observe régulièrement que les conditions d'exposition sont trop distendues, ou qu'il ne possède pas les éléments du diagnostic. Ainsi, le CRRMP émet un avis négatif à la reconnaissance, lorsqu'il constate que le délai de prise en charge est dépassé depuis de nombreuses années et que la durée d'exposition est insuffisante. Cette position est confirmée par le juge d'appel (*CA Amiens, 30 nov. 2021, n° 20/05551²⁶*). Dans ce cas, il sera estimé que le lien direct entre la BPCO et les activités professionnelles n'est plus caractérisé (*position des CRRMP dans CA. Besançon, 18 déc. 2015, RG 12/02191*).

Relativement au diagnostic de la pathologie, le CRRMP ne sera pas destinataire du dossier si la caisse estime que l'assuré ne remplit pas les conditions de désignation de la MP. L'assuré devra alors saisir la commission médicale de recours amiable (CMRA) pour une nouvelle appréciation médicale. Ainsi, l'assuré qui ne se prévaut d'aucune pièce médicale permettant de caractériser une pneumopathie interstitielle chronique tel que l'exige le tableau 44 des MP est débouté de sa demande si en outre, son taux d'IPP est inférieur à 25 % (*CA. Orléans, 21 déc. 2021, RG 19/01412*). Pareillement, le juge va débouter le demandeur qui n'établit pas que sa BPCO inscrite au tableau 91 lui permet de faire état d'un volume expiratoire maximum seconde (VEMS) abaissé, au jour de la déclaration, d'au moins 30 % par rapport à la valeur moyenne théorique (*CA., Metz, 25 mars 2021, n° 20/00521*).

Le renvoi à l'alinéa 7 de l'instruction du dossier n'est guère plus fructueux en raison de l'appréciation du lien de causalité. Le texte exige « *un lien essentiel et direct* » entre la

²⁶ Cette appréciation a concerné un mineur de fond pour lequel le lien direct entre sa BPCO et l'exposition professionnelle n'a pas été retenu.

pathologie déclarée et les activités professionnelles exercées. Cette notion n'a jamais été définie, ni par le législateur, ni par la jurisprudence. À cet égard, le guide de l'INRS à destination des CRRMP, précise que le comité doit s'assurer d'éléments scientifiques solides permettant de confirmer l'exposition professionnelle incriminée mais doit également rechercher s'il n'existe pas d'autres causes (personnelles ou environnementales). Il doit ensuite établir la plausibilité d'un lien entre la maladie et l'exposition professionnelle. « *Il veille in fine à vérifier, dans l'affirmative, que les expositions professionnelles occupent une place prépondérante (sans être nécessairement exclusive) dans la genèse de la maladie* ».

Pour autant, il résulte de l'étude de décisions rendues²⁷ que les CRRMP et les juges du fond exigent une causalité exclusive, ce qui a conduit à écarter systématiquement les fumeurs de la reconnaissance de la BPCO. Dès lors, a été débouté un salarié fumeur exposé de manière habituelle aux poussières de silice, de métaux, au gaz d'azote et aux fumées de soudure (CA Besançon, 5 janv. 2021, RG 19/01211). La question de la poly-exposition et de sa reconnaissance comme un facteur aggravant se trouve en contrecoup posée et justifierait sans doute une réflexion sur la prise en compte dans le système des tableaux, d'expositions multiples, simultanées ou étalées dans le temps (poly-exposition), partageant les mêmes effets toxiques chroniques comme la BPCO par exemple.

Les théories juridiques de la causalité pourraient être à cet égard mobilisées et permettraient de réfléchir à la question des poly-expositions à l'aune des facteurs extraprofessionnels. En effet, le droit a développé plusieurs théories de la causalité juridique qui permettent de régler les difficultés naissant de la pluralité de facteurs de survenance d'un dommage. On distingue classiquement la théorie de l'équivalence des conditions (ou de l'équivalence des causes) de la théorie de la causalité adéquate. La première consiste à admettre comme cause d'un dommage tout événement sans lequel le dommage ne serait pas survenu. En vertu de l'équivalence des conditions, « tout vaut tout », de telle sorte qu'il n'existe aucune hiérarchie entre les différents facteurs s'étant mécaniquement enchaînés pour aboutir au dommage. Intellectuellement, cela implique de supprimer l'évènement du processus de survenance du dommage et de s'interroger sur cette survenance malgré son absence. On parle alors de scénario contrefactuel. Avantageuse pour la victime, cette approche lui offre un large panel de responsables potentiels. En revanche, la seconde, la causalité adéquate, est une théorie selon laquelle, parmi tous les facteurs possibles d'un dommage, seuls ceux qui en constituent la cause déterminante doivent être considérés comme des faits générateurs du dommage.

En matière d'instruction dans le cadre de l'alinéa 7, l'on peut ainsi regretter que l'appréciation du lien direct et essentiel, notion juridique, se fasse en faisant fi des autres théories juridiques de la causalité.

En effet, il ne s'agit pas d'apprécier le lien direct et essentiel selon une approche strictement médicale de la causalité (ce que les juristes appellent la causalité scientifique) mais bien de mener un raisonnement juridique pour lequel les CRRMP ne sont pas constitués ni outillés.

²⁷ Ces constats sont faits ici à partir de l'étude systématique des contentieux et des décisions rendues par les Cours d'Appel.

Or, l'objectif des CRRMP tel que mentionné dans le guide des CRRMP, vise à établir un lien de causalité entre l'exposition professionnelle et la maladie invoquée en s'appuyant sur « les ressources diversifiées de la littérature scientifique ».

Il n'est ainsi pas étonnant que les médecins des CRRMP justifient leur décision au regard de la seule causalité scientifique dans le cadre de l'alinéa 7.

Par ailleurs, les médecins des CRRMP doivent également vérifier que les expositions professionnelles occupent une place prépondérante dans la genèse de la maladie. En ce qui concerne plus particulièrement la BPCO, le guide va jusqu'à préconiser aux membres des CRRMP qu'ils intègrent, dans l'élaboration de leurs avis, la part de risque attribuable aux éventuels facteurs de risque extra-professionnels. Le guide précise à ce titre que le tabagisme actif est le principal facteur de risque de BPCO à prendre en considération et qu'il importe d'établir que le risque relatif lié au(x) facteur(s) professionnel(s) est prépondérant par rapport à celui du facteur de risque tabagique.

Autrement dit, le guide recommande que soient mobilisés certains outils de l'épidémiologie dans la prise de décision en comparant et hiérarchisant la possible contribution des différents facteurs de risque professionnels ou extra-professionnels dans le développement de la maladie.

Ainsi, s'agissant des dossiers relevant de l'alinéa 7, la recherche du seul lien de causalité scientifique par les médecins des CRRMP, tend *de facto* à privilégier la causalité adéquate conduisant à donner prépondérance aux facteurs extraprofessionnels au détriment des facteurs professionnels.

- Rôle du titre du tableau - composante du tableau ou condition de son application ?

Les TMP posent des conditions dans trois colonnes (désignation de la maladie, délai de prise en charge, liste de travaux). Mais ils disposent également d'un titre. Les éléments contenus dans le titre du tableau constituent-ils des conditions de la reconnaissance de la maladie professionnelle ? Par exemple, le tableau 91 désigne la BPCO du mineur du charbon. Faut-il être mineur de charbon pour pouvoir bénéficier de la reconnaissance de la maladie au titre de ce tableau, quand bien même cette condition n'est pas présente dans les éléments précisés au sein des colonnes du tableau ?

Des juges du fond ont pu retenir que la désignation de la MP dans le titre du tableau, accompagnée de mentions quant à l'exposant nocif (poussières textiles végétales, charbon ou fer), suffit à écarter l'alinéa 6 si le travailleur relève d'un autre métier (soudeur). Cette position a été celle du CRRMP dans l'affaire rendue par la CA de Rouen, (18 déc. 2008, RG 07/4812). La Cour de cassation a pris une position très différente dans un arrêt rendu le 12 mars 2015 (*Cass. 2^e civ., 12 mars 2015, n° 14-12441*). Elle juge que « *la BPCO présentée par l'assuré est expressément désignée, en tant que telle, aux TMP n° 91 et n° 94, de sorte que la Cour d'appel a pu se fonder sur l'avis du CRRMP consulté sur le fondement de l'alinéa 6 pour reconnaître le caractère professionnel de l'affection* ». Il faut noter que le salarié ne remplissait pas la condition formulée dans le titre des tableaux 91 et 94 puisqu'il n'avait pas exercé les fonctions de mineur de fond dans une mine de charbon ou de fer. En revanche, il

remplissait les éléments de diagnostic de la BPCO, colonne de gauche du tableau relative à la désignation de la maladie.

Il ne faut peut-être pas donner trop d'importance à cet arrêt qui ne fait que confirmer la position des juges du fond en ce qu'ils avaient suivi l'avis du CRRMP. Pour autant, les juges ne sont pas tenus par l'avis du CRRMP²⁸.

La CA de Besançon (CA Besançon, 2 mars 2018, RG 17/02083) a pris une position plus explicite à propos d'un demandeur qui réclamait l'application de l'alinéa 6 à sa demande de reconnaissance de sa BPCO au titre des tableaux 90, 91 et 94. Selon la Cour, les titres de tableau ne constituent pas des conditions de leur application et la reconnaissance d'une BPCO peut s'abstraire de l'exercice des métiers de mineur de fond ou de mineur de fer. Il est toutefois nécessaire que l'assuré ait été exposé aux poussières végétales (tableau 90), à la poussière de charbon (tableau 91) ou aux poussières de fumées d'oxyde de fer (tableau 94). Or, les juges relèvent qu'en l'espèce, il avait été exposé aux poussières d'amiante. Sa demande devait donc être instruite sur le fondement de l'alinéa 7 en tant que maladie non inscrite aux TMP.

Pour résumer, au vu de cette analyse des contentieux relatifs à la reconnaissance de la BPCO en MP, les constats suivants peuvent être faits :

- même si la Cour de cassation considère que l'intitulé du tableau n'est pas une condition à la reconnaissance de la BPCO au titre d'une exposition au charbon, au fer ou aux poussières végétales, **l'usage de l'alinéa 6 reste difficile à mettre en œuvre ;**
- **l'usage de l'alinéa 7 peut empêcher la reconnaissance de la BPCO si le demandeur était fumeur.** Le lien direct et essentiel avec l'activité professionnelle n'est pas caractérisé. L'exposition professionnelle pourtant avérée cède devant un facteur extra-professionnel.

2.4 Situations internationales

Les maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre font-elles l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle dans d'autres pays ?

EUROGIP²⁹ a rassemblé des données de différents États-membres de l'Union Européenne quant aux reconnaissances en MP de quelques maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre. Néanmoins, ce recensement et sa mise en perspective avec la situation française sont complexes à plusieurs titres. En effet, les différentes listes de MP existant en Europe sont

²⁸ Pour un exemple où le tribunal, malgré l'avis défavorable du second CRRMP, a fait droit à la demande de prise en charge au titre de la législation professionnelle de la BPCO : CA Amiens, 4 Octobre 2021 – n° 20/05698

²⁹ EUROGIP est un observatoire et un centre documentaire sur les thématiques associées à l'assurance et à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (AT/MP) au plan international, et notamment européen.

souvent spécifiques à chaque État – seules les données de Belgique, du Luxembourg et de l'Espagne se fondent sur la liste européenne de MP. En outre, les dénominations ou codages³⁰ des maladies dans les listes nationales de MP peuvent être peu précis, notamment dans le cas de maladies anciennement inscrites dans ces listes³¹. Dans cette lignée, en termes statistiques, les chiffres émanant des services d'assurance-maladie des différents pays européens sont souvent associés à des catégories générales, évoquant les organes touchés plus que la maladie. Ils ne permettent ainsi pas d'identifier précisément les maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre. C'est le cas par exemple des statistiques danoises ou italiennes. Ainsi, même si des maladies telles que la BC ou la BPCO sont identifiées dans ces deux listes nationales des MP, les statistiques relatives à la reconnaissance en MP portent sur de larges familles de maladies où la BC et la BPCO ne sont pas isolables.

Les seules statistiques de reconnaissance précises qui ont pu nous être transmises par EUROGIP concernent l'Allemagne. Les maladies prises en compte dans le cadre de l'expertise sont susceptibles d'être visées par trois intitulés de la liste allemande de maladies professionnelles (BK 1315 : Maladies causées par les isocyanates ; BK 4111 : Bronchite obstructive chronique ou emphysème des mineurs dans les mines de houille ; BK 4302 : Maladies respiratoires obstructives causées par des substances chimiques irritantes ou toxiques)³².

Données les moins éloignées de la présente expertise, les statistiques de sinistralité correspondant à l'intitulé B4111 sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Reconnaissances en MP de la bronchite obstructive chronique ou emphysème des mineurs dans les mines de houille en Allemagne (données EUROGIP 2022, code BK4111)

Année	Demandes de reconnaissance en MP	Reconnaissances en MP
2020	231	85
2019	294	68
2018	369	107
2015	545	215
2010	1076	1095 ³³
2005	799	336

³⁰ L'Italie étant le seul pays à indiquer le codage CIM.

³¹ La caractérisation de la maladie et de l'agent causal est plus précise pour les maladies depuis longtemps inscrites dans les listes nationales de MP.

³² Il n'y a pas de système complémentaire en Allemagne.

³³ Pour une année donnée, le nombre de reconnaissances en MP n'est pas nécessairement équivalent à celui des demandes de reconnaissance. Il existe un décalage entre l'année de la demande et celle de la prise en charge effective par les caisses d'assurance, « rattrapant » des dossiers d'années précédentes.

En ce qui concerne la bronchite obstructive chronique ou emphysème des mineurs dans les mines de houille, les 231 demandes de reconnaissance en MP de 2020 se répartissent ainsi :

- 220 dans le secteur³⁴ des matières premières et de l'industrie chimique ;
- 5 dans le secteur de la construction ;
- 1 dans le secteur du transport et de la communication ;
- 1 dans le secteur de l'administration ;
- 1 dans le secteur de la santé ;
- 3 dans le secteur public.

2.5 Chiffres de la reconnaissance en MP des maladies étudiées dans le cadre de l'expertise

Quelles sont les données chiffrées disponibles portant sur la reconnaissance en MP des maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ?

Nombre de demandes de maladie professionnelle déposées - et évolution temporelle,

Distribution des demandes de reconnaissance en fonction de grands critères socio-économiques (géographie ; sexe ; âge ; professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) et secteurs d'activité),

Nombre de demandes de maladie professionnelle acceptées/refusées,

Distribution des acceptations/refus de reconnaissance en fonction de grands critères socio-économiques (géographie ; sexe ; âge ; PCS et secteur d'activité),

Motifs opposés par les caisses ou les CRRMP pour le refus de la prise en charge (si accès aux données).

Cette section se réfère aux informations fournies par la CNAM, laquelle rassemble des données sur les demandes de reconnaissance, et les reconnaissances en MP validées en CRRMP. En termes quantitatifs, les données sont disponibles depuis 2000. En termes qualitatifs, elles sont accessibles depuis l'année 2014. Par ailleurs, depuis la création du FIVP fin 2020, les demandes de reconnaissances en MP (pour les régimes général et agricole) associées à des expositions professionnelles aux pesticides sont instruites par un guichet unique confié à la MSA Mayenne-Orne-Sarthe qui gère également le Comité de reconnaissance des maladies liées aux pesticides.

Il est également possible de se référer aux données sur la situation française fournies par les rapports EUROGIP pour renseigner la reconnaissance en MP des maladies ciblées dans le cadre de cette expertise.

³⁴ Les caisses d'assurance contre les risques professionnels sont organisées par grand secteur d'activité.

2.5.1 Reconnaissances en MP dans le cadre des TMP relatifs aux maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre (sans association spécifique à une exposition professionnelle aux pesticides)

La BPCO et l'emphysème associés à d'autres types de nuisance que les pesticides font l'objet de TMP dans le cadre du RG et du RA. Nous présentons les données de reconnaissance disponibles pour ces tableaux.

2.5.1.1 Reconnaissances via TMP - Régime général - de 2000 à 2019 (CNAM 2021)

Le nombre de reconnaissances en MP, entre 2000 et 2019, dans le RG pour les maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Reconnaissances via TMP - Régime général - de 2000 à 2019 (CNAM 2021)

Numéro du TMP	Maladies	Nombre de reconnaissances en MP
44	Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxydes de fer dont affections avec emphysème associé	418
		52
44 BIS	Affections consécutives au travail au fond dans les mines de fer dont emphysèmes	84
		20
90	Affections respiratoires consécutives à l'inhalation de poussières textiles végétales dont BPCO	26
		19
91	BPCO du mineur du charbon	68
94	BPCO du mineur de fer	32

2.5.1.2 Reconnaissances en régime agricole via TMP 10 et 54 (MSA 2019, 2020, FIVP 2021)

Concernant les tableaux du régime agricole, les données disponibles sont plus parcellaires :

TMP 10 : Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux :

Dans le cadre de ce tableau, la BPCO associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen est une des nombreuses maladies susceptibles d'être reconnue comme MP. Selon le FIVP, en 2020 et au premier semestre 2021, 13 demandes de reconnaissance en MP *via* ce tableau ont été faites, 12 ont été acceptées. Il est impossible de savoir si certaines demandes concernaient des BPCO. Excepté 3 demandes passées en CRRMP pour des cancers bronchiques et un cancer de la vessie, les données du FIVP ne permettent en effet pas de caractériser les maladies objet de demandes de reconnaissance en MP faites au titre du TMP 10 du RA.

TMP 54 : affections respiratoires dues à l'inhalation de poussières végétales :

La BPCO est (avec le syndrome respiratoire obstructif aigu) une des pathologies susceptibles d'être reconnue comme MP. Aucune reconnaissance en MP n'a été octroyée au titre de ce tableau entre 2014 et 2019 (MSA 2019, 2020).

2.5.2 Reconnaissances en MP « hors tableau » (art. L. 461-1 alinéa 7 du Code de la Sécurité Sociale) des maladies ciblées dans le présent chapitre – associées ou non à une exposition professionnelle aux pesticides

2.5.2.1 Panorama quantitatif, sans association identifiable à une exposition professionnelle aux pesticides - RG (2000-2019) (CNAM 2021)

Le Tableau 6 récapitule les données transmises par la CNAM sur les maladies professionnelles reconnues au titre de l'alinéa 7 ciblées dans le présent chapitre. La BPCO n'est pas singularisée comme catégorie dans les données reçues.

Tableau 6 : Reconnaissances en MP (2000-2019) sur les maladies ciblées dans le présent chapitre

Maladies	Détails sur la maladie	Nombre de reconnaissances en MP
Maladies pulmonaires chroniques obstructives	Avec infection aiguë des voies respiratoires inférieures	3
	Avec épisodes aigus « sans précision »	1
	Autres – « précisées »	7
	« sans précisions »	18
Autres maladies pulmonaires chroniques obstructives	/	9
Insuffisances respiratoires chroniques	/	15
Bronchites chroniques	et mucopurulentes	4
	« sans précision »	20
	simples	3
Affections respiratoires chronique dues à des agents chimiques des émanations des fumées et des gaz	/	1
Affections respiratoires dues à des agents chimiques des émanations des fumées et des gaz « sans précision »	/	3
Emphysème	/	4
	Pulmonaire – sans précision	1

2.5.2.2 Panorama quantitatif et qualitatif, avec exposition professionnelle aux pesticides identifiable - régimes général, agricole et minier (2014-2020) (Données transmises par la CNAM en 2022)

Le Tableau 7 récapitule les données transmises par la CNAM sur les maladies professionnelles reconnues au titre de l'alinéa 7 ciblées dans le présent chapitre avec la mention du lien avec l'exposition aux pesticides.

Tableau 7 : Détail des demandes de reconnaissances en MP concernant les maladies ciblées dans le présent chapitre, associées à des expositions professionnelles aux pesticides (données CNAM 2022)

Années	Nombre de demandes de reconnaissance en MP concernant la BPCO/BC/insuffisance respiratoire chronique ³⁵ (part des demandes sur la totalité des demandes faites hors TMP, toutes maladies incluses)	Nombre de reconnaissances en MP (part des reconnaissances sur le total des demandes concernant la BPCO, BC et insuffisance respiratoire chronique)	Profession/secteur d'activité des demandeurs	Nombre de dossiers liés aux pesticides* et avis rendu en CRRMP
2020	74/ 5 632 (1,3%)	10 (13%)	Agent d'entretien/ agent machiniste/monteur/calorifugeur/chaudronnier/chauffeur/ conducteur machines/manœuvre/mineur/soudeur/ouvrier/plombier/tôlier...	0
2019	80/ 4 051(2%)	12 (15%)	Agent d'entretien/ agent machiniste/monteur/calorifugeur/chaudronnier/chauffeur/ conducteur machines/électricien/manœuvre/mineur/ peintre/soudeur/ouvrier/plombier/tôlier...	0
2018	71/ 4 275 (1,7%)	11 (15%)	Agent de fabrication /agent d'entretien/ agent machiniste/monteur/calorifugeur/chaudronnier/chauffeur/ conducteur machines/docker/électricien/maçon/manœuvre/mineur/menuisier / ouvrier qualifié* /peintre/soudeur/ouvrier/plombier/tôlier...	1 Avis défavorable*
2017	73/ 3 808 (1,9%)	9 (12%)	Agent de fabrication /agent d'entretien/ agent machiniste/monteur/calorifugeur/chaudronnier/chauffeur/ conducteur machines/docker/fondeur/electricien/maçon/manœuvre/mineur/menuisier / ouvrier qualifié/peintre/soudeur/ouvrier/plombier/tôlier...	0

³⁵ Codes CIM J41 à J44 et J68.

Années	Nombre de demandes de reconnaissance en MP concernant la BPCO/BC/insuffisance respiratoire chronique ³⁵ (part des demandes sur la totalité des demandes faites hors TMP, toutes maladies incluses)	Nombre de reconnaissances en MP (part des reconnaissances sur le total des demandes concernant la BPCO, BC et insuffisance respiratoire chronique)	Profession/secteur d'activité des demandeurs	Nombre de dossiers liés aux pesticides* et avis rendu en CRRMP
2016	57/ 2 827 (2%)	12 (21%)	Agent de fabrication /agent d'entretien/agent machiniste/monteur/calorifugeur/chaudronnier/chauffeur/ conducteur machines/docker/fondeur/electricien/maçon/manœuvre/mineur/menuisier /ouvrier qualifié/ouvrier agricole/peintre/soudeur/ouvrier/plombier/tôlier	0
2015	55/ 2 224 (2,4%)	6 (10%)	Agent de fabrication /agent d'entretien/agent machiniste/monteur/calorifugeur/chaudronnier/chauffeur/ conducteur machines/docker/fondeur/electricien/maçon/manœuvre/mineur/mécanicien/menuisier /ouvrier qualifié /peintre/soudeur/ouvrier/plombier/tôlier/tourneur fraiseur	0
2014	44/ 1 963 (2,1%)	4 (11%)	Agent de fabrication /agent d'entretien/agent machiniste/monteur/calorifugeur/chaudronnier/chauffeur/ conducteur machines/docker/ exploitant agricole */fondeur/electricien/maçon/manœuvre/mineur/mécanicien/menuisier /ouvrier qualifié /peintre/soudeur/ouvrier/plombier/tôlier	0 /pesticides non explicitement évoqués - avis défavorable*

Les demandes de reconnaissances en MP des maladies ciblées (BPCO, BC et insuffisance respiratoire chronique) et présentées en CRRMP constituent une part faible (moins de 2 % par an entre 2015 et 2020) de l'ensemble des demandes de reconnaissance. Les reconnaissances en MP des maladies ciblées sont reconnues en MP moins d'une fois sur 5. Durant cette période, un seul cas en lien avec une exposition aux pesticides a été étudié par un CRRMP et a été refusé.

En effet, une seule demande de reconnaissance en MP d'un emphysème pulmonaire ne figurant pas dans les TMP 44 et 44 bis du RA est explicitement associée aux pesticides. Elle a été faite en 2017 par un ouvrier qualifié de 48 ans, travaillant dans une entreprise de production de gazon en plaques depuis 2001. Ses tâches consistent à travailler en atelier, à faire la préparation du sol, le semis, la récolte, les tontes, les traitements par engrais et produits phytopharmaceutiques (10 à 15 traitements à l'année, soit 10 à 12 heures par mois). Selon l'employeur, les protections individuelles étaient fournies, ce que contredit le demandeur. Le

CRRMP a pris connaissance de la liste de traitements utilisés et des rapports élaborés par le médecin du travail et le conseiller en prévention. L'analyse du dossier montre que le demandeur a été exposé à des facteurs de risque non professionnels³⁶ ne permettant pas de retenir un lien direct et essentiel avec l'activité professionnelle. En conséquence, le CRRMP a donné un avis défavorable à sa demande de reconnaissance en MP.

Une seconde demande de reconnaissance en MP a été faite par un exploitant agricole travaillant entre 1973 et 2011 atteint d'affection respiratoire chronique²⁸. Il a été exposé à de multiples aérocontaminants, notamment d'origine organique (poussières de céréales, poussières végétales, déjections animales). Le CRRMP a rejeté sa demande.

³⁶ Non précisé dans les dossiers du CRRMP.

3 Désignation de la maladie – BPCO

3.1 Définition de la maladie

La BPCO est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction permanente des voies aériennes (HAS 2019). Cette obstruction correspond à un trouble ventilatoire obstructif (TVO) non réversible. Le TVO est défini à partir du rapport entre le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF), tous deux mesurés par spirométrie. Un TVO existe lorsque leur rapport est inférieur à 70 % (soit $VEMS/CVF \times 100 < 70$ %). Le diagnostic de BPCO est affirmé devant la persistance du TVO c'est-à-dire lorsque le rapport VEMS/CVF reste inférieur à 0,70 après administration d'un bronchodilatateur (test de réversibilité), indépendamment de la variation du VEMS (Roche, Burgel, *et al.* 2017; CEP 2021a). Ce seuil fixe de 70 %, proposé par la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) et recommandé par l'*European Respiratory Society* (ERS) et l'*American Thoracic Society* (ATS), constitue le critère le plus utilisé en pratique courante afin de diagnostiquer une BPCO Annexe (Qaseem *et al.* 2011; Guillien 2018; Singh *et al.* 2019; GOLD 2022).

Toutefois, ce seuil de 70 % pour définir un TVO ne tient pas compte de la variation physiologique normale du poumon en fonction de l'âge. Ainsi, ce critère expose au risque de sous-diagnostic de TVO chez les plus jeunes et de sur-diagnostic chez les sujets au-delà de 50 ans (à l'âge de 60 ans, environ 10 % des individus sains et non-fumeurs, indemnes de toute BPCO, présentent un rapport VEMS/CVF < 0,70). Pour pallier les limites de ce critère, la *Global Lung Function Initiative* (GLI) a proposé des équations tenant compte de différentes caractéristiques des sujets testés (âge, sexe, taille et ethnie), afin de pouvoir fixer des valeurs seuils adaptées aux individus (Quanjer *et al.* (2012). Celles-ci correspondent à la Limite Inférieure à la Normale (LIN), représentée par la valeur du 5^{ème} percentile de la courbe gaussienne des rapports VEMS/CVF mesurés dans une « population de référence » (population saine et non fumeuse de même âge, sexe, taille et ethnie que le sujet testé). Ainsi, dans le cas du critère diagnostique GLI, le diagnostic de la BPCO doit tenir compte de la valeur du rapport VEMS/CVF relativement à la LIN (Roche, Burgel, *et al.* 2017).

Des critères de sévérité de la BPCO, en fonction de l'abaissement du rapport VEMS, ont également été fixés par la GOLD ; ils sont présentés en Annexe .

Concernant les signes cliniques, la BPCO peut s'accompagner de symptômes respiratoires persistants chroniques (au moins un parmi : toux, expectoration, dyspnée d'effort, infections respiratoires basses répétées ou traînantes). Selon le type de population considérée et la façon dont les questions sont posées, il est estimé qu'entre 30 à 76 % des patients ayant une BPCO ont un phénotype de BC clinique (audition du 25 mars 2022, Annexe 3). En l'absence de problèmes pulmonaires identifiés (e.g. fibrose kystique, tuberculose), une toux productive (*i.e.* accompagnée d'expectorations) quotidienne ou quasi-quotidienne survenant au moins 3 mois par an, pendant au moins 2 années consécutives, constitue la définition clinique de la BC. Celle-ci est fréquemment observée chez les patients atteints de BPCO. Son absence n'exclut toutefois pas une BPCO (SPLF 2010 ; CEP 2021a).

La gêne chronique à l'écoulement de l'air, qui est une caractéristique de la BPCO, est due à un mélange d'affections des petites voies aériennes (e.g. bronchite ou bronchiolite obstructive)

et d'une destruction du parenchyme pulmonaire (*i.e.* emphysème), la part relative de ces phénomènes étant toutefois variable d'un sujet à l'autre (GOLD 2017).

L'emphysème est un élargissement anormal et permanent des espaces aériens distaux (au-delà des bronchioles terminales), associé à la destruction des parois alvéolaires, sans fibrose associée. Sa définition est donc anatomique. Une BPCO peut exister sans emphysème. À l'inverse, un emphysème sans TVO associé ne rentre pas dans le champ d'un diagnostic de BPCO (CEP 2021a). Deux types d'emphysème peuvent être distingués :

- L'emphysème *centro-lobulaire*, le plus fréquemment retrouvé, est caractérisé par une destruction des bronchioles respiratoires et des canaux alvéolaires proximaux ;
- L'emphysème *panlobulaire* (ou panacinaire), qui correspond à une atteinte diffuse du lobule, de façon plus marquée au niveau des lobes inférieurs. Cet emphysème est retrouvé classiquement dans les cas de déficit en α 1-antitrypsine (*cf.* chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), mais aussi dans des cas sévères sans anomalie génétique identifiable (Egger et Aubert 2005).

La BPCO est une maladie qui présente une très grande hétérogénéité de manifestations cliniques (CEP 2021a). Dans un plaidoyer pour une définition universelle de la BPCO, Snider (1989) introduit une représentation des différentes maladies pulmonaires sous forme d'un diagramme de Venn, pour illustrer les zones de chevauchement entre les différentes maladies (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Par la suite, une tentative de quantifier ces différentes entités confirmera que les différents diagnostics peuvent cohabiter chez un même patient (Soriano *et al.* 2003; Garelli, Petitpierre et Nicod 2015).

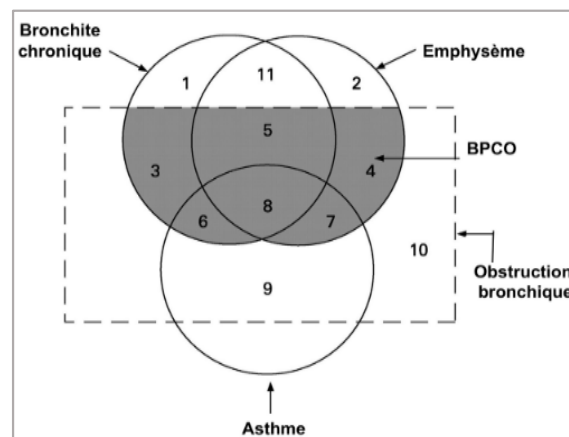


Figure 1 : Diagramme non proportionnel de Venn et chevauchement des maladies pulmonaires obstructives. La BPCO correspond à la zone grisée. (Corhay, Schleich et Louis 2014)

- 1, 2, 11 : BC, emphysème ou les deux respectivement, sans obstruction des voies aériennes persistante
 3, 4, 5 : différents phénotypes de BPCO
 6, 7, 8 : chevauchement entre asthme et BPCO (ACO pour Asthma-and-COPD-overlap)
 9 : asthme
 10 : obstruction des voies aériennes due par ex. à une mucoviscidose ou une bronchiolite oblitérante

L'identification de sous-groupes de patients atteints de BPCO et partageant des caractéristiques cliniques et/ou paracliniques communes est à l'origine du concept de phénotypes dans cette pathologie. Des phénotypes distincts sont par exemple, ceux du « déficit en α 1-antitrypsine », de l' « emphysème des sommets associé à une faible capacité à l'exercice chez les patients ayant une obstruction bronchique sévère », ou encore de l' « exacerbateur fréquent » (Burgel 2013).

Certains patients présentent un TVO qu'il est difficile de rattacher à l'asthme ou la BPCO, dans la mesure où des traits de l'une et l'autre pathologie sont présents. Cette situation a été qualifiée de syndrome de chevauchement entre asthme et BPCO (ACOS pour *Asthma-and-COPD-overlap syndrome*), défini conjointement par la *Global Initiative for Asthma* (GINA) et la GOLD comme la présence d'une limitation persistante des débits d'air en présence de caractéristiques habituellement associées à l'asthme et plusieurs caractéristiques habituellement associées à la BPCO (GINA 2015). Depuis 2017, il est recommandé d'utiliser plutôt le terme ACO pour *Asthma-and-COPD-overlap*, afin d'appuyer le fait qu'il ne s'agisse pas d'une entité pathologique indépendante mais bien d'un chevauchement de deux entités pathologiques différentes (Mekov *et al.* 2021). L'ACO est parfois décrit comme un phénotype particulier de BPCO.

À ce jour toutefois, il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon d'identifier des phénotypes de BPCO sur la base de caractéristiques cliniques, fonctionnelles respiratoires, biologiques ou scanographiques (Roche, Burgel, *et al.* 2017).

3.2 Intitulé de la classification internationale des maladies (CIM-10)

Les codes et intitulés CIM-10³⁷ associés à la BPCO sont les suivants :

- J40 - Bronchite sans autre indication ;
- J41 - Bronchite chronique simple ;
- J42 - Bronchite chronique sans précision ;
- J43 - Emphysème ;
- J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques.

3.3 Histoire naturelle et mécanismes impliqués

3.3.1 Histoire naturelle de la maladie

L'apparition d'une BPCO est le résultat d'une combinaison entre des facteurs d'exposition et des facteurs génétiques. La susceptibilité à développer une BPCO repose probablement sur des bases polygéniques, le seul facteur héréditaire monogénique identifié étant le déficit en α 1-antitrypsine (présent dans environ 1 % des cas de BPCO) (Roche, Burgel, *et al.* 2017).

Sa progression est influencée par de nombreux facteurs parmi lesquels interviennent les facteurs génétiques, l'exposition environnementale (e.g. tabagisme, pollution atmosphérique, expositions professionnelles), la fréquence et la sévérité des exacerbations et les comorbidités fréquemment associées à la maladie (Chaouat, Chabot et Dusser 2011).

L'atteinte des voies respiratoires dans la BPCO débute et prédomine au niveau des voies aériennes distales, qui sont le siège de modifications structurales et d'une inflammation précoce. La progression lente des anomalies, ainsi que leur localisation initiale difficile à explorer et réputée « silencieuse », expliquent que les symptômes de la BPCO sont à la fois tardifs et souvent sous-diagnostiqués (Chaouat, Chabot et Dusser 2011). Une fois installée, l'affection n'est pas réversible, y compris après arrêt de l'exposition aux substances à risque (Soumagne *et al.* 2017).

³⁷ Classification internationale des maladies – 10^{ème} édition.

La BPCO peut être précédée ou accompagnée d'une période de toux (due à la stimulation de récepteurs situés au niveau des bronches proximales) et d'expectoration (par hyperproduction du mucus), mais le phénotype de BC n'est pas constant (Chaouat, Chabot et Dusser 2011).

L'histoire naturelle de la maladie se caractérise par une progression plus ou moins rapide de l'obstruction bronchique, une altération de la qualité de vie et un risque accru de mortalité (Chaouat, Chabot et Dusser 2011). Son évolution est marquée par (CEP 2021a) :

- un déclin accéléré de la fonction respiratoire chez un grand nombre de malades ;
- des exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital et majorant le déclin de la fonction respiratoire ;
- un handicap respiratoire avec réduction des activités quotidiennes et altération de la qualité de vie ;
- un risque d'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique pouvant s'accompagner d'hypertension pulmonaire ;
- l'association fréquente à des comorbidités (ou manifestations extra-respiratoires) : affections cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques et rythmiques, insuffisance cardiaque gauche) représentant la 1^{ère} cause de mortalité dans la BPCO, dénutrition, dysfonctionnement des muscles squelettiques, dépression, ostéoporose, anémie³⁸.

3.3.2 Mécanismes biologiques impliqués

Les mécanismes biologiques qui vont conduire aux lésions observées dans la BPCO sont dominés par (Aubier *et al.* 2010 ; audition du 25 mars 2022, Annexe 3) :

- 1) une **inflammation des voies aériennes et du poumon**. Bien que la BPCO et l'asthme soient associés à une inflammation chronique des voies respiratoires, il existe des différences dans les types de cellules inflammatoires et les médiateurs impliqués dans les deux maladies ;
- 2) un **stress oxydant**, *i.e.* un déséquilibre de la balance oxydant-antioxydant ;
- 3) un **déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase**. Les protéases du poumon détruisent l'élastine et le tissu conjonctif au cours du processus normal de réparation tissulaire, leur activité étant normalement contrebalancée par les antiprotéases, telle que l' α 1-antitrypsine. En cas de BPCO, des protéases sont libérées au cours du processus inflammatoire ; l'activité protéasique devient alors supérieure à l'activité antiprotéasique, ce qui entraîne une destruction tissulaire ainsi qu'une hypersécrétion de mucus. Une inhibition des antiprotéases est également provoquée par une accumulation de radicaux libres, d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène (marqueurs du stress oxydant), libérés par les cellules inflammatoires activées (e.g. macrophages et neutrophiles).

Les conséquences de ces mécanismes dans la BPCO peuvent se décomposer en quatre grands mécanismes physiopathologiques responsables de l'obstruction bronchique, dont l'importance relative peut varier d'un patient à l'autre (Aubier *et al.* 2010 ; audition du 25 mars 2022, Annexe 3) :

- 1) **une augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique** ;
- 2) **une augmentation du tonus musculaire lisse bronchique**, par augmentation de la libération d'acétylcholine, de tachykinines ou de prostaglandines contractantes ;

³⁸ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plaquette_finale.pdf

- 3) **une hypersécrétion des glandes séromuqueuses au niveau bronchique**, induite par des neurotransmetteurs (acétylcholine ou tachykinines) ou des médiateurs inflammatoires sécrétés par l'épithélium bronchique, les neutrophiles ou les mastocytes ;
- 4) **une perte de structures élastiques alvéolaires au niveau du parenchyme pulmonaire, avec destruction de la paroi des alvéoles** (emphysème). Cette perte de structure participe à l'obstruction bronchique *via* la diminution des forces de rétractation élastique qui s'exercent sur les bronches distales. Elle résulte notamment d'un déséquilibre entre protéase et anti-protéases, favorisé par la production de radicaux libres par les phagocytes stimulés.

En résumé, l'obstruction et le rétrécissement des voies respiratoires sont entraînés par l'hypersécrétion de mucus médiée par l'inflammation, les bouchons muqueux, un œdème de la muqueuse, une fibrose péribronchique et un remodelage des voies respiratoires de petit calibre, ou une combinaison de ces mécanismes. Les septa alvéolaires sont détruits, ce qui réduit les canaux qui vont du parenchyme aux voies respiratoires et facilite ainsi la fermeture des voies respiratoires lors de l'expiration (Wise 2020).

Par ailleurs, deux autres aspects ont été décrits ces dernières années : l'observation d'un phénomène local de sénescence cellulaire accéléré et la description de la BPCO comme une maladie dite « de système », avec des répercussions potentielles sur d'autres organes que les poumons. En effet, à tabagisme égal, les patients ayant une BPCO ont davantage de risque de présenter des manifestations dites systémiques (e.g. affections cardiovasculaires, musculaires, métaboliques) que les patients n'ayant pas de BPCO. Les mécanismes biologiques sont méconnus mais ce résultat repose sur de fortes preuves épidémiologiques (audition du 25 mars 2022, Annexe 3).

3.4 Épidémiologie descriptive

Malgré son coût élevé en matière de morbidité et de mortalité, la BPCO reste méconnue dans la population. En 2017, en France, seuls 22 % des adultes déclaraient connaître la BPCO, parmi lesquels seulement un tiers citait le tabagisme comme cause principale (Delmas *et al.* 2018).

En France comme dans d'autres pays, la BPCO est fortement sous-diagnostiquée (à plus de 70 % d'après Quach *et al.* (2015)) et le diagnostic est le plus souvent porté à un stade avancé. Le sous-diagnostic s'explique par la méconnaissance de cette maladie de la part des patients, et d'un faible dépistage de la part des médecins. Il s'agit d'une maladie insidieuse, lentement progressive : les symptômes, tels que dyspnée, toux et expectoration sont banalisés et minimisés par les patients fumeurs ou anciens fumeurs, qui adaptent leur mode de vie et leur activité physique au fur et à mesure de l'augmentation de la dyspnée et de la diminution de leur capacité à l'effort (Fuhrman et Delmas 2010; Guérin *et al.* 2011).

3.4.1 Prévalence

3.4.1.1 Difficulté à l'estimation de la prévalence

Les données épidémiologiques relatives à la BPCO en France sont peu nombreuses. En effet, la prévalence est difficile à estimer en raison de la difficulté à réaliser des épreuves

fonctionnelles respiratoires (EFR) dans le cadre d'études épidémiologiques en population générale. D'autre part, la prévalence estimée *via* l'auto-déclaration (confirmée ou non par un médecin) est sous-estimée en raison de l'importance du sous-diagnostic (Fuhrman et Delmas 2010; Fourcade *et al.* 2017; HAS 2019).

Plusieurs études se sont demandées si la prévalence de la BPCO pouvait être estimée sur la base des facteurs cliniques prédictifs de l'existence d'une obstruction bronchique (toux, expectoration, dyspnée), sans recours à la spirométrie. Néanmoins, tous ces travaux ont mis en évidence les caractéristiques diagnostiques très médiocres des symptômes en question (Price *et al.* 2006; Roche, Ajjouri, *et al.* 2017). C'est pourquoi, si les questionnaires apportent des informations sur la prévalence de certains symptômes (BC, dyspnée), il faut garder à l'esprit que ceux-ci ne sont pas spécifiques de la BPCO et que leur déclaration par le patient reste subjective.

Par ailleurs, la prévalence de la BPCO basée sur l'auto-déclaration de la maladie (qu'elle ait été ou non confirmée par un médecin) sous-estime la prévalence réelle en raison de difficultés terminologiques. En effet, le terme de BPCO est méconnu du grand public et les termes de BC et d'emphysème sont souvent employés pour nommer la BPCO (Fuhrman et Delmas 2010).

3.4.1.2 Estimation de la prévalence en France

Dans les études épidémiologiques, les estimations de la prévalence de la BPCO varient selon l'âge de la population étudiée et le pays, mais également selon les critères diagnostiques considérés (GOLD, GLI, avec ou sans test de réversibilité). Différentes estimations sont présentées en Annexe 5.

Dans la cohorte française CONSTANCES incluant des sujets âgés de 18 à 69 ans, une prévalence d'obstruction bronchique mesurée par spirométrie (sans test de réversibilité) a été estimée pour la période d'inclusion 2013-2014 à (Delmas *et al.* 2021):

- **5,0 % [IC 95 % : 4,5 - 5,5]** en utilisant le critère VEMS/CVF inférieur à 70 % (soit 6,6 % [IC 95 % : 5,8 - 7,4] chez les hommes et 3,5 % [IC 95 % : 2,9 - 4,1] chez les femmes)
- **4,6 % [IC 95 % : 4,1 - 5,1]** en utilisant le critère VEMS/CVF inférieur à la LIN (soit 4,6 % [IC 95 % : 4,1 - 5,1] chez les hommes et 4,0 % [IC 95 % : 3,3 - 4,6] chez les femmes).

Le suivi de la cohorte European Community Respiratory Health Survey (ECRHS, volet III), mené de 2008 à 2013, a estimé la prévalence de la BPCO à **8,7 %** pour une population dont la moyenne d'âge était de 54 ans. Cette estimation a été réalisée pour la BPCO définie d'après le critère GOLD (*i.e.* rapport VEMS/CVF < 0,70 après un test de réversibilité). Cette cohorte inclut 4 642 adultes, recrutés initialement entre 1991 et 1993, dans 25 villes Européennes (dont 4 villes en France : Bordeaux, Grenoble, Montpellier et Paris) et une ville Australienne (Bergqvist *et al.* 2020).

Dans une étude réalisée en 2003 dans les centres d'examen de santé de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) en France métropolitaine, la prévalence de la BPCO a été estimée à **7,5 %** (diagnostiquée *via* le critère GOLD, sans test de réversibilité) auprès d'environ 5 000 sujets âgés en moyenne de 60 ans. Néanmoins, la population recrutée (*i.e.* travailleurs consultant généralement un centre de santé à visée préventive) ne peut être considérée comme représentative de la population générale, car la plupart des sujets se sachant malades et étant médicalement suivis, ne consultent pas dans

les centres d'examen de santé. Ce biais tendrait ainsi à une sous-estimation de la prévalence (Roche *et al.* 2008).

3.4.1.3 Tendance en France

À partir des données de l'étude de Roche *et al.* (2008) citée précédemment, un modèle dynamique de population a projeté une augmentation de la prévalence de la BPCO de 8,4 % à 9,6 % de 2005 à 2025 dans la population française âgée de 45 ans et plus, soit une augmentation de la prévalence de 0,06 % par année (Burgel *et al.* 2018).

3.4.1.4 Hospitalisation et mortalité

Le rapport 2017 de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) sur l'état de santé de la population en France indique des taux bruts d'hospitalisations pour exacerbation de BPCO de 31/10 000 chez les hommes de 25 ans et plus et 15/10 000 chez les femmes de 25 ans et plus. Entre 2000 et 2014, une très forte augmentation de l'incidence des hospitalisations pour BPCO à tous âges a été observée (+ 2 % par an en moyenne chez les hommes ; + 5 % par an en moyenne chez les femmes). Cette hausse était particulièrement importante chez les femmes entre 45 et 64 ans (+ 136 % sur la période considérée) (Fourcade *et al.* 2017). En 2015, 79 158 patients ont été hospitalisés en France pour une exacerbation de BPCO, parmi lesquels près d'un tiers de femmes (Olié *et al.* 2020). L'étude de Roche *et al.* (2008) menée en France, de novembre 2003 à février 2004, a montré que 90 % des patients consultant aux urgences pour une exacerbation de BPCO étaient hospitalisés. Parmi eux, 12 % étaient hospitalisés en soins intensifs et la mortalité à l'hôpital était de 7,4 %.

Concernant la mortalité, la DREES mentionne 19 000 décès liés à la BPCO en 2013 (en cause initiale ou associée), dont 48 % en cause initiale. Les taux bruts de mortalité chez les sujets de plus de 45 ans étaient de 96/100 000 chez les hommes et 41/100 000 chez les femmes. De 2000 à 2013, les taux de mortalité liés à la BPCO étaient en diminution chez les hommes (environ – 1 % par an en moyenne) mais en augmentation chez les femmes (+ 1 % par an), surtout chez les femmes entre 45 et 64 ans chez qui la mortalité a fortement augmenté (77,7 %) sur cette période. Ainsi, l'écart de morbi-mortalité liée à la BPCO entre hommes et femmes tend à se réduire (Fourcade *et al.* 2017).

3.4.2 **Âge médian au diagnostic**

L'âge médian au diagnostic de la BPCO en France n'est pas connu. Toutefois, des études menées au Royaume-Uni ont estimé l'âge médian au diagnostic à $66,8 \pm 14,6$ ans (Soriano *et al.* 2000) et 66,7 ans [IC 95 % : 66,5 – 66,7] (James *et al.* 2014). Sur la base de ces données, l'âge médian de diagnostic semble être au-delà de 60 ans.

Cependant, les symptômes de la BPCO peuvent apparaître à partir de 40 ans³⁹ et le diagnostic doit être évoqué chez tout patient de plus de 40 ans présentant des facteurs de risque et des symptômes respiratoires (Roche *et al.* 2017). En effet, l'aggravation de la BPCO est progressive et passe souvent inaperçue, ce qui se traduit par une prise en charge trop tardive (HAS 2019; CEP 2021a).

³⁹ Ameli.fr, consulté en juin 2022.

3.5 Facteurs de risque de la BPCO

Le développement pulmonaire normal se caractérise par une augmentation de la fonction respiratoire pendant l'enfance et l'adolescence jusqu'à l'atteinte d'un plateau vers l'âge de 18-20 ans. La fonction respiratoire décline ensuite (au-delà de 35 ans généralement) du fait d'un vieillissement normal des poumons. Théoriquement, les expositions qui affectent : i) la phase de croissance pulmonaire (entraînant une diminution du VEMS maximal), ii) la phase de plateau (entraînant un raccourcissement de la période de plateau) ou iii) le déclin normal de la fonction pulmonaire (entraînant un déclin accéléré) sont susceptibles d'entraîner une BPCO (Eisner *et al.* 2010).

3.5.1 Facteurs de risque non-professionnels

3.5.1.1 Tabagisme

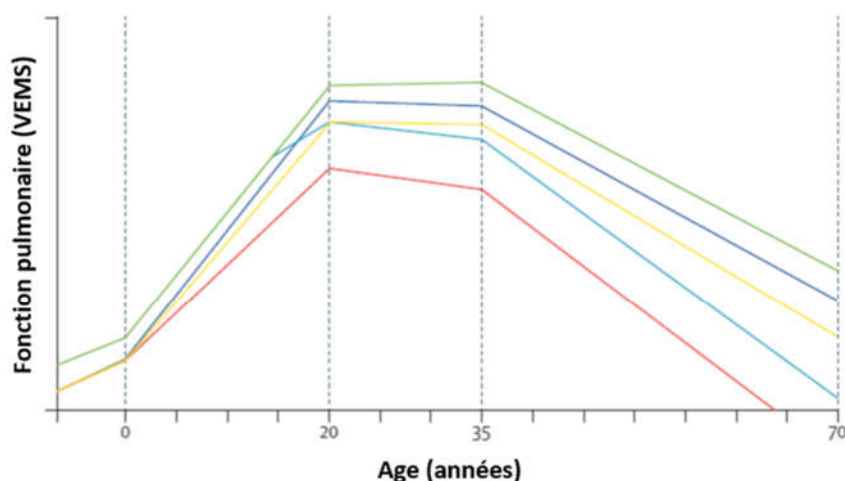
C'est le principal facteur de risque de la BPCO impliqué, selon les études, dans 80 à 90 % des cas (Roche, Burgel, *et al.* 2017; SPF 2019; CEP 2021b). Toutes les formes de tabagisme (e.g. cigarette, pipe, cigare, narguilé) ainsi que le tabagisme passif sont impliqués (GOLD 2022). Dans les formes avancées de la maladie, une résolution complète de l'inflammation n'est pas obtenue malgré un sevrage tabagique (Wise 2020).

Par rapport à des non-fumeurs, des Méta-OR de BPCO chez des ex-fumeurs et des fumeurs actifs ont été estimés respectivement à 2,68 [IC 95 % : 2,22 – 3,23] et 3,26 [IC 95 % : 2,67 – 3,98] (Kamal, Srivastava et Kesavachandran 2015). La revue de Forey, Thornton et Lee (2011), incluant des études menées en Amérique, en Europe et en Asie, indique des Méta-RR selon le niveau de consommation de tabac : un Méta-RR de 1,25 [IC 95 % : 1,09 – 1,44] pour environ 5 paquets-années, un Méta-RR de 2,53 [IC 95 % : 1,87 – 3,43] pour environ 20 paquets-années et un Méta-RR de 3,69 [IC 95 % : 2,79 – 4,86] pour environ 45 paquets-années. En Chine, l'étude de Wang, Xiao et Wang (2015), a estimé des Méta-OR de 2,49 [IC 95 % : 1,66 – 3,74] pour environ 1 à 10 paquets-années, de 2,91 [IC 95 % : 2,19 – 3,87] pour environ 10 à 20 paquets-années, de 4,07 [IC 95 % : 3,17 – 5,23] pour plus de 20 paquets-années.

Concernant les sujets soumis à un tabagisme passif, un Méta-RR de 1,66 [IC 95 % : 1,38 – 2,00] a été estimé (Fischer et Kraemer 2015).

La susceptibilité au tabac présente une variabilité individuelle très importante, vraisemblablement sous-tendue par des facteurs génétiques (Roche, Burgel, *et al.* 2017). Par conséquent, si tous les fumeurs ne développent pas une BPCO, l'étude de Pelkonen *et al.* (2006), a estimé que l'incidence cumulée de la BPCO était de 32 % chez les fumeurs actifs à 75 ans, dans deux cohortes d'hommes habitant en zone rurale en Finlande, suivis de 1959 à 2000.

Différentes trajectoires du VEMS au cours de la vie sont illustrées en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** selon la présence d'un tabagisme actif ou passif. Les enfants dont la mère a fumé pendant la grossesse ont une fonction pulmonaire diminuée qui va perdurer tout au long de la vie (Postma, Bush et van den Berge 2015).



- Pas de risque, profil génétique normal
- Tabagisme depuis l'âge de 15 ans
- Tabagisme maternel pendant la grossesse
- Tabagisme maternel pendant la grossesse plus exposition environnementale et/ou tabagisme passif pendant l'enfance et l'âge adulte
- Tabagisme maternel pendant la grossesse plus exposition environnementale et/ou tabagisme passif pendant l'enfance à l'âge adulte plus tabagisme actif important

Figure 2 : Impact sur la fonction pulmonaire (VEMS) de facteurs de risque de la BPCO au cours de la vie, adapté de Postma, Bush et van den Berge (2015).

3.5.1.2 Pollution atmosphérique

Les effets sur la santé de la pollution atmosphérique sont connus depuis de nombreuses années, notamment sur l'exacerbation de pathologies préexistantes cardiorespiratoires dont la BPCO. Les études récentes s'intéressent notamment à la pollution particulaire et ses composants (Anses 2019). Cependant, les données épidémiologiques et mécanistiques sont insuffisantes concernant le développement de la BPCO en lien avec une exposition à long terme à la pollution atmosphérique (Thurston *et al.* 2020).

La combustion domestique a fait l'objet de plusieurs études dans les pays en voie de développement. Il est mis en évidence un risque d'exacerbation de la BPCO en lien avec l'utilisation de charbon mais peu d'études étaient disponibles pour évaluer le niveau de preuve (OMS 2014). Une exposition à des fumées de combustion intérieures dans des pièces mal ventilées (biocombustibles, tels que bois ou charbon, utilisés pour la cuisine et le chauffage) est un facteur de risque, particulièrement dans les pays en voie de développement (HAS 2019 ; CEP 2021a ; GOLD 2022).

Le rôle de la pollution de l'air extérieur comme facteur de risque pour la BPCO n'est pas complètement établi. Il existe néanmoins une association significative entre les niveaux ambiants de particules atmosphériques et l'incidence de la BPCO (GOLD 2022). Par ailleurs, la pollution atmosphérique particulaire contribuerait au déclenchement d'exacerbations de la BPCO (CEP 2021a).

3.5.1.3 Situation socio-économique

Plusieurs études ont suggéré que le risque de développer une BPCO était inversement lié au statut socio-économique. On ignore cependant si cela reflète une exposition à des polluants de l'air domestique ou extérieur, à la promiscuité, à la malnutrition, aux infections ou à d'autres facteurs liés à la situation socio-économique, comme les expositions professionnelles (Roche, Burgel, *et al.* 2017 ; GOLD 2022).

3.5.1.4 Âge, sexe

L'âge est souvent cité comme facteur de risque de la BPCO, cependant il n'est pas déterminé s'il s'agit du vieillissement physiologique en tant que tel qui conduit à la BPCO ou si la responsabilité en revient à la somme des expositions cumulées. Le vieillissement des voies respiratoires et du parenchyme imite toutefois certains des changements structurels associés à la BPCO (GOLD 2022).

Concernant le sexe, à facteur de risque égal (notamment au tabac), les femmes qui développent une BPCO évoluent plus rapidement en termes de sévérité que les hommes. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette différence : une hyperréactivité bronchique plus importante, un plus petit calibre des bronches, une sensibilité majorée à l'inflammation systémique voire une disparition du rôle protecteur des œstrogènes après la ménopause ou encore le poids.

Par ailleurs, l'expression clinique diffère généralement entre les femmes et les hommes. Les symptômes de la maladie, à tabagisme égal, sont plus importants et plus sévères. À niveau d'obstruction bronchique égal, une femme atteinte de BPCO sera plus essoufflée (dyspnée) qu'un homme. Ce phénomène de sévérité accrue a été confirmé dans des études animales et des cas d'études chez l'humain (GOLD 2022).

3.5.1.5 Antécédents de pathologies et facteurs génétiques

Concernant les antécédents de pathologies, tout facteur affectant la croissance des poumons pendant la grossesse et l'enfance (petit poids de naissance, prématurité, infections respiratoires fréquente ou sévères, tabagisme de la mère pendant la grossesse, tabagisme passif lors de l'enfance, *etc.*) a la capacité d'augmenter le risque de BPCO (Roche, Burgel, *et al.* 2017 ; CEP 2021a ; GOLD 2022).

Des antécédents d'infections respiratoires sévères dans l'enfance ont été associés à des troubles de la fonction pulmonaire et à un risque accru de symptômes respiratoires à l'âge adulte (GOLD 2022). La séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la tuberculose sont également suspectées d'être des facteurs de risque de la BPCO (GOLD 2022).

Le VEMS au début de l'âge adulte semble être un paramètre important ayant un impact sur la survenue d'une BPCO. En effet, l'étude de Lange *et al.* (2015) a analysé les données de trois cohortes longitudinales différentes et, après une période d'observation de 22 ans, a constaté des différences dans l'incidence de la BPCO en fonction du VEMS initial mesuré au début de l'étude, avant 40 ans. Ainsi, 26 % des individus ayant eu un VEMS initial inférieur à 80 % avaient une BPCO, contre 7 % des individus dont le VEMS initial était supérieur à 80 %, après ajustement sur le sexe, l'âge et le tabagisme en paquet-année.

L'asthme est un facteur de risque de la BPCO. Les données de suivi d'une cohorte longitudinale ont montré, après ajustement sur le tabagisme, un risque de survenue de BPCO 12 fois [IC 95 % : 6,84 - 22,84] plus élevé chez les patients asthmatiques *versus* non-asthmatiques (Silva *et al.* 2004). Une étude évaluant le déclin de la croissance pulmonaire chez les enfants asthmatiques a révélé que 11 % d'entre eux présentaient une altération de la fonction pulmonaire au début de l'âge adulte correspondant à un diagnostic de BPCO (critère GOLD en post-bronchodilatation) (McGeachie *et al.* 2016).

L'hyperréactivité des voies respiratoires, qui peut exister sans diagnostic clinique d'asthme, s'avère être un indicateur du risque de déclin accéléré de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de BPCO légère (GOLD 2022).

Certaines études ont suggéré une association entre la présence d'une BC et la probabilité accrue de développer une BPCO, chez de jeunes adultes fumeurs. La BC est par ailleurs associée à un risque d'exacerbations plus fréquentes et plus sévères (GOLD 2022). Il s'agit toutefois de rappeler que l'absence de BC n'exclut pas une BPCO (CEP 2021a).

Concernant les facteurs de risque génétiques de la BPCO, le déficit en α 1-antitrypsine est le mieux documenté. L'emphysème pan-lobulaire qui résulte de ce déficit est d'autant plus fréquent, précoce et grave qu'il existe un tabagisme actif associé (CEP 2021a).

Des variants génétiques ont été associés à la BPCO ou au déclin de la fonction pulmonaire dans certaines populations, mais aucun n'était aussi directement en cause que l' α 1-antitrypsine (Eisner *et al.* 2010; Wise 2020; GOLD 2022).

3.5.2 Facteurs de risque professionnels

Le chapitre 4 détaille spécifiquement l'exposition aux pesticides⁴⁰. Cette section concerne les autres expositions professionnelles.

Plusieurs secteurs professionnels et les travaux associés à un risque accru de BPCO ont été identifiés (Ameille *et al.* 2006 ; Ameille *et al.* 2007 ; Andujar et Dalphin 2016 ; HAS 2019 ; audition du 25 mars 2022, Annexe 3) et sont présentés ci-dessous :

- le **secteur minier** : travaux au fond des mines de charbon, de fer, de potasse et d'or travaux exposant à la silice et aux poussières ou aux fumées d'oxyde de fer ;
- le **secteur du BTP** : activités de creusement de tunnels (engendrant des expositions importantes à des particules minérales dont la silice, des oxydes d'azote et des brouillards d'huiles minérales), d'asphaltage de route, travaux exposant à des gaz, poussières, vapeurs de façon chronique et/ou à des niveaux excessifs ;
- le **secteur de la fonderie, de la sidérurgie et de la cokerie** : travaux exposant à des pollutions complexes associant à des degrés divers des particules minérales (poussières métalliques, charbon, silice cristalline, amiante, fibres minérales artificielles) et/ou à des gaz ou des fumées (émissions des fours, fumées métalliques, oxyde de soufre ou d'azote) ;
- le **secteur de l'industrie textile** : travaux exposant à des poussières végétales (e.g. coton, lin, chanvre, sisal), des microorganismes bactériens ou fongiques et des endotoxines ;

⁴⁰ Les expositions aux produits de nettoyage et de désinfection relevant de l'usage biocide sont abordées dans cette partie en l'absence d'études abordant ces expositions dans l'évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO.

- le **secteur agricole** : milieu céréalier (notamment la profession d'ouvrier de silos à grain), élevage de porcs ou de volailles, production laitière.

Les niveaux de preuve concernant le lien entre le risque de survenue d'une BPCO et différents secteurs professionnels ont été évalués dans la revue d'Ameille *et al.* (2006) et sont présentés dans le Tableau 8.

Concernant le milieu agricole, une augmentation du risque de BPCO est mise en évidence dans une méta-analyse portant sur des travailleurs d'élevages (Guillien *et al.* 2019) : Méta-OR = 1,82 ([IC 95 % : 1,53 - 2,16] I² =18 %) variant de 1,70 (groupe mixte d'éleveurs) à 2,22 (éleveurs de porc) dans l'analyse par métier ou groupe. Cette étude souligne les différentes définitions diagnostiques de la BPCO considérées ; certaines études considèrent des ratios VEMS/CVF allant de < 0,70 à < 0,90 avec ou sans test de réversibilité, tandis que d'autres études se basent sur le critère GLI et d'autres sur un déclin du VEMS. Ils concluent à la nécessité de mener de nouvelles études épidémiologiques investiguant différents groupes d'agriculteurs (par titres professionnels et avec des détails concernant le type d'agriculture), types d'exploitation, activités de travail ainsi que la mesure qualitative et quantitative de l'exposition et en utilisant la définition appropriée de la BPCO reposant sur des critères diagnostiques.

Pour certaines activités professionnelles, l'existence d'un lien de causalité est suspectée mais moins fermement démontrée. Il s'agit principalement du secteur du bois (menuiserie, ébénisterie, scierie), du travail en cimenterie, des travaux de soudage et de l'usinage et la transformation de métaux (Ameille *et al.* 2007; HAS 2019). Les émissions de particules diesel dans le secteur du transport et de la réparation automobile, l'industrie des matières plastiques, de la céramique, faïence, poterie, verre, de la fabrication de caoutchouc et de la production de certaines fibres minérales artificielles sont également considérées comme possiblement à risque de survenue de BPCO (Andujar et Dalphin 2016; Soumagne *et al.* 2017; HAS 2019).

Tableau 8 : Secteurs professionnels et niveaux de preuve vis-à-vis du risque de BPCO estimée par excès de trouble ventilatoire obstructif et/ou de BC et déclin accéléré du VEMS (issu de Ameille *et al.* 2006)

Secteur professionnel	Excès de TVO et/ou de BC	Déclin accéléré du VEMS	Relation dose-effet	Excès de mortalité par BPCO
Secteur minier	+++	+++	+++	++
Bâtiment et travaux publics	++	+	+	+
Fonderie et sidérurgie	++	++	+	+
Textile (coton)	+++	++	++	-
Milieu céréalier (silos)	++	++	++	-
Production laitière	++	++	+	-
Élevage de porcs	++	++	++	-
Travail du bois	+	+	+	-
Soudage	+	-	+	-
Cimenterie	+	+	+	-
Usinage de métaux	+	+	+	-
+++ Fort niveau de preuve : plusieurs études scientifiques de qualité, résultats concordants ++ Niveau de preuve modéré : études peu nombreuses, résultats concordants + Niveau de preuve limité : peu de données ou résultats contradictoires - Pas de preuve : données négatives ou absence de données				

Les expositions aux particules minérales (silice, charbon), les poussières organiques (végétales, moisissures) et inorganiques, les gaz, vapeurs et fumées constituent des facteurs de risque de la BPCO (audition du 25 mars 2022, Annexe 3) et font l'objet de méta-analyses récentes d'études reposant notamment sur l'emploi de la matrice emplois-expositions (MEE) ALOHA (évaluant l'exposition aux poussières biologiques, poussières minérales, et aux gaz et fumées) ou ALOHA+ (extension de la matrice ALOHA évaluant en plus l'exposition aux solvants et aux pesticides), qui sont détaillées ci-dessous.

Une méta-analyse a étudié l'association entre l'exposition professionnelle aux poussières minérales (élevée vs faible) et la BPCO (diagnostiquée selon le critère GOLD VEMS/CVF < 70 %) : le méta-OR était estimé à 1,15 [IC 95 % : 1,04 – 1,27] (Alif *et al.* 2016). Cette association a été calculée sur la base de cinq études utilisant la matrice emplois-expositions ALOHA.

Une revue a répertorié les OR significatifs concernant l'association entre les expositions professionnelles aux poussières et la BPCO. Pour les poussières minérales, les OR se situent entre 1,70 et 3,80 et pour les poussières organiques les OR se situent entre 1,20 et 8,86 (Omland *et al.* 2014). Les études incluses dans cette revue concernant l'exposition aux poussières minérales portaient sur les travaux de soudure, de construction de tunnels, le charbon, la silice, l'asphalte, le ciment, le cadmium, le verre. Pour les poussières organiques, les études portaient sur l'exposition au coton, au lin, au jute, aux céréales, au bois, au papier, au caoutchouc et lors de travaux agricoles. Cependant, une limite relevée par les auteurs de cette revue est que les critères diagnostiques de la BPCO des études citées sont hétérogènes, ils considèrent des ratios VEMS/CVF allant de < 0,60 à < 0,75, tandis que d'autres études se basent sur le critère GLI et d'autres encore sur un déclin du VEMS.

Plus récemment, l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et de désinfection est apparue comme un facteur de risque potentiel de la BPCO. Dans une cohorte d'infirmières aux États-Unis, l'utilisation hebdomadaire de désinfectants était associée à une augmentation significative de l'incidence de la BPCO, avec des hazard-ratios (HR) de 1,38 [IC 95 % : 1,13-1,68] pour les désinfectants de surfaces et de 1,31 [IC 95 % : 1,07-1,61] pour les désinfectants d'instruments médicaux. De plus, l'exposition professionnelle à de hauts niveaux de désinfectants spécifiques (le glutaraldéhyde, l'eau de Javel, le peroxyde d'hydrogène, l'alcool et les composés d'ammonium quaternaire) était significativement associée à l'incidence des BPCO avec des HR allant de 1,25 [IC 95 % : 1,04 - 1,51] à 1,36 [IC 95 % : 1,13 - 1,64] (Dumas *et al.* 2019).

L'exposition combinée du tabagisme à divers agents professionnels a un effet additif voire synergique sur le risque de développement d'une BPCO (ainsi que de la mortalité induite par la BPCO) (Soumagne *et al.* 2017).

Dans l'état actuel des connaissances, aucun signe clinique, radiologique ou fonctionnel ne permet de distinguer avec certitude une BPCO due à des expositions professionnelles d'une BPCO post-tabagique. Dans une revue renseignant les similarités et les différences observées entre BPCO professionnelle et BPCO post-tabagique, Soumagne *et al.* (2017) concluent à un excès de symptômes respiratoires et un déclin de la fonction respiratoire plus important chez les patients atteints de BPCO et présentant une exposition professionnelle. Plus précisément :

- les symptômes de toux, expectoration, BC, dyspnée et sibilants semblent plus fréquents dans les cas de BPCO professionnelle, notamment l'exposition aux poussières agricoles et aux fumées et gaz, que dans les cas de BPCO post-tabagique ;
- une prévalence d'emphysème semble plus importante chez les patients ayant une BPCO professionnelle aux poussières minérales, aux gaz et aux vapeurs que ceux ayant une BPCO post-tabagique.

L'analyse d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte FLOW (*Function, Living, Outcomes and Work*) indique les augmentations suivantes de risque de survenue d'une BPCO, par rapport à des témoins non-fumeurs et non-exposés professionnellement à des vapeurs-gaz-poussières-fumées (VGPF) : 2 fois plus élevé chez les sujets non-fumeurs et exposés professionnellement aux VGPF (OR = 1,98 [IC 95% : 1,26 – 3,09]); 7 fois plus élevé chez les sujets fumeurs et non-exposés aux VGPF (OR = 6,71 [IC 95% : 4,58 – 9,82]); 14 fois plus élevé chez les sujets fumeurs et exposés aux VGPF (OR = 14,1 [IC 95% : 9,33 – 21,2]) (Blanc *et al.* 2009).

La fraction de BPCO attribuable à l'exposition professionnelle aux VGPF a été estimée à 14 % [IC 95 % : 10 - 18], et cette fraction attribuable serait de 31 % [IC 95 % : 18 - 43] chez les non-fumeurs. Ces estimations ont été réalisées par Blanc *et al.* (2019) et s'appuient sur des fractions attribuables rapportées dans la littérature scientifique ou dérivées d'études cas-témoins et de cohorte.

3.6 Caractérisation de la maladie dans les études épidémiologiques explorant la relation causale avec l'exposition aux pesticides

Dans la littérature épidémiologique analysée dans la présente expertise, plusieurs définitions de la BPCO sont utilisées (Borlée *et al.* 2017 ; Inserm 2021 ; Pourhassan *et al.* 2019). Certaines études utilisent une définition basée sur l'auto-déclaration d'un diagnostic de BPCO par un médecin, notamment par la réponse positive à une question de type « *Avez-vous déjà reçu un diagnostic de BPCO par un médecin ?* ». D'autres études utilisent une définition basée sur des registres médicaux, avec les pathologies codées par exemple selon la classification CIM-10 (J40, J41, J42, J43, ou J44) ou CISP⁴¹ (R91 ou R95). Certaines études évaluent également la BC définie par une auto-déclaration de toux et/ou mucus pendant au moins 3 mois dans l'année et durant au moins 2 ans consécutifs. Enfin, les études dans lesquelles des spirométries ont pu être réalisées utilisent une définition basée sur le TVO défini par un rapport VEMS/CVF pré ou post-bronchodilatateur inférieur à 70 % (critère GOLD) ou inférieur à la LIN (critère GLI). Il est à noter que la réalisation de spirométrie est complexe et pas toujours réalisable dans le cadre de grandes études épidémiologiques, ce qui pourrait expliquer le relativement faible nombre d'études épidémiologiques évaluant la BPCO par spirométrie.

Malgré la diversité des définitions utilisées, ces études évaluant la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO détaillées dans le chapitre 4, montrent dans l'ensemble des résultats cohérents, en faveur d'une association, bien que l'amplitude et la significativité statistique varient. À noter que ces études n'ont pas évalué la différence de risque entre les différents phénotypes ou les différents degrés de sévérité de la BPCO décrits dans la section 3.1 et en Annexe 4, à l'exception d'une seule (de Jong *et al.* 2014). Cette étude, incluse dans une méta-analyse (Pourhassan *et al.* 2019) a montré une association significative entre une exposition élevée aux pesticides et un trouble obstructif léger (stade GOLD 1) et un trouble obstructif modéré/sévère (stade GOLD 2 à 4) (détails dans la section 4.5.3). Autrement dit, cette étude met en évidence un risque pour les deux degrés de sévérité de BPCO étudiés en lien avec l'exposition aux pesticides. Comme indiqué dans la section 3.1, les phénotypes de la BPCO ne sont pas clairement établis, il est de ce fait plus difficile de les évaluer dans le cadre d'une étude épidémiologique. De plus, les niveaux de sévérité (stade GOLD) sont définis d'après les résultats de spirométrie, qui ne sont pas toujours disponibles dans les études épidémiologiques.

3.7 Évaluation de la démarche diagnostique de la BPCO dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative en maladie professionnelle

3.7.1 Circonstances du diagnostic

La BPCO est une maladie qui demeure longtemps peu symptomatique. Son diagnostic est par conséquent souvent tardif, à un stade où la fonction respiratoire est déjà très altérée (Degano *et al.* 2012 ; audition du 25 mars 2022, Annexe 3).

41 Classification Internationale des Soins Primaires (CISP), version française de l'International Classification of Primary Care (ICPC).

Les circonstances de découverte de la BPCO peuvent être (HAS 2019) :

- l'apparition d'un des symptômes de la BPCO (toux ou expectoration chronique, dyspnée d'effort ou paroxystique, sifflement) ;
- une exacerbation ;
- des bronchites hivernales fréquentes (consultations répétées chez le médecin généraliste ou dans le service des urgences du centre hospitalier) ;
- le diagnostic ou le suivi d'une comorbidité, notamment cardiovasculaire ;
- l'identification d'un des facteurs de risque (e.g. tabagisme, pollution intérieure du fait d'un chauffage au bois par exemple, exposition professionnelle à des toxiques ou des irritants).

3.7.2 Examens médicaux de la démarche diagnostique de BPCO

3.7.2.1 Examen clinique

Les signes cliniques, lorsqu'ils existent, sont non spécifiques : toux, expectorations et/ou dyspnée d'effort (CEP 2021a).

Les signes à l'auscultation peuvent comprendre une respiration sifflante, des ronchus.

En cas d'emphysème, on note une diminution du murmure vésiculaire, une augmentation du temps expiratoire, un assourdissement des bruits du cœur thoracique ainsi qu'une augmentation du diamètre antéropostérieur du thorax liée à la distension.

Les patients qui ont un emphysème avancé présentent une perte de poids et une fonte musculaire, liées à la sédentarité, à l'hypoxie ou à la libération de médiateurs systémiques pro-inflammatoires, tels que le TNF-alpha.

3.7.2.2 Examens complémentaires

3.7.2.2.1 *Mini-spirométrie*

Des mini-spiromètres électroniques, portables et peu coûteux (Piko-6®, Néo-6®, BPCO-6®) sont apparus en pratique courante ces dernières années. Ils permettent la mesure du rapport VEMS/VEM6, le VEM6 (volume maximal expiré pendant les 6 premières secondes d'une expiration forcée) remplaçant alors la CVF dont la mesure spirométrique nécessite une expiration forcée prolongée pouvant aller jusqu'à 20 secondes, ce qui peut constituer un effort difficile à réaliser par le patient obstructif sévère. La valeur diagnostique et pronostique de ce rapport VEMS/VEM6 est superposable à celle du VEMS/CVF **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** (Roche, Burgel, *et al.* 2017).

Le meilleur seuil fixe de VEMS/VEM6 est de 0,77 pour détecter un VEMS/CVF < 0,70. Lorsque la référence est le VEMS/CVF < LIN, le meilleur seuil fixe de VEMS/VEM6 est 0,75. En cas de rapport VEMS/VEM6 inférieur à l'un de ces seuils, l'obstruction bronchique doit être confirmée et quantifiée par une spirométrie complète (*cf.* chapitre 3.7.2.2 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Ces dispositifs peuvent donc s'avérer utiles pour un dépistage de masse de la BPCO, en particulier en médecine générale, pour peu qu'ils soient utilisés de manière adéquate, ce qui implique une formation préalable théorique et surtout pratique (Roche, Burgel, *et al.* 2017).

3.7.2.2.2 Spirométrie

La spirométrie est un examen faisant partie des EFR, visant à mesurer les volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et les débits ventilatoires. Elle permet les mesures du VEMS et de la CVF au cours d'une expiration forcée⁴², indispensables pour porter le diagnostic de BPCO après administration d'un bronchodilatateur.

Graphiquement, les résultats d'une spirométrie peuvent être représentés par une courbe volume-temps ou une courbe débit-volume (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La morphologie de cette courbe est utile à la bonne interprétation de l'examen, puisqu'elle renseigne sur la qualité du test et peut également montrer des images typiques de troubles fonctionnels particuliers.

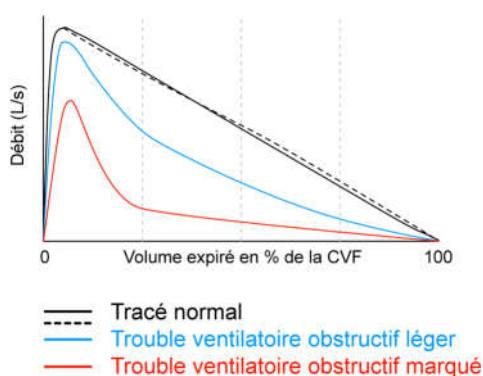


Figure 3 : Courbe débit-volume d'une spirométrie (Listro, Marchand et Lefèvre)

La spirométrie est un test diagnostique courant qui peut être effectué facilement au cabinet d'un médecin, dans une clinique ou un hôpital. L'examen peut être pratiqué par tout pneumologue et médecin maîtrisant la technique et l'interprétation. La réalisation d'une spirométrie doit répondre à des critères de qualité, détaillés en Annexe 6, qui sont essentiels à l'interprétation et la validation de l'examen.

La mesure doit se faire si possible à l'état de base selon le ressenti du sujet, c'est-à-dire à distance d'un épisode aigu de bronchite ou d'exacerbation et doit au besoin être renouvelée (HAS 2019). Il est demandé au patient de respirer dans un capteur buccal relié à une machine d'analyse (spiromètre). Simple et rapide de réalisation, l'examen est non-invasif, indolore et les risques sont quasi-nuls.

Des contre-indications transitoires à l'examen sont citées (HAS 2019) :

- anévrisme cérébral ;
- hypertension intracrânienne ;
- chirurgie ophtalmologique ou ORL récente ;
- anévrisme de l'aorte thoracique ascendante évolutif ou de grand diamètre ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- infarctus récent (< 7 jours), angor instable ;
- hémoptysie ;
- embolie pulmonaire récente ;
- infection transmissible (e.g. tuberculose, etc.) ;

⁴² La capacité vitale (CV) peut être mesurée par spirométrie au cours d'une expiration lente. Physiologiquement, la CV et la CVF sont équivalentes. Cependant, en présence d'un TVO, la CVF peut être abaissée par rapport à la CV, d'où l'utilité d'en réaliser sa mesure (Pasche et Fitting 2012).

- pneumothorax récent (< 2 semaines) ;
- infection broncho-pulmonaire active.

De fait, les contre-indications permanentes à l'examen sont exceptionnelles.

Des impossibilités à réaliser l'examen peuvent cependant exister, découlant par exemple d'affections neuropsychiatriques ou de difficultés à la coordination de mouvements respiratoires (audition du 25 mars 2022, Annexe 3).

Des affections cardiovasculaires instables contre-indiquent l'administration d'un bronchodilatateur, nécessaire pour réaliser un test de réversibilité d'obstruction bronchique. Toutefois, une prise en charge adaptée permettra de lever la contre-indication à la réalisation d'une spirométrie post-bronchodilatation.

3.7.3 Examens indiqués pour évaluer la sévérité de la maladie, réaliser des diagnostics différentiels ou compléter l'évaluation initiale

3.7.3.1 Pléthysmographie

La **pléthysmographie** permet de mesurer l'ensemble des volumes pulmonaires, y compris les volumes non mobilisables, soit :

i) la capacité résiduelle fonctionnelle (volume d'air restant dans les poumons après une expiration passive) ;

ii) et le volume résiduel (volume d'air restant dans les poumons après une expiration maximale).

Cet examen permet notamment de diagnostiquer une distension pulmonaire dynamique (définie par une augmentation des volumes non mobilisables au détriment des volumes mobilisables) associée au TVO, souvent présente lors de lésions emphysémateuses. Cet examen permet donc d'évaluer la sévérité de la BPCO.

Les pléthysmographies pulmonaires sont généralement pratiquées dans des laboratoires d'analyse des fonctions pulmonaires, des cabinets de pneumologie ou dans des services hospitaliers de pneumologie.

Cet examen est réalisé dans une cabine étanche, avec un pléthysmographe qui va enregistrer les variations de pression. L'examen est indolore, les risques quasi-nuls et les contre-indications ou impossibilités à réaliser l'examen exceptionnelles (celles citées pour la spirométrie, auxquelles s'ajoute la claustrophobie).

3.7.3.2 Mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)

La DLCO, aussi appelée facteur de transfert du CO (TLCO), représente la capacité des poumons à transférer les gaz de l'air alvéolaire aux globules rouges dans les capillaires pulmonaires. Elle reflète ainsi la surface de poumon disponible pour les échanges gazeux (Pasche et Fitting 2012) et permet d'estimer le degré d'emphysème avec une bonne sensibilité (Roche, Burgel, *et al.* 2017). On considère comme pathologique toute valeur de DLCO (ou TLCO) inférieure à 70 % de la valeur prédite (CEP 2021a).

L'examen est réalisé au cabinet d'un pneumologue. La méthode de mesure habituelle est celle de la DLCO en apnée. Après une expiration complète, le sujet effectue une inspiration rapide et complète d'un mélange d'air contenant une faible fraction de CO et d'un gaz inerte (hélium ou méthane). Après une apnée de 10 secondes, il expire lentement et la fraction de CO et de

gaz inerte est mesurée dans l'air exhalé. De là sont calculés le coefficient de diffusion du CO (exprime le taux de transfert du CO dans le sang capillaire) et le volume alvéolaire (exprime le volume de distribution du CO au cours de la manœuvre). La capacité de diffusion est calculée comme le produit de ces deux mesures (Pasche et Fitting 2012).

De même que la spirométrie et la pléthysmographie, l'examen est simple à réaliser (mais nécessite toutefois une bonne coopération du patient) et n'est pas invasif. Les contre-indications sont exceptionnelles (impossibilité de tenir une apnée en cas d'insuffisance respiratoire par exemple).

3.7.3.3 Gazométrie artérielle (mesure des gaz du sang)

La gazométrie artérielle est une ponction de sang dans l'artère, qui permet de mesurer le pH sanguin (équilibre acido-basique) ainsi que la pression en oxygène (pO_2) et en dioxyde de carbone (pCO_2) dans le sang artériel. Ceci reflète l'efficacité des échanges pulmonaires, qui permettent en effet l'épuration en CO_2 et l'enrichissement du sang en O_2 .

L'examen est réalisé dans des cabinets ou des services de pneumologie. Il est simple à réaliser mais peut être douloureux, les artères étant très innervées.

Une contre-indication absolue à la réalisation de l'examen est la présence de matériel prothétique vasculaire (e.g. pontage aorto-fémoral), ainsi que toute situation d'hypocoagulation sévère. L'existence de lésion cutanée en regard du point de ponction constitue également une contre-indication au prélèvement artériel. Des effets indésirables peuvent être générés : thrombose, hématome, risque infectieux.

3.7.3.4 Imagerie

3.7.3.4.1 *Radiographie thoracique*

La radiographie thoracique est un examen peu sensible pour le diagnostic de BPCO, notamment dans les formes peu sévères (Roche, Burgel, *et al.* 2017).

N'ayant pas d'intérêt dans le diagnostic positif de BPCO (CEP 2021), elle est indiquée afin d'exclure d'autres pathologies (e.g. pneumonies, pneumothorax, bronchectasies, maladie bulleuse, insuffisance cardiaque...) et permet d'établir la présence d'éventuelles comorbidités, notamment d'origine cardiaque (e.g. insuffisance cardiaque devant une dyspnée isolée) (HAS 2009).

L'examen peut être réalisé dans un service ou un centre de radiologie. Il est rapide et indolore.

3.7.3.4.2 *Tomodensitométrie thoracique*

La tomodensitométrie (TDM) ou scanner thoracique n'est pas systématique dans la démarche diagnostique d'une BPCO (CEP 2021a).

Elle permet d'évaluer la sévérité de la BPCO en quantifiant l'emphysème (orientation diagnostique du type d'emphysème et détermination de l'étendue de l'atteinte en pourcentage du parenchyme pulmonaire), sans que ceci ait un impact pratique quelconque dans le cas général. En revanche, elle est indispensable si l'on envisage un traitement chirurgical ou endoscopique de l'emphysème (Roche, Burgel, *et al.* 2017).

Elle permet par ailleurs d'effectuer un diagnostic différentiel, afin d'orienter par exemple vers des bronchectasies (dilatation des bronches et épaississement des parois bronchiques à la

TDM), une bronchiolite oblitérante (zones hypodenses à la TDM en expiration) (GOLD 2017) ou encore vers un cancer broncho-pulmonaire (CEP 2021a).

3.7.4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel majeur de la BPCO est l'asthme. Il est important de souligner qu'un antécédent d'asthme pendant l'enfance sans récurrence durant la vie d'adulte ne doit pas exclure un diagnostic ultérieur de BPCO devant un TVO non réversible.

Les autres diagnostics différentiels possibles sont plus faciles à conduire.

3.7.4.1 Asthme

La distinction entre un asthme avec obstruction bronchique chronique non complètement réversible et une BPCO peut être difficile, malgré les techniques d'imagerie et les tests physiologiques actuels. Ainsi, le contexte clinique est particulièrement important dans le diagnostic d'asthme *versus* BPCO. Des profils comparatifs « caricaturaux » entre asthme et BPCO ont été proposés par le CEP (2021a) (Tableau 9).

Tableau 9 - Profils comparatifs « caricaturaux » de l'asthme et de la BPCO (CEP 2021a)

Paramètres	BPCO	Asthme
Définition	Obstruction bronchique non complètement réversible	Obstruction bronchique totalement ou presque totalement réversible
Terrain	Fumeur, âge > 40 ans	Adulte jeune, atopique
Rhinosinusite chronique	Inconstante	Quasi constante, parfois polypose naso-sinusienne
Histoire naturelle	Survient vers 40 ans et souvent aggravation progressive pouvant mener à l'insuffisance respiratoire, émaillée d'exacerbations	Débute souvent dans l'enfance, symptômes de brève durée variables et réversibles, exacerbations souvent liées à l'absence de traitement anti-inflammatoire
Clinique (forme typique)	Dyspnée d'effort puis de repos ± bronchite chronique	Symptômes variables et réversibles, périodes asymptomatiques fréquentes
Imagerie	Emphysème (inconstant)	Normale le plus souvent
EFR	TVO permanent. La spirométrie n'est jamais normale.	TVO réversible. La spirométrie peut être normale. Hyperréactivité bronchique

Associées à des données cliniques évocatrices, des mesures de débits expiratoires peuvent également aider à identifier un asthme (HAS 2019) :

- lorsqu'une variabilité d'au moins 20 % est observée pour des mesures répétées du débit expiratoire de pointe⁴³ à domicile d'un jour à l'autre ou nocturnes *versus* diurnes (sous réserve de la maîtrise de l'exécution) ;
- lorsqu'une augmentation ≥ 12 % du VEMS associée à une augmentation ≥ 200 mL du volume est observée après administration d'un bronchodilatateur ;

⁴³ Le débit expiratoire de pointe, i.e. la **vitesse maximale du souffle lors d'une expiration forcée**, peut être mesurée par un débitmètre de pointe (« Peak Flow Meter »). Il peut également servir à la mesure du VEMS mais pas de la CVF.

- lorsqu'une augmentation > 400 mL du VEMS est observée après administration de corticoïdes (15 jours de prednisolone 30 mg/j) selon les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018).

3.7.4.2 Pathologies pulmonaires interstitielles

La BPCO peut être différenciée des pneumopathies interstitielles (PI), groupe hétérogène d'affections atteignant l'interstitium (tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires, des cloisons inter et intra lobulaires) (CEP 2021b ; audition du 25 mars 2022, Annexe 3).

Cette distinction est réalisée par épreuves fonctionnelles respiratoires et par imagerie thoracique. Dans le cas d'une pneumopathie interstitielle, les épreuves fonctionnelles respiratoires montreront un trouble ventilatoire restrictif, alors que ce trouble ventilatoire sera obstructif pour une BPCO. Le trouble ventilatoire restrictif est caractérisé par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT < 80 %), une diminution homogène des volumes (capacité vitale et résiduel) et des débits (VEMS), avec un rapport VEMS/CVF supérieur à 70 %. Une diminution de la diffusion (DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone) peut être observée dans le cas d'une pneumopathie interstitielle, mais ce signe ne permet pas d'identifier formellement la pathologie étant à l'origine de cet abaissement. Un scanner est donc nécessaire pour réaliser ce diagnostic différentiel. Dans le cas d'une pneumopathie interstitielle, l'imagerie montrera une augmentation des opacités alvéolaires et/ou interstitielles (Wise 2020; CEP 2021b ; audition du 25 mars 2022, Annexe 3).

Cependant, chez certains patients, ces pathologies coexistent et un trouble ventilatoire obstructif peut être associé à un trouble ventilatoire restrictif, par atteinte des petites voies aériennes et/ou emphysème (CEP 2021b ; audition du 25 mars 2022, Annexe 3). Les facteurs étiologiques de certaines PI sont également des facteurs étiologiques de BPCO (comme le tabac, les particules minérales, les particules organiques). Il n'est donc pas rare d'observer une association entre des images TDM compatibles avec une PI et la présence d'un TVO non réversible (ou TV mixte) compatible avec une BPCO. Dans ce cas, la présence de la PI n'exclut pas le diagnostic de la BPCO : **on ne doit pas exiger que la BPCO soit exclusive de tout autre pathologie respiratoire.**

3.7.4.3 Autres diagnostics différentiels

Les caractéristiques évocatrices des maladies à distinguer de la BPCO, hormis l'asthme, sont indiquées dans le Tableau 10 d'après GOLD 2017.

Tableau 10 – Caractéristiques évocatrices de maladies à distinguer de la BPCO (GOLD 2017)

Diagnostic	Caractéristiques évocatrices
Insuffisance cardiaque congestive	Les radiographies pulmonaires montrent un cœur dilaté, un œdème pulmonaire. Les EFR montrent une restriction des volumes, pas du débit aérien.
Bronchectasie	Volumes importants de crachats purulents. Fréquemment associée à une infection bactérienne. Les radiographies pulmonaires/la TDM montrent une dilatation des bronches, un épaississement des parois bronchiques.
Tuberculose	Survenue à tout âge.

Diagnostic	Caractéristiques évocatrices
	Infiltrat pulmonaire sur les radiographies pulmonaires. Confirmation microbiologique. Prévalence locale élevée de la tuberculose.
Bronchiolite oblitérante	Survenue plus jeune chez les non-fumeurs. Antécédents éventuels de polyarthrite rhumatoïde ou d'exposition aiguë accidentelle à la fumée ou produit toxique. Observée après greffe du poumon ou de moelle osseuse. La TDM en expiration montre des zones hypodenses.
Panbronchiolite diffuse	Principalement observée chez les patients d'origine asiatique. La plupart des patients sont de sexe masculin et non-fumeurs. Presque tous sont atteints de sinusite chronique. Les radiographies du thorax et la TDM-HR montrent de petites opacités nodulaires centrolobulaires et une hyperinflation.

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; TDM-HR : tomodensitométrie thoracique à haute résolution

3.7.5 Évaluation des examens médicaux pour l'affirmation du diagnostic de la maladie dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative en maladie professionnelle

Conformément au guide méthodologique du GT MP (Anses 2020), une évaluation du caractère « nécessaire et suffisant » des résultats des examens médicaux pour l'affirmation du diagnostic de la maladie (*i.e.* ne recouvrant pas les examens nécessaires au bilan d'extension de la maladie ou visant à orienter la prise en charge thérapeutique du patient), est réalisée à travers le prisme du contexte de reconnaissance médico-administrative en MP. Le caractère « faisable » de ces examens est également évalué (nécessité d'une consultation dans un service ou un laboratoire spécialisé, équité territoriale d'accès à l'examen au niveau national, remboursement de celui-ci, contre-indications éventuelles, *etc.*).

Cette évaluation des examens de la démarche diagnostique de la BPCO figure dans le Tableau 11.

Tableau 11 - Évaluation du caractère « nécessaire et suffisant » des résultats des examens médicaux du bilan diagnostique de la BPCO et du caractère « faisable » de ceux-ci dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative de maladie professionnelle.

Examens	Objectifs	Évaluation
Interrogatoire et examen clinique		
Anamnèse et auscultation	Détecter l'apparition d'un des symptômes tels que toux ou expectoration chronique, dyspnée d'effort ou paroxystique, sifflement, ronchus.	Nécessaire, non suffisant, faisable
	Recherche d'antécédents respiratoires Identifier des facteurs de risque (tabagisme, expositions professionnelles aux gaz-vapeurs-poussières-fumées, pollution intérieure par combustion de biocombustible, etc.)	
Examens complémentaires		
Mini-spirométrie	Dépistage d'un TVO	Non nécessaire, non suffisant et faisable
Spirométrie	Évaluer la présence d'un TVO (si VEMS mesuré / CVF mesurée < 0,70 ou < LIN)	Nécessaire, suffisant, faisable (conditionné par la formation du praticien et par la coopération du patient)
	Évaluer la persistance du TVO après administration d'un bronchodilatateur (test de réversibilité) (si rapport VEMS mesuré / CVF mesurée toujours < 0,70 ou < LIN après broncho-dilatation)	
Pléthysmographie	Évaluer la sévérité de la BPCO (éventuelle distension pulmonaire associée au TVO)	Non nécessaire, suffisant, faisable (en cabinet de pneumologie équipé privé ou hospitalier)
Radiographie du thorax	Évaluer la présence d'éventuelles comorbidités, notamment d'origine cardiaque (e.g. insuffisance cardiaque par exemple)	Non nécessaire au diagnostic positif (mais indiqué pour le bilan initial), non suffisant, faisable
	Réaliser un diagnostic différentiel	
TDM	Réaliser un diagnostic différentiel Réaliser un phénotypage précis de la BPCO en évaluant la part respective des lésions parenchymateuses et bronchiques, afin de planifier une éventuelle chirurgie de réduction pulmonaire	Non nécessaire au diagnostic positif, non suffisant, faisable (en cabinet de pneumologie équipé privé ou hospitalier)
DLCO	Évaluer la sévérité de la BPCO (degré d'emphysème)	Non nécessaire, non suffisant, faisable (en cabinet de pneumologie équipé privé ou hospitalier et conditionné par la coopération du patient)
Gazométrie artérielle	Évaluer la sévérité de la BPCO dans les formes avancées de la maladie (efficacité des échanges pulmonaires)	Non nécessaire, non suffisant, faisable

3.8 Conclusion

Le GT MP recommande les désignations suivantes de maladies à inscrire en 1^{ère} colonne d'un éventuel TMP relatif à l'exposition professionnelle aux pesticides :

Bronchopneumopathie chronique obstructive objectivée par un rapport VEMS/CVF < 0,70 ou < LIN (Limite Inférieure à la Normale) par épreuves fonctionnelles respiratoires après prise de bronchodilatateurs, conformément aux référentiels de pratiques médicales en vigueur et à distance de toute exacerbation.

4 Évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la BPCO

4.1 Rappel méthodologique

La démarche utilisée dans cette expertise pour évaluer l'existence d'une relation causale entre une exposition à une nuisance et une maladie est détaillée dans le guide méthodologique (Anses 2020). Brièvement, cette démarche est structurée en cinq étapes. La première étape « Formulation de la question sur la relation causale étudiée » permet de définir aussi précisément que possible le périmètre considéré, et en particulier la définition de la maladie et de la nuisance étudiée. Cette étape se déroule collégalement avec l'ensemble du GT et est rapportée dans cette section. Les deux étapes suivantes concernent l'évaluation du poids des preuves à partir des revues institutionnelles, des revues systématiques et des publications scientifiques originales couvrant l'ensemble des disciplines épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques (Figure 4). L'ensemble des preuves collectées à partir de ces trois étapes permettront de conclure sur l'existence d'une relation causale avérée, probable, possible ou non classable entre l'exposition et la maladie d'intérêt. La quatrième étape a pour objectif de regrouper les informations complémentaires d'intérêt (relations dose-réponse, secteurs d'activité et tâches à risque, marqueurs d'effet, *etc.*) retrouvées dans la littérature. La dernière étape synthétise les résultats des étapes précédentes afin d'établir une conclusion générale et de proposer des recommandations.

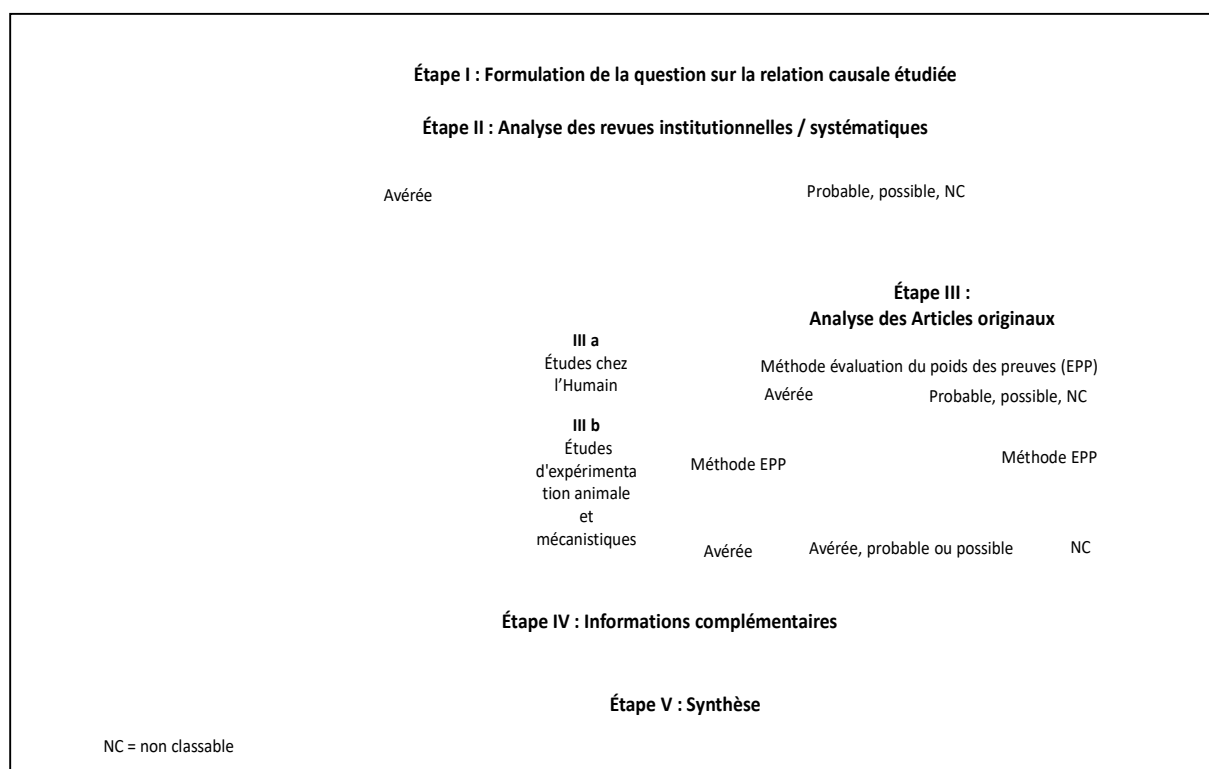


Figure 4 : Démarche en cinq étapes de l'évaluation du poids des preuves (Source : Anses 2020).

4.2 Étape I : Formulation de la question sur la relation causale étudiée

La première étape de la démarche d'analyse du poids des preuves consiste à définir les PECOTS (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome⁴⁴(s), Timing/durée/période d'exposition, Settings/contexte/lieu(x)/secteur(s)) à utiliser pour décrire la formulation de la question causale. En vue de définir les PECOTS, une recherche des revues institutionnelles sans restriction de dates, portant sur l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO a été menée. L'objectif est ici de prendre connaissance des critères PECOTS tels qu'ils sont formulés dans la littérature épidémiologique la plus récente. Cette étape permet en même temps d'évaluer le corpus de données existant sur la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de BPCO.

La revue institutionnelle identifiée et sur laquelle s'appuie la présente expertise est l'expertise collective de l'Inserm « Pesticides et effets sur la santé. Nouvelles données » publiée en 2021, (Inserm 2021) qui analyse la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de différentes pathologies dont la BPCO. Cette revue institutionnelle est décrite en détail dans la section suivante, qui correspond à l'analyse approfondie des revues institutionnelles et systématiques (cf. partie 4.4.3.1).

Erreur ! Source du renvoi introuvable.

Les PECOTS retenus sont décrits dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Formulation de la question causale étudiée selon les PECOTS

Population	Population de travailleurs (agricoles ou industriels) ou population générale
Exposition	Exposition aux pesticides (tous pesticides, familles, substances)
Comparateur	Absence d'exposition ou exposition faible
Outcome	BPCO diagnostiquée par un médecin ou trouble obstructif objectivé par spirométrie entrant dans la définition d'une BPCO ou BC définie par questionnaire
Timing/durée/période d'exposition	Toute exposition
Settings/contexte/lieu/secteur	Pas de restriction géographique

À noter que la maladie d'intérêt est la BPCO mais les études portant sur la BC sont également considérées. La maladie d'intérêt est définie selon plusieurs modalités retrouvées dans la littérature :

1. la BPCO diagnostiquée par un médecin ;
2. un trouble obstructif objectivé par spirométrie entrant dans la définition d'une BPCO ;
3. la BC définie par questionnaire.

⁴⁴ Dans ce contexte, le terme « Outcome » désigne la maladie d'intérêt.

Ce périmètre des PECOTS choisi est en accord avec l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021), qui rapporte des études et une méta-analyse utilisant ces différentes définitions. Certaines études définissent la BPCO par spirométrie (rapport VEMS/CVF pré ou post-BD < 70 % ou < LIN), d'autres par une auto-déclaration d'un diagnostic par un médecin ; enfin, certaines études portent sur la BC, définie par une auto-déclaration de toux et/ou mucus pendant au moins 3 mois dans l'année et durant au moins 2 ans consécutifs. En effet, la réalisation d'une spirométrie dans le cadre d'une large étude épidémiologique est complexe, et de nombreuses études évaluent uniquement par questionnaire la BPCO (auto-déclaration de diagnostic de BPCO par un médecin), ou la BC (auto-déclaration de symptômes). Dans l'ensemble, dans ces études, les associations avec les pesticides étaient similaires (du moins de même direction) quelle que soit la définition de la maladie, malgré des différences en termes de magnitude et de degré de significativité. Par ailleurs, la littérature (Barr *et al.* 2002; Borlée *et al.* 2017; Feinstein *et al.* 2020; Inserm 2021; Torén *et al.* 2017) montre que les définitions basées sur des questionnaires (dont la BC) ont une très faible sensibilité mais une très forte spécificité pour évaluer la BPCO, en prenant généralement pour gold-standard la définition VEMS/CVF inférieur à 70 % ou inférieur à LIN. Ainsi, le choix de la définition de la BPCO a un impact sur l'estimation des prévalences, mais peu d'impact dans un contexte de recherche étiologique où la spécificité est privilégiée. Enfin, la BPCO et la BC sont associées à des facteurs de risque communs (Jarhyan *et al.* 2022), ainsi les études portant sur la BC peuvent apporter des éléments supplémentaires pour renforcer le poids des preuves sur la BPCO.

La question relative à la relation causale étudiée est formulée comme suit :

« Existe-t-il une relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO ? »

4.3 Étape II : Analyse des revues institutionnelles, des revues systématiques et des méta-analyses

La première partie de l'étape II consiste à réaliser un inventaire des ressources documentaires de référence au niveau international concluant sur le niveau de preuves de la relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO. Les revues institutionnelles représentent une source d'information précieuse car elles agrègent le plus souvent des études chez l'humain, chez l'animal et mécanistiques.

4.3.1 Revue institutionnelle : analyse de la qualité et résultats

Comme indiqué en amont, la revue institutionnelle identifiée la plus récente analysant la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO est l'expertise collective de l'Inserm publiée en 2021 (Inserm 2021). La qualité de cette revue institutionnelle a été évaluée auparavant, dans le cadre de l'expertise de l'Anses sur les pesticides en lien avec le cancer de la prostate (Anses 2021). En résumé, l'expertise collective de l'Inserm répond aux critères de qualité méthodologiques tels que référencés dans la grille d'évaluation AMSTAR2 (*Assessment of multiple systematic reviews*, Shea *et al.* 2017) : mention de la stratégie de recherche bibliographique, description des critères d'inclusion et d'exclusion des études, technique d'évaluation et prise en compte des risques de biais, explication et

discussion sur l'incohérence des résultats entre les études, signalement des conflits d'intérêt éventuels. L'expertise collective de l'Inserm est donc retenue comme revue institutionnelle principale selon notre démarche méthodologique (Anses 2020) pour conclure sur la relation causale d'intérêt.

En termes de résultats, l'expertise collective de l'Inserm rapporte des données scientifiques sur des études épidémiologiques et mécanistiques sur les pesticides et la santé respiratoire. Concernant la BPCO, l'expertise collective de l'Inserm rapporte principalement les résultats d'une méta-analyse (Pourhassan *et al.* 2019) sur l'impact de l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de survenue de BPCO ou de BC. La méta-analyse est basée sur neuf études de cohortes publiées entre 2007 et 2018 dont quatre portant sur la BPCO définie par spirométrie et six portant sur la BC définie par l'auto-déclaration de symptômes ou de diagnostic médical. La méta-analyse montre un méta-OR (odds-ratio) de 1,33 [IC 95 % : 1,21-1,47] et conclut à un impact significatif de l'exposition aux pesticides sur le risque de BPCO ou de BC. Les résultats de l'analyse sur la BPCO seule et la BC seule confirment cette association (méta-OR = 1,44 [IC 95 % : 1,14-1,81] et méta-OR = 1,27 [IC 95 % : 1,23-1,31] respectivement). De même, le résultat de l'analyse incluant les études tenant compte des facteurs de confusion tels que le tabagisme ou les expositions professionnelles aux « vapeurs, gaz, poussières et fumées » (VGPF) confirme également le résultat principal (méta-OR = 1,38 [IC 95 % : 1,19-1,60]).

En plus de cette méta-analyse, l'expertise collective de l'Inserm rapporte les résultats de douze études de cohortes en population générale et chez des agriculteurs, publiées depuis 2014 et portant sur le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (définie selon plusieurs modalités) ou de BC. Une synthèse des résultats de ces études est présentée dans le Tableau 13. Ces études montrent des associations positives, statistiquement significatives ou proches de la significativité dans la plupart des cas, entre l'exposition professionnelle aux pesticides ou à des substances actives de pesticides ou des activités agricoles et le risque de survenue de la BPCO ou de la BC avec des OR allant de 1,04 à 4,31.

Concernant les données toxicologiques et mécanistiques, l'expertise collective de l'Inserm a rendu la conclusion suivante :

« Il ressort de la littérature une constante production de stress oxydant suite à l'exposition aux 17 pesticides retenus dans la liste provenant des données épidémiologiques. Les trois effets recherchés, stress oxydant, mitotoxicité et immunomodulation de la réponse inflammatoire sont retrouvés pour le chlorpyrifos et la perméthrine. La participation de deux facteurs (stress oxydant et mitotoxicité) est retrouvée pour le malathion, l'HCH, le DDT, l'atrazine, le glyphosate et le paraquat ; pour la participation du stress oxydant et de l'immunomodulation ces deux facteurs sont retrouvés pour le diazinon, le parathion, et le 2,4-D. Ainsi, le lien entre une exposition aux 17 pesticides et santé respiratoire est conforté par des données mécanistiques en particulier pour 11 d'entre eux, y compris le chlorpyrifos et la perméthrine qui sont associés aux 3 facteurs. Parmi les 7 pesticides issus d'un classement moins restrictif, 6 sont associés à l'induction d'un stress oxydatif. Outre l'effet stress oxydatif, le carbofuran présente une activité mitotoxique, et la cyfluthrine et le chlorothalonil un effet immunomodulateur. Par ailleurs, sur la base d'un effet immunomodulateur au niveau pulmonaire, 6 pesticides non retrouvés dans les données épidémiologiques ont été considérés : mancozèbe,

méthoxychlore, deltaméthrine, indoxacarbe, imidaclopride et fipronil ainsi qu'un agent synergisant, le PBO.

Pour ce qui concerne les organophosphorés/carbamate, l'effet toxique pulmonaire repose sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme de dégradation de l'acétylcholine et cible de ces agents. Cependant, l'effet bronchoconstricteur par activation des récepteurs muscariniques M3 des muscles lisses des voies respiratoires a été observé à des concentrations de pesticides qui n'inhibent pas l'AChE. ».

L'expertise collective de l'Inserm conclut dans sa synthèse à une **présomption forte d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la BPCO** (quelle que soit la définition) ou la BC, sur la base des résultats d'une méta-analyse (Pourhassan *et al.* 2019) ainsi que ceux des études de cohortes en population générale et en population d'agriculteurs.

Bien que l'expertise collective de l'Inserm ait conclu à une présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO, quelques limites peuvent être rapportées à ce stade. En effet, une hétérogénéité est notée selon les études dans l'évaluation de l'exposition (questionnaire, registre, matrice emploi-exposition). Une autre limite importante est l'absence ou l'insuffisance de précisions sur la prise en compte des facteurs de risque associés à la BPCO, en particulier les autres expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole. Il s'agit notamment de l'exposition à des poussières organiques, des poussières minérales ou des activités agricoles telles que l'élevage intensif ou les cultures de fourrage ou de céréales, tel qu'indiqué dans le chapitre 3. Ainsi, avant de conclure sur la caractérisation de la relation causale à cette étape, le GT MP a souhaité prolonger son analyse en investiguant la manière dont ces autres expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole ont été prises en compte dans les études rapportées par l'expertise collective de l'Inserm, et en particulier celles incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* De plus, une recherche des revues systématiques et méta-analyses publiées depuis l'expertise collective de l'Inserm a été réalisée afin de vérifier si les revues récentes présentaient des éléments de discussion sur ce point.

Tableau 13 : Synthèse des résultats des études de cohortes portant sur l'exposition professionnelle aux pesticides et la BPCO, l'obstruction bronchique ou la BC rapportées dans l'expertise collective de l'Inserm.

Référence	Population/Design	Définition de l'évènement de santé	Définition de l'exposition	Principaux résultats	Facteurs d'ajustement
Diaz-Criollo et al. (2020)	217 agriculteurs	Obstruction bronchique : VEMS/CVF < 80 % Symptômes/maladies respiratoires auto-déclarés : bronchite chronique	Exposition aux pesticides évaluée par questionnaire + mesure de la concentration urinaire du paraquat	Association entre obstruction bronchique et expositions combinées incluant paraquat et méthamidophos : PR = 4,35 [1,08-17,52]	Tabac
Lytras et al. (2019)	8 794 adultes de la Cohorte ECRHS, suivi 20 ans	Obstruction bronchique = VEMS/CVF post-BD <LIN Incidence de bronchite chronique = Toux et crachats chroniques	10 catégories d'agents non spécifiques (dont insecticides, herbicides, fongicides étudiés séparément ou ensemble) Evaluation par MEE (ALOHA+)	Pas d'association dans ensemble population Incidence bronchite chronique chez femmes : Tous pesticides : ORaj = 1,8 [0,9-3,5]	Âge, paquets-années tabac, tabac actuel, niveau SE, asthme actuel, sévérité de l'obstruction bronchique
Rinsky et al. (2019)	22 491 agriculteurs (cohorte AHS)	Diagnostic BPCO : rapporter un diagnostic de BPCO, de bronchite chronique ou d'emphysème. Symptômes de bronchite chronique : toux ou crachats ≥ 3 mois pendant 2 années consécutives	18 insecticides spécifiques (9 organophosphorés, 1 carbamate, 1 organochloré, 7 pyréthriinoïdes) Évaluation par questionnaire	Insecticides et symptômes : avec diagnostic de BPCO : ORaj = 1,39 [1,08-1,78] sans diagnostic de BPCO : ORaj = 1,21 [1,05-1,38]	Âge, État, sexe, éducation, tabac

Référence	Population/Design	Définition de l'évènement de santé	Définition de l'exposition	Principaux résultats	Facteurs d'ajustement
Li et al. (2019)	1 366 individus travaillant dans des serres	Maladie respiratoire diagnostiquée incluant bronchite chronique et emphysème	Exposition aux pesticides évaluée par questionnaire	Pas d'association significative avec maladies respiratoires	Facteurs généraux et liés au style de vie (mais pas clairement précisés parmi une liste de facteurs)
Negatu et al. (2017)	387 agriculteurs, dont 206 exposés et 180 non exposés	Spirométrie : VEMS/CVF < 80 %	Estimation de l'exposition cumulée à partir de i) intensité de l'exposition, ii) utilisation de protection, iii) durée d'exposition	ORaj = 4,31 [2,11-8,81]	Sexe, âge, IMC, tabac, antécédent de pneumonie, revenu, statut marital, mâcher du khat
Tagiyeva et al. (2016)	237 adultes, cohorte WHEASE (enfants de 10-15 ans recrutés en 1964, suivis 50 ans)	Obstruction bronchique = VEMS/CVF pré-BD < 70 %	Présence et intensité de l'exposition à 11 asthmogènes (dont biocides/fongicides) Evaluation par MEE	Biocides, fongicides ORaj = 1,47 [0,84-2,58]	Sexe, tabac, niveau d'étude, âge

Référence	Population/Design	Définition de l'évènement de santé	Définition de l'exposition	Principaux résultats	Facteurs d'ajustement
Tual et al. (2013)	14 441 agriculteurs/trices (cohorte AGRICAN)	Prévalence de bronchite chronique diagnostiquée par un médecin, définie par questionnaire auto-administré	Histoire professionnelle sur les différents types d'élevage, cultures et tâches ; Utilisation des pesticides non spécifique (animaux, culture, cours de ferme) ; Empoisonnement par pesticides Evaluation par questionnaire	Elevage : ORaj = 1,24 [1,03-1,48] Culture de la pomme de terre : ORaj = 1,33 [1,13-1,57] Empoisonnement aux pesticides avec soins médicaux : ORaj = 1,64 [1,11-2,41] Pas d'association significative avec les utilisations de pesticides	Âge, sexe, niveau d'éducation, diagnostic d'asthme, rhume des foies, eczéma, maladie du poumon du fermier, maladie cardiovasculaire, IMC, statut tabagique
Valcin et al. (2007)	21 541 agricultrices non fumeuses de la cohorte AHS	Bronchite chronique définie par une auto-déclaration de diagnostic médical	Utilisation et durée d'utilisation de 50 pesticides Evaluation par questionnaire	Association significative entre BC et 5 pesticides (OR entre 1,63 et 1,91). Pas d'association significative avec les autres pesticides.	Âge, État, les autres pesticides

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; BC : bronchite chronique ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; LIN : limite inférieure à la normale ; BD : bronchodilatateur ; MEE : matrice emploi-exposition ; OR : odds-ratio ; aj : ajusté ; PR : ratio de prévalence ; IMC : indice de masse corporelle ; AHS : Agricultural Health Study.

(Note : les études de De Jong *et al.* (2013), Lytras *et al.* (2017), Alif *et al.* (2017) et Stoecklin-Marois (2015) incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (2019) et rapportées dans le Tableau 14, font également partie des douze études rapportées individuellement dans l'expertise collective de l'Inserm. Ce tableau est extrait des Tableaux 16.I et 16.II de l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021)).

4.3.2 Analyse de la prise en compte des expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole dans les études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan et al. (2019)

La méta-analyse de Pourhassan *et al.* inclut neuf études de cohorte (Alif *et al.* 2017; de Jong *et al.* 2014; Hoppin *et al.* 2007; LeVan *et al.* 2006; Lytras *et al.* 2018; Pahwa *et al.* 2012; Salameh *et al.* 2006; Stoecklin-Marois *et al.* 2015). Une synthèse des résultats de ces études est présentée dans le Tableau 14.

Une analyse approfondie de la façon dont les co-expositions en milieu agricole sont prises en compte dans les neuf⁴⁵ études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* a été réalisée. Il en ressort que six études tiennent compte des co-expositions en milieu agricole mais seulement de façon partielle. En effet, l'étude de Hoppin *et al.* tient compte de l'exposition actuelle, et non sur l'ensemble de la vie professionnelle, en milieu agricole. Le rôle de ces co-expositions en milieu agricole, notamment la production de cultures, l'élevage et la manipulation d'animaux ou de foin entreposé ou le dépeçage d'animaux est investigué dans cette étude et les auteurs indiquent que celles-ci sont peu susceptibles d'expliquer entièrement les résultats observés entre les pesticides et la BC. L'étude de Salameh *et al.* ne prend pas en compte les co-expositions en milieu agricole mais les auteurs étudient des situations d'exposition aux pesticides en dehors du milieu agricole (expositions domestique, environnementale ou professionnelle) et montrent que ces dernières sont également associées significativement à la BC ; ces associations ne sont donc probablement pas dues aux co-expositions en milieu agricole. Les études d'Alif *et al.*, de De Jong *et al.* et de Lytras *et al.* montrent une association entre l'exposition aux pesticides et l'obstruction bronchique ou l'incidence de la BPCO après un ajustement mutuel sur des variables évaluant les co-expositions potentielles avec des catégories d'exposition très générales telles que les VGPF (vapeurs, gaz, poussières, fumées) ou les poussières organiques, évaluées par la matrice emplois-expositions ALOHA+. Lytras *et al.* et Alif *et al.* observent une corrélation faible entre les pesticides et les VGPF. Les études de Le Van *et al.*, de Pahwa *et al.* et de Stoecklin-Marois *et al.* ne tiennent pas compte des co-expositions en milieu agricole.

En outre, lors de l'examen des études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.*, le GT MP a soulevé des erreurs dans la transcription des estimations des associations de certaines des études princeps ou un manque d'explication dans le choix des estimations rapportées. Néanmoins, le poids des études pour lesquelles des erreurs ou un manque d'explication ont été retrouvés est faible dans l'estimation de l'effet combiné, ce qui tend à suggérer que ces erreurs ne sont pas susceptibles de modifier la conclusion de la méta-analyse.

En conclusion, ces études confirment l'association globale entre l'exposition aux pesticides et la BPCO ou la BC. La prise en compte partielle ou incomplète des co-expositions en milieu agricole ne permet pas de conclure que cette association soit uniquement liée aux pesticides.

⁴⁵ À noter que l'article de de Jong *et al.* (2014) inclus dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (2019) porte sur deux études de cohorte. Ces deux études sont considérées individuellement dans l'estimation de l'effet combiné.

Tableau 14 : Synthèse des résultats des études incluses dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* (Pourhassan *et al.* 2019).

Auteurs	Population	Caractérisation/Définition de la maladie	Principaux résultats	Variables d'ajustement
Alif <i>et al.</i> (2017)*	1335 participants de la cohorte Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS).	Obstruction bronchique = VEMS/CVF post-BD <70 % ou < LIN Bronchite chronique = toux accompagnée de flegmes presque tous les jours pendant au moins 3 mois de chaque année pendant 2 années consécutives.	OB-GOLD : tout pesticide : ORaj = 1,74 [1,00-3,07] ; OB-LIN : tout pesticide : OR = 1,63 [0,91-3,07]; Bronchite chronique : tout pesticides : OR = 1,81 [1,12-2,93]	Sexe, tabac, paquets-année, statut socio-économique dans l'enfance et à l'adulte, asthme de l'enfance et à l'âge adulte, exposition aux VGPF
de Jong <i>et al.</i> (2014)*	11 851 participants de la cohorte LifeLines 2364 participants de la cohorte Vlagtwedde-Vlaardingen	Obstruction bronchique : Aucune = VEMS/CVF pré-BD ≥70 % et VEMS≥80 % prédit Légère = VEMS/CVF pré-BD <70 % Modérée/sévère = VEMS/CVF pré-BD <70 % et VEMS<80 % prédit	-LifeLines cohort Obstruction modérée/sévère / Expo élevée : Tout pesticides : ORaj = 1,95 [0,92-4,13] -Vlagtwedde-Vlaardingen cohort Obstruction modérée/sévère / Expo élevée : Tout pesticides : ORaj = 1,78 [1,14-2,79]	Sexe, âge, taille, poids, tabac, log paquets-année, exposition aux VGPF
Lytras <i>et al.</i> (2018)*	3343 participants de la cohorte ECRHS	Incidence de la BPCO = VEMS/CVF post-BD < LIN à la fin du suivi	Tout pesticides : RRaj = 2,2 [1,1-3,8], 10 cas exposés Modèles multiple expositions : + poussières biologique/organique (RR=1,8 [0,9-3,2]) + fumées et gaz (RR=1,7 [0,9-3,2])	Sexe, âge, paquets-année, VEMS/CVF baseline, statut socio-éco, score de défavorisation pendant l'enfance
LeVan <i>et al.</i> (2006)	52316 participants de la cohorte Singapore Chinese health Study 417 cas de bronchite chronique dont 72 exposés	Bronchite chronique = toux chronique + flegme chronique	ORaj = 0,93 [0,71-1,22]	Age, sexe, dialecte, tabac, âge début tabagisme, nb cigarettes/j
Hoppin <i>et al.</i> (2007)	654 cas (agriculteurs) et 20254 contrôles issus de la cohorte AHS	Bronchite chronique diagnostiquée par un médecin (auto-déclaration) après l'âge de 19 ans.	Association significative (ORaj entre 1,21 et 1,71) avec 2 insecticides, plusieurs organochlorés (heptachlore ++ : ORaj = 1,71 [1,37-2,13]), 4 herbicides	Age, Etat, sexe, paquets-année + ajustement mutuel variables corrélées

Auteurs	Population	Caractérisation/Définition de la maladie	Principaux résultats	Variables d'ajustement
Salameh et al. (2006)	110 cas recrutés par un pneumologue dans chaque hôpital, 262 témoins issus de l'hôpital ou famille des cas	Bronchite chronique = toux quotidienne pendant 3 mois ou plus par an, et pendant 2 ans consécutives ou plus. (réponse à un questionnaire sur symptômes + diagnostic du pneumologue)	Toute exposition: ORaj = 5,05 [2,19–11,63] , 75 cas/123T Exposition professionnelle : ORaj = 8,85 [1,15–66,67] , 12 cas/2témoins	Paquets-année, nb de fumeurs dans le foyer, sexe, âge, niveau d'étude, département de résidence, hospitalisation, IMC, allergie, nationalité, travail dans un environnement poussiéreux et enfumé, problème cardiaque, historique du problème respiratoire paternel
Pahwa et al. (2012)	8153 résidents adultes (>18 ans) ruraux agricoles et non-agricoles dont 482 cas de BC, 42% résidents agricole	Bronchite chronique = auto-déclaration de diagnostic par un médecin	Herbicides : ORbrut = 1,24 [1,02-1,50] Fongicides : ORbrut = 1,22 [1,01-1,48] Insecticides : ORbrut = 1,35 [1,12-1,63]	
Stoecklin-Marois et al. (2015)*	702 participants qui ont reporté au moins 1 jour de travail agricole dans l'année précédente. 10,5% ont utilisé des pesticides (12 mois), 22 cas de BC	Bronchite chronique (non définie)	Prévalence BC chez ceux ayant utilisé pesticides = 2,7 % (n=2) Travail dans l'agriculture : ORaj = 1,04 [0,97-1,11] Utilisation de pesticides : ORaj = 0,83 [0,20-3,37]	Age, sexe et tabac

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; BC : bronchite chronique ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; CVF : capacité vitale forcée ; OB : obstruction bronchique ; GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ; LIN : limite inférieure à la normale ; BD : bronchodilatateur ; RR : risque relatif ; OR : odds-ratio ; aj : ajusté ; IMC : indice de masse corporelle ; VGPF : vapeur, gaz, poussière, fumée ; AHS : agricultural health study.

*Ces études sont également citées individuellement dans l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021).

4.3.3 Revues systématiques et méta-analyses : analyse de la qualité et résultats

Une recherche et une analyse des revues systématiques et méta-analyses publiées après l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021) a été réalisée. Pour cela, des requêtes bibliographiques sont faites sur deux bases de données documentaires : Pubmed et Scopus pour rechercher les publications parues depuis 2020, date correspondant à la fin de la recherche bibliographique de l'expertise collective de l'Inserm. La stratégie de recherche bibliographique, incluant les équations de recherche utilisées et les critères de sélection des études, est présentée en annexe 7a.

À l'issue de ces requêtes bibliographiques, trois revues (Agostini *et al.* 2020 ; De Matteis 2022a ; Tarmure *et al.* 2020) sont identifiées. La qualité de ces publications est ensuite analysée en utilisant la grille d'évaluation AMSTAR2.

Il ressort de cette analyse que d'un point de vue méthodologique, ces revues ne respectent pas les critères de qualité méthodologiques de la grille AMSTAR2 car ce ne sont pas des revues systématiques mais narratives qui rapportent le point de vue du ou des auteurs ou qui présentent un état de l'art sur un pesticide spécifique (glyphosate). De plus, elles n'apportent pas d'informations supplémentaires car elles rapportent des études anciennes ou déjà identifiées dans les requêtes réalisées pour identifier les publications originales parues après l'expertise collective de l'Inserm pour extraire les informations complémentaires. Ces trois revues ne sont donc pas retenues dans le corpus final pour évaluer le poids des preuves à l'étape II.

4.3.4 Niveau de preuves à l'issue de l'étape II

L'expertise collective de l'Inserm publiée en 2021 (Inserm 2021) est la revue institutionnelle retenue pour évaluer la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la BPCO. Cette expertise collective conclut à une présomption forte d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) ou la BC, sur la base des résultats d'une méta-analyse (Pourhassan *et al.* 2019) ainsi que ceux des études de cohorte en population générale et chez des agriculteurs. Cependant, une discussion insuffisante sur la prise en compte des autres expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole, qui sont des facteurs de risque connus de la BPCO, a été constatée dans cette revue institutionnelle.

L'analyse plus approfondie de chaque étude incluse dans la méta-analyse de Pourhassan *et al.* montre que ces études ne prennent en compte que de façon partielle ces co-expositions en milieu agricole. Néanmoins, les données de l'ensemble de ces études suggèrent globalement que les co-expositions étudiées (principalement VGPF ou poussières biologiques) ne peuvent expliquer à elles seules l'association observée entre les pesticides et la BPCO ou la BC.

Aucune revue systématique ou méta-analyse sur l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO n'a été identifiée après l'expertise collective de l'Inserm.

L'expertise collective de l'Inserm conclut par ailleurs que les données mécanistiques confortent le lien entre l'exposition aux pesticides et la santé respiratoire.

Par conséquent, la relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) est jugée probable au vu des données provenant de l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021).

4.4 Étape III : Analyse des publications originales depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021

4.4.1 Étape IIIa : Analyse des publications originales chez l'humain depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021

L'analyse des publications originales (Étape III) permet :

- de mettre à jour l'ensemble des données si l'analyse des revues institutionnelles et systématiques (étape II) n'a pas permis de conclure à une relation causale avérée ;
- de collecter des données complémentaires en vue de l'étape IV.

L'identification des publications originales publiées après l'expertise collective de l'Inserm est réalisée à partir des mêmes requêtes bibliographiques et selon les mêmes critères de sélection que ceux utilisés pour identifier les revues récentes (*cf.* annexe 7a).

Le résultat des tris des publications est présenté dans la Figure 5.

À l'issue de ces tris, la qualité des publications originales est analysée en utilisant la grille d'évaluation adaptée pour les articles originaux en épidémiologie qui est la grille NOS⁴⁶ (Newcastle-Ottawa Scale). Cette grille existe en deux versions, une pour les études cas-témoins et une pour les études de cohorte. La grille NOS est basée sur différents critères d'évaluation tels que la sélection des cas et des témoins, la représentativité des populations exposées ou des cas, la comparabilité des cas et des témoins ou des exposés et des non-exposés, l'évaluation de la maladie d'intérêt ou de l'exposition, le temps de suivi de la cohorte, le taux de perdus de vue ou de non-réponse. Cet outil sert donc de premier filtre permettant d'exclure les études de mauvaise qualité ou celles qui apparaissent à ce stade comme hors du champ de l'expertise. L'analyse qualitative réalisée par les experts, après lecture du texte intégral, est alors essentielle pour considérer les conclusions de la publication au regard des objectifs de l'expertise.

⁴⁶ http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

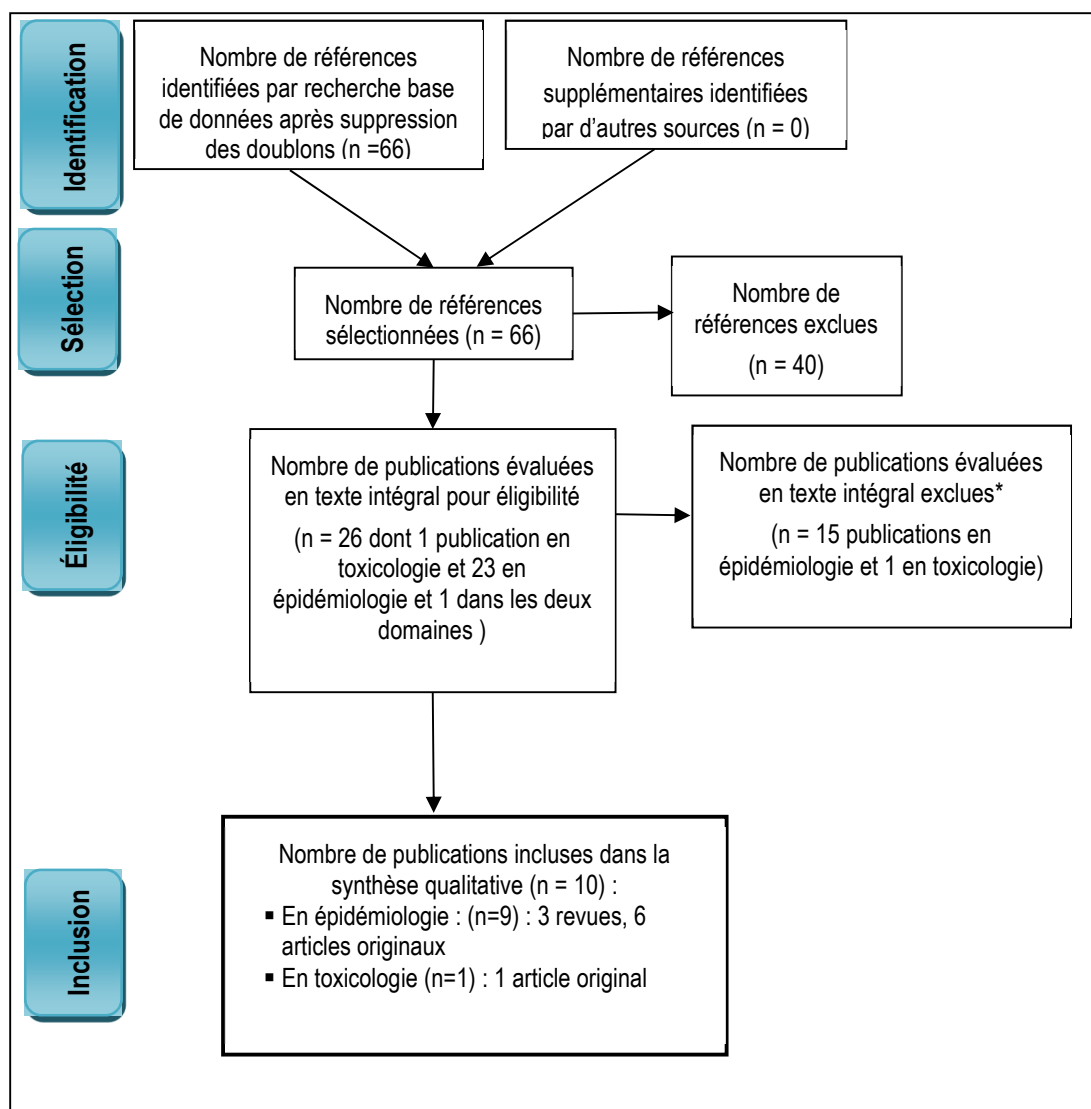


Figure 5 : Diagramme de flux pour la recherche bibliographique sur pesticides et BPCO (quelle que soit la définition) ou BC.

4.4.1.1 Analyse de la qualité des articles originaux épidémiologiques

Six articles originaux portant sur l'exposition aux pesticides et le risque de BPCO (quelle que soit la définition) ou de BC sont sélectionnés. Parmi ces articles, un article (Ratanachina *et al.* 2021) étudie la BPCO mais en raison d'une faible prévalence, l'estimation de l'association n'a pas été réalisée et les auteurs rapportent des résultats avec la fonction ventilatoire (variable continue). Les résultats de l'évaluation de la qualité par la grille NOS de l'ensemble de ces articles sont présentés en annexe 7b et annexe 7c.

L'ensemble de ces articles respecte les critères de qualité de la grille cités précédemment et le groupe de travail estime que ces articles sont de qualité satisfaisante. Une synthèse des résultats de ces six articles originaux publiés depuis l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021) est présentée dans le Tableau 15.

4.4.1.2 Niveau de preuves à l'issue de l'étape IIIa

Parmi les articles évaluant la BPCO, De Matteis *et al.* (De Matteis *et al.* 2022b) montrent une augmentation significative du risque de survenue de BPCO (VEMS/CVF < LIN) chez les participants de la cohorte UK Biobank exposés à des pesticides évalués par la matrice emplois-expositions ALOHA+, comparés aux participants non exposés, après ajustement sur différents facteurs dont le tabac et les co-expositions telles que les poussières organiques et les gaz/fumées. Les auteurs observent également une relation dose-réponse significative entre la durée de l'exposition (variable continue), l'intensité de l'exposition en unité-année (p de tendance = 0,004) ainsi que l'exposition cumulée aux pesticides (p de tendance = 0,004) et le risque de BPCO. Le détail des résultats des relations dose-réponse est présenté dans la partie *ad hoc* (cf. partie 4. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et Tableau 16 à

Tableau 18). Chez les travailleurs actifs issus de la cohorte Lifelines, Faruque *et al.* (2021) montrent une augmentation, à la limite de la significativité, du risque d'obstruction bronchique (VEMS/CVF pré-BD < LIN) associée à une intensité d'exposition élevée aux pesticides évalués par la matrice ALOHA+, après un ajustement sur différents facteurs dont le tabac et les co-expositions telles que les poussières organiques et les gaz/fumées. Dans une population de retraités, Silver *et al.* (Silver, Alarcon et Li 2021) observent une association à la limite de la significativité entre l'exposition aux pesticides, rodenticides et herbicides et l'incidence de la BPCO (auto-déclaration de diagnostic médical) mais aucune association significative avec l'exposition aux fertilisants et autres produits chimiques agricoles. Les auteurs n'observent par ailleurs aucune association significative entre le secteur ou la profession agricole et l'incidence de la BPCO. Dans une population d'agriculteurs, Nurcandra *et al.* (Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020) observent une association significative entre la durée de l'activité agricole supérieure ou égale à 11 ans et le risque de BPCO (évaluée par un registre hospitalier pour les cas et une spirométrie pour les témoins), après un ajustement sur différents facteurs dont le tabac, la poussière et la pollution dans l'air intérieur. Aucune association significative n'est observée pour la quantité de pesticides appliquée ou pour la durée de pulvérisation. Le groupe de travail a cependant noté plusieurs limites pour cette étude, notamment un faible effectif, un déséquilibre dans la distribution des cas dans les deux catégories de durée de travail (3 cas dans la catégorie < 11 ans et 63 cas dans la catégorie \geq 11 ans), et un choix des seuils de catégorie des variables d'exposition non expliqué.

Concernant les articles évaluant la BC, dans la même étude sur les participants de la cohorte Lifelines, Faruque *et al.* (2021) montrent également une augmentation significative du risque de BC associée à une intensité d'exposition élevée aux pesticides, après un ajustement sur différents facteurs dont le tabac et les co-expositions telles que les poussières organiques et les gaz/fumées. Dans une étude de cohorte basée sur la population générale, Sun, Sun et Barr (2020), étudient l'association entre la concentration urinaire d'un biomarqueur d'exposition aux pesticides organophosphorés (diméthylthiophosphate ou DMTP) et le risque de BC mais les auteurs n'observent aucune association significative. Toutefois, le biomarqueur utilisé n'évalue que l'exposition à court terme.

Comme indiqué en amont, une étude s'intéresse à la fonction ventilatoire en fonction de l'exposition aux pesticides. Dans une cohorte de résidents d'une province agricole, Ratanachina *et al.* (2022) n'observent aucune association significative entre l'utilisation de pesticides ou des activités agricoles exposant aux pesticides telles que l'application de

fertilisants chimiques et un VEMS/CVF (% prédit) plus bas. La prévalence de la BPCO (VEMS/CVF post BD<LIN) était faible dans cette population, ne permettant pas une analyse de cet évènement de santé.

En résumé, parmi les six articles récents retenus pour évaluer le poids des preuves à l'étape IIIa (analyse des publications originales récentes chez l'humain), quatre articles (De Matteis *et al.* 2022b; Faruque *et al.* 2021; Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020; Silver, Alarcon et Li 2021) confirment l'association positive significative entre les pesticides ou les activités agricoles et le risque de survenue de BPCO (quelle que soit la définition) ou la BC. Dans ces six études, le GT MP a soulevé une hétérogénéité des situations d'exposition et de la taille de la population ; par exemple, une étude (Ratanachina *et al.* 2022) porte sur une cohorte d'agriculteurs en Thaïlande avec un effectif de 322 sujets tandis qu'une autre (De Matteis *et al.* 2022b) porte sur une cohorte en population générale au Royaume-Uni avec un effectif plus élevé (n=94 514). Ces études n'ont de ce fait pas la même puissance pour détecter des associations. Une hétérogénéité est également notée dans le degré de précision de l'évaluation de l'exposition aux pesticides où dans certaines études, l'exposition est évaluée par une matrice emplois-expositions (De Matteis *et al.* 2022b ; Faruque *et al.* 2021), tandis que dans d'autres (Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020; Ratanachina *et al.* 2022; Silver, Alarcon et Li 2021), l'exposition est évaluée par questionnaire (auto-déclaration) ou encore par la mesure d'un biomarqueur dans l'urine (Sun, Sun et Barr 2020). De même, une hétérogénéité est notée dans le degré de précision de l'évaluation de l'évènement de santé. En effet, dans certaines études, l'évènement d'intérêt répond à la définition stricte de la BPCO par spirométrie (De Matteis *et al.* 2022b; Faruque *et al.* 2021; Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020; Silver, Alarcon et Li 2021), dans d'autres (Faruque *et al.* 2021; Sun, Sun et Barr 2020), l'évènement d'intérêt est la BC ; et dans encore une autre, c'est la fonction ventilatoire (VEMS/CVF % prédit (Ratanachina *et al.* 2022)). Excepté les études de De Matteis *et al.* et de Faruque *et al.*, aucune analyse stratifiée sur l'asthme ou de test de réversibilité (spirométrie post-bronchodilatateur) n'est effectuée ; une possible erreur de classement entre les cas de BPCO et les cas d'asthme peut donc exister. Toutefois, malgré ces hétérogénéités, l'ensemble de ces études montre des résultats dans le sens d'une association positive, bien que non statistiquement significative pour certaines, entre l'exposition aux pesticides et la BPCO ou la BC. En effet, les études disposant d'une grande taille d'échantillon avec une bonne qualité de l'évaluation de l'exposition (matrice emplois- expositions) et/ou de l'évènement de santé (spirométrie) concluent à une association statistiquement significative tandis que les études avec de faibles effectifs et moins de précision dans l'évaluation de l'exposition et/ou de l'évènement de santé (questionnaire) ne montrent pas d'association significative. De plus, les études faisant une analyse stratifiée sur l'asthme confirment les résultats observés dans l'analyse principale (De Matteis *et al.* 2022b; Faruque *et al.* 2021). Par ailleurs, toutes ces études font un ajustement sur différents facteurs de confusion dont le tabac mais seules trois études (De Matteis *et al.* 2022b; Faruque *et al.* 2021; Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020) tiennent compte des co-expositions en milieu agricole et ce de façon partielle, à travers des catégories d'expositions très générales telles que les poussières ou les gaz/fumées.

Les nouvelles données épidémiologiques apportent peu d'éléments nouveaux par rapport à l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021) et ne remettent pas en question le classement proposé à l'étape II. Par conséquent, la relation causale entre l'exposition

aux pesticides et la BPCO (quelle que soit la définition) est estimée comme étant probable à l'issue de l'étape IIIa.

Tableau 15 : Synthèse des résultats des études publiées après l'expertise collective de l'Inserm et jugés valides après analyse de la qualité par la grille NOS

Auteurs (année)	Population	Définition de la maladie Nombre de cas	Définition de l'exposition	Principaux résultats	Variables d'ajustement
BPCO					
De Matteis et al. (2022b)	Participants de la cohorte basée sur la population UK Biobank (n=94 514)	BPCO évaluée par spirométrie : VEMS/CVF < LIN 7 603 cas dont 318 exposés	Pesticides évalués par la MEE ALOHA+	PRaj = 1,13 [1,01-1,28] + étude relation DR avec niveau d'expo et expo cumulée	Sexe, centre, âge, tabac, co-exposition (dont poussière organique, gaz/fumée)
Faruque et al. (2021)	Travailleurs actifs de la cohorte LifeLines (n = 35 739)	Obstruction bronchique : VEMS/CVF pré-BD < LIN (n=508 cas)	Pesticides évalués par la MEE ALOHA+	Exposition faible : ORaj = 1,41 [0,69-2,87] Exposition élevée : ORaj = 2,31 [0,94-5,70]	Age à l'entrée dans l'étude, sexe, niveau d'étude, revenu mensuel, tabac, co-exposition (dont poussière biologique et gaz/fumée)
Silver, Alarcon et Li (2021)	Retraités employés en 1972 ou après (n = 7 907 dont 226 dans l'industrie agricole)	Incidence de la BPCO évaluée par auto-déclaration de diagnostic 1250 cas dont 32 dans l'industrie agricole et 30 dans la profession "agriculture, forêt, pêche"	Secteur et profession agricoles, produits chimiques agricoles et connexes évalués par questionnaire	-Industrie agricole : SHR = 0,97 [0,71-1,34], 32 cas -Profession agricole : SHR= 0,94 [0,68-1,28], 30 cas -Fertilisants et autres produits chimiques agricoles : SHR = 0,38 [0,15-0,93], 5 cas -Pesticides, rodenticides, herbicides : SHR = 1,31 [0,97-1,76] , 55 cas	Sexe, race, ethnie, âge à l'entrée dans l'étude, tabac, niveau d'étude, revenu

Auteurs (année)	Population	Définition de la maladie Nombre de cas	Définition de l'exposition	Principaux résultats	Variables d'ajustement
Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono (2020)	66 cas agriculteurs (>40 ans, recrutés via registre hôpital) et 59 témoins (voisins agriculteurs)	BPCO évaluée via registre hôpital pour les cas et spirométrie à la maison pour les témoins	Pesticides évalués par questionnaire	-Quantité de pesticides ≥ 12 unités/an : ORaj = 0,75 [0,32-1,75] -Durée de pulvérisation ≥ 26 h/an : ORaj = 1,11 [0,43-2,89] -Durée de l'activité agricole ≥ 11 ans : ORaj = 5,61 [1,12-28,00]	Modèle quantité de pesticides : EPI, revenu mensuel, durée de travail agricole, durée tabac Modèle durée pulvérisation : EPI, tabac, âge, quantité pesticides, maladie pulmonaire, durée activité agricole modèle durée activité agricole: EPI, maladie pulmonaire, tabac, poussière, pollution air intérieur
Bronchite chronique					
Faruque et al. (2021)	Travailleurs actifs de la cohorte LifeLines (n = 35 739)	Bronchite chronique évaluée par questionnaire (n=710 cas)	Pesticides évalués par la MEE ALOHA+	Exposition faible : ORaj = 1,28 [0,76-2,15] Exposition élevée : ORaj = 2,58 [1,32-5,07]	Age à l'entrée dans l'étude, sexe, niveau d'étude, revenu mensuel, tabac, co-exposition (dont poussière biologique et gaz/fumée)
Sun, Sun et Barr (2020)	Participants de l'enquête NHANES menée par le CDC 5103 femmes et 4935 hommes	Bronchite chronique évaluée par questionnaire (n=368 cas)	Biomarqueur d'exposition aux organophosphorés : concentration urinaire de	Femmes non fumeuses 40-59 ans : Q2 : OR = 0,7 [0,3-2,1] Q3 : OR = 0,5 [0,2-1,5] Q4 : OR = 0,5 [0,1-2,1] Femmes non fumeuses 60-85 ans :	-

Auteurs (année)	Population	Définition de la maladie Nombre de cas	Définition de l'exposition	Principaux résultats	Variables d'ajustement
			diméthylthiophosphate (DMTP)	Q2 : OR = 1,4 [0,3-6,0] Q3 : OR = 2,5 [0,7-9,5] Q4 : OR = 1,6 [0,8-3,5]	
Fonction ventilatoire					
Ratanachina et al. (2022)	322 adultes résidents d'une province agricole (47% agriculteurs) et 78 employés du gouvernement dans la province	Obstruction bronchique : VEMS/CVF post-BD < LIN (n=16 cas) Paramètre de spirométrie : VEMS/CVF (% prédit)	Pesticides et activités agricoles évalués par questionnaire	Association non significative entre utilisation de pesticides et différentes activités agricoles et VEMS/CVF post-BD (%) sauf élevage de volaille ($\beta = 1,38 [0,17-2,59]$) + étude relation DR avec exposition cumulée, durée et intensité de l'exposition à des substances de pesticides	Age, sexe, tabac, groupe d'étude (villageois vs employés gouvernement)
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; CVF : capacité vitale forcée ; LIN : limite inférieure à la normale ; MEE : matrice emploi-exposition ; BD : bronchodilatateur ; PR : ratio de prévalence ; SHR : subhazard ratio ; OR : odds-ratio ; aj : ajusté ; DR : dose-réponse ; EPI : équipement de protection individuel ; Q : quartile ; DMTP : diméthylthiophosphate.					

4.4.2 Étape IIIb : Analyse des publications originales chez l'animal et études mécanistiques depuis l'expertise collective de l'Inserm 2021

4.4.2.1 Stratégie de recherche bibliographique

Les requêtes pour identifier les études épidémiologiques sur la période 2020-2022 a également permis d'identifier une revue et trois articles originaux en toxicologie (cf. Annexe 7a **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et Figure 5).

La revue (Agostini *et al.* 2020) et les trois articles (Jinu *et al.* 2020 ; Kuo *et al.* 2021 ; Lee *et al.* 2021) identifiés ont été triés sur la base de la lecture du titre et du résumé. À l'issue de cette sélection, deux articles ont été exclus puisqu'ils n'étaient pas des études toxicologiques (domaine hors champ). La revue et l'article restant ont fait l'objet d'une lecture intégrale.

À noter que la revue est celle d'Agostini *et al.* (Agostini *et al.* 2020), qui rapportait à la fois des études épidémiologiques et *in vitro*. Cette revue n'a pas été retenue à l'étape II car ne satisfaisait pas les critères de qualité méthodologique de la grille AMSTAR2 (cf. partie 4.3.34.3.1). De plus, elle n'apportait pas d'informations supplémentaires à l'expertise collective de l'Inserm. Par conséquent, seul l'article de Lee *et al.* (Lee *et al.* 2021) a été retenu.

De plus, une autre requête bibliographique spécifique a été effectuée sur deux bases de données documentaires, Scopus et PubMed, pour identifier les études expérimentales et mécanistiques. PubMed intègre également la littérature issue de Toxline, un sous-ensemble de données toxicologiques. La requête bibliographique cible les articles publiés après l'expertise collective de l'Inserm, soit à partir de 2020. Le choix des mots-clés à considérer dans la construction des requêtes est fondé principalement sur leur pertinence vis-à-vis de la question à traiter. Ces mots-clés se rapportent aux pesticides et à la BPCO, aux différents mécanismes d'action impliqués dans la BPCO et mis en exergue dans l'expertise collective de l'Inserm. Les équations de recherche de la littérature scientifique sur PubMed et Scopus sont présentées en annexe 7d.

À l'issue du lancement de ces requêtes sur ces deux moteurs de recherche et après exclusion des doublons, trois articles ont été identifiés.

Sur la base de la lecture du titre et du résumé, les trois articles ont été exclus. Il s'agissait d'un cas clinique (Agarwal *et al.* 2021), d'un essai contrôlé portant sur l'amélioration des effets respiratoires des pesticides (Dhansoia *et al.* 2022) et d'une étude sur des effets génotoxiques des pesticides (Kapeleka, Sauli et Ndakidemi 2021). Cette dernière avait d'ailleurs déjà été identifiée dans la requête précédente et avait été exclue car l'évènement de santé d'intérêt était hors champ. Ces trois articles n'apportaient pas d'éléments mécanistiques.

4.4.2.2 Niveau de preuves à l'issue de l'étape IIIb

Une seule étude (Lee *et al.* 2021) a été retenue pour évaluer le niveau de preuves toxicologiques et mécanistiques. Les auteurs ont examiné *in vitro* les effets d'un pesticide, l'o,p'-dichlorodiphényltrichloroéthane (o,p'-DDT), sur la régulation de l'expression du gène *MUC5AC*. La *mucine 5AC* (*MUC5AC*) est un gène jouant un rôle important dans la sécrétion de mucus et l'inflammation des voies respiratoires. Une sécrétion excessive de mucus conduit à une inflammation chronique des voies respiratoires et peut entraîner une BPCO. L'étude de Lee *et al.* montre que l'o,p'-DDT induit l'expression de *MUC5AC* dans les cellules épithéliales

pulmonaires humaines A549. La capacité du o,p'-DDT à augmenter les niveaux d'expression de *MUC5AC* semble être médiée principalement par les sites de liaison NF- κ B et AP-1 dans le promoteur de *MUC5AC*. Cette induction de NF- κ B/AP-1 se produit *via* l'activation des voies de signalisation Akt et MAPK.

4.4.3 Conclusion sur la relation causale à l'issue de l'ensemble de l'étape III

L'ensemble des données épidémiologiques récentes confirme l'augmentation du risque de survenue de la BPCO associée à l'exposition aux pesticides observée dans les études rapportées dans l'expertise collective de l'Inserm. Ces nouvelles données rapportent en plus des relations dose-réponse positive entre des indicateurs d'expositions aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO. Néanmoins, ces études récentes n'apportent pas d'éléments supplémentaires et ne lèvent pas les limites relevées précédemment, à savoir, principalement, une prise en compte partielle des co-expositions intrinsèques au milieu agricole. Par conséquent, malgré l'association positive entre l'exposition aux pesticides et le risque de BPCO, il n'est pas possible de retenir que cette association soit uniquement le fait d'une exposition aux pesticides, d'autres expositions professionnelles propres au milieu agricole pouvant également être impliquées.

Par ailleurs, les données toxicologiques et mécanistiques récentes sont peu nombreuses et n'apportent pas d'éléments suffisants sur la plausibilité biologique pour étayer la conclusion des données épidémiologiques.

Il existe un excès de risque de BPCO chez les travailleurs exposés aux pesticides. Au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ses travaux, l'Anses conclut que la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la survenue de la BPCO est probable.

4.5 Étape IV : Extraction des informations complémentaires

Une analyse des publications incluses dans l'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021) ainsi que des publications récentes publiées après cette revue institutionnelle est réalisée afin d'extraire les informations complémentaires utiles à la création d'un éventuel tableau de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations à l'attention des CRRMP. Les informations complémentaires pertinentes à extraire sont les suivantes :

- les relations dose-réponse qui peuvent être évaluées à partir de différents indicateurs (ex : exposition cumulée aux pesticides, durée de l'activité agricole, niveau d'exposition) ;
- les secteurs décrits comme exposant aux pesticides identifiés dans les études épidémiologiques ;
- l'association entre l'exposition aux pesticides et la sévérité de la BPCO.

Au total, douze études présentent des informations complémentaires d'intérêt. Toutes ces études renseignent des relations dose-réponse entre différents indicateurs d'expositions et la BPCO, la BC ou la fonction ventilatoire. Huit études renseignent en plus des secteurs ou professions à sur-risque de BPCO ou de BC.

4.5.1 Les relations dose-réponse

4.5.1.1 Exposition cumulée aux pesticides

Parmi les trois études évaluant la BPCO par spirométrie ou par auto-déclaration d'un diagnostic médical (Tableau 16), deux études (Alif *et al.* 2017 ; De Matteis *et al.* 2022b) montrent une augmentation significative du risque de BPCO avec l'exposition cumulée aux pesticides (variable continue ; RRajusté=1,12 [IC 95 % : 1,00-1,25] dans l'étude d'Alif *et al.*; PR⁴⁷ajusté= 1,08 [IC 95 % : 1,03-1,14] dans l'étude de De Matteis *et al.*). L'autre étude (Negatu *et al.* 2017) montre une augmentation du risque de BPCO avec l'exposition cumulée aux pesticides chez des agriculteurs (hommes) applicateurs de pesticides (ORajusté = 8,49 [IC 95 % : 2,93-24,67] pour l'exposition cumulée supérieure ou égale à la médiane).

Concernant les études évaluant la BC (Tableau 17), la seule étude identifiée (Alif *et al.* 2017) montre une augmentation du risque de BC avec l'exposition cumulée aux pesticides (variable continue ; RRajusté=1,16 [IC 95 % : 1,10-1,30]).

Concernant les études évaluant la fonction ventilatoire (

Tableau 18), la seule étude identifiée (Ratanachina *et al.* 2022) montre, parmi les sept pesticides considérés, une fonction ventilatoire (VEMS/CVF % prédit) plus basse avec l'augmentation de l'exposition cumulée à trois substances de pesticides, sans que la relation dose-réponse soit statistiquement significative.

4.5.1.2 Intensité de l'exposition aux pesticides

Les six études évaluant la BPCO montrent toutes une augmentation du risque de BPCO avec l'intensité d'exposition (Tableau 16). Parmi les six, trois études (de Jong *et al.* 2014; De Matteis *et al.* 2022b; Negatu *et al.* 2017) montrent des résultats statistiquement significatifs pour la catégorie d'intensité d'exposition la plus forte, avec un ordre de grandeur d'estimation allant de 1,32 à 9,34. Les deux études évaluant la BC montrent une augmentation du risque de BC avec l'intensité de l'exposition à tout pesticide (Faruque *et al.* 2021) ou à certaines substances actives prises individuellement (Hoppin *et al.* 2007) (Tableau 17). Faruque *et al.* observent un résultat statistiquement significatif avec la catégorie d'intensité la plus élevée (ORajusté = 2,58 [IC 95 % : 1,32-5,07]).

La seule étude identifiée (Ratanachina *et al.* 2022) évaluant la fonction ventilatoire (VEMS/CVF % prédit) n'a pas mis en évidence de relations dose-réponse significatives avec les sept pesticides considérés (

Tableau 18).

4.5.1.3 Durée d'exposition ou d'utilisation de pesticides ou durée du travail agricole

Les deux études évaluant la BPCO (Tableau 16) montrent une augmentation du risque de BPCO avec la durée d'exposition aux pesticides (variable continue, PRajusté = 1,09 [IC 95 % : 1,03-1,15], (De Matteis *et al.* 2022b)), la durée de pulvérisation de pesticides ou la durée du travail agricole (ORajusté = 1,11 [IC 95 % : 0,43-2,89] et ORajusté = 5,61 [IC 95 % : 1,12-28,0], respectivement (Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono 2020)).

⁴⁷ Prevalence risk (PR)

La seule étude identifiée évaluant la BC (Stoecklin-Marois *et al.* 2015) montre une augmentation du risque de BC avec la durée du travail agricole à la limite de la significativité (ORajusté = 1,04 [IC 95 % : 0,97-1,11], Tableau 17).

La seule étude identifiée sur la fonction ventilatoire (VEMS/CVF % prédit) (Ratanachina *et al.* 2022) montre, parmi les sept pesticides considérés, une diminution de la fonction ventilatoire avec l'augmentation de la durée d'exposition à trois substances de pesticides, sans que la relation dose-réponse soit statistiquement significative (

Tableau 18).

4.5.1.4 Concentration en biomarqueur d'exposition

Une seule étude identifiée évalue l'exposition aux pesticides à travers un biomarqueur d'exposition mesuré dans l'urine (Tableau 17

Tableau 18). Cette étude ne met pas en évidence de relation dose-réponse significative entre la concentration urinaire de diméthylthiophosphate (DMTP) et le risque de BC (Sun, Sun et Barr 2020).

4.5.2 Les secteurs ou professions agricoles décrits comme exposant aux pesticides dans les études épidémiologiques

Cinq études renseignent de manière qualitative (sans mesure d'association) des secteurs ou des professions estimés comme étant fortement exposant aux pesticides par la matrice emplois-expositions ALOHA+. Dans ces études, une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) est observée. Ces secteurs ou professions exposant aux pesticides sont les suivants :

- jardiniers (de Jong *et al.* 2014 ; Faruque *et al.* 2021) ;
- jardiniers, horticulteurs et pépiniéristes (Alif *et al.* 2017 ; de Jong *et al.* 2014 ; Lytras *et al.* 2018) ;
- jardiniers, gardien de parcs, gardien de stades (De Matteis *et al.* 2022b) ;
- ouvriers agricoles (Alif *et al.* 2017 ; Lytras *et al.* 2018) ;
- producteurs de cultures/légumes (Alif *et al.* 2017 ; de Jong *et al.* 2014) ;
- cultivateurs (Faruque *et al.* 2021) ;
- agriculteurs de cultures mixtes et d'animaux (de Jong *et al.* 2014) ;
- producteur de cultures et d'animaux axé sur le marché (Alif *et al.* 2017 ; de Jong *et al.* 2014 ; Lytras *et al.* 2018) ;
- producteurs d'animaux (Faruque *et al.* 2021) ;
- producteurs laitiers et éleveurs (Lytras *et al.* 2018) ;
- producteurs d'arbres et d'arbustes (Lytras *et al.* 2018) ;
- ouvriers forestiers (Alif *et al.* 2017) ;
- profession de l'agriculture et de la forêt (Faruque *et al.* 2021 ; De Matteis *et al.* 2022b) ;
- opérateurs de machines-outils (Lytras *et al.* 2018) ;
- manutentionnaires (Lytras *et al.* 2018) ;
- vétérinaires (Lytras *et al.* 2018) ;

4.5.3 Association entre l'exposition aux pesticides et les degrés de sévérité de la BPCO

Une seule étude (de Jong *et al.* 2014) investiguant l'association entre l'exposition aux pesticides et la sévérité de la BPCO a été identifiée. Cette étude a montré une association significative entre une exposition élevée aux pesticides et un trouble obstructif léger (VEMS/CVF < 70 % pré-BD et VEMS ≥ 80 % prédit (stade GOLD 1) : ORajusté = 1,48 [IC 95 % : 1,04-2,10]) et un trouble obstructif modéré/sévère (VEMS/CVF < 70 % pré-BD et VEMS < 80 % prédit (stade GOLD 2 à 4) : ORajusté = 1,78 [IC 95 % : 1,14-2,79]). Cette étude suggère une association cohérente entre l'exposition aux pesticides et la sévérité de la BPCO, sans qu'il ne soit toutefois possible de conclure à l'existence d'une différence de risque entre les différents degrés de sévérité de la BPCO.

Tableau 16 : Synthèse des résultats des études évaluant la relation dose-réponse entre différents indicateurs d'exposition aux pesticides et le risque de BPCO

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats
Exposition cumulée année			
De Matteis <i>et al.</i> (2022b)	Cohorte UK <i>Biobank</i> , Royaume-Uni, n=94 514	Ajusté sur sexe, âge, tabac, centre (localisation) et la présence de toutes autres expositions estimées (poussières organiques, poussières minérales, gaz et fumées, solvants, métaux)	<p><u>Variable catégorielle</u> : 0 (référence) / 0,5-9,0 / 10+ :</p> <p>PR= 1,00 / 1,00 (0,85 ; 1,17) / 1,32 (1,12 ; 1,56) (p de tendance = 0,004)</p> <p>Note des auteurs : résultats similaires en analyse de sensibilité chez les non-fumeurs et chez les non asthmatiques</p> <p><u>Variable continue</u> : PR= 1,08 (1,03 ; 1,14)</p>
Alif <i>et al.</i> (2017)	Cohorte <i>Tasmanian Longitudinal Health Study</i> (TAHS), n=1 335 participants	Modèle ajusté sur sexe, statut tabagique, paquet-année, statut socio-économique actuel et passé, asthme vie actuel et passé et existence de co-exposition aux vapeurs, gaz, poussières, fumées.	<p><u>Variable continue</u> :</p> <p>Obstruction bronchique selon critère GOLD :</p> <p>Tous pesticides : RR=1,12 (1,00 ; 1,25)</p> <p>Herbicides : RR=1,16 (1,00 ; 1,32)</p> <p>Insecticides : RR=1,10 (0,98 ; 1,24)</p> <p>Obstruction bronchique selon critère LIN :</p> <p>Tous pesticides : RR=1,13 (1,00 ; 1,29)</p> <p>Herbicides : RR=1,15 (1,00 ; 1,36)</p> <p>Insecticides : RR=1,10 (0,96 ; 1,26)</p> <p>Note des auteurs : aucune interaction observée pour sexe, statut tabagique et asthme actuel.</p>

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats
Negatu <i>et al.</i> (2017)	Cohorte d'agriculteurs, n= 316 dont 159 exposés et 157 non exposés	Ajusté sur sexe, âge, IMC, statut tabagique, antécédent de pneumonie, revenu, statut marital, mâcher du khat	Obstruction bronchique (VEMS/CVF < 80%) : chez applicateurs hommes : < médiane : OR = 8,36 [2,36-29,60], p<0,01 ≥ médiane : OR = 8,49 [2,93-24,67], p<0,001 chez « re-entry workers » femmes : < médiane : OR = 2,63 [0,65-10,68] ≥ médiane : OR = 1,55 [0,41-5,88]
Intensité d'exposition : aucune (référence) / faible / élevée.			
De Matteis <i>et al.</i> (2022b)	Cohorte UK <i>Biobank</i> , Royaume-Uni, n=94 514	Ajusté sur sexe, âge, tabac, centre (localisation) et la présence de toutes autres expositions estimées (poussières organiques, poussières minérales, gaz et fumées, solvants, métaux)	PR= 1,00 / 1,01 (0,86 ; 1,18) / 1,32 (1,08 ; 1,60) (p de tendance = 0,004) Note des auteurs : résultats similaires en analyse de sensibilité chez les non-fumeurs et chez les non asthmatiques
Faruque <i>et al.</i> (2021)	Cohorte LifeLines, Pays-Bas, n=35 739 participants	Ajusté sur âge, sexe, niveau d'éducation, revenu mensuel, tabac, paquet année et présence de co-exposition pour tous les autres agents évalués (poussières biologiques, poussières minérales, gaz et fumées, solvants, métaux).	OR= 1,00 / 1,41 (0,69 ; 2,87) / 2,31 (0,94 ; 5,70)
Lytras <i>et al.</i> (2018)	Cohorte ECRHS, n=3 343 participants	Ajusté sur sexe, âge, paquet-années, % du prédit de VEMS/CVF à l'inclusion, niveau d'éducation et score de « défaveur » pendant l'enfance.	Tous pesticides : RR=1,0 / 2,0 (0,7 ; 4,4) (n=5) / 2,1 (0,8 ; 4,3) (n=5) Herbicides : RR=1,0 / 0,5 (0,0 ; 3,0) (n=1) / 2,8 (1,0 ; 5,9) (n=5) Insecticides : RR=1,0 / 2,0 (0,5 ; 5,2) (n=3) / 2,2 (0,8 ; 4,5) (n=5) Fongicides :

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats
			RR=1,0 / 1,5 (0,5 ; 3,7) (n=4) / 2,0 (0,7 ; 4,6) (n=4)
Negatu <i>et al.</i> (2017)	Cohorte d'agriculteurs, n= 316 dont 159 exposés et 157 non exposés	Ajusté sur sexe, âge, IMC, statut tabagique, antécédent de pneumonie, revenu, statut marital, mâcher du khat	Obstruction bronchique (VEMS/CVF < 80%) : chez applicateurs hommes : < médiane : OR = 7,64 [2,50-23,34], p<0,001 ≥ médiane : OR = 9,34 [3,06-28,56], p<0,001 chez « re-entry workers » femmes : < médiane : OR = 1,49 [0,38-5,77] ≥ médiane : OR = 2,52 [0,68-9,36]
de Jong <i>et al.</i> (2014)	Cohorte LifeLines, Pays-Bas, n=11 851 participants	Ajusté sur sexe, âge, taille, poids, statut tabagique et paquets-années à l'inclusion et existence de co-exposition à des poussières ou fumées.	Tous pesticides : OR=1,00 / 1,15 (0,69 ; 1,93) (n=20) / 1,95 (0,92 ; 4,13) (n=10) Herbicides : OR=1,00 / 1,11 (0,51 ; 2,45) (n=8) / 3,56 (1,28 ; 9,88) (n=6) Insecticides : OR=1,00 / 1,21 (0,70 ; 2,09) (n=18) / 2,05 (0,96 ; 4,35) (n=10)
de Jong <i>et al.</i> (2014)	Cohorte Vlagtwedde-Vlaardingen, Pays-Bas, n=2 364 participants	Ajusté sur sexe, âge, taille, poids, statut tabagique et paquets-années à l'inclusion et existence de co-exposition à des poussières ou fumées.	Tous pesticides : OR=1,00 / 1,08 (0,61 ; 1,90) (n=23) / 1,78 (1,14 ; 2,79) (n=64) Herbicides : OR=1,00 / 1,60 (0,93 ; 2,76) (n=28) / 1,66 (1,02 ; 2,69) (n=45) Insecticides : OR=1,00 / 0,66 (0,33 ; 1,33) (n=13) / 1,62 (1,04 ; 2,52) (n=64)
Durée d'exposition, durée d'utilisation et durée du travail agricole			
De Matteis <i>et al.</i> (2022b)	Cohorte UK Biobank, Royaume-Uni, n=94 514	Ajusté sur sexe, âge, tabac, centre (localisation) et la présence de toutes autres expositions estimées (poussières organiques, poussières minérales, gaz et fumées, solvants, métaux)	Durée d'exposition, en continu : PR=1,09 (1,03 ; 1,15)

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats
Nurcandra, Mahkota et Miko Wahyono (2020)	Etude cas-témoins, n=66 cas et 59 témoins	Ajusté sur âge (≥ 58 ans), mauvaise utilisation des EPI, existence de maladie pulmonaire et « comportement » tabagique. Pour la durée de pulvérisation, ajustement supplémentaire sur quantité de pesticides (≥ 12 unités/an) et durée du travail agricole (≥ 11 ans). Pour la durée du travail agricole, ajustement supplémentaire sur exposition aux poussières et pollution air intérieur.	Durée de pulvérisation des pesticides : < 26 heures/an (référence) / ≥ 26 heures/an. OR= 1,11 (0,43 ; 2,89) Durée du travail agricole : < 11 ans (référence) / ≥ 11 ans. OR=5,61 (1,12 ; 28,0)
<p>RR : risque relatif ; OR : odds-ratio ; PR : ratio de prévalence ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; EPI : équipement de protection individuelle ; IMC : indice de masse corporelle.</p> <p>Re-entry workers = travailleurs qui pénètrent dans les champs après le traitement aux pesticides ou qui manipulent les produits (ex. moissonneurs).</p>			

Tableau 17 : Synthèse des résultats des études évaluant la relation dose-réponse entre différents indicateurs d'exposition aux pesticides et le risque de BC

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats
Exposition cumulée			
Alif <i>et al.</i> (2017)	Tasmanie Cohorte <i>Tasmanian Longitudinal Health Study</i> (TAHS), n=1 335 participants	Modèle ajusté sur sexe, statut tabagique, paquet-année, statut socio-économique actuel et passé, asthme vie actuel et passé et existence de co-exposition aux vapeurs, gaz, poussières, fumées.	<u>Variable continue.</u> Tous pesticides : RR=1,16 (1,10 ; 1,30) Herbicides : RR=1,22 (1,05 ; 1,41) insecticides : RR=1,15 (1,02 ; 1,29)
Intensité d'exposition			
Faruque <i>et al.</i> (2021)	Cohorte LifeLines, Pays-Bas, n=35 739 participants	Age, sexe, niveau d'éducation, revenu mensuel, tabac, paquet année et présence de co-exposition pour tous les autres agents évalués (poussières biologiques, poussières minérales, gaz et fumées, solvants, métaux).	Aucune (référence) / faible / élevée. OR= 1,00 / 1,28 (0,76 ; 2,15) / 2,58 (1,32 ; 5,07)
Hoppin <i>et al.</i> (2007)	Etats-Unis Cohorte <i>Agricultural Health Study</i> , n=654 cas (agriculteurs) et 20 254 témoins	Ajusté sur état (US), âge, sexe, paquets-années et présence de co-exposition (jusqu'à 3 autres pesticides).	Catégories : 0 (référence) / 1-14 / 15-55 / 56-170 / 171-235 / 236+. Pour les 13 pesticides considérés, ORs généralement positifs, situés entre 0,61 et 1,75. Tendances statistiquement significatives observées pour 4 substances. Note des auteurs : résultats similaires observés chez les non-fumeurs.
Durée de travail dans l'agriculture (années)			
Stoecklin-Marois <i>et al.</i> (2015)	Etats-Unis, n=702 travailleurs agricoles	Ajusté sur âge, sexe et tabac (jamais, passé, actuel). Prise en compte du design d'échantillonnage (stratifié en grappes).	OR= 1,04 (0,97 ; 1,11)
Concentration urinaire en DMTP			

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats
Sun, Sun et Barr (2020)	Etats-Unis, cohorte NHANES, n= 5 103 femmes et 4 935 hommes	Ajusté sur niveau de créatinine dans les urines, « race » et indice de masse corporelle.	En quartiles croissants. Femmes, non fumeuses, 40-59 ans : OR=1,00 / 0,3 (0,1 ; 1,0) / 0,7 (0,3 ; 2,1) / 0,5 (0,2 ; 1,5) Femmes, non fumeuses, 60-85 ans : OR=1,00 / 1,3 (0,3 ; 5,2) / 1,4 (0,3 ; 6,0) / 2,5 (0,7 ; 9,5) Note des auteurs : aucune association chez les hommes.
RR : risque relatif ; OR : odds-ratio ; DMTP : diméthylthiophosphate			

Tableau 18 : Synthèse des résultats des études évaluant les relations dose-réponse entre différents indicateurs d'exposition aux pesticides et la fonction ventilatoire

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats β (IC 95 %)
Intensité d'exposition			
Ratanachina <i>et al.</i> (2022)	Thaïlande, n=322 résidents d'une province agricole, enrichis avec 78 employés de bureau	Ajustés sur âge, sexe, statut tabagique et type de recrutement.	VEMS/CVF % prédit En catégorie : 0 (référence) / <valeur médiane / \geq valeur médiane. Atrazine (<16h/an : $\beta = 2,90$ [0,11-5,69] ; ≥ 16 h/an : $\beta = 3,12$ [0,60-5,63] ; p de tendance <0,01). Pas de relation mise en évidence pour les autres substances.
Exposition cumulée vie			
Ratanachina <i>et al.</i> (2022)	Thaïlande, n=322 résidents d'une province agricole, enrichis avec 78 employés de bureau	Ajustés sur âge, sexe, statut tabagique et type de recrutement.	VEMS/CVF % prédit En catégorie : 0 (référence) / <valeur médiane / \geq valeur médiane. Atrazine : <240h : $\beta = 2,91$ [0,26-5,56] ; ≥ 240 h : $\beta = 3,13$ [0,49-5,78] ; p de tendance <0,05). Baisse de la fonction ventilatoire pour 3 autres substances, sans atteindre la significativité statistique.
Durée d'exposition			
Ratanachina <i>et al.</i> (2022)	Thaïlande, n=322 résidents d'une province agricole, enrichis avec 78 employés de bureau	Ajustés sur âge, sexe, statut tabagique et type de recrutement.	VEMS/CVF % prédit En catégorie : 0 (référence) / <valeur médiane / \geq valeur médiane. Atrazine : <10 ans : $\beta = 2,90$ [0,35-5,45] ; ≥ 10 ans : $\beta = 3,16$ [0,43-5,89] ; p de tendance <0,01). Baisse de la fonction ventilatoire pour 3 autres substances, sans atteindre la significativité statistique.

Référence	Populations	Niveau d'ajustement	Résultats β (IC 95 %)
Concentration en AChE/Hb			
Hansen <i>et al.</i> (2022)	Uganda, agriculteurs femmes) n=364 (69 %	Ajusté sur âge, sexe, paquet-années, indicateur de la combustion de biomasse, indice de masse corporelle, années d'éducation. Modèle mixte avec effet aléatoire sur famille et participant.	z-score VEMS/CVF Quintiles croissants : q1 / q2 / q3 (référence) / q4 / q5. $\beta = -0,058 (-0,254 ; 0,139) / -0,018 (-0,079 ; 0,042) / 0,00 / 0,020 (-0,045 ; 0,084) / 0,079 (-0,095 ; 0,253)$
AChE : acétylcholinestérase ; Hb : hémoglobine			

4.6 Étape V : Synthèse

La dernière étape (Étape V) synthétise les conclusions des différentes étapes du processus d'évaluation du poids des preuves permettant *in fine* de conclure à propos de l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides et la survenue de la BPCO. Cette dernière étape permet également de rappeler les informations complémentaires pertinentes.

ÉTAPE I : Question causale formulée pour l'évaluation du poids des preuves

Existe-t-il une relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO ?

ÉTAPE II :

Conclusion de la revue institutionnelle

L'expertise collective de l'Inserm (Inserm 2021), qui est la revue institutionnelle valide analysée dans le cadre de la présente expertise, conclut à une présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la BPCO ou la BC. L'expertise collective de l'Inserm conclut par ailleurs que les données mécanistiques confortent le lien entre l'exposition aux pesticides et la santé respiratoire.

Cependant, une discussion insuffisante sur la prise en compte des autres expositions professionnelles intrinsèques au milieu agricole, qui sont des facteurs de risque connus de la BPCO, a été constatée dans cette revue institutionnelle.

L'analyse plus approfondie de la prise en compte des co-expositions en milieu agricole dans les études incluses dans l'expertise collective de l'Inserm montre que la prise en compte n'est que partielle ou incomplète. Néanmoins, les données de l'ensemble de ces études suggèrent globalement que les co-expositions étudiées (principalement VGPF ou poussières minérales) ne peuvent expliquer à elles seules l'association observée entre les pesticides et la BPCO.

Conclusion des revues systématiques et méta-analyses (publiées après l'expertise collective de l'Inserm 2021)

Aucune revue systématique ou méta-analyse sur l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO n'a été identifiée après l'expertise collective de l'Inserm.

Conclusion sur la relation causale à l'issue de l'étape II :

La relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) est jugée probable au vu des données provenant de l'expertise collective de l'Inserm.

ÉTAPE III :

Conclusion à partir des études épidémiologiques publiées depuis l'expertise collective de l'Inserm (étape IIIa)

L'ensemble des données épidémiologiques récentes confirme l'augmentation du risque de survenue de la BPCO associée à l'exposition aux pesticides observée dans les études rapportées dans l'expertise collective de l'Inserm. Ces nouvelles données rapportent en plus des relations dose-réponse positives entre des indicateurs d'expositions aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO. Néanmoins, ces études récentes n'apportent pas d'éléments supplémentaires et ne lèvent pas la principale limite relevée précédemment, à savoir, une prise en compte partielle des co-expositions intrinsèques au milieu agricole. Par conséquent, malgré l'association positive entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO, il n'est pas possible de retenir que cette association soit uniquement le fait d'une exposition aux pesticides, d'autres expositions professionnelles propres au milieu agricole pouvant également être impliquées.

Conclusion à partir des études toxicologiques et mécanistiques publiées depuis l'expertise collective de l'Inserm (étape IIIb)

Les données toxicologiques et mécanistiques récentes sont peu nombreuses et n'apportent pas d'éléments suffisants sur la plausibilité biologique pour étayer la conclusion des données épidémiologiques.

Conclusion sur la relation causale à l'issue de l'étape III :

Il existe un excès de risque de BPCO chez les personnes exposées aux pesticides. Au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ses travaux, l'Anses conclut que la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la survenue de la BPCO est probable.

ÉTAPE IV : Extraction des informations complémentaires

Les relations dose-réponse

Plusieurs études montrent une augmentation significative du risque de survenue de la BPCO avec différents indicateurs d'exposition aux pesticides dont l'exposition cumulée, l'intensité d'exposition aux pesticides, la durée d'exposition, d'utilisation ou d'activités agricoles.

Certaines de ces études montrent également une augmentation significative du risque de survenue de la BC avec l'intensité d'exposition aux pesticides.

Les activités ou professions agricoles décrits comme exposant aux pesticides dans les études épidémiologiques

Quelques études rapportent de façon qualitative des secteurs ou professions agricoles estimés comme étant fortement exposant aux pesticides par une matrice emploi-exposition. Dans ces études, une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de la BPCO (quelle que soit la définition) est observée. On peut citer à titre d'exemple les professions de jardiniers, horticulteurs et pépiniéristes, de producteurs de cultures/légumes, de producteurs d'animaux, de producteurs d'arbres et d'arbustes, *etc.*

Association entre l'exposition aux pesticides et les degrés de sévérité de la BPCO

La seule étude identifiée suggère une association cohérente entre l'exposition aux pesticides et la sévérité de la BPCO, sans qu'il ne soit toutefois possible de conclure à l'existence d'une différence de risque entre les différents degrés de sévérité de la BPCO.

5 Exploration des dynamiques de sous-reconnaissance en maladie professionnelle

Comme souligné dans le guide méthodologique du GT MP de l'Anses (Anses 2020), les problèmes de sous-déclaration et de sous-reconnaissance des maladies professionnelles sont des phénomènes reconnus, à considérer dans le travail d'expertise. Ils font l'objet du troisième axe de la grille de questionnement systématique formalisée dans le guide précité.

C'est dans cette perspective que ce chapitre s'interroge sur les différentes connaissances et incertitudes existantes quant aux mécanismes de sous-déclaration et sous-reconnaissance des maladies ciblées dans le chapitre 2 (BPCO, BC, emphysème, affections respiratoires chroniques, trouble ventilatoire obstructif, insuffisance respiratoire obstructive chronique).

Là encore, des données d'organismes publics (SPF, RNV3P) ont été mobilisées. Elles ont été complétées par celles issues de la littérature en sciences sociales. Leurs contenus comme les limites et questions que ces données soulèvent sont renseignées. Le GT MP a également procédé à des consultations d'organismes identifiés comme importants pour cette expertise car pouvant recenser et accompagner des travailleurs atteints des maladies étudiées dans le présent chapitre et/ou susceptibles d'avoir été exposés aux pesticides.

5.1 Estimations de l'ampleur de la sous-déclaration et de la sous-reconnaissance

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 épidémiologiques et d'exposition, et le nombre de cas reconnus) des maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ? Quelles sont leurs limites ?

Différentes sources mentionnent, pour certaines maladies étudiées dans le présent chapitre, les parts attribuables à des expositions professionnelles (sans spécification des pesticides). Plus rarement, des chiffres de la sous-déclaration sont avancés.

À l'échelle internationale, sur la période récente, la part des BPCO attribuables à des expositions professionnelles était estimée à 14 % (Blanc et al. 2019 ; Murgia, Gambelunghe 2022). La part des bronchites chroniques attribuables à des expositions professionnelles relevait quant à elle de 13 % (Blanc et al. 2019).

En France, Santé publique France estime actuellement à environ 15 % la part des BPCO d'origine professionnelle⁴⁸, dans la lignée de chiffres plus anciens déjà renseignés par une étude américaine (Balmes et al. 2003) et une étude française (Ameille 2011).

En 2011, le nombre de cas de BPCO sous-déclaré au régime général était évalué entre 26 954 et 42 435 par la Commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale (Commission Diricq 2011). Dix ans plus tard, cette même Commission a estimé, en considérant les formes les plus graves, que 44 000 BPCO seraient attribuables à des expositions professionnelles. Toutes BPCO confondues, 142 000 seraient attribuables à des expositions professionnelles (Commission Caragno 2021).

Existe-t-il des programmes spécifiques d'identification et de signalement des « cas susceptibles » d'être reconnus en maladie professionnelle et qui concernent les maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ? 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) ?

Démarche

Les centres de consultations de pathologies professionnelles (CCPP) sont amenés à répondre aux sollicitations de médecins et de patients sur toute question concernant un lien entre une affection médicale et une activité professionnelle. Ce type de recensement n'est certes pas exhaustif mais il permet d'avoir des données sur l'émergence d'affections ou de nouveau lien

⁴⁸ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique>

entre une pathologie et une nuisance. Les données des CCPP alimentent notamment la base du RNV3P.

Des données relatives à la BPCO, aux bronchites chroniques, emphysèmes et affections respiratoires chroniques associés à une exposition aux pesticides⁴⁹ ont pu être extraites de la base du RNV3P. Le Tableau 19 renseigne, sur la période 2001-2020, les pathologies en relation avec le travail (PRT), objets de diagnostics principaux ou associés, d'imputabilité professionnelle « au moins faible ». Ils renseignent également les caractéristiques sociodémographiques et socioprofessionnels des malades au moment de la consultation, et les éventuelles recommandations de déclarations en maladies professionnelles.

⁴⁹ Les pesticides ont été recherché comme agents causaux dans la requête. Néanmoins, il faut signaler que des substances composant des pesticides peuvent aussi se retrouver comme adjuvants dans la composition d'autres produits – détergents, solvants par exemple.

Tableau 19 : Données issues du RNV3P pour les maladies étudiées dans le présent chapitre (2001-2020)

Type de PRT	Expositions	Nombre de personnes malades			Recommandations de DMP ou DMP faites en parallèle	Caractéristiques générales sociodémographiques et socioprofessionnelles des personnes malades (au moment de la consultation)						
		Diagnostic				Sexe		Statut professionnel			Age moyen	
		principal	associé	total		Hommes	Femmes	En activité	En retraite	Chômage/ Inactivité/ invalidité	Hommes	Femmes
BPCO	pesticides	26	2	28	7	25	3	15	12	1	60	61
Bronchites chroniques		8	0	8	1	5	3	5	3	0	59	58
Emphysèmes		3	2	5	0	4	1	5	0	0	56	53
Affections respiratoires chroniques dues à des agents chimiques, des émanations, des fumées et des gaz		1	0	1	0	1	0	1	0	0	37	/

La BPCO est la PRT la plus représentée dans ces données du RNV3P, par rapport aux autres maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre. Les cas de BPCO associés à une exposition professionnelle aux pesticides identifiés dans ces données concernent principalement des travailleurs encore en activité au moment de la consultation.

Pour les cas de BPCO associés à une exposition professionnelle aux pesticides⁵⁰, les secteurs d'activité représentés relèvent principalement de l'arboriculture (vignobles), de l'agriculture et de l'horticulture. Dans une moindre mesure, d'autres secteurs sont représentés tels que la fumigation, la construction, le soin et le transport médicaux, le traitement du bois, le nettoyage, la conduite de machines (bois, BTP), la peinture en bâtiment, la médecine vétérinaire et la fonderie.

L'imputabilité des expositions professionnelles aux pesticides à la BPCO est principalement qualifiée de faible ou moyenne.

Peu de déclarations en MP dans le cadre des tableaux ont été réalisées par les personnes atteintes de BPCO.

Limites des données

Plusieurs points de vigilance doivent être considérés quant au recueil et à l'interprétation des données du RNV3P. Tout d'abord, il s'agit de données provenant uniquement des CCPP membres de ce réseau. Il faut également rappeler que, dans le RNV3P, la caractérisation du lien d'imputabilité entre le facteur de risque et la pathologie est réalisée par les praticiens sur la base de leur expertise et des connaissances qu'ils ont sur les expositions (professionnelles ou non) des patients. Des travaux sont en cours pour harmoniser la manière dont ce travail de caractérisation est réalisé. Enfin, il faut souligner que les informations disponibles sur les situations d'exposition dans les bases de données du RNV3P sont limitées. Par exemple, les expositions qui y sont renseignées sont les expositions considérées comme ayant joué un rôle majeur dans la PRT par les praticiens du réseau et un seul secteur d'activité en lien avec les expositions peut être renseigné par PRT dans la base de données (alors que le patient peut avoir été confronté à l'exposition aux pesticides dans plusieurs secteurs).

Quelles sont les données disponibles via le signalement des maladies à caractère professionnel (MCP) concernant les maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre ?

Selon le Code de la sécurité sociale⁵¹, « *En vue, tant de la prévention des maladies professionnelles que d'une meilleure connaissance de la pathologie professionnelle et de l'extension ou de la révision des tableaux, est obligatoire, pour tout docteur en médecine qui peut en connaître l'existence, notamment les médecins du travail, la déclaration de tout symptôme d'imprégnation toxique et de toute maladie, lorsqu'ils ont un caractère professionnel et figurent sur une liste établie par arrêté interministériel, après avis du Conseil d'orientation*

⁵⁰ Objets de diagnostics principal et associé.

⁵¹ Article L461-6 (modifié par Loi n°2015-994 du 17 août 2015 - art. 26).

des conditions de travail. Il doit également déclarer tout symptôme et toute maladie non compris dans cette liste mais qui présentent, à son avis, un caractère professionnel ».

Sept régions participent au « programme Maladie à Caractère Professionnel - MCP » piloté par Santé publique France (SPF), en partenariat avec l'inspection médicale du travail.

Données

Les données MCP ici présentées couvrent la période 2007-2018. Les données initialement obtenues ont souligné l'hétérogénéité des labellisations et des codages de maladies. Elles ont nécessité un travail de sélection de manière à couvrir le plus finement possible les maladies ciblées dans le cadre du présent chapitre. Par ailleurs, les requêtes dont ces maladies ont fait l'objet n'ont pas ciblé les pesticides en première intention mais considéré tous les agents causaux.

Ainsi, 59 MCP ont été recensées mais aucune d'entre elles n'a été associée à des expositions professionnelles aux pesticides. En détail, elles renvoient à :

- 27 BPCO dont 1 BPCO couplée à un emphysème et 1 BPCO couplée à une insuffisance respiratoire chronique ;
- 12 bronchites chroniques, dont 2 bronchites chroniques obstructives ;
- 10 emphysèmes ;
- 4 bronchopneumopathies chroniques ;
- 4 insuffisances respiratoires ;
- 1 insuffisance ventilatoire ;
- 1 syndrome obstructif respiratoire.

Ces maladies touchent 16 femmes nées entre 1954 et 1987 et 43 hommes nés entre 1946 et 1992. Ces personnes sont majoritairement des artisans, ouvriers ou employés.

Parmi les femmes, quatre sont agents de laboratoire, trois travaillent dans le secteur agricole ou agroalimentaire, deux dans la joaillerie, deux dans le secrétariat médical. Les autres secteurs représentés relèvent de l'électronique, de l'entretien, du verrage, de l'animalerie et de la restauration.

Parmi les hommes, cinq sont soudeurs. Deux hommes sont également gardien ou caissier de parking. La fabrication (tôlerie, tuyauterie, câblage, machinerie, chaudronnerie, électronique...), la maintenance industrielles (automobile notamment) et l'artisanat (fonderie d'art, maçonnerie, menuiserie) sont également des secteurs professionnels représentés

Limites du programme MCP

Les limites du programme MCP peuvent être ici rappelées. Malgré son caractère obligatoire « pour tout docteur en médecine » inscrit dans la loi depuis 1945, aucun décret d'application n'a officialisé le circuit de signalement des maladies à caractère professionnel depuis la modification de l'article de loi en 1976. Outre le faible nombre de régions y participant, le recueil réalisé dans le cadre du programme MCP n'est pas exhaustif et différentes doctrines ont été observées chez les médecins du travail signalant ou non des MCP (Daubas-Letourneux 2008). Les troubles musculo-squelettiques et la souffrance psychique constituent la très forte majorité des MCP signalées. Par ailleurs, les salariés agricoles restent peu captés dans le programme MCP alors que certaines régions la MSA n'y participent pas. Autrement dit, les professionnels agricoles, travailleurs le plus traditionnellement exposés aux pesticides – quoiqu'ils ne soient pas les seuls à y être exposés (Anses 2021) – sont très marginalement représentés dans les résultats ici présentés.

5.2 Informations issues de la littérature académique relatives aux pratiques des médecins et des victimes

Existe-t-il des données relatives aux connaissances ou aux pratiques des médecins vis-à-vis de l'enjeu de reconnaissance en maladie professionnelle des maladies étudiées dans le cadre du présent chapitre et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ?

Existe-t-il des données objectivant les pratiques et l'intérêt des victimes potentielles (et leurs ayants droit) à déclarer une des maladies étudiée dans le présent chapitre, en lien avec les pesticides ?

Comme indiqué dans de précédents rapports (Anses 2020 ; Anses 2021 ; Barlet et Prete 2021), une part non négligeable des travaux qui ont étudié les facteurs contribuant à la sous-déclaration et à la sous-reconnaissance des maladies professionnelles explorent spécifiquement le rôle des médecins. Ces travaux soulignent que leur rôle est décisif à la fois pour orienter et accompagner les patientes et patients dans leurs démarches médico-administratives. Ils pointent, en général, une multiplicité d'éléments structurels qui font obstacle à ce rôle tels que l'isolement des médecins généralistes, la faiblesse des relations entre médecins traitants et médecins du travail, un défaut de formation sur les maladies professionnelles, la complexité des procédures, les craintes des médecins quant à des représailles des employeurs, etc. (Thébaud-Mony 1991 ; Brisacier 2008 ; Arnaud 2008 ; Arnaud *et al.* 2010 ; Gisquet 2011 ; Marichalar 2014 ; Marchand 2018 ; Brunier *et al.* 2022).

Concernant la question plus spécifique des connaissances ou des pratiques des médecins (traitants - spécialistes ; généralistes ; travail) vis-à-vis de l'enjeu de reconnaissance en MP des pathologies liées aux pesticides, il n'existe pas d'étude dédiée à notre connaissance à la situation française. Des travaux ont souligné le caractère relativement tardif du développement des recherches médicales et épidémiologiques concernant les effets des pesticides sur la santé des travailleurs en France (Jas 2007 ; Jouzel 2019), le suivi médical limité des travailleurs agricoles (et en particulier les exploitants) (Jas 2010 ; Jouzel, Prete 2014) et comment ces facteurs peuvent avoir un effet sur l'accompagnement limité des victimes (Brunier *et al.* 2021) ou la création tardive de tableaux de maladies professionnelles (Dedieu, Jouzel 2019). La littérature disponible pour contextualiser l'enjeu de reconnaissance des maladies étudiées dans ce chapitre, au-delà des seules expositions aux pesticides, est en revanche plus développée. En effet, il existe de nombreux travaux qui se sont intéressés aux pratiques médicales et aux interactions des personnels soignants avec les patientes et patients atteints de maladies pulmonaires chroniques. Rarement centrés sur les enjeux de santé au travail et de reconnaissance en maladies professionnelles, ces travaux permettent de faire quelques constats d'intérêt dans l'objectif d'une contextualisation des dynamiques de sous-reconnaissance.

Premièrement, plusieurs travaux s'intéressent à l'expérience de la maladie et des interactions avec les médecins du point de vue des patients atteints de maladies bronchiques chroniques (en particulier la BPCO). Sur la base d'entretiens et/ou de questionnaires, ces travaux soulignent la difficulté que les malades peuvent avoir à considérer les symptômes associés à leur pathologie comme les signes d'une maladie ou à révéler leur maladie dans leur entourage,

et comment cela peut contribuer à limiter le recours à un médecin et retarder le diagnostic des maladies (Heller 2009). Ces difficultés peuvent être liées aux caractéristiques des pathologies. Concernant la BPCO par exemple, plusieurs recherches soulignent que cette maladie reste très peu connue dans la population générale, ce qui contribue à la normalisation ou minimisation par les victimes des symptômes qui l'annoncent (Jébrak 2015 ; Monneraud *et al.* 2016a). C'est également une maladie qui, à ses premiers stades de développement du moins, entraîne des modifications limitées du corps et des traitements médicaux qui permettent de s'en « accommoder ». Cela encourage certaines victimes à développer des stratégies d'accommodement au quotidien pour la cacher et continuer à répondre aux exigences sociales de comportement attendues au travail (Monneraud *et al.* 2016b) ou aux pressions des employeurs (Shriver, Bodenhamer 2018). Plusieurs travaux soulignent enfin que la BPCO est potentiellement « stigmatisante » dans la mesure où son étiologie principalement mise en avant est la consommation de tabac, soit une pratique individuelle qui peut renvoyer la victime à sa propre responsabilité et entraîner une culpabilité morale (Lindqvist 2010). Notons que les travaux qui se sont penchés sur cette question sont nuancés : ils montrent que le rapport à l'étiologie tabagique de la maladie dépend notamment du contexte social et professionnel des malades, qui peuvent tout aussi bien réfuter le rôle du tabac qui est suggéré par leur médecin et mettre au contraire en avant les expositions professionnelles qui peuvent expliquer leurs conditions (Malcom *et al.* 2017). Dans ce cas, cela n'amène pas nécessairement les victimes à s'engager dans une demande de réparation en tant que maladie professionnelle, dans la mesure où elles peuvent internaliser leur condition de santé comme la conséquence normale d'une vie de travail (Small *et al.* 2012).

Deuxièmement, il existe une littérature de santé publique ou de sciences sociales qui s'intéresse aux pratiques de diagnostic des maladies chroniques respiratoires et en particulier de la BPCO. Dans une réflexion sur les dynamiques de sous-déclaration et de sous-reconnaissance des maladies professionnelles, cette littérature est intéressante notamment parce que les biais de diagnostics qu'elle identifie détermine en partie les biais de reconnaissance. Des travaux soulignent ainsi qu'il y a un sous-diagnostic de la BPCO⁵² – notamment des formes moins sévères de la maladie – par les soignants de première ligne qui n'ont pas toujours accès aux outils de mesure (outils de spirométries), d'analyses, ou les compétences pour interpréter les symptômes des malades et distinguer les BPCO d'autres pathologies pulmonaires chroniques (Fromer 2011 ; Polverino, Celli 2018)⁵³. Des travaux insistent en particulier sur les mécanismes qui favorisent des biais de genre défavorables aux femmes dans le diagnostic de ces pathologies. Ces biais sont liés à la fois aux stéréotypes qui structurent les représentations du travail des femmes ou de leur rapport au tabac par les soignants et à leur faible connaissance de la variation des formes d'expression des symptômes selon le sexe (Camp *et al.* 2007 ; Ohar *et al.* 2011 ; Raghavan 2017). D'autres travaux se sont intéressés plus spécifiquement à la place accordée à l'exploration des facteurs étiologiques professionnels dans la prise en charge des patients atteints de maladies broncho-pulmonaires chroniques. Plusieurs articles insistent, de manière normative, sur l'importance de cette exploration, sur le rôle central des médecins dans les démarches de réparation en maladies professionnelles de ces maladies (Boschetto *et al.* 2006 ; Andujar, Dalphin 2016 ; Libu *et al.* 2021) et soulignent l'ampleur de la sous-reconnaissance qui les caractérise (Leigh *et al.* 2002). Des recherches ont tenté d'objectiver de manière plus empirique et concrète les

⁵² Sur ce point, voir aussi l'article récent du Monde : [La bronchopneumopathie chronique obstructive, maladie respiratoire négligée \(lemonde.fr\)](https://www.lemonde.fr/santé/article/2021/07/15/la-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-maladie-respiratoire-négligée_1811111_0.html).

⁵³ Constat encore valide actuellement.

pratiques médicales contribuant à cette sous-reconnaissance, dans différents contextes. Par exemple, des recherches sur l'asthme professionnel ou la BPCO menées aux États-Unis (Shoffer *et al.* 2006), au Canada (Holness *et al.* 2007), ou en Grande-Bretagne (Fishwick 2013 ; Walters, Barber 2021) ont montré que les médecins n'interrogeaient pas systématiquement les patients sur leur parcours professionnel et sur l'éventuel lien avec leur pathologie, et ont souligné leur focalisation sur l'étiologie tabagique. Ils ont identifié différentes barrières (manque d'expertise, de temps, de matériel disponible) susceptibles d'expliquer ces constats, pointant par exemple l'importance de prendre en compte la diversité des profils des soignants et de leur contexte d'exercice. En France, des travaux de synthèses ont rappelé les enjeux particuliers de sous-reconnaissance des maladies respiratoires chroniques comme la BPCO. Ces travaux soulignent les caractéristiques qui rendent difficiles leur reconnaissance (Ameille *et al.* 2006) ou les limites des outils qui accompagnent les démarches de reconnaissance (par exemple, les barèmes de fixation des IPP, longtemps peu précis) (Pairon *et al.* 2019). Une étude s'est intéressée, à partir d'une enquête par questionnaire, à l'impact d'une plaquette d'information sur les pratiques d'accompagnement des médecins généralistes vis-à-vis des maladies professionnelles pour trois types de pathologies broncho-pulmonaires (cancers, BPCO et asthme) (Dillmann, 2012). Elle suggère notamment que les médecins travaillant en contexte minier sont plus sensibilisés aux étiologies professionnelles de ces pathologies et aux démarches de reconnaissance que les autres. Cependant, la plupart des recherches sur les pratiques des médecins se sont focalisées moins sur les maladies chroniques que sur les cancers et les pathologies liées à l'amiante. Elles permettent de faire l'hypothèse d'un impact ambigu de l'expérience de l'amiante sur les pratiques médicales qui, tout en sensibilisant les médecins (et en particulier les pneumologues) aux enjeux de maladies professionnelles pulmonaires, a pu focaliser leur attention sur les seules maladies liées à l'amiante (Barlet, Prete 2021).

Troisièmement, il existe des travaux qui se sont intéressés à l'histoire de la négociation des tableaux permettant la reconnaissance des maladies respiratoires chroniques comme maladies professionnelles et qui ont souligné le rôle des experts médicaux dans ces négociations. Des travaux sur les pneumoconioses et la silicose en particulier analysent la construction au cours du 20^{ème} siècle de ces pathologies comme catégories médicales et catégories médico-administratives (Rosental, Devinck 2007 ; Rosental 2009). Ces travaux soulignent l'influence des pressions politiques et industrielles sur la négociation de ces catégories. Ils montrent comment elles ont fait l'objet d'un investissement médical variable au cours du temps, structuré par une logique de métier plus que par une logique de facteur de risque (Rosental 2015). Ce faisant, ils donnent des clefs de lecture pour comprendre le caractère apparemment éclaté des tableaux de maladie professionnelle existant aujourd'hui concernant les pathologies respiratoires chroniques, ou sur le décalage temporel entre la dynamique de production de connaissances scientifiques sur les étiologies professionnelles de ces pathologies et la dynamique de création de nouveaux tableaux.

5.3 Informations issues de consultations

Existe-t-il des groupements d'intérêt scientifique, associations (association de malades/victimes), syndicats, qui sont engagés dans le repérage et/ou l'accompagnement des personnes susceptibles d'être concernées par une reconnaissance en maladie professionnelle des maladies étudiées dans le présent chapitre et associées à une exposition professionnelle aux pesticides ?

- Si oui : Ont-ils des données quantitatives objectivant les cas accompagnés ?

- Si oui : Ont-ils identifié des obstacles spécifiques à la reconnaissance ?

5.3.1 Organismes consultés

Différents organismes ont été sollicités pour nous transmettre les données en leur possession concernant les problèmes de santé au travail relevant de la présente expertise⁵⁴. Seule l'association Phyto-Victimes nous en a transmis, les autres organisations ayant indiqué ne pas disposer de telles données.

L'association Phyto-Victimes⁵⁵ a recensé parmi les personnes qu'elles accompagnent dans leurs démarches de demandes de reconnaissance en MP :

- un cas d'emphysème pulmonaire, touchant un ouvrier agricole et chauffeur de tracteur, ayant procédé à des épandages de pesticides, sans cabine et sans port d'équipement de protection individuelle. La reconnaissance en MP a été acceptée ;
- quatre cas de BPCO associées à d'autres maladies :
 - un ouvrier agricole et tractoriste ayant procédé à des épandages de pesticides, atteint d'une BPCO emphysémateuse et ayant fumé pendant 2 à 3 ans. La demande de reconnaissance en MP est en cours ;
 - un jardinier ayant fumé également atteint d'asthme et d'un lymphome non hodgkinien – celui-ci ayant été reconnu en MP ;
 - un responsable de production de plans de vignes dans une pépinière, atteint d'une « BPCO post-tabagique » (ainsi présentée dans les documents médicaux) ;
 - un exploitant agricole, atteint d'une BPCO et d'œdèmes pulmonaires. Du fait d'une absence de cotisation au risque AT/MP, la demande de reconnaissance en MP pourrait désormais se faire *via* le FIVP. Néanmoins, l'âge de la victime (82 ans) est avancé et l'exclusion de facteurs allergiques doit être confirmée par examen.
- un cas de BC touchant une salariée viticole, ayant fumé.

Ces quatre dernières personnes n'ont pas engagé à ce jour de démarches de reconnaissance en maladie professionnelle. Nous n'avons pas d'informations particulières sur les raisons pour lesquelles elles n'ont pas engagé ces démarches.

⁵⁴ Groupement d'intérêt scientifique sur les cancers d'origine professionnelle 84 (GIS COP84), Collectif des victimes des pesticides de l'Ouest, Santé Respiratoire France, Association des accidentés de la vie, Fédération française des associations et amicales de malades insuffisants ou handicapés respiratoires.

⁵⁵ Les autres organismes contactés n'avaient pas de données sur les maladies ciblées dans le cadre du présent chapitre.

5.3.2 Obstacles spécifiques à la reconnaissance en MP des maladies étudiées dans le présent chapitre

De manière générale, les acteurs consultés soulignent la complexité du système de reconnaissance en MP et la difficulté, pour les victimes, de faire aboutir des démarches de reconnaissance pour les maladies non inscrites dans un TMP.

Les syndicats de salariés participant aux débats de la CS4 y ont souligné l'application restrictive voire impossible des TMP existants pour les professionnels non miniers⁵⁶.

Phyto-Victimes indique également la complexité des démarches de demandes de reconnaissance de maladies respiratoires en MP quand la victime est fumeuse ou ancienne fumeuse. Dans le cas où une personne fumeuse est atteinte d'une maladie respiratoire et d'une autre maladie non respiratoire, la demande de reconnaissance en MP se concentrera sur la seconde pour éviter le rejet du dossier.

Parmi les facteurs contribuant plus particulièrement à la sous-déclaration et à la sous-reconnaissance des maladies associées à une exposition professionnelle aux pesticides chez les professionnels agricoles, on retrouve les soutiens limités des institutions agricoles ; le suivi médical professionnel plus tardif et moins important qu'en régime général ; les travailleurs intermittents et la difficulté à retracer les expositions. En ce qui concerne les professionnels non agricoles exposés aux pesticides, ils échappent d'autant plus aux mesures d'information, plus largement aux dispositifs d'action publique tendant à réduire l'exposition professionnelle aux pesticides au seul milieu agricole.

Plusieurs éléments d'importance peuvent être rappelés en ce qui concerne les enjeux de reconnaissance en MP de la BPCO :

- Cette maladie atteint rarement le taux d'IPP de 25 %. De fait, cela n'entraîne pas le renvoi en CRRMP dans beaucoup de cas.
- Un facteur extraprofessionnel connu de cette maladie est le tabac. Cela implique souvent une interprétation restrictive du lien direct et essentiel (le tabac étant la plupart du temps considéré comme facteur prépondérant).
- La BPCO est souvent multifactorielle. De fait, elle peut se heurter aux modalités d'instruction des dossiers en CRRMP.
- Cette maladie relève de tableaux parfois anciens, dont les titres indiquent parfois des métiers, ce qui peut favoriser des refus de prise en charge (contradictoires avec le droit).

⁵⁶ PV CS4 12/11/2007 ; 11/03/2013 ; 7/12/2015 ; 5/12/2016.

6 Incertitudes

Une analyse d'incertitude complète l'ensemble de la démarche scientifique mise en place par le GT MP pour la réalisation de ses travaux d'expertise préalable à la création ou la modification des tableaux de maladies professionnelles et l'élaboration de recommandations aux CRRMP. Elle permet notamment d'identifier les différentes sources d'incertitude potentielles de l'expertise et ainsi que leurs impacts sur les conclusions présentées.

L'analyse de l'incertitude fait état des limites des données sur **l'état des lieux de la reconnaissance en maladie professionnelle en France**. La complexité des maladies respiratoires obstructives, le fait qu'elles soient caractérisées par des symptômes qui ne sont pas toujours spécifiques et qu'elles fassent l'objet de dénominations ou de pratiques de codages non homogènes, notamment dans les bases de données consultées (EUROGIP, RNV3P, MCP, FIVP) a rendu difficile une analyse fouillée et historique de la (sous) reconnaissance de la BPCO, associée ou non à une exposition professionnelle aux pesticides. Elle a encouragé le GT MP à adopter une perspective large dans ses requêtes et son analyse du contexte, prenant en compte la BC, l'emphysème, les affections respiratoires chroniques et les troubles ventilatoires obstructifs en plus de la BPCO. D'autres limites en lien avec le mode de collecte et l'interprétation des données issues de certaines bases consultées ont été rappelées dans le présent rapport (RNV3P, MCP, *etc.*). **Concernant la méthode de collecte des données de type « Auditions »**, les principales sources d'incertitude identifiées relèvent de la représentativité des contributions par rapport à la totalité des acteurs impliqués dans le secteur.

Concernant les incertitudes relatives à **l'évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides et la BPCO**, elles sont principalement liées à la prise en compte partielle des facteurs de risque professionnels, autres que les pesticides, retrouvés dans le milieu agricole, ne permettant pas d'exclure de façon certaine un effet de confusion potentiel dans l'évaluation de cette relation causale. Un déficit global de connaissances sur les différents mécanismes impliqués dans la survenue de la BPCO fait suite à un manque d'études toxicologiques pouvant étayer la relation causale d'intérêt. Enfin, comme précisé dans la précédente expertise sur le cancer de la prostate, les incertitudes observées dans ce chapitre sont également liées à l'évaluation des expositions aux pesticides. En effet, ces expositions sont considérées de façon très globale dans la littérature épidémiologique et donc vraisemblablement imprécises soit par approximation avec le métier, soit par l'utilisation de matrice généraliste (multi-polluants, multi-secteurs, *etc.*) ou encore par auto-questionnaire. D'autres éléments tels que le manque de données permettant d'étudier les relations doses-réponses ou l'impact de l'activité physique sur le niveau d'exposition sont également des sources d'incertitude. De même, des incertitudes sont liées à l'évaluation de la BPCO pour laquelle une erreur de classement avec l'asthme ne peut être exclue lorsque tous les critères diagnostiques ne sont pas respectés dans les études épidémiologiques.

Enfin, les incertitudes relatives aux informations complémentaires recueillies dans le chapitre « Désignation de la maladie » portant sur **les facteurs de risque de la BPCO** sont principalement liées à la difficulté de les lister de façon exhaustive du fait des recherches toujours en cours sur le sujet, puis de les hiérarchiser selon leur importance dans la survenue de la maladie. Il est à noter que les recommandations institutionnelles relatives à la valeur diagnostique du trouble ventilatoire obstructif ont significativement évolué ces dernières

années, conduisant à une hétérogénéité des pratiques diagnostiques au cours du temps et en fonction de la connaissance des praticiens.

Comme indiqué dans le rapport « MP- cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux pesticides » (Anses 2021), « **concernant les incertitudes relatives à l'évaluation de l'exposition aux pesticides (dont le chlordécone), l'analyse montre l'importance du manque de données qualitatives et quantitatives pour documenter certains secteurs d'activités ou professions connus pour être exposant aux pesticides en général et au chlordécone en particulier (tant dans le domaine des travaux agricoles que non agricoles).**

Des incertitudes existent également dans les estimations des effectifs de travailleurs exposés aux pesticides, (qu'il s'agisse des expositions contemporaines et a fortiori de long terme) :

- *dans l'enquête SUMER, les effectifs et les pourcentages de personnes actuellement exposées aux pesticides au sein de la population des salariés (à l'exclusion des non-salariés), de secteurs d'activité ou encore de familles professionnelles sont calculés à partir d'un recensement de l'exposition pour la semaine travaillée précédant l'enquête. De fait, des incertitudes existent sur la représentativité de ces estimations ;*
- *des estimations du nombre de personnes travaillant actuellement dans des emplois considérés comme exposant aux seuls PPP⁵⁷ ont été générées à partir de la matrice Matgéné-Pesticides. La matrice n'étant pas finalisée à ce stade, il n'a pas été possible de générer ces estimations pour les salariés travaillant dans des emplois exposant aux biocides ou aux antiparasitaires externes à usage vétérinaire ;*
- *concernant les estimations d'effectifs et de pourcentage de travailleurs exposés sur le long terme aux pesticides dans la cohorte AGRICAN, les expositions ont été identifiées sur la base des réponses à un auto-questionnaire d'inclusion. Ainsi, des incertitudes peuvent exister quant au renseignement de ces expositions.*

En ce qui concerne les incertitudes liées à la méthode de collecte des données d'exposition professionnelle aux pesticides, la revue de la littérature scientifique a été limitée au territoire français, tant pour les secteurs d'activités agricoles que non agricoles. Cette restriction aux situations françaises a été appliquée à la lueur, d'une part, des différences réglementaires encadrant les périodes d'autorisation et les usages des pesticides existant entre les pays mais également des différences de modes d'application ou encore de pratiques agronomiques. Néanmoins, il ne peut être exclu que l'élargissement de la recherche bibliographique à l'international, non réalisé au regard des délais impartis pour la finalisation des travaux, aurait pu conduire à l'identification d'autres secteurs d'activité ou travaux exposant aux pesticides également pertinents en France. ».

⁵⁷ Produits phytopharmaceutiques

7 Conclusions du groupe de travail

L'expertise préalable à la création d'un tableau de maladie professionnelle et l'élaboration de recommandations aux CRRMP en lien avec la BPCO associée aux expositions aux pesticides, a été réalisée selon la démarche proposée dans le guide méthodologique développé par le GT MP (Anses 2020).

Concernant le **nombre de reconnaissances en MP** de cas de BPCO associée à une exposition aux pesticides, les données collectées montrent un très faible nombre de demandes, du fait en particulier de l'absence de TMP, nécessitant le recours au système complémentaire (deux demandes de reconnaissance sur la période 2014-2020, toutes deux rejetées).

Par ailleurs, ce faible nombre se comprend à l'aune de plusieurs éléments d'importance qui peuvent être rappelés en ce qui concerne les enjeux de reconnaissance en MP de la BPCO :

- une maladie qui atteint rarement le taux d'IPP de 25 % lors des stades initiaux et qui par conséquent n'entraîne pas le renvoi en CRRMP dans beaucoup de cas ;
- une maladie souvent multifactorielle, dont l'un des facteurs extraprofessionnels connu, le tabac, peut empêcher d'établir le caractère essentiel recherché au titre de l'alinéa 7 lors de l'analyse des dossiers ;
- et enfin une maladie qui relève de tableaux parfois anciens, dont les titres indiquant des métiers (mineurs de fer, mineurs de charbon) peuvent être interprétés de manière restrictive.

À cela s'ajoute des facteurs généraux freinant l'engagement dans les démarches de reconnaissance, à commencer par la complexité administrative de celles-ci. D'autres facteurs, plus spécifiques, renvoient aux problématiques des maladies liées aux pesticides (expositions complexes, multiples et chroniques, effets différés) comme à celles des populations précaires, agricoles comme non agricoles, manquant de soutiens institutionnels et d'accompagnement social dans les démarches de reconnaissance en MP, et confrontées à la difficulté de retracer les expositions au cours de leurs carrières.

Pour rappel, les **données d'expositions professionnelles aux pesticides** disponibles au moment de la réalisation de l'expertise « MP- cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux pesticides » (Anses 2021) n'ont pas permis d'évaluer avec précision le nombre de travailleurs exposés, *a fortiori* dans le passé, ni de mener une évaluation quantitative des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs agricoles et non agricoles. L'état des lieux réalisé s'était donc concentré sur l'identification des secteurs d'activité et/ou travaux agricoles et non agricoles exposant aux pesticides et au chlordécone, quasi exclusivement circonscrits à la France incluant les DOM. Un nombre conséquent de secteurs, professions et travaux a pu être identifié permettant de rendre compte, toutefois sans pouvoir être exhaustif, de la variété des situations professionnelles exposantes aux pesticides, de la poly-exposition inhérente à l'usage de pesticides sur une même période, mais également au cours du temps, ainsi que de l'importance des situations d'exposition indirecte aux pesticides.

Dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative de maladie professionnelle, le **bilan diagnostique de la BPCO**, conformément aux référentiels de pratiques médicales en vigueur validés par la HAS (2019) et les sociétés savantes (e.g. Roche, Burgel, *et al.* 2017 ; CEP 2021), s'appuie sur les examens suivants :

- un examen clinique du patient à la recherche de symptômes respiratoires chroniques (au moins un parmi : toux, expectoration, dyspnée d'exercice, infections respiratoires basses répétées ou traînantes) ;
- un examen complémentaire spirométrique avec mesure du VEMS et de la CVF après administration d'un bronchodilatateur, selon les recommandations de qualité de réalisation et de validation de l'examen.

Concernant **l'existence d'une relation causale entre la BPCO et l'exposition aux pesticides**, la relation est jugée probable par le GT MP, sur la base de l'actualisation de l'expertise collective Inserm publiée en 2021 et des publications épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques les plus récentes. En particulier, le GT MP retient l'existence d'un excès significatif et reproductible de BPCO parmi les sujets exposés aux pesticides. Les limites identifiées sont dans leur grande majorité des limites méthodologiques inhérentes à l'évaluation des expositions aux pesticides, ainsi qu'à l'existence d'autres facteurs de risque rencontrés dans le milieu agricole, partiellement pris en compte dans les études. À ces limites s'ajoutent la difficulté d'évaluer avec précision la maladie dans les études épidémiologiques et un manque de preuves toxicologiques et mécanistiques sur le rôle des pesticides dans la BPCO.

Enfin, l'expertise a recensé un certain nombre de **facteurs de risque professionnels** rencontrés dans les secteurs agricoles et non agricoles suivants : secteur des mines et carrières, bâtiments et travaux publics, fonderie et sidérurgie, textile, secteur agricole (milieu céréalier, production laitière, élevage de porcs). Cette liste de secteurs associés à une augmentation de risque de BPCO ne peut être considérée comme étant exhaustive.

8 Recommandations

Préambule

Conformément à la proposition de répartition des compétences entre l'État, l'Anses et les commissions de maladies professionnelles au sein desquelles siègent les partenaires sociaux (CS4 et Cosmap), il appartient à l'État de consulter ces dernières et de décider *in fine* de créer, modifier ou supprimer un tableau ou d'établir des recommandations aux CRRMP.

8.1 Création d'un tableau de maladie professionnelle relatif à la BPCO en lien avec les expositions professionnelles rencontrées en milieu agricole

Le GT MP estime que les arguments scientifiques développés dans le cadre de cette expertise **pourraient justifier** la création d'un tableau de maladie professionnelle relatif à la BPCO associée à une exposition aux pesticides dans le régime agricole mais également dans le régime général. Cependant, considérant l'existence de facteurs de risque de BPCO, autres que les pesticides, rencontrés dans certaines activités agricoles (milieu céréalier, élevage de porcs ou de volailles, production laitière), la poly-exposition habituelle des travailleurs de ces secteurs aux pesticides et à ces facteurs de risque, et enfin le caractère probable de la relation causale entre la BPCO et l'exposition aux pesticides, **le GT recommande que soit mis en discussion la création d'un tableau de maladie professionnelle relatif à la BPCO en lien avec les expositions multiples rencontrées lors de travaux agricoles.**

Le GT MP recommande, au regard de l'éventuelle décision de création d'un TMP à l'issue du processus de consultation, de considérer les éléments présentés ci-dessous et notamment la désignation de la maladie et les expositions aux pesticides. En revanche, une analyse approfondie de la littérature sur les facteurs de risques professionnels associés à la BPCO, rencontrés lors des travaux agricoles, reste à réaliser.

8.2 Désignation de la maladie

Au vu des travaux réalisés, le GT MP recommande la désignation suivante en cas de modification d'un tableau de MP existant relatif aux pesticides ou en cas de création d'un tableau :

Bronchopneumopathie chronique obstructive objectivée par un rapport VEMS/CVF < 0,70 ou < LIN (Limite Inférieure à la Normale) par épreuves fonctionnelles respiratoires après prise de bronchodilatateurs, conformément aux référentiels de pratiques médicales en vigueur et à distance de toute exacerbation.

8.3 Expositions professionnelles aux pesticides (recommandations reprises du rapport « MP-pesticides et cancer de la prostate »)

L'état des lieux par le GT MP des expositions professionnelles aux pesticides du secteur agricole a permis d'identifier les travaux agricoles exposant aux pesticides suivants :

- la manipulation et l'emploi de pesticides pour le traitement du végétal (arbres, plantes et semences...), pour la protection des denrées récoltées, pour la protection, la désinfection et le traitement des animaux, pour la protection et la désinfection des locaux (bâtiments d'élevage par exemple) et la désinfection de l'atmosphère ;
- travaux par contact avec des cultures traitées (lors d'opérations de taille, de semis, de moissons, de labours...), ou avec des surfaces traitées ou souillées ou avec des animaux traités ou lors du nettoyage, de l'entretien et la réparation de machines ou de matériels agricoles en contact avec des pesticides ;
- lors de travaux réalisés aux abords de cultures, de surfaces ou d'animaux traités.

L'état des lieux par le GT MP des secteurs non agricoles a fait émerger les travaux exposant aux pesticides suivants :

- lors de la fabrication, formulation, manipulation ou de l'emploi de ces produits (par exemple, travaux de lutte antiparasitaire, de dératisation, de désinsectisation, de désinfection, de stérilisation, d'assainissement, de protection du bois, d'entretien des espaces verts et de la voirie, de synthèse et d'analyses, de traitement des eaux...);
- par exposition à des articles traités (bois, textiles, végétaux, produits agricoles et alimentaires, papier d'emballage...) ou surfaces traitées (containers et marchandises transportées dans les containers, habitacles d'avion, pelouses...) ou animaux traités ou lors de l'entretien ou du nettoyage de machines ou de matériels en contact avec des pesticides (rouleaux de machines de fabrication de papier, nettoyage de pulvérisateurs, entretien de circuits de refroidissement...) ou lors de travaux de dépollution/gestion de déchets.

La liste des travaux exposant aux pesticides dans les secteurs agricole et non agricole ne peut être considérée comme « représentative » ni exhaustive. **C'est pourquoi le GT recommande qu'il en soit tenu compte dans la fixation du caractère indicatif ou limitatif de la liste des travaux exposant.**

Le GT rappelle à ce titre le caractère indicatif de la liste des principaux travaux susceptibles de provoquer les maladies désignées dans les tableaux 58 et 59 du régime agricole concernant des expositions aux pesticides.

8.4 Délai de prise en charge

Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de renseigner précisément un temps de latence (délai entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie) bien qu'un temps de développement long de la maladie soit suspecté.

8.5 Recommandations pour la gestion des dossiers de demandes de reconnaissance de BPCO en MP

8.5.1 Réflexion sur les intitulés des TMP

Le GT recommande qu'une réflexion soit menée sur les intitulés de tableaux de MP (indiquant soit des métiers, soit des nuisances) afin de les harmoniser particulièrement dans le cas de pathologies associées à plusieurs facteurs de risque professionnels, et en particulier en situation de poly-exposition. En effet, certains des intitulés actuels sont sources d'incohérences dans les processus de reconnaissance en MP.

8.5.2 Au titre de l'alinéa 6

Le GT MP recommande que soit pris en compte dans l'instruction des dossiers en CRRMP et tout particulièrement en cas de non-respect de la condition de durée d'exposition par les travailleurs, les facteurs aggravant l'exposition aux facteurs de risque de la BPCO : le travail en milieux confinés, la poly-exposition, l'intensité de l'activité physique, le travail à la chaleur, *etc.*

8.5.3 Au titre de l'alinéa 7

Comme mentionné dans le guide publié par l'INRS, l'établissement du lien direct et essentiel comprend la « *place prépondérante (sans être exclusive) des expositions professionnelles dans la genèse de la maladie* ». Le GT MP recommande que, dans le cas des BPCO, l'existence d'un facteur tabagique ne conduise pas à ignorer la contribution des expositions professionnelles au développement de la maladie.

8.6 Autres recommandations

Sur la base de l'ensemble des éléments évoqués dans le présent rapport, le GT rappelle l'importance :

- d'initier les discussions autour de la création de TMP pour les facteurs de risque professionnels de BPCO, autres que ceux liés au secteur agricole et à la présente expertise, qui semblent établis et qui sont retrouvés dans les secteurs suivants : mines et carrières (autres que charbon et fer), BTP, fonderie, sidérurgie, cokerie, industrie textile ;
- d'harmoniser les désignations de la BPCO dans les différents tableaux (RG, RA) en tenant compte des référentiels de bonnes pratiques diagnostiques ;
- de déployer en routine le dépistage de la BPCO dans les consultations de médecine du travail et de médecine générale afin de réduire le sous-diagnostic de cette pathologie ;
- de rappeler aux médecins traitants (généralistes, pneumologues, *etc.*) l'existence de facteurs de risque professionnels pouvant la provoquer, comme cela est évoqué par la SPLF dans ses recommandations (Roche, Burgel, *et al.* 2017) ;
- d'accorder une attention particulière aux travailleurs non agricoles et exposés aux pesticides tout au long de leur carrière professionnelle (agents d'entretien/désinsectisation, ouvriers du traitement du bois, du textile, vétérinaires,

travailleurs des chemins de fer...), encore moins informés/pris en charge que les travailleurs agricoles ;

- d'améliorer la traçabilité des usages des pesticides, de manière à mieux documenter les situations d'expositions professionnelles, alors que la réforme européenne des statistiques agricoles est en cours ;
- de promouvoir la Recherche afin d'améliorer l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux pesticides ainsi que les connaissances sur les effets de ces expositions sur leur santé.

Plus largement, le GT recommande d'améliorer l'information et l'accompagnement humain, sanitaire et administratif des travailleurs exposés aux pesticides, en milieu agricole comme dans d'autres milieux professionnels, souhaitant engager des démarches de déclaration et reconnaissance en MP.

10 Bibliographie

- Agarwal, M., M. L. Gupta, K. Deokar, N. Bharti et P. Jain. 2021. "Paraquat lung – a rare cause of diffuse parenchymal lung disease." *Acta Biomedica* 92 (3). <https://doi.org/10.23750/abm.v92i3.10226>.
- Agostini, L. P., R. S. Dettogni, R. S. Dos Reis, E. Stur, E. V. W. Dos Santos, D. P. Ventorim, F. M. Garcia, R. C. Cardoso, J. B. Graceli et I. D. Louro. 2020. "Effects of glyphosate exposure on human health: Insights from epidemiological and in vitro studies." *Sci Total Environ* 705: 135808. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135808>.
- Alif, S. M., S. C. Dharmage, G. Benke, M. Dennekamp, J. A. Burgess, J. L. Perret, C. J. Lodge, S. Morrison, D. P. Johns, G. G. Giles, L. C. Gurrin, P. S. Thomas, J. L. Hopper, R. Wood-Baker, B. R. Thompson, I. H. Feather, R. Vermeulen, H. Kromhout, E. H. Walters, M. J. Abramson et M. C. Matheson. 2017. "Occupational exposure to pesticides are associated with fixed airflow obstruction in middle-age." *Thorax* 72 (11): 990-997. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209665>.
- Alif, S. M., S. C. Dharmage, G. Bowatte, A. Karahalios, G. Benke, M. Dennekamp, A. J. Mehta, D. Miedinger, N. Künzli, N. Probst-Hensch et M. C. Matheson. 2016. "Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis." *Expert Rev Respir Med* 10 (8): 861-872. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1190274>.
- Ameille, J. 2011. "Origine professionnelle des BPCO : les preuves s'accumulent." *Concours médical* 133 (1): 56-57.
- Ameille, J., J. C. Dalphin, A. Descatha et J. C. Pairon. 2006. "La bronchopneumopathie chronique obstructive professionnelle : une maladie méconnue." *Rev Mal Respir* 23 (4): 119-130. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(06\)71803-4](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(06)71803-4).
- Ameille, J., J. C. Pairon, J. C. Dalphin et A. Descatha. 2007. "Facteurs de risque professionnels de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et prévention." *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 27-28: 250-252.
- ameli.fr. 2022. "Les symptômes, le diagnostic et les complications de la BPCO." Consulté le 03/06/2022. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bpco-bronchite-chronique/symptomes-diagnostic-complications>.
- Andujar, P. et J. C. Dalphin. 2016. "Bronchopneumopathies chroniques obstructives professionnelles. Aspects médico-légaux, conduite à tenir en pratique." *Rev Mal Respir* 33 (2): 91-101. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.05.009>.
- Anses. 2016. Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture. édité par Rapport d'expertise collective: Edition scientifique.
- Anses. 2019. Particules de l'air ambiant extérieur *Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie*. Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail, 487.
- Anses. 2020. 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. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2019SA0220Ra.pdf>.
- Anses. 2021. Expertise sur les pesticides incluant le chlordécone en lien avec le cancer de la prostate en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). (Saisine 2018-SA-0267). (Maisons Alfort), 332 p.
- Arnaud, S. et et al. 2008. "Quels freins à la déclaration d'une lombosciatique en maladie professionnelle pour les médecins généralistes et les rhumatologues." *Santé Publique hors-série* (20): 39-48.
- Arnaud, S. et et al. 2010. "Different reporting patterns for occupational disease among physicians: a study of french general practitioners, pulmonologists and rheumatologists." *Int Arch Occup Environ Health* 83 (3): 251-258.
- Aubier, M., R. Marthan, P. Berger, A. Chambellan, P. Chanez, B. Aguilaniu, P. Y. Brillet, P. R. Burgel, A. Chaouat, P. Devillier, R. Escamilla, R. Louis, H. Mal, J. F. Muir, T. Pérez, T. Similowski, B. Wallaert et N. Roche. 2010. "BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage." *Rev Mal Respir* 27 (10): 1254-1266. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.10.004>.
- Balmes, J. et et al. 2003. "Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease." *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* (167): 787-797.
- Barlet, B. Prete G. 2021. La sous-reconnaissance des maladies professionnelles en France. Revue bibliographique des travaux de sciences sociales et de santé publique (1990-2020).
- Barr, R. G., J. Herbstman, F. E. Speizer et C. A. Camargo, Jr. 2002. "Validation of self-reported chronic obstructive pulmonary disease in a cohort study of nurses." *Am J Epidemiol* 155 (10): 965-71. <https://doi.org/10.1093/aje/155.10.965>.

- Bergqvist, J., A. Andersson, L. Schioler, A. C. Olin, N. Murgia, M. Bove, C. Janson, M. J. Abramson, B. Leynaert, D. Nowak, K. A. Franklin, I. Pin, T. Storaas, V. Schlunssen, J. Heinrich et J. Hellgren. 2020. "Non-infectious rhinitis is more strongly associated with early-rather than late-onset of COPD: data from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277 (5): 1353-1359. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05837-8>.
- Blanc, P. D., I. Annesi-Maesano, J. R. Balmes, K. J. Cummings, D. Fishwick, D. Miedinger, N. Murgia, R. N. Naidoo, C. J. Reynolds, T. Sigsgaard, K. Torén, D. Vinnikov et C. A. Redlich. 2019. "The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement." *Am J Respir Crit Care Med* 199 (11): 1312-1334. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0717ST>.
- Blanc, P. D., C. Iribarren, L. Trupin, G. Earnest, P. P. Katz, J. Balmes, S. Sidney et M. D. Eisner. 2009. "Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited." *Thorax* 64 (1): 6-12. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.099390>.
- Borlée, F., C. J. Yzermans, E. Krop, B. Aalders, J. Rooijackers, J. P. Zock, C. E. van Dijk, C. B. Maassen, F. Schellevis, D. Heederik et L. A. Smit. 2017. "Spirometry, questionnaire and electronic medical record based COPD in a population survey: Comparing prevalence, level of agreement and associations with potential risk factors." *PLoS One* 12 (3): e0171494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171494>.
- Boschetto, P. et al. 2006. "Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures." *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 1 (11).
- Brisacier, A. C. 2008. "Contribution des médecins à la déclaration et à la reconnaissance des cancers professionnels en France." Thèse de doctorat, Faculté de médecine, Université Paris 13.
- Brunier, S. et al. 2021. "Une chaîne d'ignorance : la sous-reconnaissance des hémopathies professionnelles liées aux pesticides." Dans *Cavalin, C. et al. Cent ans de sous-reconnaissance des maladies professionnelles*, édité par Presses des Mines, 215-234. Paris.
- Burgel, P. R. 2013. "Phénotypage de la BPCO." *Lett pharmacol* 27 (4).
- Burgel, P. R., C. Laurendeau, C. Raherison, C. Fuhrman et N. Roche. 2018. "An attempt at modeling COPD epidemiological trends in France." *Respir* 19 (1): 130. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0827-7>.
- Camp, P. G. Goring S. M. 2007. "Gender and the diagnosis, management, and surveillance of chronic obstructive pulmonary disease." *Proceedings of the American Thoracic Society* 4 (8): 686-691.
- Carcagno, Commission. 2021. Estimation du coût réel, pour la branche maladie, de la sous-déclaration des accidents du travail et des maladies professionnelles. Rapport au Parlement et au gouvernement par la commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale.
- CEP. 2021a. Item 209 - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Collège des Enseignants de Pneumologie.
- CEP. 2021b. Item 210 - Pneumopathies interstitielles diffuses. Collège des Enseignants de Pneumologie.
- Chaouat, A., F. Chabot et D. Dusser. 2011. "Symptoms and natural history of COPD: role of the distal airways." *Rev Mal Respir* 28 (8): 1071-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.08.004>.
- Cnam. 2021. Données CNAM maladies professionnelles reconnues 2000-2019.
- Commission instituée par l'article L. du code de la sécurité sociale. 2021. Rapport de la Commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale.
- Corhay, J. L., F. Schleich et R. Louis. 2014. "Phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease." *Rev Med Liege* 69 (7-8): 415-21.
- Crothers, K., L. Huang, J. L. Goulet, M. B. Goetz, S. T. Brown, M. C. Rodriguez-Barradas, K. K. Oursler, D. Rimland, C. L. Gibert, A. A. Butt et A. C. Justice. 2011. "HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era." *Am J Respir Crit Care Med* 183 (3): 388-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0836OC>.
- de Jong, K., H. M. Boezen, H. Kromhout, R. Vermeulen, D. S. Postma, J. M. Vonk et study LifeLines Cohort. 2014. "Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study." *Occup Environ Med* 71 (2): 88-96. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101639>.
- de Marco, R., S. Accordini, I. Cerveri, A. Corsico, J. Sunyer, F. Neukirch, N. Kunzli, B. Leynaert, C. Janson, T. Gislason, P. Vermeire, C. Svanes, J. M. Anto et P. Burney. 2004. "An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages." *Thorax* 59 (2): 120-5. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.011163>.
- De Matteis, S. 2022a. "Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease: an update." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 22 (2): 73-79. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000817>.
- De Matteis, S., D. Jarvis, L. Darnton, D. Consonni, H. Kromhout, S. Hutchings, S. S. Sadhra, D. Fishwick, R. Vermeulen, L. Rushton et P. Cullinan. 2022b. "Lifetime occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease risk in the UK Biobank cohort." *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216523>.

- Dedieu, F. Jouzel J. N. 2020. "La domestication de l'épidémiologie. Les maladies professionnelles liées aux pesticides, de la science à la reconnaissance." *Gouvernement et action publique* 2 (9): 15-40.
- Degano, B., M. Bouhaddi, J.J. Laplante, M. Botebol, I. Annesi-Maesano, A. Marescaux, P. Roux, I. Thaon, J.P. Wolf, J. Regnard et J.C. Dalphin. 2012. "BPCO des producteurs laitiers : dépistage, caractérisation et constitution „ une cohorte. Étude BALISTIC." *Rev Mal Respir* 29: 1149-1156. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2012.08.007>.
- Delmas, M. C., L. Benezet, C. Ribet, Y. Iwatsubo, M. Zins, R. Nadif, N. Roche et B. Leynaert. 2021. "Underdiagnosis of obstructive lung disease: findings from the French CONSTANCES cohort." *BMC Pulm Med* 21 (1): 319. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01688-z>.
- Delmas, M. C., A. Pasquereau, N. Roche, R. Andler et J. B. Richard. 2018. "Connaissance de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France : Baromètre santé 2017." *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 35-36 (703-8).
- Dhansoia, V., V. Majumdar, N. K. Manjunath, U. Singh Gaharwar et D. Singh. 2022. "Breathing-Focused Yoga Intervention on Respiratory Decline in Chronically Pesticide-Exposed Farmers: A Randomized Controlled Trial." *Frontiers in Medicine* 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.807612>.
- Díaz-Criollo, S., M. Palma, A. A. Monroy-García, A. J. Idrovo, D. Combariza et M. E. Varona-Urbe. 2020. "Chronic pesticide mixture exposure including paraquat and respiratory outcomes among Colombian farmers." *Ind Health* 58 (1): 15-21. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2018-0111>.
- Dillman, J. 2012. "Le médecin généraliste et le dépistage des maladies professionnelles chroniques d'origine professionnelle: analyse de l'impact d'une plaquette informative en Meurthe-et-Moselle." thèse de doctorat, Faculté de médecine, Université de Lorraine.
- Diricq, Commission. 2011. Rapport de la commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale.
- Dominic, M. et et al. 2017. "Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), illness narratives and Elias's sociology of knowledge." *Social Science & Medicine* 192: 58-65.
- Dumas, O., R. Varraso, K. M. Boggs, C. Quinot, J. P. Zock, P. K. Henneberger, F. E. Speizer, N. Le Moual et C. A. Camargo, Jr. 2019. "Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses." *JAMA Netw Open* 2 (10): e1913563. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.13563>.
- Egger, B. et J. Aubert. 2005. "Emphysème pulmonaire : mécanismes et nouvelles perspectives thérapeutiques." *Rev Med Suisse* 9 (41): 2665 - 2672.
- Eisner, M. D., N. Anthonisen, D. Coultas, N. Kuenzli, R. Perez-Padilla, D. Postma, I. Romieu, E. K. Silverman et J. R. Balmes. 2010. "An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 182 (5): 693-718. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>.
- Faruque, M. O., H. M. Boezen, H. Kromhout, R. Vermeulen, U. Bultmann et J. M. Vonk. 2021. "Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study." *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216721>.
- Feinstein, Lydia, Jesse Wilkerson, Paivi M. Salo, Nathaniel MacNell, Matthew F. Bridge, Michael B. Fessler, Peter S. Thorne, Angelico Mendy, Richard D. Cohn, Matthew D. Curry et Darryl C. Zeldin. 2020. "Validation of Questionnaire-based Case Definitions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Epidemiology* 31 (3): 459-466. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000001176>.
- Fischer, F. et A. Kraemer. 2015. "Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke." *BMC Public Health* 15: 1202. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2489-4>.
- Fishwick, D. et et al. 2013. "COPD Causation and Workplace Exposures: An Assessment of Agreement among Expert Clinical Raters, COPD." *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 10 (2): 172-179.
- Fivp. 2021. Rapport d'activité du 1er janvier 2020 au 31 août 2021. : FIVP/MSA.
- Forey, B. A. , A. J. Thornton et P. N. Lee. 2011. "Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema." *BMC Pulmonary Medicine* 11 (36): 1471-2466. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-36>.
- Fourcade, N., F. von Lennep, I. Grémy, F. Bourdillon, L. Luciano, S. Rey, E. Bauchet, I. Grémy et M. Vernay. 2017. L'état de santé de la population en France. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques / Santé publique France. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/rapports/letat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>.
- Fromer, L. 2011. "Diagnosing and treating COPD: understanding the challenges and finding solutions." *International Journal of General Medicine* 4 (729-39).
- Fuhrman, C. et M. C. Delmas. 2010. "Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France." *Rev Mal Respir* 27 (2): 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2009.08.003>.
- Garelli, V., N. Petitpierre et L. P. Nicod. 2015. "Le syndrome de chevauchement asthme-BPCO." *Rev Med Suisse* 1 (495): 2145 - 2150.

- GINA. 2015. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Global Initiative for Asthma. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_ACOS_2015.pdf.
- Gisquet, E. S. et al. 2011. "Les déterminants de la sous-déclaration des maladies professionnelles. Le cas du mésothéliome." *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 59 (6): 393-400.
- GOLD. 2017. Initiative Mondiale pour la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive. Guide de poche pour le diagnostic, le traitement et la prévention - Guide pour les professionnels de santé. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide-Final-French.pdf>.
- GOLD. 2022. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
- Guérin, J. C. , J. P. Baud, J. C. Besson, A. Boggio, P. Devillier, D. Dusser, G. Huchon, J. F. Muir, A. B. Tonnel et E. Weitzenblum. 2011. "Etude DÉPISTRA : DÉPIStage de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par des médecins du TRAVAIL de Rhône-Alpes." *Documents pour le médecin du travail* 126.
- Guillien, A. 2018. "Epidémiologie et évaluation quantitative du risque de broncho-pneumopathie chronique obstructive en milieu agricole." École Doctorale Environnements – Santé, Université Bourgogne Franche-Comté.
- Guillien, A., M. Puyraveau, T. Soumagne, S. Guillot, F. Rannou, D. Marquette, P. Berger, S. Jouneau, E. Monnet, F. Mauny, J. J. Laplante, J. C. Dalphin et B. Degano. 2016. "Prevalence and risk factors for COPD in farmers : a cross-sectional controlled study." *Eur Respir J* 47 (1): 16-18. <https://doi.org/10.1183/13993003.01768-2015>.
- HAS. 2009. Principales indications et « non indications » de la radiographie du thorax Haute Autorité de Santé (Saint-Denis La Plaine). https://www.has-sante.fr/jcms/c_755004/fr/indications-et-non-indications-de-la-radiographie-du-thorax.
- HAS. 2019. Guide du parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive. Haute Autorité de Santé (Saint Denis La Plaine). https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242507/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco.
- Heller, T. 2009. "It takes your breath away": the social setting of COPD." Dans *The Sociology of Long Term Conditions and Nursing Practice*, édité par E. Earle S. Denny, 85-107. : Bloomsbury Publishing.
- Holness, D. L. et al. 2007. "Practice patterns of pulmonologists and family physicians for occupational asthma." *Chest* 132 (5): 1536-1531.
- Hoppin, J. A., M. Valcin, P. K. Henneberger, G. J. Kullman, D. M. Umbach, S. J. London, M. C. Alavanja et D. P. Sandler. 2007. "Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the Agricultural Health Study." *Am J Ind Med* 50 (12): 969-79. <https://doi.org/10.1002/ajim.20523>.
- Inrs. 2021. Guide pour les comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles institués par la loi n° 93-121 du 27 janvier 1993. Version actualisée 2021.
- Inserm. 2021. Pesticides et effets sur la santé. Nouvelles données. Inserm.
- James, G. D., G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha et I. Nazareth. 2014. "Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000-2009: a retrospective cohort study." *NPJ Prim Care Respir Med* 24: 14015. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.15>.
- Jarhyan, Prashant, Anastasia Hutchinson, Damien Khaw, Dorairaj Prabhakaran et Sailesh Mohan. 2022. "Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis." *Bulletin of the World Health Organization* 100 (03): 216-230. <https://doi.org/10.2471/blt.21.286870>.
- Jas, N. 2007. "Public Health and Pesticide Regulation in France Before and After Silent Spring." *History and Technology* 23 (4): 369-388.
- Jas, N. 2010. "Pesticides et santé des travailleurs agricoles en France. Questions anciennes, nouveaux enjeux." *Le Courrier de l'environnement de l'INRA*: 47-60.
- Jébrak, G. et al. 2015. "BPCO : les patients parlent aux soignants. Enquête de la Fédération française des associations et amicales de malades insuffisants ou handicapés respiratoires (FFAAIR)." *Revue des Maladies Respiratoires* 32 (5): 500-512.
- Jinu, M., T. P. George, N. A. Balaram et S. S. Sujisha. 2020. "Carbamate poisoning – an autopsy study." *Medico-Legal Update* 20 (3): 1-7.
- Jouzel, J. N. 2019. *Pesticides. Comment ignorer ce que l'on sait*. Edité par Les presses de Sciences Po. Gouvernances. Paris.
- Jouzel, J. N. Prete G. 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.
- Kamal, R., A. K. Srivastava et C. N. Kesavachandran. 2015. "Meta-analysis approach to study the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among current, former and non-smokers." *Toxicol Rep* 2: 1064-1074. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.07.013>.

- Kapeleka, J. A., E. Sauli et P. A. Ndakidemi. 2021. "Pesticide exposure and genotoxic effects as measured by DNA damage and human monitoring biomarkers." *International Journal of Environmental Health Research* 31 (7): 805-822. <https://doi.org/10.1080/09603123.2019.1690132>.
- Kuo, Y. W., L. S. Lin, Y. C. Li et K. S. Chen. 2021. "Thoracic radiographic features of fatal paraquat intoxication in eleven dogs." *Vet Q* 41 (1): 217-225. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1950945>.
- Landis, S. H., H. Muellerova, D. M. Mannino, A. M. Menezes, M. K. Han, T. van der Molen, M. Ichinose, Z. Aisanov, Y. M. Oh et K. J. Davis. 2014. "Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9: 597-611. <https://doi.org/10.2147/COPD.S61854>.
- Lange, P., B. Celli, A. Agustí, G. Boje Jensen, M. Divo, R. Faner, S. Guerra, J. L. Marott, F. D. Martinez, P. Martinez-Cambor, P. Meek, C. A. Owen, H. Petersen, V. Pinto-Plata, P. Schnohr, A. Sood, J. B. Soriano, Y. Tesfaigzi et J. Vestbo. 2015. "Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *N Engl J Med* 373 (2): 111-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411532>.
- Lee, G. H., S. W. Jin, J. H. Choi, E. H. Han, Y. P. Hwang, C. Y. Choi et H. G. Jeong. 2021. "Influence of o,p'-DDT on MUC5AC expression via regulation of NF-kappaB/AP-1 activation in human lung epithelial cells." *J Toxicol Environ Health A* 84 (20): 836-845. <https://doi.org/10.1080/15287394.2021.1944943>.
- Leigh, J. P. et al. 2002. "Costs of Occupational COPD and Asthma." *Chest* 121 (1): 264-272.
- LeVan, Tricia D., Woon-Puay Koh, Hin-Peng Lee, David Koh, Mimi C. Yu et Stephanie J. London. 2006. "Vapor, Dust, and Smoke Exposure in Relation to Adult-Onset Asthma and Chronic Respiratory Symptoms." *American Journal of Epidemiology* 163 (12): 1118-1128. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj144>.
- Li, J., Y. Li, D. Tian, H. Yang, L. Dong et L. Zhu. 2019. "The association of self-reported respiratory system diseases with farming activity among farmers of greenhouse vegetables." *J Int Med Res* 47 (7): 3140-3150. <https://doi.org/10.1177/0300060519852253>.
- Libu, C. et al. 2021. "Challenges in Diagnosing Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Medicina* 57 (911).
- Liistro, Marchand et Lefèvre. *Besoins et principes de la spirométrie*. Edité par Société Scientifique de Médecine Générale. Version 1.12 ed. Vol. Module 1/5: Mopsys.
- Lindqvist, G. Hallberg L. R. M. 2010. "Feelings of Guilt due to Self-inflicted Disease: A Grounded Theory of Suffering from Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)." *Journal of Health Psychology* 15 (3): 456-466.
- Lytras, T., M. Kogevinas, H. Kromhout, A. E. Carsin, J. M. Anto, H. Bentouhami, J. Weyler, J. Heinrich, D. Nowak, I. Urrutia, J. Martinez-Moratalla, J. A. Gullon, A. Pereira-Vega, C. Raheison-Semjen, I. Pin, P. Demoly, B. Leynaert, S. Villani, T. Gislason, C. Svanes, M. Holm, B. Forsberg, D. Norback, A. J. Mehta, N. Probst-Hensch, G. Benke, R. Jogi, K. Toren, T. Sigsgaard, V. Schlunssen, M. Olivieri, P. D. Blanc, R. Vermeulen, J. Garcia-Aymerich, D. Jarvis et J. P. Zock. 2018. "Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey." *Thorax* 73 (11): 1008-1015. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211158>.
- Lytras, Theodore, Manolis Kogevinas, Hans Kromhout, Anne-Elie Carsin, Josep Maria Antó, Hayat Bentouhami, Joost Weyler, Joachim Heinrich, Dennis Nowak, Isabel Urrutia, Jesús Martínez-Moratalla, José Antonio Gullón, Antonio Pereira Vega, Chantal Raheison Semjen, Isabelle Pin, Pascal Demoly, Bénédicte Leynaert, Simona Villani, Thorarinn Gíslason, Øistein Svanes, Mathias Holm, Bertil Forsberg, Dan Norbäck, Amar J. Mehta, Nicole Probst-Hensch, Geza Benke, Rain Jogi, Kjell Torén, Torben Sigsgaard, Vivi Schlunssen, Mario Olivieri, Paul D. Blanc, John Watkins, Roberto Bono, A. Sonia Buist, Roel Vermeulen, Deborah Jarvis et Jan-Paul Zock. 2019. "Occupational exposures and incidence of chronic bronchitis and related symptoms over two decades: the European Community Respiratory Health Survey." *Occupational and Environmental Medicine*. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105274>.
- Marichalar, P. 2014. *Médecin du travail, médecin du patron*. Edité par Les presses de Sciences Po. *Nouveaux débats*. Paris.
- McGeachie, M. J., K. P. Yates, X. Zhou, F. Guo, A. L. Sternberg, M. L. Van Natta, R. A. Wise, S. J. Szeffler, S. Sharma, A. T. Kho, M. H. Cho, D. C. Croteau-Chonka, P. J. Castaldi, G. Jain, A. Sanyal, Y. Zhan, B. R. Lajoie, J. Dekker, J. Stamatoyannopoulos, R. A. Covar, R. S. Zeiger, N. Fr. Adkinson, P. V. Williams, H. W. Kelly, H. Grasemann, J. M. Vonk, G. H. Koppelman, D. S. Postma, B. A. Raby, I. Houston, Q. Lu, A. L. Fuhlbrigge, K. G. Tantisira, E. K. Silverman, J. Tonascia, S. T. Weiss et R. C. Strunk. 2016. "Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma." *N Engl J Med* 374 (19): 1842-1852. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513737>.
- Mekov, E., A. Nuñez, D. D. Sin, M. Ichinose, C. K. Rhee, D. J. Maselli, A. Coté, C. Suppli Ulrik, F. Maltais, A. Anzueto et M. Miravittles. 2021. "Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 16: 1783-1799. <https://doi.org/10.2147/copd.S312560>.

- Monneraud, L. et al. 2016. "Expérience de maladie chronique et vie professionnelle : les ajustements professionnels des travailleurs atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive." *Sciences sociales et santé* 34 (1): 39-63.
- Monneraud, L. et al. 2016. "Impact socio-professionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive." *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 77 (3): 366-367.
- Msa. 2019. Maladies professionnelles 2018 au régime agricole. Eléments des parties II et III du rapport de sinistralité COSMAP 2019.
- Msa. 2020. Maladies professionnelles 2019 au régime agricole. Eléments des parties II et III du rapport de sinistralité COSMAP 2020.
- Murgia, N. Gambelunghe A. 2022. "Occupational COPD — The most under-recognized occupational lung disease?" *Respirology* 27 (6): 399-410.
- Negatu, B., H. Kromhout, Y. Mekonnen et R. Vermeulen. 2017. "Occupational pesticide exposure and respiratory health: a large-scale cross-sectional study in three commercial farming systems in Ethiopia." *Thorax* 72 (6): 498-499. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208924>.
- NICE. 2018. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245>.
- Nurcandra, Fajaria, Renti Mahkota et Tri Yunis Miko Wahyono. 2020. "Adverse Effect of Aerosol Pesticide on Lung Dysfunction among Paddy Farmers in Purworejo, Central Java, Indonesia." *Kesmas: National Public Health Journal* 15 (2). <https://doi.org/10.21109/kesmas.v15i2.2703>.
- Ohar, J. et al. 2011. "Reconsidering sex-based stereotypes of COPD." *Primary Care Respiratory Journal* 20: 370-378.
- Olié, V., A. Pasquereau, F. A. G. Assogba, P. Arwidson, V. Nguyen-Thanh, E. Chatignoux, A. Gabet, M. C. Delmas et C. Bonaldi. 2020. "Changes in tobacco-related morbidity and mortality in French women: worrying trends." *Eur J Public Health* 30 (2): 380-385. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz171>.
- Omland, O., E. T. Wurtz, T. B. Aasen, P. Blanc, J. B. Brisman, M. R. Miller, O. F. Pedersen, V. Schlunssen, T. Sigsgaard, C. S. Ulrik et S. Viskum. 2014. "Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review." *Scand J Work Environ Health* 40 (1): 19-35. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3400>.
- OMS. 2014. *WHO guidelines for indoor air quality : household fuel combustion*. Edité par WHO Press. Genève: World Health Organization.
- Pahwa, P., C. Karunanayake, P. J. Willson, L. Hagel, D. C. Rennie, J. A. Lawson, W. Pickett et J. A. Dosman. 2012. "Prevalence of chronic bronchitis in farm and nonfarm rural residents in Saskatchewan." *J Occup Environ Med* 54 (12): 1481-90. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3182636e49>.
- Pairon, J. C. et al. 2019. "Comment évaluer en 2019 les taux d'incapacité permanente des pathologies professionnelles pulmonaires ?" *Revue des Maladies Respiratoires* 36 (3): 307-325.
- Pasche, A. et J. W. Fitting. 2012. "Interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires." *Forum Med Suisse* 12 (26): 525-529. <https://doi.org/10.4414/fms.2012.01094>.
- Pelkonen, M., I. L. Notkola, A. Nissinen, H. Tukiainen et H. Koskela. 2006. "Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men." *Chest* 130 (4): 1129-37. <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.1129>.
- Polverino, F. Celli B. 2018. "The challenge of controlling the COPD epidemic: unmet needs." *The American Journal of Medicine* 131 (9): 1-6.
- Postma, D. S., A. Bush et M. van den Berge. 2015. "Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease." *Lancet* 385 (9971): 899-909. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60446-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60446-3).
- Pourhassan, B., A. Meysamie, S. Alizadeh, A. Habibian et Z. Beigzadeh. 2019. "Risk of obstructive pulmonary diseases and occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis." *Public Health* 174: 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2019.05.024>.
- Price, D. B., D. G. Tinkelman, R. J. Halbert, R. J. Nordyke, S. Isonaka, D. Nonikov, E. F. Juniper, D. Freeman, T. Hausen, M. L. Levy, A. Ostrem, T. van der Molen et C. P. van Schayck. 2006. "Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers." *Respiration* 73 (3): 285-95. <https://doi.org/10.1159/000090142>.
- Qaseem, A., T. J. Wilt, S. E. Weinberger, N. A. Hanania, G. Criner, T. van der Molen, D. D. Marciniuk, T. Denberg, H. Schünemann, W. Wedzicha, R. MacDonald et P. Shekelle. 2011. "Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society." *Ann Intern Med* 155 (3): 179-191. <https://doi.org/10.1059/0003-4819-155-3-201108020-00008>.
- Quach, A., J. Giovannelli, N. Chérot-Kornobis, A. Ciuchete, G. Clément, R. Matran, P. Amouyel, J. L. Edmé et L. Dauchet. 2015. "Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013." *Respir Med* 109 (12): 1553-61. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.10.012>.

- Quanjer, P. H., S. Stanojevic, T. J. Cole, X. Baur, G. L. Hall, B. H. Culver, P. L. Enright, J. L. Hankinson, M. S. M. Ip, J. Zheng et J. Stocks. 2012. "Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations." *Eur Respir J* 40 (6): 1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
- Raghavan, D. et al. 2017. "Chronic obstructive pulmonary disease: the impact of gender." *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 23 (2): 117-123.
- Ratanachina, J., A. Amaral, S. De Matteis, P. Cullinan et P. Burney. 2022. "Farming, pesticide exposure and respiratory health: a cross-sectional study in Thailand." *Occup Environ Med* 79 (1): 38-45. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-107325>.
- Rinsky, J. L., D. B. Richardson, K. Kreiss, L. Nylander-French, L. E. Beane Freeman, S. J. London, P. K. Henneberger et J. A. Hoppin. 2019. "Animal production, insecticide use and self-reported symptoms and diagnoses of COPD, including chronic bronchitis, in the Agricultural Health Study." *Environ Int* 127: 764-772. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.049>.
- Roche, N., R. Ajjouri, A. Compagnon, T. Van Der Molen et H. Mullerova. 2017. "Données françaises dans l'enquête internationale Continuing to confront COPD (C2C)." *Rev Mal Respir* 34 (3): 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.05.001>.
- Roche, N., P. R. Burgel, F. Chabot, A. Chaouat, G. Deslée, P. Devillier, H. Mal, T. Perez, C. Pison, C. Raheison-Semjen et P. Surpas. 2017. "Chapitre 9 : Bronchopneumopathie chronique obstructive." Dans *La Pneumologie fondée sur les preuves*, édité par Editions Margaux Orange. : Société de Pneumologie de Langue Française.
- Roche, N., F. Dalmy, T. Perez, C. Kuntz, A. Vergnenègre, F. Neukirch, J. P. Giordanella et G. Huchon. 2008. "Impact of chronic airflow obstruction in a working population." *Eur Respir J* 31 (6): 1227-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.00089607>.
- Roche, N., M. Zureik, A. Vergnenegre, G. Huchon et F. Neukirch. 2007. "Données récentes sur la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France." *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 27-28: 245-8
- 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.
- Rosental, P. A. 2015. "Histoire de la reconnaissance de la silicose... et de la sous-reconnaissance du "risque silice"." Dans *Les risques du travail. Pour ne pas perdre sa vie à la gagner*, édité par A. Thébaud-Mony, 350-353. : La Découverte.
- Rosental, P. A. Devinck J. C. 2007. "Statistique et mort industrielle. La fabrication du nombre de victimes de la silicose dans les houillères en France de 1946 à nos jours." *Vingtième-Siècle. Revue d'histoire* 95 (juillet-septembre): 75-91.
- Salameh, P. R., M. Waked, I. Baldi, P. Brochard et B. A. Saleh. 2006. "Chronic bronchitis and pesticide exposure: a case-control study in Lebanon." *Eur J Epidemiol* 21 (9): 681-8. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9058-1>.
- Shea, B. J., B. C. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson et D. A. Henry. 2017. "AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both." *BMJ* 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- Shofer, S. et al. 2006. "Quality of occupational history assessments in working age adults with newly diagnosed asthma." *Chest* 130 (2): 455-462.
- Shriver, T. E. Bodenhamer A. 2018. "The enduring legacy of black lung: environmental health and contested illness in Appalachia." *Sociology of Health and Illness* 40: 1361-1375.
- Silva, G. E., D. L. Sherrill, S. Guerra et R. A. Barbee. 2004. "Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study." *Chest* 126 (1): 59-65. <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.59>.
- Silver, S. R., W. A. Alarcon et J. Li. 2021. "Incident chronic obstructive pulmonary disease associated with occupation, industry, and workplace exposures in the Health and Retirement Study." *Am J Ind Med* 64 (1): 26-38. <https://doi.org/10.1002/ajim.23196>.
- Singh, D., A. Agusti, A. Anzueto, P. J. Barnes, J. Bourbeau, B. R. Celli, G. J. Criner, P. Frith, D. M. G. Halpin, M. Han, M. V. Lopez Varela, F. Martinez, M. Montes de Oca, A. Papi, I. D. Pavord, N. Roche, D. D. Sin, R. Stockley, J. Vestbo, J. A. Wedzicha et C. Vogelmeier. 2019. "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019." *Eur Respir J* 53 (5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.
- Small, N. et al. 2012. ""You get old, you get breathless, and you die": Chronic obstructive pulmonary disease in Barnsley, UK." *Health & Place* 18 (6): 1396-1403.
- Snider, G. L. 1989. "Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology." *Am Rev Respir Dis* 140 (3 Pt 2): S3-8. https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S3.

- Soriano, J. B., K. J. Davis, B. Coleman, G. Visick, D. Mannino et N. B. Pride. 2003. "The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease : Two Approximations From the United States and the United Kingdom." *Chest* 124 (2): 474-481. <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.474>.
- Soriano, J. B., W. C. Maier, P. Egger, G. Visick, B. Thakrar, J. Sykes et N. B. Pride. 2000. "Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK." *Thorax* (55): 789-794. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.9.789>.
- Soumagne, T., D. Caillaud, B. Degano et J. C. Dalphin. 2017. "BPCO professionnelles et BPCO post-tabagique : similarités et différences." *Rev Mal Respir* 34: 607-617. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.07.009>.
- SPF. 2019. "BPCO et insuffisance respiratoire chronique." Santé Publique France. Consulté le 20/05/2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique/la-maladie/#tabs>.
- SPLF. 2010. "Définitions, classification, facteurs pronostiques." *Rev Mal Respir* 27 (11-18). [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(10\)70003-6](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(10)70003-6).
- Stoecklin-Marois, M. T., C. W. Bigham, D. Bennett, D. J. Tancredi et M. B. Schenker. 2015. "Occupational exposures and migration factors associated with respiratory health in California Latino farm workers: the MICASA study." *J Occup Environ Med* 57 (2): 152-8. <https://doi.org/10.1097/jom.0000000000000325>.
- Sun, H., M. L. Sun et D. B. Barr. 2020. "Exposure to organophosphorus insecticides and increased risks of health and cancer in US women." *Environ Toxicol Pharmacol* 80: 103474. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103474>.
- Tagiyeva, N., E. Teo, S. Fielding, G. Devereux, S. Semple et G. Douglas. 2016. "Occupational exposure to asthmagens and adult onset wheeze and lung function in people who did not have childhood wheeze: A 50-year cohort study." *Environ Int* 94: 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.006>.
- Tarmure, S., T. G. Alexescu, O. Orasan, V. Negrean, A. V. Sitar-Taut, S. C. Coste et D. A. Todea. 2020. "Influence of pesticides on respiratory pathology - a literature review." *Ann Agric Environ Med* 27 (2): 194-200. <https://doi.org/10.26444/aaem/121899>.
- Thébaud-Mony, A. 1991. De la connaissance à la reconnaissance des maladies professionnelles en France : acteurs et logiques sociales.
- Thurston, G. D., J. R. Balmes, E. Garcia, F. D. Gilliland, M. B. Rice, T. Schikowski, L. S. Van Winkle, I. Annesi-Maesano, E. G. Burchard, C. Carlsten, J. R. Harkema, H. Khreis, S. R. Kleeberger, U. P. Kodavanti, S. J. London, R. McConnell, D. B. Peden, K. E. Pinkerton, J. Reibman et C. W. White. 2020. "Outdoor Air Pollution and New-Onset Airway Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report." *Ann Am Thorac Soc* 17 (4): 387-398. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-046ST>.
- Torén, Kjell, Nicola Murgia, Anna-Carin Olin, Jan Hedner, John Brandberg, Annika Rosengren et Göran Bergström. 2017. "Validity of physician-diagnosed COPD in relation to spirometric definitions of COPD in a general population aged 50–64 years – the SCAPIS pilot study." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Volume 12: 2269-2275. <https://doi.org/10.2147/copd.S136308>.
- Tual, S., B. Clin, N. Levêque-Morlais, C. Raherison, I. Baldi et P. Lebailly. 2013. "Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort." *Ann Epidemiol* 23 (9): 539-45. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.06.005>.
- Valcin, M., P. K. Henneberger, G. J. Kullman, D. M. Umbach, S. J. London, M. C. Alavanja, D. P. Sandler et J. A. Hoppin. 2007. "Chronic bronchitis among nonsmoking farm women in the agricultural health study." *J Occup Environ Med* 49 (5): 574-83. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3180577768>.
- Walters, G. I. Barber C. M. 2021. "Barriers to identifying occupational asthma among primary healthcare professionals: a qualitative study." *BMJ Open Respiratory Research* 8 (1).
- Wang, B., D. Xiao et C. Wang. 2015. "Smoking and chronic obstructive pulmonary disease in Chinese population: a meta-analysis." *Clin Respir J* 9 (2): 165-75. <https://doi.org/10.1111/crj.12118>.
- Wise, R. A. 2020. "Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ". Consulté le 04/03/2022. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-troubles-apparent%C3%A9s/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-bpco>.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



Ministère du travail
Ministère des Solidarités et de la Santé
Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation

Direction
générale du travail
DGT

Service des relations et des
conditions de travail SRCT

Sous-direction des conditions
de travail et de la santé et de la
sécurité au travail
CT

39-43, quai André Citroën
75902 Paris cedex 15

Le directeur général du travail,

La directrice de la sécurité sociale,

Le directeur des affaires financières, sociales
et logistiques,

à

Monsieur Roger Genet
Directeur général de l'Agence nationale de
sécurité sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail (Anses)

14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

Copies à : la direction générale de la santé et à
l'INSERM

Paris, **26 NOV. 2018**

Affaire suivie par : Caroline Rens
Tél : 01.44.38.27.89
Mél : caroline.rens@travail.gouv.fr

Objet : Saisine relative à l'expertise sur les pesticides et notamment la chlordécone en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP)

Le plan d'actions sur les produits phytopharmaceutiques publié en avril 2018 vise notamment, sur la base des recommandations formulées par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), l'Inspection générale des finances (IGF) et le Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux (CGAAER) dans leur rapport conjoint de janvier 2018, à améliorer la prise en charge des maladies professionnelles liées aux pesticides.

Dans ce cadre, les pouvoirs publics ont, par courrier en date du 24 avril 2018, saisi l'INSERM afin d'actualiser l'expertise collective de 2013 relative aux effets des

1

pesticides sur la santé, qui synthétise les connaissances des effets sur la santé pouvant résulter des expositions aux pesticides liées à des usages professionnels ou encore sur les conséquences d'une exposition, professionnelle ou non, pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de l'enfant. Un addendum a été joint par courrier du 28 septembre 2018, sollicitant une priorisation sur le sujet de l'exposition à la chlordécone et cancer de la prostate. L'expertise de l'INSERM doit être conduite en lien étroit avec votre agence, qui a publié en 2016 un rapport d'expertise sur les expositions professionnelles aux pesticides des personnes travaillant dans le secteur agricole.

Les travaux d'actualisation de l'Inserm porteront sur les pathologies pour lesquelles une association positive avec l'exposition aux pesticides a déjà été identifiée (maladie de Parkinson, Hémopathies malignes et cancer de la prostate) et seront complétés par l'examen d'autres pathologies qui n'ont pas été abordées ou n'ont pas été suffisamment approfondies en 2013. Ils ont notamment vocation à être exploités pour définir les conditions de reconnaissance des maladies professionnelles liées aux pesticides.

Dans ce contexte, la nouvelle mission d'expertise confiée à votre agence, préalable à l'élaboration des tableaux de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations aux CRRMP, nous conduit à vous saisir d'une demande d'expertise complémentaire à celle de l'INSERM, qui permettra aux partenaires sociaux et à l'État, le cas échéant, d'actualiser la liste des tableaux de maladies professionnelles ou de formuler des recommandations aux CRRMP, tant pour le régime agricole que pour le régime général.

En termes de volume, la majeure partie des pesticides est utilisée pour les besoins de l'agriculture, mais la définition des pesticides concerne au sens large une substance utilisée pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles (insectes, champignons, bactéries, rongeurs, mollusques...) regroupant ainsi les produits phytopharmaceutiques, les biocides et les antiparasitaires à usages humains ou vétérinaires. Dans le cadre du régime général, peuvent notamment être concernés par l'usage de pesticides:

- la production de substances et produits pesticides ;
- l'entretien des voiries, jardins et parcs ;
- la protection des matériaux (industrie du bois, peintures antisalissure pour les bateaux, plastiques, textiles, cuirs etc...);
- la protection des fluides industriels (huiles de coupe pour le travail des métaux, fabrication du papier...);
- la désinfection (secteur médical, pharmaceutique, agroalimentaire, élevages d'animaux...);
- lutte contre les insectes (termites, punaises de lit, cafards ...) dont la lutte antivectorielle (moustique, tiques...);
- la lutte contre les rongeurs ;
- les usages vétérinaires (traitements antiparasitaires).

A cette liste s'ajoute les usages domestiques (plantes, animaux, désinsectisation, jardinage, bois).

Par leurs fonctions, certaines des substances sont communes aux différents usages.

Nous attirons votre attention sur les questions soulevées par le groupe de travail sur la maladie de Parkinson et les pesticides mandaté en 2012 par la commission spécialisée

relative aux pathologies professionnelles (CS4) du COCT. Celles-ci portaient notamment sur la caractérisation des familles de substances actives ou de mélanges impliqués ainsi que des expositions relevant du régime général.

Vous voudrez bien, en articulation étroite avec l'actualisation de l'expertise collective de l'INSERM en cours, qu'il conviendra de compléter si nécessaire :

1/ Faire un état des situations d'expositions présentes et passées aux pesticides, définis comme les produits phytopharmaceutiques, les biocides et les antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Vous préciserez les secteurs d'activités, professions, travaux concernés, ainsi que les familles de substances actives ou de mélanges pouvant être impliqués et a minima, leurs fonctions (herbicides, fongicides, etc.).

Aussi, vous pourrez étudier les produits utilisés dans le cadre d'usages communs au régime agricole et au régime général. Une exploration attentive des pesticides utilisés ou manipulés spécifiquement dans les secteurs relevant du régime général est également demandée (secteur agro-alimentaire, industriel, désinsectisation, industrie du bois...).

2/ Etudier le lien entre ces expositions et les pathologies suivantes :

- Les pathologies étudiées dans le cadre de l'expertise collective de l'INSERM et de son actualisation :

- pathologies pour lesquelles une association positive a été démontrée par l'expertise collective de l'INSERM de 2013 (cancer de la prostate, parkinson, hémopathies malignes). Vous accorderez, dans le cadre de vos travaux, une attention particulière à l'usage de la chlordécone qu'il conviendra de traiter en priorité, et pour laquelle un rapport spécifique est sollicité.

- autres pathologies pour lesquelles l'actualisation de l'expertise collective de l'INSERM démontrerait une association positive.

Pour ces pathologies, la saisine concerne les situations d'exposition relevant du régime général et du régime agricole.

- Les pathologies résultant de sensibilisation et d'effets locaux (irritation, corrosion). Pour ces pathologies, la saisine concerne les situations d'exposition relevant du régime général et du régime agricole. L'expertise collective de l'INSERM sera complétée en tant que de besoin.

- Les autres pathologies en lien avec les pesticides utilisés ou manipulés spécifiquement dans les secteurs relevant du régime général, qui n'auraient pas été étudiés dans le cadre de l'actualisation de l'expertise de l'INSERM.

Plus précisément, vous voudrez bien :

- Faire un état des lieux de la reconnaissance des maladies professionnelles mentionnées.

- Discuter la force du lien entre les pathologies mentionnées et les expositions aux pesticides en précisant les travaux associés à ces expositions, ainsi que les familles de

substances actives ou de mélanges impliqués, et a minima leurs fonctions (herbicides, fongicides, etc.).

- Faire état des données existantes de mortalité, de morbidité, d'incidence et de prévalence de ces pathologies.


- Vous voudrez bien tenter d'estimer et discuter, si les données existantes le permettent, le temps de latence entre l'apparition des pathologies et l'exposition.

3/ Faire des recommandations sur les critères diagnostics ou modalités d'établissement du diagnostic à prendre en considération.

4/ Nous vous remercions de bien vouloir nous proposer dans les meilleurs délais un projet de cadrage de vos travaux ainsi que de leur articulation avec ceux de l'INSERM et le calendrier associé en veillant à :

- prioriser l'expertise sur la chlordécone afin d'être en mesure de présenter vos conclusions à la CS4 et à la COSMAP d'ici février 2019 ;
- élaborer un rapport final et en restituer l'ensemble en CS4 et en COSMAP fin 2019 ;
- prévoir, le cas échéant, une présentation de l'état d'avancement des travaux devant la CS4 et la COSMAP.

Le directeur général
du travail




Yves STRUILLOU

Le directeur des affaires
financières, sociales et logistiques



Christian LIGEARD

La directrice de la sécurité
sociale



Mathilde LIGNOT-LELOUP

Annexe 2 : Observation des évolutions de la colonne de gauche des tableaux retenus pour l'analyse du contexte institutionnel et médico-administratif de la reconnaissance en MP

= : pas de changement de dénomination ; Suppr. : n'apparaît plus dans le tableau

44 (RG) Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxyde de fer				
1967	1981	1987	1992	2005
Sidérose : affection pulmonaire chronique à type de fibrose	=	=	Sidérose. Affection pulmonaire chronique caractérisée par des lésions de fibrose ou d'emphysème	Sidérose : pneumopathie interstitielle chronique
				Emphysème (manifestation pathologique associée)
Complications cardiaques, hyposystolie ou asystolie par insuffisance ventriculaire droite	Complication cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée.	=	=	Suppr.
	Cancer broncho-pulmonaire primitif	=	Suppr.*	

*Suppression liée à la création du TMP 44Bis

44Bis (RG) - Affections consécutives au travail au fond dans les mines de fer	
1992	2005
Cancer broncho-pulmonaire primitif associé à une sidérose	Cancer bronchopulmonaire primitif.
	Emphysème objectivé par des signes tomodynamométriques et des altérations fonctionnelles de type obstructif ou, lorsqu'elles existent, par des constatations anatomopathologiques.

90 (RG) Affections respiratoires consécutives à l'inhalation de poussières textiles végétales	
1989	
Syndrome respiratoire obstructif aigu	
Bronchopneumopathie chronique obstructive	

91 (RG) Broncho-pneumopathie chronique obstructive du mineur de charbon	
1992	2005
Broncho-pneumonie chronique obstructive	Broncho-pneumopathie chronique obstructive

94 (RG) Broncho-pneumopathie chronique obstructive du mineur de fer	
1996	2005
Broncho-pneumopathie chronique obstructive	=

10 (RA) Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux		
1955	1986	2008
<p>Lésions cutanées (ulcérations, dermatoses)</p> <p>Lésions nasales (ulcérations, perforations)</p> <p>Lésions oculaires (blépharite, conjonctivite)</p> <p>Polynévrites.</p> <p>Troubles gastro-intestinaux aigus (vomissements, diarrhée cholériforme).</p>	<p>A.- Effets caustiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dermite de contact orthoergique, plaies arsenicales ; - stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale ; - conjonctivite, kératite, blépharite. <p>B.- Intoxication aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance circulatoire, troubles du rythme, arrêt circulatoire ; - vomissement, diarrhée, syndrome de cytolyse hépatique ; - troubles de l'hémostase ; - encéphalopathie ; - dyspnée aiguë. <p>C.- Intoxication sub-aiguë ou chronique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - polynévrites ; - mélanodermie ; - dyskératoses palmo-plantaires <p>D.- Affections cancéreuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) ; - épithélioma cutané primitif ; - angiosarcome du foie ; - cancer bronchique primitif. 	<p>Irritation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dermite d'irritation ; - rhinite irritative ; - pharyngite, laryngite ou stomatite ; - conjonctivite, kératite ou blépharite. <p>Intoxication aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome associant au moins deux des manifestations suivantes : douleurs abdominales, nausées ou vomissements, diarrhée ; - insuffisance circulatoire associée à ou précédée par un syndrome dysentérique ; - troubles transitoires de la conduction ou de l'excitabilité cardiaque ; - hépatite cytolitique, après élimination des hépatites virales A, B et C ; - insuffisance rénale aiguë associée à ou précédée par un syndrome dysentérique ; - encéphalopathie associée à ou précédée par au moins l'une des autres manifestations d'intoxication aiguë listées ci-dessus. <p>Intoxication subaiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anémie, leucopénie ou thrombopénie ; - précédée par l'un des syndromes caractérisant l'intoxication aiguë et listés en B, ou associée à des bandes unguéales blanchâtres transversales touchant tous les ongles (bandes de Mees) ; - neuropathie périphérique ; - sensitivomotrice, douloureuse, distale, ascendante, confirmée par un examen électrophysiologique, - ne s'aggravant plus au-delà du 3e mois après l'arrêt de l'exposition. <p>Intoxications chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mélanodermie : hyperpigmentation grisâtre, diffuse, prédominant aux zones de frottement, parsemée de taches plus sombres ou dépigmentées ; - hyperkératose palmo-plantaire ; - maladie de Bowen (dyskératose lenticulaire) ; - bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) associée à ou précédée

10 (RA) Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux		
1955	1986	2008
		<p>par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen ; – fibrose ou cirrhose hépatique associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen.</p> <p>Intoxications chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – phénomène de Raynaud ; – artérite des membres inférieurs ; – hypertension artérielle ; – cardiopathie ischémique ; – insuffisance vasculaire cérébrale ; – diabète, <p>à condition que ces maladies s'accompagnent d'une mélanodermie, d'une hyperkératose palmo-plantaire ou d'une maladie de Bowen.</p> <p>Affections cancéreuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> -carcinomes cutanés baso-cellulaires ou spinocellulaires ; – cancer bronchique primitif ; -cancer des voies urinaires ; – adénocarcinome hépatocellulaire après élimination d'une hépatite virale chronique B ou C et d'une maladie hépatique alcoolique par des méthodes objectives ; – angiosarcome du foie.

54 (RA) Affections respiratoires consécutives à l'inhalation de poussières textiles végétales	
	1993
	<p>Syndrome respiratoire obstructif aigu</p> <p>Bronchopneumopathie chronique obstructive</p>

Détail - Historique du TMP 44 (du plus récent au plus ancien). Les changements apparus sont mentionnés en vert.

N° TMP	Nom TMP	Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
44 (RG)	<p><u>Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxyde de fer</u></p> <p>Date de création : Décret du 14 février 1967</p> <p>Dernière mise à jour : Décret du 22 mars 2005</p> <p>Ajout du terme « minérales » après « poussières » et de l'expression « contenant des particules de fer ou d'oxydes de fer » après le terme « fumées ». Le terme « oxyde » est désormais au pluriel.</p>	<p>La liste des maladies est totalement reformulée.</p> <p>Sidérose : pneumopathie interstitielle chronique par surcharge de particules de fer ou d'oxydes de fer, révélée par des opacités punctiformes diffuses sur des documents radiographiques ou tomodynamétriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent, ces signes ou constatations s'accompagnant ou non de troubles fonctionnels respiratoires.</p> <p>Manifestation pathologique associée : emphysème.</p> <p>(suppression du paragraphe B- relatif à la complication cardiaque)</p>	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	<p>Liste des travaux complétée.</p> <p>Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies ».</p> <p>Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxydes de fer, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre ; - polissage avec des abrasifs à base d'oxydes de fer ; - soudure à l'arc des aciers doux. <p>Ajout du terme « minérales » après « poussières » et de l'expression « contenant des particules de fer ou d'oxydes de fer » après le terme « fumées ».</p> <p>Ajout des paragraphes relatifs au soudage et au polissage.</p>
	Décret n° 2000-343 du 14/04/2000. JO du 21/04/2000.	Sans changement	<p>Changement du délai de prise en charge :</p> <p>Délai de 5 ans remplacé par :</p> <p>35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)</p>	<p>Titre de la colonne inchangé</p> <p>Introduction avant le paragraphe « A et B – Travaux exposant à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer, notamment : extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre ».</p> <p>du paragraphe suivant : Cette liste est commune à l'ensemble des affections désignées aux paragraphes A et B.</p>
	<p><u>Affections consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer.</u></p> <p>(suppression dans le titre des termes «</p>	<p>Modification de la liste des maladies :</p> <p>A - Sidérose</p> <p>Affection pulmonaire chronique caractérisée par des lésions de fibrose ou d'emphysème plus ou moins accentuées associées à des dépôts importants de poussières d'oxyde de fer.</p>	<p>Sans changement</p> <p>5 ans (sous réserve des dispositions du décret pris en exécution de l'article L.461-7 du code de la</p>	<p>Changement du titre de la colonne :</p> <p>Les termes « liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies » sont remplacés par « liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies ».</p>

N° TMP	Nom TMP	Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
	<p>sidérose » et « maladies »).</p> <p>Décret n° 92-1348 du 23/12/1992. JO du 24/12/1992.</p>	<p>Elle se manifeste par des troubles fonctionnels notamment dyspnée, bronchorrhée et toux.</p> <p>Les lésions sont mises en évidence soit radiographiquement par des opacités punctiformes diffuses, soit à la tomodensitométrie par des hyperdensités interstitielles ou des images emphysémateuses, soit par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent.</p> <p>Les conséquences sur le plan respiratoire doivent être évaluées par des épreuves fonctionnelles.</p> <p>(ce paragraphe est totalement reformulé et plus précis).</p> <p>B - Complication cardiaque Insuffisance ventriculaire droite caractérisée.</p> <p>La complication cardiaque apparaît désormais dans le paragraphe B.</p> <p>Le cancer broncho-pulmonaire primitif n'apparaît plus dans ce tableau car ce même décret de 1992 crée un tableau n° 44 bis intitulé « affections cancéreuses consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer ».</p>	sécurité sociale).	<p>Nouvelle présentation de la liste :</p> <p>A et B – Travaux exposant à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer, notamment : extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre.</p> <p>(« oxyde » est au singulier).</p> <p>(Suppression de la mention des « travaux effectués au fond dans les mines de fer » en raison de la suppression du cancer broncho-pulmonaire primitif figurant dans le tableau n°44 bis).</p>
	Décret n° 88-575 du 06/05/1988. JO du 07/05/1988.	Sans changement	Sans changement	<p>Modification du point B de la liste :</p> <p>« Travaux effectués dans les mines de fer. » remplacé par « travaux effectués au fond dans les mines de fer ».</p> <p>(les termes « au fond » sont réintroduits).</p>
	<p>Changement du titre du tableau.</p> <p>Sidérose. (Maladies consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer). (suppression du terme « professionnelle » après « sidérose »).</p> <p>Décret n° 87-630 du 19/06/1985. JO du 28/07/1987.</p>	<p>Changement de détail</p> <p>A - Sidérose : affection pulmonaire chronique à type de fibrose caractérisée radiologiquement par un semis d'images ponctiformes pouvant être accompagnées d'opacités massives et se manifestant par des troubles fonctionnels (notamment dyspnée, bronchorrhée, toux), confirmées par des investigations de l'appareil respiratoire.</p> <p>Complication cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée.</p>	<p>(Pas de changement du délai de prise en charge, modification seulement du numéro de l'article du code de la sécurité sociale).</p> <p>5 ans (sous réserve des dispositions du décret pris en exécution de l'article L. 461-7</p>	<p>Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies.</p> <p>(modification de la présentation de la liste : mention de A et B en face des travaux concernés comme dans la colonne des maladies).</p> <p>A - Travaux exposant à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxydes de fer, notamment : extraction, broyage, concassage et</p>

N° TMP	<u>Nom TMP</u>	Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
		<p>B - Autres complications de la sidérose :</p> <p>Cancer broncho-pulmonaire primitif.</p> <p>(modification de détail : les termes « autre complication » sont désormais au pluriel).</p>	du code de la sécurité sociale).	<p>traitement des minerais de fer et de l'ocre.</p> <p>B - Travaux effectués dans les mines de fer.</p> <p>(ici suppression des termes « au fond » avant « dans les mines de fer »).</p>
	Décret n° 85-582 du 22/07/1987. JO du 23/06/1995.	Sans changement	Sans changement	<p>Changement du titre de la colonne :</p> <p>Les termes « travaux susceptibles de provoquer ces maladies » sont remplacées par « liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies ».</p> <p>Le reste sans changement.</p>
	Décret n° 81-507 du 04/05/1981. JO du 14/05/1981.	<p>Modification de la liste des affections</p> <p>-A-</p> <p>Sidérose : affection pulmonaire chronique à type de fibrose caractérisée radiologiquement par un semis d'images ponctiformes pouvant être accompagnées d'opacités massives et se manifestant par des troubles fonctionnels (notamment dyspnée, bronchorrhée, toux), confirmées par des investigations de l'appareil respiratoire.</p> <p>(termes « épreuves spécialisées » remplacés par « investigations »).</p> <p>Complication cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée.</p> <p>(les termes « Complications cardiaques » sont désormais au singulier ;</p> <p>suppression des termes « hyposystolie ou asystolie » ;</p> <p>ajout du terme « caractérisée » après « insuffisance ventriculaire droite »).</p> <p>B-</p> <p>Autre complication de la sidérose :</p> <p>Cancer broncho-pulmonaire primitif.</p> <p>(ajout du cancer broncho-pulmonaire à la liste).</p>	Sans changement	<p>Changement du titre de la colonne. et de la liste des travaux.</p> <p>Travaux susceptibles de provoquer ces maladies.</p> <p>(A)</p> <p>Travaux exposant à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxydes de fer, notamment : extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre.</p> <p>(B)</p> <p>Travaux effectués au fond dans les mines de fer.</p> <p>(ajout de ces derniers travaux en face du point B des affections).</p>

N° TMP	<u>Nom TMP</u>	Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
	<p>Sidérose professionnelle. Maladies consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer</p> <p>Décret n° 67-127 du 14/02/1967. JO du 18/02/1967.</p>	<p>Sidérose : affection pulmonaire chronique à type de fibrose caractérisée radiologiquement par un semis d'images ponctiformes pouvant être accompagnées d'opacités massives et se manifestant par des troubles fonctionnels (notamment dyspnée, bronchorrhée, toux), confirmées par des épreuves spécialisées de l'appareil respiratoire.</p> <p>- Complications cardiaques, hyposystolie ou asystolie par insuffisance ventriculaire droite.</p>	<p>5 ans (sous réserve des dispositions du décret pris en exécution de l'article 501 du code de la sécurité sociale).</p>	<p>Liste indicative de principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies.</p> <p>Travaux exposant à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxydes de fer, notamment : extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre.</p>

Annexe 3 : Audition des Pr. Andujar et Roche

Compte-rendu de l'audition relative à la BPCO dans le cadre de l'expertise préalable à la création de tableaux de maladies professionnelles (MP) ou de recommandations aux CRRMP

Date et horaire	Vendredi 25 mars 2022, 10-12h
Format d'audition	Visioconférence TEAMS
Auditionnés	<p>Pr. Andujar P. [PA] - PU-PH en Médecine et Santé au Travail, Service de pathologies professionnelles et de l'environnement du CHI de Créteil ; participe au CRRMP en Ile-de-France ; audition antérieure (~10 ans) par le <i>Conseil d'orientation des conditions de travail (COCT)</i> sur la question de la BPCO dans le cadre des MP</p> <p>Pr. Roche N. [NR] - PU-PH en pneumologie, Hôpital Cochin AP-HP ; membre du comité GOLD qui élabore des propositions stratégiques sur la prise en charge de la BPCO à l'échelon international ; coordonne et contribue à l'élaboration des propositions de la SPLF sur la BPCO. Impliqué dans l'élaboration de recommandations de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society sur des aspects spécifiques de la prise en charge de la BPCO.</p>
Experts du GT MP présents	<p>Pr. BROCHARD P. [PB] - PU-PH émérite, U. de Bordeaux</p> <p>Pr. GISLARD A. [AG] - PH, CHU de Rouen</p> <p>Mme. LECLERC A. [AL] - Directrice de recherche émérite INSERM, retraitée</p>
Agents Anses présents	<p>Mme ANDRIANJAFIMASY M. [MA] - Coordinatrice d'expertises scientifiques</p> <p>Mme KEIRSBULCK M. [MK] - Cheffe de l'unité Evaluation des Risques liés à l'Air</p> <p>Mme OUGIER E. [EO] - Coordinatrice d'expertises scientifiques</p> <p>Mme PAPADOPOULOS A. [AP] - Coordinatrice de la mission MP</p>

Une brève introduction au contexte de la mission MP dans laquelle s'inscrit l'audition est réalisée. Les travaux actuels du GT MP porte sur le couple Pesticides-BPCO.

[PA] indique son étonnement qu'une porte d'entrée BPCO ait été choisie par le truchement de l'exposition aux pesticides, plutôt que *via* l'exposition à d'autres facteurs professionnels avérés, et ce malgré la publication de l'expertise collective INSERM qui conclut à une présomption forte entre exposition professionnelle aux pesticides et survenue de la BPCO.

[NR] confirme qu'en tant que pneumologue, les pesticides ne sont pas les agents professionnels qui viennent à l'esprit de prime abord lorsqu'il est question de BPCO. En effet, il existe d'autres facteurs de risque (FR) professionnels de BPCO probablement mieux établis, avec davantage de données.

[EO] : auriez-vous des informations synthétiques afin de nous éclairer sur les mécanismes biologiques impliqués dans la pathogénèse de la BPCO ?

[NR] : les mécanismes biologiques qui vont conduire aux lésions observées dans la BPCO sont dominés par :

- 1) une **inflammation des voies aériennes et du poumon**, dont les mécanismes sont différents de ce qui est observé dans l'asthme ;
- 2) un **stress oxydant**, i.e. un déséquilibre de la balance oxydant-antioxydant ; et
- 3) un **déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase**.

Ces trois phénomènes sont extrêmement liés entre eux, l'inflammation étant probablement le phénomène premier. Ces trois mécanismes sont associés à des anomalies du fonctionnement de la réponse immunitaire (les déterminants de l'inflammation) et des perturbations du microbiote local.

Les deux grands types d'atteintes qui vont conditionner l'obstruction bronchique qui définit la BPCO sont :

- 1) les **atteintes des voies aériennes**, qui débutent au niveau des petites voies aériennes, et
- 2) une **atteinte du parenchyme pulmonaire** lui-même, c'est-à-dire du tissu alvéolaire.

Les bronches vont être caractérisées par une augmentation de l'épaisseur de leur paroi et par des phénomènes de fibrose de la paroi et autour, qui vont contribuer à l'obstruction bronchique et à une rigidification de la bronche. Des phénomènes d'hypersécrétion bronchique vont également contribuer à l'obstruction bronchique.

Du côté du parenchyme pulmonaire, le phénomène princeps est la destruction de la paroi des alvéoles pulmonaires (i.e. l'emphysème) qui contribue à l'obstruction bronchique en faisant perdre au poumon son élasticité, lui permettant en temps normal un maintien en position ouverte. Des dépôts de collagène dans le parenchyme pulmonaire, à distinguer de la fibrose, vont également exister.

La proportion de l'anomalie bronchique et de l'anomalie emphysème est extrêmement variable d'un patient à l'autre. La question reste ouverte de savoir si cette proportion est différente selon qu'on soit face à une BPCO tabagique ou à une BPCO liée à d'autres facteurs environnementaux (professionnels ou domestiques), ou si les phénomènes de stress oxydant, d'inflammation, de déséquilibre immunitaire ou microbiotique sont différents selon les facteurs étiologiques de la BPCO.

Les conséquences de ces mécanismes biologiques conduisant aux phénomènes d'obstruction bronchique et de destruction parenchymateuse, c'est-à-dire les anomalies physiologiques de la mécanique respiratoire et des échanges gazeux qui vont conditionner les symptômes, n'ont pas été abordées mais peuvent l'être si nécessaire.

[PA] : en complément, deux autres aspects sont apparus ces dernières années. Il s'agit de :
1) l'observation d'un phénomène de sénescence accélérée locale (les cellules ont un vieillissement accéléré, qui pourrait avoir pour origine une cascade inflammatoire) ; 2) certains auteurs conçoivent la BPCO comme une maladie systémique, avec donc des répercussions potentielles sur d'autres organes (e.g. susceptibilité plus importante de développer des cancers ou des anomalies cardiovasculaires). D'autres types de pathologies fortement associées à la BPCO, de façon indépendante par exemple du tabagisme, ont été décrites de plus en plus.

[NR] : les comorbidités (considérées d'ailleurs davantage comme des manifestations extra-respiratoires de la BPCO) sont associées à la BPCO avec une mesure d'association que les FR n'expliquent pas à eux seuls. A tabagisme égal, les sujets ayant une BPCO ont en effet plus de risque de présenter différentes manifestations dites systémiques. Différentes hypothèses ont été émises sur le rôle du stress oxydant et de l'inflammation pulmonaire qui déborderait dans la circulation systémique et irait stimuler la moelle pour augmenter le potentiel inflammatoire par la production de leucocytes, etc. Les mécanismes ne sont pas bien connus, par contre la réalité épidémiologique est très bien connue. Là encore, la caractérisation en termes d'excès de risque de comorbidités des BPCO professionnelles ou

non-tabagiques (ou non uniquement liées au tabac) par rapport aux BPCO tabagiques est méconnue.

[AG] : y-a-t-il des mécanismes hypothétiques de survenue d'une BPCO associée à une exposition aux pesticides ? Des signes anatomiques particuliers qui permettraient d'en déterminer l'étiologie ?

[PA] : le lien de présomption fort qui ressort de l'expertise Inserm entre exposition aux pesticides et BPCO est un peu étonnant, ce résultat étant basé principalement sur une méta-analyse iranienne de 2019 (*Pourhassan et al. 2019*) incluant 9 études, dont 2 études non ajustées qui ont été écartées de l'analyse dans un second temps avec la persistance d'un lien. Un certain nombre d'éléments m'amènerait à être plus prudent sur la conclusion, notamment :

1) l'ajustement sur le tabac qui n'a pas toujours été réalisé sur les études anciennes ;
2) la prise en compte de la certitude diagnostique de la maladie, un élément majeur à mon sens. Le degré de certitude diagnostique dans les études épidémiologiques est extrêmement variable pour la BPCO ou d'autres types de pathologie avec des troubles ventilatoires obstructifs (TVO) que peuvent être les asthmes par exemple. La certitude diagnostique d'une BPCO peut être caractérisée par ordre de croissant de robustesse : a) l'interrogatoire simple auprès des patients (« Avez-vous une BPCO ? oui/non ») ou auprès de médecins mais sans réalisation d'une spirométrie (ce qui est une réalité de terrain), celle-ci étant très fragile ; b) des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sur laquelle se basent certaines études épidémiologiques, mais le plus souvent sans test pharmacologique de réversibilité ; c) les études incluant un test de réversibilité par administration d'un bronchodilatateur (BD), de plus en plus fréquentes malgré la complexité de la mise en œuvre.

3) la prise en compte des co-expositions (expositions à des acides, des bases, des produits d'entretien ou de désinfection, des particules organiques ou minérales, telles que mises en évidence dans l'enquête déclarative SUMER ou dans d'autres études, notamment de la MSA ou de la cohorte européenne ECHRS⁵⁸). Les professionnels agricoles (cultivateurs, éleveurs) ne sont pas uniquement exposés aux pesticides. Toutefois, ces facteurs de co-exposition sont peu explorés et ne sont donc pas pris en compte dans la plupart des études épidémiologiques étudiant le lien entre une nuisance et la BPCO (ou une autre maladie obstructive chronique). Les professions agricoles sont à risque de BPCO de façon indéniable au niveau macroscopique et épidémiologique, tel que montré par les nombreuses études portant sur les gaz-vapeurs-fumées-poussières (VGFP) sans forcément de distinguo, mais s'agissant de caractériser l'association avec les pesticides, la prise en compte des co-expositions semble majeure.

D'un point de vue mécanistique, l'expertise Inserm détaille un certain nombre de mécanismes extrêmement généraux non spécifiques observés dans la BPCO (de type stress oxydant, inflammation, etc.) mais ne renseigne que peu d'informations concernant la mécanistique biologique des pesticides pouvant conduire à une BPCO. Il s'agirait par ailleurs de regarder les niveaux de dose employés dans les études toxicologiques. En effet, des effets inflammatoires ou de stress oxydant apparaissent certainement à de fortes doses, pour autant ces effets ne sont pas forcément une réalité aux doses d'exposition réaliste. On est donc loin d'avoir une démonstration mécanistique à mon sens. Au niveau épidémiologique, des études tenant compte des co-expositions et incluant des diagnostics de certitude de la maladie d'intérêt seraient nécessaires afin de pouvoir conclure de façon plus solide sur le lien de présomption entre exposition aux pesticides et BPCO.

[MA] et **[AL]** précisent qu'un travail d'analyse de la méta-analyse de Pourhassan et al. (2019), sur laquelle l'Inserm se base particulièrement afin d'établir un lien de présomption fort entre BPCO et pesticides, est en cours. Les limites évoquées, notamment l'ajustement aux co-expositions, ont été relevées par les experts.

⁵⁸ *European Community Respiratory Health Survey*

[PA] : une autre étude citée dans l'Inserm établit des liens entre certaines molécules phytopharmaceutiques et la bronchite chronique (BC)/la BPCO. Or, il s'agit d'une seule étude avec un lien faible vis-à-vis de la BPCO qui nécessiterait des études complémentaires plus ciblées tenant compte des aspects évoqués tout à l'heure afin de confirmer le résultat. Etablir un tableau BPCO - produits phytopharmaceutiques (PPP) semble complexe, alors même que les professions agricoles sont poly-exposées, ce qui constitue une réalité de terrain très importante et un problème lors de l'examen des dossiers en CRRMP. D'autres FR extra-professionnels de BPCO, tels que la pollution atmosphérique (extérieure et intérieure), le tabagisme passif ou encore des expositions lors du développement pulmonaire pré- et post-natal sont de plus en plus documentés et présentent un lien avéré observé au niveau populationnel, le lien individuel étant par contre impossible à évaluer en pratique.

[AP] : il s'agit de préciser que l'expertise l'Inserm conclut sur un lien de présomption et non sur un lien de causalité. Le GT MP s'attache quant à lui à établir l'existence d'une relation causale et à la caractériser selon différents niveaux (avéré, probable, possible ou non classable). Un lien de présomption fort ne veut donc pas dire qu'il y ait une relation causale. Concernant le diagnostic de certitude, un paragraphe de l'expertise Inserm mentionne la BPCO auto-déclarée comme étant un proxy pertinent dans le cadre d'une recherche à visée étiologique de FR de la maladie car cette définition observe une forte spécificité mais une faible sensibilité.

[PA] et **[NR]** indiquent leur désaccord sur ce point.

[NR] : qu'on dise que c'est un proxy, pourquoi pas. Mais je serais très prudent avec le fait de dire que c'est un proxy suffisamment spécifique pour établir un lien de causalité. On ne peut pas l'admettre de prime abord. Si on en est à chercher des liens de causalité, il faut d'abord avoir une relative certitude du diagnostic. Or, celle-ci nécessite une spirométrie après BD, avec si possible non seulement un test post-BD mais aussi un test de réversibilité, ce qui n'est pas forcément synonyme. Pour des raisons de simplification dans certaines études épidémiologiques, seule une mesure post-BD est réalisée. L'interprétation de la réponse au BD n'est pas aisée, car il n'y a pas de seuil spécifique pour différencier BPCO et asthme, sauf lorsque la réversibilité est complète (ce qui signe un asthme). Si on veut affirmer une BPCO il faut avoir montré qu'une obstruction bronchique persiste après BD. Sinon on ne peut pas parler avec certitude de BPCO. On peut suspecter, on peut parler de proxy, mais que je qualifierais de lâche en termes de lien.

[AP] : un article de Borlée et al.⁵⁹ qui nous a été transmis montre que les associations avec les FR sont similaires quand on prend en compte une BPCO auto-déclarée ou confirmée, quel que soit d'ailleurs la définition de la BPCO considérée. Des différences de magnitude existent évidemment, mais cela ne semble pas remettre en question la direction des associations. Dès lors, ne faut-il réellement que considérer les études épidémiologiques réalisant une spirométrie avec BD ?

[PA] : oui. Il faut vraiment avoir en tête que l'auto-déclaration ou l'interrogation d'un médecin sans spirométrie documentée constitue un mode dégradé. La BPCO est une maladie extrêmement fréquente ; or, certaines populations professionnelles vont présenter plus d'asthme ou plus de BPCO. De façon globale, la population agricole va par exemple développer moins d'asthme que la population générale⁶⁰. La proportion d'asthme ou de BPCO, deux pathologies extrêmement fréquentes, va probablement varier selon la population considérée. Mais cela n'est pas étonnant que dans ces études épidémiologiques, un lien soit conservé, qu'une spirométrie soit réalisée ou non, du fait que ces pathologies soient fréquentes et présentent globalement des prévalences similaires. Mais cela n'en fait pas quelque chose de spécifique.

⁵⁹ Borlée F, Yzermans CJ, Krop E, Aalders B, Rooijackers J, et al. (2017) Spirometry, questionnaire and electronic medical record based COPD in a population survey: Comparing prevalence, level of agreement and associations with potential risk factors. PLOS ONE 12(3): e0171494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171494>

⁶⁰ [NR] : la prévalence d'asthme chez l'adulte en population générale est de l'ordre de 6-8 %

[NR] : même si la direction de l'association sera probablement fiable avec ce mode dégradé, l'amplitude de l'association estimée ne le sera pas. Dans des études de terrain, l'un des facteurs les plus prédictifs d'avoir un diagnostic de BPCO après l'âge de 50 ans est d'avoir eu un diagnostic d'asthme dans le passé. Cela montre qu'un patient qui s'avère finalement avoir une BPCO aura eu très souvent un diagnostic d'asthme préalablement. L'auto-déclaration des patients peut donc être entachée de confusion. D'autant plus que les questionnaires dans le cadre des études épidémiologiques n'utilisent pas le terme « BPCO », celui-ci étant méconnu du grand public. Les termes utilisés sont « BC », « emphysème » et « maladies respiratoires liées au tabac ». C'est pour la BC que les patients répondent le plus souvent positivement, or celle-ci n'est pas synonyme de BPCO et vice-versa. Elles sont liées d'un point de vue épidémiologique avec plus de risque d'avoir une BPCO en présence d'une BC, mais on peut avoir une BPCO sans avoir jamais eu de BC. De même, on peut avoir une BC classique liée au tabac et ne jamais développer de BPCO (environ la moitié des cas).

[EO] : connaît-on la proportion de patients ayant une BPCO correctement diagnostiquée et présentant le phénotype de BC ?

[NR] : entre 30 et 76 %, selon les études, la population sélectionnée et la façon dont les questions sont posées. Avec les questionnaires standardisés tels qu'utilisés dans l'étude ECRHS, on est davantage sur une proportion de l'ordre de 30 %.

[AG] : est-il nécessaire pour un diagnostic de BPCO de montrer l'existence d'une dilatation des bronches par exemple au scanner ?

[NR] : non, le scanner n'est pas utile au diagnostic de BPCO.

[PB] : les gens exposés aux pesticides sont majoritairement du milieu agricole, donc poly-exposés à des FR de BPCO/de pathologies respiratoires en général. Comment est-il donc possible de réaliser un diagnostic différentiel entre un poumon agricole avec intrication de pathologie interstitielle (pas forcément des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS)) et une BPCO sans avoir recours au scanner ?

[NR] : effectivement, dans ces cas, un scanner est nécessaire pour réaliser un diagnostic différentiel. Un patient peut avoir un tableau spirométrique de BPCO tout en ayant en plus une pathologie interstitielle. Une diffusion ($DLCO = \text{capacité de diffusion du monoxyde de carbone}$) abaissée va être un signe, sans qu'il soit possible de déterminer si cela provient de l'emphysème ou d'anomalies interstitielles. Dans ce cas, seul le scanner permet de faire la différence. Le recours à l'imagerie va découler du fait qu'il y ait un doute sur la typologie d'atteinte respiratoire liée aux FR. Le scanner va permettre de déterminer s'il y a une affection en plus de la BPCO.

[PA] : en soit, ce n'est pas ce qui permet le diagnostic de BPCO, mais cela permet d'écartier d'autres pathologies ou d'évaluer s'il y a des pathologies co-existantes.

[PB] : la probabilité que les sujets du secteur agricole aient des pathologies interstitielles est loin d'être nulle.

[NR] : il peut y avoir un tableau caractéristique d'une BPCO avec des anomalies interstitielles PHS-like révélées au scanner, avec un tableau clinique compatible. La conclusion dans ces cas est que les deux pathologies coexistent. En présence d'un tableau de BPCO, le fait de retrouver de la PHS ne veut pas dire qu'on écarte la BPCO. La difficulté dans ce cas est d'évaluer le poids respectif de la BPCO et de la PHS dans les manifestations cliniques (e.g. niveau de handicap)

[PB] : au niveau épidémiologique et non clinique, comment est-il possible de faire la différence entre une BPCO et un asthme ?

[NR] : pour avoir un niveau de certitude suffisant c'est extrêmement compliqué. La certitude est que s'il n'y a plus d'obstruction bronchique après BD, c'est qu'il s'agit d'un asthme et non d'une BPCO. S'il y a zéro ou pas de réversibilité dite significative, on peut dire que ça va dans

le sens d'une BPCO, mais cela n'exclut pas complètement un asthme. De même s'il y a une réversibilité forte⁶¹, i.e. plus de 400 ml, cela oriente davantage vers un asthme qu'une BPCO. Ce qui est statistiquement vrai, mais ne constitue pas une certitude absolue. Si on veut donc être sûr du diagnostic de BPCO dans un contexte épidémiologique, il faut constater une obstruction bronchique qui persiste après BD, associé à un contexte clinique excluant des éléments évocateurs d'un asthme.

[PB] : peux-tu nous préciser la contribution de l'imagerie dans le contexte diagnostique ?

[NR] : la contribution de l'imagerie pour le diagnostic de BPCO est nulle. Ce qui peut être fait par imagerie, c'est le diagnostic d'emphysème, l'emphysème n'étant pas synonyme de BPCO (des malades peuvent présenter un emphysème sans BPCO). Le scanner n'est pas non plus contributif au diagnostic de la maladie.

[EO] : hormis l'asthme, nous avons noté la tuberculose, les broncheectasies, les bronchiolites oblitérantes en termes de diagnostics différentiels. Sont-ils réalisables par l'imagerie ?

[NR] : le tableau clinique dans le cas d'une dilatation des bronches est différent. Il peut y avoir un peu de petites dilatations des bronches dans la BPCO, mais le lien entre les deux est très débattu et il n'existe pas de seuil pour définir ce qui est qualifié de « petite » dilatation. Face à un tableau de BPCO « classique » de présentation, une imagerie thoracique sera faite (scanner plutôt que radiographie) pour réaliser le diagnostic différentiel ou pour mettre en évidence la pathologie associée.

La BPCO débute par une forme de bronchiolite d'une certaine manière (maladie des petites voies aériennes), mais une bronchiolite en soi est un diagnostic différentiel.

[AG] : pour le diagnostic de BPCO dans le cadre d'une reconnaissance de MP, faut-il alors réaliser un scanner ?

[PA] : dans le cas des mineurs par exemple, il peut y avoir une composante BPCO mais également une pneumoconiose avec des silicoses, etc. Dans le monde agricole, c'est pareil, il peut y avoir une composante BPCO et une composante de surcharge, avec soient des pathologies liées à des substances allergisantes ou des micro-organismes, avec des PHS ou des pathologies interstitielles. Dans les années à venir, je pense qu'on va se rendre compte qu'il y a des fibroses pulmonaires dites « idiopathiques », pour lesquelles on sera un peu moins décontenancé. Si la désignation de la maladie à inclure dans un tableau est « BPCO », cela inclut un faible pourcentage de pathologies interstitielles ou autres, mais cela n'est pas antinomique. On est dans un environnement professionnel avec des expositions présentant un risque non négligeable d'association entre une BPCO et des pathologies interstitielles. La composante BPCO seule exclurait tout un pan de la population qui aurait les deux composantes, avec des tableaux cliniques d'ailleurs plus graves que pour des BPCO « simples ». Pour éviter cet écueil et compte tenu de ces éléments évoqués, il existe deux solutions à mon sens comme mode d'entrée dans un tableau : a) soit par la composante BPCO seule dans certains secteurs d'activités ciblés dans le titre et dans la désignation de la maladie BPCO pouvant être associée à d'autres pathologies connus dans les secteurs d'activité en question ; b) soit par la composante BPCO associée à d'autres pathologies respiratoires connus dans les secteurs d'activités ciblés dans le titre et dans la désignation de la maladie BPCO pouvant être associée à d'autres pathologies connus dans les secteurs d'activité en question.

[PB] : si on raisonne en termes de réparation, finalement ce qui est important c'est le TVO non réversible, plus ou moins associé à d'autres pathologies, mais cela ne change pas le fait que le sujet ait une BPCO. C'est la composante BPCO qui va être considérée pour la réparation. En termes de diagnostic pour une réparation, c'est vraiment l'EFR qui est l'élément-clé, en revanche en clinique pour le pneumologue, c'est difficile d'imaginer d'explorer ses patients

⁶¹ [NR] : le seuil classique de définition de la réversibilité étant de 12 % par rapport à la valeur de base et 200 ml d'augmentation du VEMS.

sans imagerie. Mais l'imagerie ne va pas être déterminante pour éliminer le diagnostic de BPCO puisqu'il existe une TVO. Il faudra bien tracer dans le rapport d'expertise cette distinction entre l'approche du diagnostic positif et les diagnostics associés dans lesquels il peut y avoir d'autres pathologies, comme c'est très fréquent chez les agriculteurs.

[PA] : des pathologies non professionnelles, de type tuberculose, DBB (*dilatation des bronches = bronchiectasie*) non séquellaire peuvent avoir une origine génétique ou autre, et là, faire la part des choses dans l'atteinte obstructive est impossible.

[NR] : l'apport de l'imagerie, c'est effectivement de faire la part des choses. Après, dans une optique de réparation, elle ne serait utile que dans des cas avec une disproportion entre un niveau de handicap important et une obstruction bronchique modérée, où on peut se demander ce qui revient à l'obstruction bronchique ou à l'emphysème dans le niveau de handicap, par rapport à d'éventuelles pathologies associées, pulmonaires ou autres. Le scanner pourrait aider mais ce serait à l'appréciation des experts devant le dossier, car il n'y a pas de seuil d'analyse d'un scanner pour distinguer ce qui revient à l'une ou l'autre pathologie. Une question qu'il faut se poser aussi, toujours dans une optique de quantification du handicap et de la réparation pouvant être attribuée, c'est de savoir s'il faut exiger une évaluation de la diffusion, qui est une autre composante de l'EFR. En effet, il y a la composante spirométrique qui montre l'obstruction et la composante diffusion qui montre l'anomalie des échanges gazeux, qui peut revenir soit à de l'emphysème (destruction des alvéoles), soit à une pathologie interstitielle associée par épaississement de la paroi des alvéoles. Mais pour un malade qui aurait une BPCO pure et dure avec un emphysème, on peut avoir une disproportion entre le niveau d'obstruction et le niveau d'emphysème. Donc, on peut avoir des malades qui sont peu obstructifs et qui ont un emphysème très développé avec une diffusion effondrée. Ces patients sont extrêmement handicapés car ils ont une saturation en oxygène qui chute au moindre mouvement. On ne peut pas évaluer ça sans mesure de diffusion. On peut avoir d'autres tests (test de marche pour évaluer la désaturation, scanner pour voir le niveau d'emphysème), mais pour quantifier le retentissement fonctionnel nécessaire pour guider la réparation, les deux seuls moyens sont la diffusion et/ou le test de marche (ou un test d'exercice pour évaluer la désaturation).

[PB] : est-ce que c'est plutôt dans l'évaluation de l'IPP ?

[NR] : oui tout à fait, c'est pour ça, ce n'est pas pour le diagnostic.

[PA] : l'évaluation du taux d'IP se fait avec les éléments disponibles, notamment et essentiellement à l'aide des fourchettes de VEMS du barème à disposition du médecin-conseil. Or, la composante « diffusion (DLCO) », les médecins-conseil l'auront rarement en fonction des éléments donnés par le patient. En matière de justice et de réparation, cette composante diffusion (DLCO) est importante, car on peut avoir une distorsion énorme entre l'importance de l'obstruction (VEMS, fonction pulmonaire), et la composante diffusion. D'où l'importance que le médecin traitant et le pneumologue en ait conscience.

[PB] : lorsqu'il y a une discordance entre l'obstruction et la diffusion, c'est donc soit à cause d'un emphysème important, soit à cause d'une pathologie interstitielle. Donc on en revient à l'apport de l'imagerie. La diffusion va être effectivement importante pour évaluer le retentissement fonctionnel au niveau du sujet, mais l'imagerie va permettre de savoir pourquoi la diffusion est altérée.

[NR] : une autre cause de diminution de la diffusion, c'est que la mesure soit mal faite. Donc c'est important d'avoir l'imagerie pour être complet. Malheureusement, certains pneumologues ne mesurent pas la diffusion car ils n'ont pas l'appareillage dans leur cabinet. A l'hôpital tout le monde l'a, mais en ville ce n'est pas le cas.

[PA] : le médecin-conseil a la capacité de demander la mesure de la diffusion, si celle-ci manque dans un dossier de demande de réparation.

[PB] : le médecin-conseil peut également demander un avis spécialiste auprès d'un pneumologue, avec par exemple comme demande une évaluation des conséquences fonctionnelles plus fines. Mais ce n'est pas systématique.

[EO] : la gazométrie sert-elle exclusivement à évaluer la sévérité de la maladie ?

[NR] : elle participe à l'évaluation de la sévérité mais seulement chez les malades sévères, au stade de l'insuffisance respiratoire. C'est un élément complémentaire du bilan clinique et

fonctionnel utile à l'établissement du retentissement clinique et des indications des traitements, mais ce n'est pas utile au diagnostic, ni systématique dans l'évaluation de la sévérité. D'autant plus que cet examen est peu agréable pour le patient.

[AG] : concernant la broncho-réversibilité, nous avons vu que certaines recommandations associent augmentation du VEMS et capacité vitale (CV). Faut-il en tenir compte?

[NR] : il faut rester sur ce qu'on a l'habitude d'utiliser, le VEMS. Ce sont des finesses quand on a des diagnostics compliqués. L'interprétation est beaucoup moins standardisée.

[PA] : faut-il raisonner en % de la valeur théorique ou avec la LIN (*Limite Inférieure à la Normale*) ?

[NR] : concernant la réversibilité, je pense qu'il faut raisonner en termes de % de la théorie car c'est ce qui est donné dans les différentes recommandations. Pour le diagnostic de sévérité de l'obstruction bronchique, je resterais sur le % de la valeur théorique car il n'existe pas d'équivalent de la classification 0, 30, 50, 80 % en fraction de la LIN ou en Z-score. Cela viendra probablement mais ce n'est pas établi pour l'instant. Pour les études épidémiologiques en France, l'adoption du set de normes globales parues en 2012 pour établir les équations pour calculer les valeurs prédites de la fonction respiratoire (*équations GLI = Global Lung Function Initiative*) est confrontée au fait qu'il faille l'ethnie du sujet.

[EO] : Existe-t-il des contre-indications (CI) permanentes à subir une spirométrie ? Y-a-t-il un risque que certains patients échappent à une éventuelle reconnaissance en MP si le diagnostic de BPCO est conditionné par cet examen ?

[PA] : il n'existe que des CI transitoires.

[PB] : il existe des impossibilités à subir l'examen, tels que pour des malades psychiatriques ou à composante neurologique.

[NR] : effectivement il n'existe pas de véritable CI, mais des impossibilités sans forcément d'ailleurs qu'il y ait une composante neuropsychiatrique, certains patients n'arrivant pas à réaliser correctement l'examen.

[PA] : l'impossibilité de réaliser l'examen est toutefois exceptionnelle.

[NR] : dans l'étude CONSTANCE, la seule CI permanente à la spirométrie est la hernie inguinale douloureuse. Les autres sont provisoires : affections cardiovasculaires, respiratoires, tuberculose, grossesse, chirurgie récente... Tuberculose et COVID aigüe sont mentionnés comme CI pour le risque infectieux qu'ils font courir à l'opérateur.

[AG] : et concernant l'administration d'un BD, existe-t-il des CI, à part l'allergie à un des constituants ?

[NR] : lorsqu'il y a des pathologies cardiovasculaires instables, oui. Mais ce sont des états transitoires, et ce ne sont pas des malades auxquels on fait des EFR de toute façon.

[PA] : il n'y a pas d'urgence à réaliser l'examen.

[PB] : peut-on revenir aux co-expositions en milieu agricole ? Qui dit pesticides dit milieu agricole et aussi pathologies respiratoires.

[PA] : il y a schématiquement deux grandes activités professionnelles, l'élevage et la culture, tout en sachant que des professionnels font les deux (des éleveurs notamment vont pour certains cultiver des céréales pour de l'alimentation humaine et/ou animale). On a donc des expositions à des particules organiques d'origine végétale ou biologique (micro-organismes). Des liens entre l'écologie bactérienne ou mycologique et les affections de type BPCO ont été mises en évidence par exemple dans l'étude BalistiC⁶². Dans une moindre mesure, des expositions à des particules minérales peuvent avoir lieu lors de travaux dans les champs avec par exemple riches en silice cristalline (exposition qui me paraît sous-évaluée dans l'enquête SUMER par les intéressés) ; à des produits de désinfection et de nettoyage du fait des

⁶² BPCO en milieu rural : dépistage, caractérisation et constitution d'une cohorte. Etude mono-centrique de type cas-témoins exposé-non exposé dans laquelle les « cas » sont des sujets BPCO et les « exposés » sont des producteurs laitiers.

déjections animales ; également à des acides, des bases, de l'eau de Javel et éventuellement à des vapeurs ou des fumées émanant de la combustion de carburants (essence ou Diesel) ; et naturellement aux PPP, de façon moins importante dans l'élevage que dans la culture. Tous ces facteurs sont des FR de développer des bronchopathies ou des BC, mais également des BPCO. On est sur une maladie multifactorielle avec des facteurs non-professionnels et professionnels multiples. Ce qu'on sait d'après les études, c'est qu'il y a un lien entre BPCO et les VGFP. Cela demandera une grande finesse dans les études épidémiologiques pour démontrer la part attribuable de chacun de ces cofacteurs. Le secteur agricole est typiquement confronté à des aérosols gazeux et particulaires très complexes. Souvent par ailleurs, les agriculteurs ont des activités d'entretien de leurs bâtiments et donc des expositions à des particules de ciment ou autres particules minérales. D'après la littérature, ce qui est connu est le lien entre BC, déclin accéléré du VEMS ou TVO/BPCO et expositions VGFP avec des relations dose-effet dans le milieu céréalier, en particulier pour les ouvriers des silos à grain (poussières organiques avec empoussiérement très important), et dans une moindre mesure chez les dockers et en meunerie. Par ailleurs, des endotoxines bactériennes se surajoutent aux particules organiques. L'association entre production laitière et déclin du VEMS ou BC/TVO avec un certain nombre de FR liés à l'activité (e.g. altitude, promiscuité entre l'habitat et élevage) est également bien connu (études de JC. Dalphin, référence mondiale sur ce sujet). Des formes borderline de BPCO avec un pattern davantage Th2 ou d'asthme-like ont été observées.

[NR] : oui, ce sont des profils de BPCO qui ont des caractéristiques communes avec l'asthme allergique « classique », à la fois sur le plan de certaines caractéristiques cliniques mais aussi de certaines caractéristiques biologiques et fonctionnelles respiratoires. Certaines caractéristiques (e.g. spirométriques) permettent néanmoins de les classer comme étant des BPCO. Dans ces cas, des débats existent sur la classification « asthme *versus* BPCO » (deux pathologies co-existantes ou forme de BPCO particulière, « frontière »). Il existe probablement plusieurs typologies de BPCO professionnelles différentes, dont certaines ressemblent certainement aux BPCO tabagiques « classiques » et d'autres probablement moins mais qui vont davantage ressembler à ce qu'on retrouve chez les asthmatiques. C'est un vaste débat.

[PA] : en fait, on est certainement en présence non pas d'une maladie BPCO mais face à « des BPCO », avec différents phénotypes dont la connaissance va probablement s'affiner dans le temps. Mais nous sommes loin de déterminer de façon certaine à ce stade des phénotypes clairs et surtout des phénotypes complètement distincts pour distinguer les BPCO d'origine professionnelle de celles liées à la fumée de tabac, sachant qu'un certain nombre de BPCO sont d'origine mixte. De mémoire, on est à 30 - 35 % d'éleveurs laitiers non-fumeurs dans les études de JC Dalphin.

L'élevage de porc et de volaille ont également été bien décrits comme secteur à risque avéré. D'expérience au CRRMP, je trouve qu'on a une vision qui a fait son temps sur ce type de pathologie plurifactorielle professionnelle, où l'on tente de découper les choses afin d'établir un lien très simpliste entre une pathologie et une seule exposition ou un seul produit chimique, alors qu'on peut avoir par exemple des dossiers de patients avec un cancer du poumon qui ont pu être exposé à un peu de fumées de soudage, un peu d'amiante, un peu de silice, etc., c'est également le cas avec la BPCO. Au final, si on regarde par le prisme d'un seul agent, on peut se dire que le lien d'association n'est pas vérifié, alors qu'en fait c'est vraiment ce facteur « cocktail » de co-expositions qui peut être à l'origine d'une pathologie professionnelle, plus ou moins associées à des FR extra-professionnels avec impact peu important face à la composante professionnelle. Je pense donc qu'il faudrait prendre du recul sur la question pesticides-BPCO.

[PB] : si on garde l'hypothèse pesticides et TVO, au niveau des mécanismes physiopathogéniques, on a en tête les effets anticholinestérasiques de certaines molécules qui peuvent modifier la réactivité bronchique (organophosphorés). On peut imaginer un phénomène broncho-moteur induit par l'action pharmacologique du PPP. Mais en aucun cas cela n'explique un TVO permanent à mon sens. Je ne vois pas par quel mécanisme un pesticide pourrait-il entraîner un remodelage bronchique avec une obstruction bronchique permanente.

[PA] : les cholinestérases peuvent effectivement entraîner une obstruction mais celle-ci est transitoire, lors d'une intoxication aiguë ou répétée. Je n'ai pas de connaissance d'un lien qui expliquerait le passage entre ces atteintes transitoires et une obstruction mécanistique permanente.

[NR] : on peut imaginer 2 ou 3 types de mécanismes. On connaît des effets pro-inflammatoires de l'acétylcholine *in vitro*, de même qu'il existe que les effets anti-inflammatoires des anticholinergiques *in vitro*, mais dont on ne connaît pas la pertinence clinique, humaine. Cela reste donc tout à fait théorique. Une autre hypothèse pourrait être la stimulation musculaire répétée aboutissant à un remodelage musculaire lisse avec libération de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules musculaires lisses.

[PB] : dans la littérature toxicologique, avez-vous connaissance d'études avec expositions prolongées à des pesticides à activité anticholinestérasique pour savoir si des remodelages bronchiques permanents sont observés ?

[PA] : des études *in vivo* avec des organophosphorés existent, mais je n'ai pas connaissance d'observation histologique sur le remodelage bronchique ou bronchiolaires sur le long terme. Concernant le temps de latence, la BPCO est rarement diagnostiquée avant l'âge de 40 ans. Elle se développe à bas bruit. Souvent son diagnostic est porté lorsque le patient a une atteinte importante. Je n'ai pas connaissance d'études explorant ce temps de latence, entre le début d'exposition au tabagisme par exemple ou à des facteurs professionnels et la survenue de la maladie. Mais on est sûrement sur quelques dizaines d'années.

[NR] : ce qu'on dit, c'est qu'on ne développe pas une BPCO en ayant fumé moins de 20 ans. Globalement c'est vrai, mais individuellement il y a évidemment des exceptions. D'authentiques BPCO peuvent être diagnostiquées avant 40 ans, par exemple par exposition au cannabis, mais le plus souvent c'est après 40 ans.

[PA] : il faut savoir aussi qu'au-delà d'un certain âge, le rapport VEMS/CVF décroît avec l'âge.

[NR] : dans un contexte de diagnostic d'une BPCO professionnelle, c'est une vraie question de savoir s'il faut exiger un rapport VEMS/CV < à la LIN ou plutôt < à 70 % qui est le seuil classique. Je serais nettement favorable au seuil de la LIN, car un seuil fixe risque de générer des sous-estimations (< 35 ans) ou des surestimations de TVO (> 60 ans). La majorité des spiromètres sont actuellement paramétrés avec les normes LIN. Les spirométries doivent être réalisées par des praticiens formés et qui en font régulièrement. Rares sont les médecins généralistes qui sont dans ce cas.

[AG] : existe-t-il un mécanisme d'auto-entretien de la maladie, avec déclin même après arrêt de l'exposition ?

[NR] : on sait qu'à l'échelle d'une population de fumeurs qui arrête de fumer, la fonction respiratoire retrouve un déclin normal. Mais à l'échelle individuelle, ce n'est pas vrai du tout. Certains malades qui continuent de fumer vont arrêter de décliner sans que l'on comprenne pourquoi et, à l'inverse, certains malades arrêtent de fumer et continuent de décliner, donnant l'impression qu'il y a un phénomène d'auto-entretien.

[PA] : pour les expositions professionnelles, on ne le sait pas du tout.

[EO] : le genre est décrit comme FR dans le rapport de la GOLD, aussi les femmes ont-elles une plus grande susceptibilité de développer une BPCO ?

[NR] : la susceptibilité au développement d'une BPCO est très débattue et la sur-susceptibilité féminine pas certaine du tout. Ce qui est retrouvé dans la majorité des études, c'est le fait qu'à sévérité égale telle que mesurée par le VEMS, les femmes ont davantage de symptômes notamment dyspnée et anxiété, par des mécanismes qu'on ne connaît pas. Ce dont on a une relative certitude, c'est que les femmes qui développent une BPCO évoluent plus rapidement en terme de sévérité. On ne sait pas si cela se traduit en surmortalité ou en taux différent de comorbidités.

[PA] : en milieu agricole, les hommes sont majoritaires et les études qui différencient hommes et femmes sont très rares.

[PA] : concernant l'effet synergique du tabac, l'étude FLOW de l'équipe de Blanc⁶³ montre qu'en prenant comme référence des non-fumeurs non exposés aux VGFP, l'OR de BPCO était de 2 chez les exposés non-fumeurs, de 7 chez les fumeurs non-exposés et de 14 chez les fumeurs exposés (valeurs arrondies). Donc on a un effet synergique, qui est un argument fort pour préconiser un sevrage tabagique et une prévention des risques professionnels. Dans une 2^{ème} étude⁶⁴, il a été montré qu'en diminuant la prévalence du tabagisme de 5 % ou des facteurs professionnels de 9 % (*valeurs arrondies*), une diminution de la prévalence de BPCO de 20 % était atteinte.

[PB] : avez-vous déjà été approchés par la MSA ou le ministère de l'agriculture concernant la BPCO en milieu agricole, avec cette notion de poly-exposition et sans cibler une exposition parmi d'autres (BPCO -milieu agricole) ?

[NR] et **[PA]** : non, pas de sollicitation formelle à ce stade.

⁶³ Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, Sidney S, Eisner MD. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):6-12. doi: 10.1136/thx.2008.099390.

⁶⁴ Blanc PD, Menezes AM, Plana E, Mannino DM, Hallal PC, Toren K, Eisner MD, Zock JP. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur Respir J*. 2009 Feb;33(2):298-304. doi: 10.1183/09031936.00118808.

Annexe 4 : Évaluation de la sévérité de la BPCO

Depuis 2011, la recommandation internationale de la GOLD pour déterminer la sévérité de la BPCO consiste à évaluer :

- 1) La **sévérité fonctionnelle respiratoire** (i.e. l'obstruction bronchique), jugée par le VEMS après administration d'une dose appropriée d'au moins un bronchodilatateur à courte durée d'action. La valeur du VEMS est exprimé en % de la valeur théorique. La classification GOLD de la sévérité de la gêne à l'écoulement de l'air dans la BPCO est présentée dans le Tableau 20 (GOLD 2017).

Tableau 20 : Classification de la sévérité fonctionnelle respiratoire dans la BPCO basée sur le VEMS après bronchodilatation chez des patients ayant un rapport VEMS/CVF < 0,70 (GOLD 2017)

Grade	Qualification	Mesure
GOLD 1	Légère	VEMS \geq 80 % de la valeur théorique
GOLD 2	Modérée	50 % \leq VEMS < 80 % de la valeur théorique
GOLD 3	Sévère	30 % \leq VEMS < 50 % de la valeur théorique
GOLD 4	Très sévère	VEMS < 30 % de la valeur théorique

- 2) La **sévérité clinique**, d'après les symptômes (évaluation subjective reposant généralement sur les déclarations du patient) et les exacerbations.
 - Une évaluation exhaustive des **symptômes** au moyen de tests tels que le CAT^{® 65} (COPD Assessment Test) (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) ou le CCQ[®] (COPD Control Questionnaire) est actuellement recommandée par la GOLD. Auparavant, une mesure simple de la dyspnée au moyen par exemple de l'échelle modifiée du MRC (Medical Research Council) était jugée suffisant (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Or, il est désormais admis que le retentissement de la BPCO sur l'état des patients va bien au-delà de la simple dyspnée (GOLD 2017).
 - Jusqu'en 2016, le risque d'**exacerbation** était défini selon le grade de la sévérité de l'obstruction bronchique et l'historique des exacerbations. La révision du document GOLD en 2017 ne prend plus en compte que l'historique des exacerbations, beaucoup plus fortement associé au risque futur que la fonction respiratoire. La classification d'évaluation de la sévérité d'une BPCO (groupes ABCD) qui en résulte est illustrée en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Figure 6. Celle-ci est utilisée pour guider les choix thérapeutiques (Roche, Burgel, *et al.* 2017 ; GOLD 2017 ; GOLD 2022).

⁶⁵ Le test CAT[®] a été conçu par une équipe pluridisciplinaire de spécialistes internationaux de la BPCO soutenue par GlaxoSmithKline (GSK). Le test CAT[®] est une marque déposée du groupe GSK.

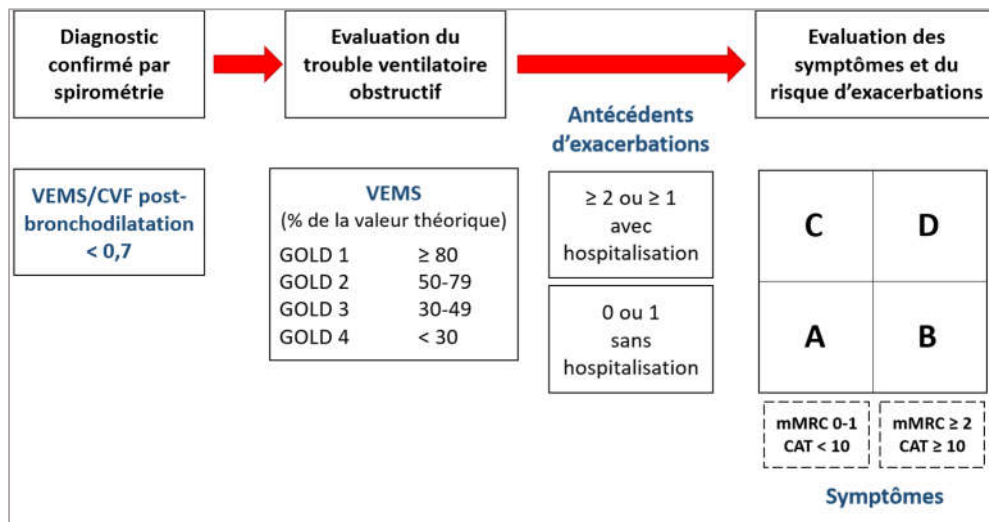


Figure 6 : Outil amélioré d'évaluation ABCD de la sévérité d'une BPCO (GOLD 2017)

CAT® : COPD Assessment Test ; CVF : capacité vitale forcée ; GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ; mMRC : modified Medical Research Council ; VEMS : volume expiratoire maximal à la 1^{ère} seconde

La HAS (2019) rappelle par ailleurs que la sévérité et le pronostic de la maladie dépendent également des facteurs suivants :

- du **statut tabagique** ;
- de la **sévérité des signes**, reflétée par le degré de l'obstruction bronchique, de la dyspnée ou de l'incapacité mais aussi par l'état nutritionnel (indice de masse corporelle bas (< 21 kg/m²), perte de poids involontaire, perte de masse maigre ou masse non-grasse) ;
- du **retentissement global de la maladie pour le patient**, reflétés par la fréquence et la sévérité des exacerbations mais aussi par le déficit en oxygénation au repos (mesure de la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) complétée si besoin par une mesure des gaz du sang) et par la restriction de participation sociale et de la diminution de qualité de vie ;
- des **comorbidités associées** (e.g. cancer du poumon, pathologies cardio-vasculaires, syndrome d'apnée du sommeil, ostéoporose, etc.).

Quel est l'état de votre BPCO? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO

Ce questionnaire vous aidera, ainsi que votre médecin, à mesurer l'impact de la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) sur votre bien-être et votre vie au quotidien. Vous pourrez, ainsi que votre médecin, utiliser les réponses et les scores du questionnaire pour mieux prendre en charge votre BPCO et obtenir le meilleur bénéfice de votre traitement.

Pour chaque élément ci-dessous, veuillez indiquer d'une croix (x) la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Prenez soin de ne sélectionner qu'une seule réponse par question.

Exemple: Je suis très heureux (heureuse) 0 1 2 3 4 5 Je suis très triste

		POINTS	
Je ne tousse jamais	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je tousse tout le temps	<input type="text"/>
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	<input type="text"/>
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	J'ai la poitrine très oppressée	<input type="text"/>
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essouffé(e)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essouffé(e)	<input type="text"/>
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="text"/>
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je dors bien	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je suis plein(e) d'énergie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="text"/>
		SCORE TOTAL	<input type="text"/>

Le questionnaire CAT (COPD Assessment Test) et le logo sont des marques déposées du laboratoire GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.

Figure 7 : Test CAT® (COPD Assessment Test)

Tableau 21 : Echelle MRC (Medical Research Council) modifiée de la dyspnée (GOLD 2017)

Veuillez cocher la case qui s'applique à votre cas (une seule case)		
mMRC Grade 0	Je ne suis essoufflé qu'en cas d'effort intense	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 1	Je suis essoufflé en marchant vite sur terrain plat ou en montant une légère pente.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 2	Je marche plus lentement que les gens du même âge sur terrain plat à cause de l'essoufflement ou je dois m'arrêter pour reprendre mon souffle quand je marche à mon rythme sur terrain plat.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 3	Je m'arrête pour reprendre mon souffle après avoir marché 100 mètres ou après quelques minutes de marche sur terrain plat.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 4	Je suis trop essoufflé pour sortir de chez moi ou je suis essoufflé en m'habillant ou en me déshabillant.	<input type="checkbox"/>

Annexe 5 : Différentes estimations de prévalence de la BPCO issues d'études épidémiologiques

Article	Date d'étude	Population (n)	Age	Localisation	Critère diagnostic	Test réversibilité	Prévalence BPCO	
de Marco et al., 2004 et Roche et al., 2007	1991 à 1993	2 137 ECRHS I	20 à 44 ans	France	Critères de sévérité GOLD	Non	1,5%	Stade I : 1,0% [0,6 – 1,6] Stade II – III : 0,5% [0,3 – 1,0]
Roche et al., 2008	2003	4 764 CnamTS	Moyenne de 60 ans ± 10 ans	France	GOLD : VEMS/CVF < 0,70	Non	7,5%	
Bergqvist et al., 2020	2008 à 2013	4 642 ECRHS III	Moyenne de 54 ans ± 7,1 ans	25 villes Européennes et une ville Australienne	GOLD : VEMS/CVF < 0,70	Non	13,8%	
						Oui	8,7%	
Quach et al., 2015	2011 à 2013	2 663 ELISABET	40 à 64 ans	France (Lille et Dunkerque)	GOLD : VEMS/CVF < 0,70	Non	Lille : 16,0% [13,9-17,9%] Dunkerque : 13,7% [11,7-15,7%]	
						Non	Lille : 10,8% [9,2-12,5%] Dunkerque : 9,5% [7,9-11,2%]	
Roche et al., 2017 et Landis et al., 2014	2012 à 2013	4 857 Confronting COPD International Survey	40 à 70 ans et plus	France	Diagnostic BPCO par un médecin	Non communiqué	7,5% ♂ : 8,3% ♀ : 7,0%	40-49 ans : 3,8% 50-59 ans : 5,9% 60-69 ans : 8,2% ≥ 70 ans : 11,2%
Delmas et al., 2021	2013 à 2014	19 398 CONSTANCES	18 à 69 ans	France	GLI : VEMS/CVF < LIN	Non	4,6% [4,1-5,1 %]	♂ : 5,2% [4,5-6,0%] ♀ : 4,0% [3,3-4,6%]
					GOLD : VEMS/CVF	Non	5,0%	♂ : 6,6%

Article	Date d'étude	Population (n)	Age	Localisation	Critère diagnostic	Test réversibilité	Prévalence BPCO	
							[4,5-5,5%]	[5,8-7,4%] ⊙ : 3,5% [2,9-4,1%]
					< 0,70			

Annexe 6 : Critères de qualité des EFR (HAS 2019)

➤ Considérations générales concernant les patients et l'opérateur

L'opérateur doit être formé et connaître l'utilisation du spiromètre : calibration quotidienne (sauf si capteur à usage unique), sélection des essais, messages d'erreur (...). S'il n'est pas médecin, il est supervisé par un médecin qui réalise l'interprétation.

Les EFR peuvent être faites en position debout ou assise.

L'âge, le poids et la taille doivent être relevés pour le calcul des valeurs de référence.

L'opérateur doit :

- Noter le type et la posologie de tout traitement médicamenteux suivi et susceptible d'affecter la fonction pulmonaire et indiquer le moment de la dernière prise ;
- Relever systématiquement la température ambiante, la pression barométrique et l'heure de réalisation de l'examen.

Les patients doivent respecter les restrictions décrites ci-dessous.

Les actions à éviter avant de se soumettre à une EFR dans un laboratoire sont les suivantes:

- Fumer moins d'une heure avant les examens ;
- Consommer de l'alcool moins de 4 heures avant les examens ;
- Se livrer à un exercice physique intense moins de 30 min avant les examens ;
- Porter des vêtements qui limitent la pleine expansion thoracique et abdominale ;
- Consommer un repas copieux moins de 2 heures avant les examens.

Si l'examen est réalisé pour diagnostiquer une maladie respiratoire, il est recommandé d'arrêter les bronchodilatateurs.

➤ Modalités de réalisation d'EFR successives

Idéalement, la répétition d'EFR chez un patient au sein d'une structure donnée implique la réalisation par le même opérateur, l'utilisation des mêmes instruments et le respect à 2 heures près de l'heure de réalisation des examens.

Un intervalle suffisant doit être respecté entre les examens.

Chez un patient donné, l'ordre des examens doit être le même pour éviter d'introduire une variabilité imprévue dans les résultats. Le choix de l'ordre doit prendre en compte l'effet potentiel d'une épreuve sur la suivante.

➤ Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité est important pour garantir que le laboratoire respecte constamment les standards requis. Le programme de contrôle qualité comprend :

- Le recueil des procédures qui précisent les modes d'étalonnage ;
- Les modalités d'exécution des tests ;
- Les calculs, les critères, les sources des valeurs de référence ;
- Les mesures à prendre lorsque des valeurs alarmantes sont observées.

Dans un registre ou tout système d'archivage doivent être documentés :

- Les étalonnages journaliers des instruments ;
- Toutes les anomalies du système et les mesures correctives adoptées ;
- Les mises à jour des logiciels ;

- Le renouvellement de matériel.

➤ **Qualité de la spirométrie**

- Contrôle de qualité du spiromètre : calibration régulière sauf si capteur autocalibré à usage unique dans le cadre de spiromètre de dépistage.
- Technique d'exécution :
 - Effort fourni par le patient maximal ;
 - Pause entre inspiration et l'expiration < 1 seconde ;
 - Forme du débit de pointe « raide et pointue » (débit de pointe précoce, délai entre le début de l'expiration et la pointe (< 120 millisecondes) ;
 - Durée expiratoire d'au moins 6 secondes ;
 - Débit < 25 ml/s dans la dernière seconde ;
 - Absence d'artéfact sur la courbe (toux, hésitation, fermeture de la glotte).
- Acceptabilité des courbes : contrôle visuel de la qualité des courbes.
- Reproductibilité :
 - Trois manœuvres techniquement satisfaisantes (maximum 8 manœuvres) ;
 - Différence de moins de 150 ml entre les deux meilleures valeurs du VEMS et de la CVF.

➤ **Interprétation des courbes**

- L'interprétation reste la responsabilité du médecin.
- À partir des meilleures courbes reproductibles validées, le spiromètre retient les meilleures performances du VEMS et CVF.
- La courbe sélectionnée est celle qui a la meilleure somme VEMS + CVF.

Annexe 7a : Stratégie de recherche bibliographique pour identifier les revues systématiques, les méta-analyses et les articles originaux en épidémiologie et en toxicologie publiés après l'expertise collective de l'Inserm (2021)

- ❖ **Equations de recherche bibliographique des publications épidémiologiques et toxicologiques portant sur les pesticides et la BPCO (quelle que soit la définition) à partir de 2020**

Requête Pubmed

((((((((((((((((((arboriculture[MeSH Terms]) OR (arborist[MeSH Terms])) OR (arboriculturalist[MeSH Terms])) OR (market gardening[MeSH Terms])) OR (market gardner[MeSH Terms])) OR (truck farming[MeSH Terms])) OR (truck farmer[MeSH Terms])) OR (winegrover[MeSH Terms])) OR (winemaker[MeSH Terms])) OR (vineyard[MeSH Terms])) OR (vine[MeSH Terms])) OR (grapevine[MeSH Terms])) OR (vine growing[MeSH Terms])) OR (viticulture[MeSH Terms])) OR (horticultural worker[MeSH Terms])) OR (fruit picker[MeSH Terms])) OR (vegetable picker[MeSH Terms])) OR (pesticides[MeSH Terms]) OR ((((((((((pesticides)) OR (fungicides, industrial[MeSH Terms])) OR (fungicides)) OR (herbicides[MeSH Terms])) OR (herbicides)) OR (insecticides[MeSH Terms])) OR (insecticides)) OR (agrochemicals[MeSH Terms]))) AND (((((((((airway obstruction[MeSH Terms]) OR (bronchitis chronic[MeSH Terms])) OR (pulmonary emphysema[MeSH Terms])) OR (pulmonary disease, chronic obstructive[MeSH Terms])) OR (COPD[Title/Abstract])) OR (emphysema[Title/Abstract])) OR (bronchitis[Title/Abstract])) OR (chronic obstructive pulmonary disease[Title/Abstract])) Filters: from 2020 – 2022

Requête Scopus

(TITLE-ABS-KEY(pesticides) OR TITLE-ABS-KEY(fungicides) OR TITLE-ABS-KEY(herbicides) OR TITLE-ABS-KEY(insecticides) OR TITLE-ABS-KEY(agrochemicals) OR TITLE-ABS-KEY(arboriculture) OR TITLE-ABS-KEY(arborist) OR TITLE-ABS-KEY(arboriculturist) OR TITLE-ABS-KEY(market gardening) OR TITLE-ABS-KEY(market gardner) OR TITLE-ABS-KEY(truck farming) OR TITLE-ABS-KEY(truck farmer) OR TITLE-ABS-KEY(wine growing) OR TITLE-ABS-KEY(viticulture) OR TITLE-ABS-KEY(vine) OR TITLE-ABS-KEY(vineyard) OR TITLE-ABS-KEY(grapevine) OR TITLE-ABS-KEY(horticultural worker) AND TITLE-ABS-KEY(airway obstruction) OR TITLE-ABS-KEY(bronchitis chronic) OR TITLE-ABS-KEY(pulmonary emphysema) OR TITLE-ABS-KEY(pulmonary disease, chronic obstructive) OR TITLE-ABS-KEY(COPD) OR TITLE-ABS-KEY(emphysema) OR TITLE-ABS-KEY(bronchitis) OR TITLE-ABS-KEY(chronic obstructive pulmonary disease)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR,2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2020))

- ❖ **Critères de sélection des publications**

À l'issue des requêtes bibliographiques, 66 résultats sont obtenus après suppression des doublons. Un tri des publications sur la base de la lecture du titre et du résumé est ensuite effectué. Les critères d'exclusion sont les suivants :

- format hors champ : pas une publication originale, ni une revue, ni une méta-analyse (ex : chapitre de livre, éditorial, texte règlementaire, case-report, commentaire/lettre de réponse) ;
- domaine hors champ : pas une étude épidémiologique ou toxicologique ;
- exposition hors champ : toute exposition en dehors des pesticides ou familles ou substances de pesticides ;
- maladie hors champ : publications ne portant pas sur la BPCO (quelle que soit la définition) ou la bronchite chronique ;
- langue hors champ : pas en anglais ni en français.

Les critères d'inclusion étaient donc les publications en langue anglaise ou française telles que des revues systématiques, des méta-analyses ou des articles originaux, dans le domaine de l'épidémiologie et de la toxicologie, portant sur les pesticides (tous pesticides, familles ou substances) ou des activités agricoles supposées exposant aux pesticides et la BPCO (quelle que soit la définition) ou la bronchite chronique.

À la suite de ce premier tri, une lecture brève du texte intégral est réalisée afin de sélectionner les publications les plus pertinentes par rapport aux objectifs de cette expertise (évaluation du poids des preuves et extraction des informations complémentaires). Ainsi, les raisons d'exclusion des publications dans le cadre de ce second tri sont les suivantes :

- publications ne comportant pas de mesure d'association entre les pesticides et la BPCO ;
- publications dont l'exposition ne porte pas spécifiquement sur les pesticides (ex : poussière dans l'industrie du bois ou dans l'industrie agricole, travailleurs des voies ferrées exposés aux herbicides mais également à d'autres expositions professionnelles) ;
- publications dont l'évènement de santé d'intérêt est l'hospitalisation pour asthme ou pour BPCO (ce qui peut traduire une exacerbation et non la survenue de la BPCO), ou des troubles obstructifs sans lien avec la BPCO ;
- publications portant sur des études épidémiologiques environnementales (zone géographique agricole) ;
- publications avec un format hors champ (case-report, éditorial, chapitre de livre) ;
- publications dont le texte intégral est dans une langue autre que l'anglais ou le français.

Annexe 7b : Résultats de l'évaluation de la qualité des articles originaux récents sur pesticides et BPCO (quelle que soit la définition) par la grille d'évaluation NOS spécifique aux études de cohorte

Évaluation de la qualité des études de cohorte					
<i>Note : Une étude peut se voir attribuer un maximum d'une étoile pour chaque élément numéroté dans les catégories Sélection et Outcome. Un maximum de deux étoiles peut être attribué pour la Comparabilité. Les lettres a), b) ou c) correspondent au numéro de la réponse à chacune des questions dans chacune des catégories de la grille.</i>					
Catégories	De Matteis et al. 2022b	Faruque et al. 2021	Hansen et al. 2021	Silver et al. 2021	Ratanachina et al. 2022
Sélection					
1) Représentativité de la cohorte des exposés a) Vraiment représentatif (une étoile) b) Un peu représentatif (une étoile) c) Groupe sélectionné d) Aucune description de la dérivation de la cohorte	b)*	b)*	a)*	a)*	b)*
2) Sélection de la cohorte des non exposés a) Provenant de la même communauté que la cohorte des exposés (une étoile) b) Tiré d'une source différente c) Aucune description de la dérivation de la cohorte des non exposés	a)*	b)	a)*	a)*	b)
3) Vérification de l'exposition a) Dossier sécurisé (p. ex. dossier chirurgical) (une étoile) b) Entretien structuré (une étoile) c) Autodéclaration écrite d) Pas de description e) Autre	a)*	b)*	e)	c)	c)

Évaluation de la qualité des études de cohorte

Note : Une étude peut se voir attribuer un maximum d'une étoile pour chaque élément numéroté dans les catégories Sélection et Outcome. Un maximum de deux étoiles peut être attribué pour la Comparabilité. Les lettres a), b) ou c) correspondent au numéro de la réponse à chacune des questions dans chacune des catégories de la grille.

Catégories	De Matteis et al. 2022b	Faruque et al. 2021	Hansen et al. 2021	Silver et al. 2021	Ratanachina et al. 2022
4) Démonstration que la maladie d'intérêt n'était pas présente au début de l'étude a) Oui (une étoile) b) Non	a)*	a)*	a)*	a)*	b)
Comparabilité					
1) Comparabilité des cohortes sur la base du design ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion a) L'étude contrôle l'âge, le sexe et le statut matrimonial (une étoile) b) l'étude contrôle pour d'autres facteurs (liste) (une étoile) c) Les cohortes ne sont pas comparables sur la base du design ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion	a)* b)*	a)* b)*	a)* b)*	a)*	a)*
Maladie d'intérêt (outcome)					
1) Évaluation de la maladie d'intérêt a) Évaluation indépendante en aveugle (une étoile) b) Couplage d'enregistrements (une étoile) c) Auto-déclaration d) Pas de description e) Autre	a)*	a)*	a)*	c)	a)*
2) Le suivi a-t-il été suffisamment long pour que les résultats se produisent a) Oui (une étoile) b) Non	a)*	a)*	a)*	a)*	b)

Évaluation de la qualité des études de cohorte

Note : Une étude peut se voir attribuer un maximum d'une étoile pour chaque élément numéroté dans les catégories Sélection et Outcome. Un maximum de deux étoiles peut être attribué pour la Comparabilité. Les lettres a), b) ou c) correspondent au numéro de la réponse à chacune des questions dans chacune des catégories de la grille.

Catégories	De Matteis et al. 2022b	Faruque et al. 2021	Hansen et al. 2021	Silver et al. 2021	Ratanachina et al. 2022
Indiquez la durée médiane du suivi et une brève justification de l'évaluation ci-dessus :					
3) Adéquation du suivi des cohortes a) Suivi complet - tous les sujets sont pris en compte (une étoile) b) Les sujets perdus de vue ont peu de chances d'introduire un biais - un nombre de pertes inférieur ou égal à 20% ou la description de ceux perdus ne suggère aucune différence par rapport à ceux suivis. (une étoile) c) Taux de suivi inférieur à 80% et aucune description des personnes perdues de vue d) Aucune déclaration	b)*	d)	b)*	b)*	NA

Seuils de conversion des échelles Newcastle-Ottawa aux normes AHRQ (bons, passables et médiocres):

Bonne qualité: 3 ou 4 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans la catégorie Outcome / Exposition

Qualité moyenne: 2 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans la catégorie Outcome / exposition

Mauvaise qualité: 0 ou 1 étoile dans la catégorie Sélection OU 0 étoiles dans la catégorie Comparabilité OU 0 ou 1 étoiles dans la catégorie Outcome / exposition

Annexe 7c : Résultats de l'évaluation de la qualité des articles originaux récents sur pesticides et BPCO (quelle que soit la définition) par la grille d'évaluation NOS spécifique aux études cas-témoins

Évaluation de la qualité des études cas-témoins

Note : Une étude peut se voir attribuer un maximum d'une étoile pour chaque élément numéroté dans les catégories Sélection et Exposition. Un maximum de deux étoiles peut être attribué pour la Comparabilité. Les lettres a), b) ou c) correspondent au numéro de la réponse à chacune des questions dans chacune des catégories de la grille.

Catégories	Nurcandra et al. 2020	Sun et al. 2020
Sélection		
1) La définition de cas est-elle adéquate ? a) Oui, avec validation indépendante (une étoile) b) Oui, par exemple, couplage d'enregistrements ou basé sur l'auto-déclaration c) Pas de description	a)*	b)
2) Représentativité des cas : a) Série de cas consécutifs ou manifestement représentatifs (une étoile) b) Présence potentielle de biais de sélection ou non déclaré	b)	a)*
3) Sélection des témoins : a) Témoins communautaires (une étoile) b) Témoins hospitaliers c) Pas de description	a)*	a)*
4) Définition des témoins : a) Aucun antécédent de maladie (critère d'évaluation) (une étoile) b) Aucune description de la source	a)*	a)*
Comparabilité		
1) Comparabilité des cas et des témoins sur la base du design de l'étude ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion : a) L'étude contrôle sur l'âge (une étoile) b) L'étude contrôle pour d'autres facteurs (liste) (une étoile) c) Les cohortes ne sont pas comparables sur la base du design de l'étude ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion	a)* b)*	a)* b)*

Évaluation de la qualité des études cas-témoins

Note : Une étude peut se voir attribuer un maximum d'une étoile pour chaque élément numéroté dans les catégories Sélection et Exposition. Un maximum de deux étoiles peut être attribué pour la Comparabilité. Les lettres a), b) ou c) correspondent au numéro de la réponse à chacune des questions dans chacune des catégories de la grille.

Exposition		
1) Vérification de l'exposition : a) Dossier sécurisé (p. ex. dossier chirurgical) (une étoile) b) Entretien structuré où en aveugle du statut de cas / témoin (une étoile) c) Entretien non aveugle du statut du cas / témoin d) Autodéclaration écrite ou dossier médical uniquement e) Pas de description	c)	b)*
2) Même méthode de vérification pour les cas et les témoins: Oui (une étoile) Non	a)*	a)*
3) Taux de non-réponse : a) Même taux pour les deux groupes (une étoile) b) Non-répondants décrits c) Taux différent entre les cas et les témoins sans description		a)*
<p>Seuils de conversion des échelles Newcastle-Ottawa aux normes AHRQ (bons, passables et médiocres):</p> <p>Bonne qualité: 3 ou 4 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans la catégorie Outcome / Exposition</p> <p>Qualité moyenne: 2 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans la catégorie Outcome / exposition</p> <p>Mauvaise qualité: 0 ou 1 étoile dans la catégorie Sélection OU 0 étoiles dans la catégorie Comparabilité OU 0 ou 1 étoiles dans la catégorie Outcome / exposition</p>		

Annexe 7d : Equations de recherche bibliographique spécifiques aux publications toxicologiques et mécanistiques portant sur les pesticides et la BPCO (quelle que soit la définition) à partir de 2020

Requête Pubmed

("pesticides"[Title/Abstract] OR "fungicides"[Title/Abstract] OR "herbicides"[Title/Abstract] OR "insecticides"[Title/Abstract] OR "agrochemicals"[Title/Abstract]) AND ("airway obstruction"[MeSH Terms] OR "bronchitis, chronic"[MeSH Terms] OR "pulmonary emphysema"[MeSH Terms] OR "pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR "COPD"[Title/Abstract] OR "emphysema"[Title/Abstract] OR "bronchitis"[Title/Abstract] OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) AND ("Oxidative Stress"[Mesh] OR "mitochondri*" [Title/Abstract] OR "immunomodulat*" [Title/Abstract]) AND 2020/01/01:2022/12/31[Date - Publication]

Requête Scopus

(TITLE-ABS-KEY(pesticides) OR TITLE-ABS-KEY(fungicides) OR TITLE-ABS-KEY(herbicides) OR TITLE-ABS-KEY(insecticides) OR TITLE-ABS-KEY(agrochemicals)) AND (TITLE-ABS-KEY(airway obstruction) OR TITLE-ABS-KEY(bronchitis chronic) OR TITLE-ABS-KEY(pulmonary emphysema) OR TITLE-ABS-KEY(pulmonary disease, chronic obstructive) OR TITLE-ABS-KEY(COPD) OR TITLE-ABS-KEY(emphysema) OR TITLE-ABS-KEY(bronchitis) OR TITLE-ABS-KEY(chronic obstructive pulmonary disease)) AND (TITLE-ABS-KEY(oxidative stress) OR TITLE-ABS-KEY(mitochondri*) OR TITLE-ABS-KEY(immunomodulat*)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR,2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2020))

Notes



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr