



anses

Appui scientifique et technique de l'Anses
Demande n° « 2024-AST-0086 »

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 2 avril 2025

**NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

relatif à la « Mise à jour éventuelle du délai de prise en charge prévu dans les tableaux 58 et 59 de maladies professionnelles du régime agricole »

L'Anses a été saisie le 21 juin 2024 par le service des affaires financières, sociales et logistiques du Ministère de l'Agriculture pour la réalisation de l'appui scientifique et technique suivant : « Mise à jour éventuelle du délai de prise en charge prévu dans les tableaux 58 et 59 de maladies professionnelles du régime agricole ».

Table des matières

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE	6
2. ORGANISATION DES TRAVAUX	7
3. ANALYSE ET CONCLUSIONS	7
3.1. Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (TMP RA 58)	8
3.1.1. Données FIVP	8
3.1.2. Analyse de la littérature	9
3.1.3. Conclusion de l'analyse des données collectées	19
3.2. Hémopathies malignes provoquées par les pesticides (TMP RA 59)	21
3.2.1. Données FIVP	22
3.2.2. Analyse de la littérature	23
3.2.3. Conclusion de l'analyse des données collectées	32
Annexe 1 : Intervenants	40

SIGLES ET ABREVIATIONS

ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CCMSA	Caisse centrale de mutualité sociale agricole
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMI	Certificat médical initial
COSMAP	Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNRACL	Caisse nationale de retraites des agents des collectivités locales
CRMP	Comité de reconnaissance des maladies professionnelles
CRPPE	Centres Régionaux de Pathologies Professionnelles et Environnementales
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CSS	Code de la sécurité sociale
DPC	Délai de prise en charge
FIVP	Fonds d'indemnisation des victimes des pesticides
GT	Groupe de travail
MSA	Mutualité sociale agricole
OMS	Organisation mondiale de la santé
RA	Régime agricole
RG	Régime général
SNC	Système nerveux central
SNM	Symptôme non moteur
SM	Symptôme moteur
TMP	Tableau de maladie professionnelle

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résultats des principales méta-analyses publiées depuis la précédente expertise collective de 2013 (Inserm 2021).....	11
Tableau 2 : Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson (Inserm 2021).....	12
Tableau 3 : Symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson (Tolosa et al. 2021).....	14
Tableau 4 : Modèle de régression modélisant la trajectoire de progression de chaque SM et SNM durant la phase prodromale jusqu'à la phase de phénoconversion (Fereshtehnejad et al. 2019).....	15
Tableau 5 : Classification des stades de la maladie de Parkinson (Mahlknecht et al. 2015) .	16
Tableau 6 : Synthèse des différentes techniques selon les phases de la maladie de Parkinson et les marqueurs de progression (Mitchell et al. 2021).....	17
Tableau 7 : Pourcentage de dossiers avec un avis favorable non pris en compte au titre de l'alinéa 6 de l'article L461-1 du (CSS) selon le DPC considéré dans le RA 58.....	21
Tableau 8 : Répartition des dossiers par pathologies passés devant le CRMP entre le 1 ^{er} janvier 2020 et le 13 août 2024 au titre du TMP 59	22
Tableau 9 : Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et hémopathie maligne (Inserm 2021).....	25
Tableau 10 : Répartition du pourcentage de dossiers avec un avis positif non pris en compte au titre de l'alinéa 5 selon le DPC considéré dans le TMP 59	33

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Tableau n° 58 RA, Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (INRS).....	8
Figure 2 : Répartition des dossiers présentés pour délais de prise en charge dépassés et les décisions du CRMP	9
Figure 3 : Diagrammes schématiques montrant l'ascension progressive du processus pathologique sous-jacent à la maladie de Parkinson (Braak et al. 2002).....	10
Figure 4 : Histoire naturelle de la maladie de Parkinson et challenges diagnostiques selon la phase de la maladie (Tolosa et al, 2021).....	20
Figure 5 : Tableau n° 59 RA, Hémopathies malignes provoquées par les pesticides (INRS).....	22
Figure 6 : Répartition des dossiers présentés pour délais de prise en charge dépassé et les décisions du CRMP	23
Figure 7 : Origine histologique des hémopathies lymphoïdes lymphoprolifératives B. Image extraite de Garban et al. 2001. MASSON : 65-70.....	27

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Lors des réunions de la COSMAP qui se sont tenues les 16 avril et 18 juin 2024, la Caisse centrale de mutualité sociale agricole (CCMSA) a présenté différentes données statistiques concernant la reconnaissance et l'indemnisation des maladies professionnelles au titre de l'année 2022 et, notamment, un bilan d'activité des Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) comportant la partie I relative aux demandes de reconnaissance déposées auprès des caisses de la Mutualité sociale agricole (MSA) et la partie II relative au bilan d'activité des CRRMP (alinéas 6 et 7 de l'article L 461-1 du code de la Sécurité sociale).

Par ailleurs, le Fonds d'Indemnisation des Victimes des Pesticides (FIVP) a également présenté un bilan d'activité global ainsi qu'une présentation de l'activité du Comité de reconnaissance des maladies professionnelles (CRMP) spécifique aux pesticides du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2023.

Il ressort de ces présentations, et notamment des données relatant tous les avis favorables rendus entre 2018 et 2022 par les CRRMP ou le CRMP statuant sur les dossiers examinés au titre de l'alinéa 6 du fait du délai de prise en charge¹ (DPC), des taux élevés (plus de 80 %) d'avis favorables concernant notamment les tableaux de maladies professionnelles n° 58 « Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides » et n° 59 « Hémopathies malignes provoquées par les pesticides » du régime agricole.

Les débats qui ont suivi ont suggéré la nécessité d'une révision des DPC indiqués dans ces deux tableaux, certains membres de la COSMAP considérant que des taux d'avis favorables aussi élevés témoignaient du caractère non adapté de ces délais dans les deux tableaux existants.

À l'occasion de ces réunions, il a été demandé à l'Anses si l'expertise en cours sur les tableaux de maladies professionnelles existants nécessitant une mise à jour au sein des régimes général et agricole, était de nature à éclairer les membres de la COSMAP quant aux connaissances scientifiques disponibles permettant de faire évoluer ces DPC. Le ministère de l'agriculture souhaitant par ailleurs disposer d'un avis de l'agence sur ce point pour respecter les modalités d'expertise préalable d'évolution des tableaux.

C'est dans ce contexte que l'Anses a été saisie d'une demande d'appui scientifique et technique visant à renseigner et synthétiser les éléments scientifiques disponibles concernant le délai d'apparition des deux maladies concernées dans les tableaux de maladies professionnelles 58 et 59 du régime agricole.

Eu égard à la nature de la demande, consistant à un état des lieux des études les plus récentes permettant d'éclairer la COSMAP sur l'évolution possible des délais de prise en charge mentionnés dans ces tableaux, celle-ci a été traitée comme un appui scientifique et technique (AST).

¹ Ce délai correspond à l'intervalle de temps qui sépare la fin de l'exposition à la nuisance et la première constatation médicale.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

L'Anses a confié l'instruction de cette expertise en réponse à la saisine (Annexe 1) à deux experts nommés rapporteurs par l'Agence et un agent de l'unité « Évaluation des risques liés à l'air » de la Direction de l'évaluation des risques (DER) et pilote du groupe de travail « Maladies professionnelles » (GT MP), regroupant des compétences en épidémiologie et en médecine (Annexe 2). Ils se sont réunis en séances plénières à trois reprises le 9 juillet 2024, le 8 octobre 2024 et le 10 janvier 2025. Le GT MP a par ailleurs été tenu informé des travaux conduits.

Les consultations et auditions suivantes de parties prenantes ont été conduites dans le cadre de l'expertise :

- audition d'Isabelle Baldi, directrice de recherches et membre de la COSMAP, au titre de personnalité compétente, le 2 septembre 2024 dans le cadre de la collecte documentaire relative à la maladie de Parkinson ;
- consultation du FIVP (M. Christophe Fuzeau, médecin chef du FIVP) le 29 juillet 2024 et le 9 octobre 2024 pour l'obtention de données complémentaires issues du FIVP ;

Les travaux constituent une synthèse des informations identifiées à partir :

- des rapports d'expertise antérieurs réalisés dans le cadre de la révision ou la création des tableaux de maladies professionnelles portant sur l'utilisation des pesticides et le cas des hémopathies (G. Lasfargues, 2013 ; I. Baldi, 2013) ;
- des rapports d'expertise antérieurs réalisés dans le cadre de la révision ou la création des tableaux de maladies professionnelles portant sur l'utilisation des pesticides et le cas des maladies neurodégénératives (G. Lasfargues, 2010 ; I. Baldi et R. Garnier, 2019) ;
- des revues de la littérature scientifique et des études originales, publiées dans des revues à comité de lecture, identifiées au cours de l'expertise par les experts rapporteurs.

Cette synthèse est déclinée dans les chapitres suivants de la présente note.

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 (NF X 50-110, 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 de l'agence (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

Les travaux sont présentés en deux parties, la première relative à la maladie de Parkinson provoquée par les pesticides pour le tableau de maladie professionnelle 58 du régime agricole (TMP RA 58) et la deuxième partie relative aux hémopathies malignes provoquées par les pesticides pour le tableau 59 du régime agricole (TMP RA 59).

3.1. Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (TMP RA 58)

Le tableau de maladie professionnelle n° 58 du régime agricole (TMP RA 58) relatif à la MP provoquée par les pesticides est présenté dans la Figure 1. Le délai de prise en charge précisé dans le tableau est de 7 ans. Il est passé de 1 an à 7 ans en septembre 2020.

Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1)

Date de création : Décret du 04/05/2012 | Dernière mise à jour : Décret du 10/09/2020

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie	7 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.
(1) Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.		

Figure 1 : Tableau n° 58 RA, Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (INRS)

3.1.1. Données FIVP

Le FIVP a rassemblé des informations issues de l'activité du CRMP sur la période s'étendant du 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2024, en lien avec le tableau RA 58.

Sur cette période, 121 dossiers ont fait l'objet d'un passage devant le CRMP : 103 pour un délai de prise en charge dépassé et 18 pour une durée d'exposition insuffisante.

Sur les 103 dossiers passés devant le CRMP pour dépassement du délai, 97 demandes (94 %) ont obtenu une reconnaissance en maladie professionnelle.

Pour les 97 accords de prise en charge, d'après le FIVP, le dépassement moyen du délai de prise en charge mentionné dans le tableau est de 7 ans.

Les données transmises ne permettent de faire une analyse plus fine de la répartition des 103 dossiers selon le délai de prise en charge mentionné dans le dossier et l'avis favorable ou non du CRMP pour la reconnaissance en maladie professionnelle. Toutefois, cette analyse a pu être réalisée sur un échantillon de 59 dossiers présentés en CRMP spécifique aux pesticides pour délai de prise en charge dépassé (analyses présentées par le FIVP lors des réunions de la COSMAP en date du 16 avril et du 18 juin 2024).

Sur les 59 dossiers étudiés, 53 ont abouti à un accord et 6 à un refus pour la reconnaissance en maladie professionnelle. La répartition des délais de prise en charge de ces 59 dossiers est présentée dans la Figure 2.

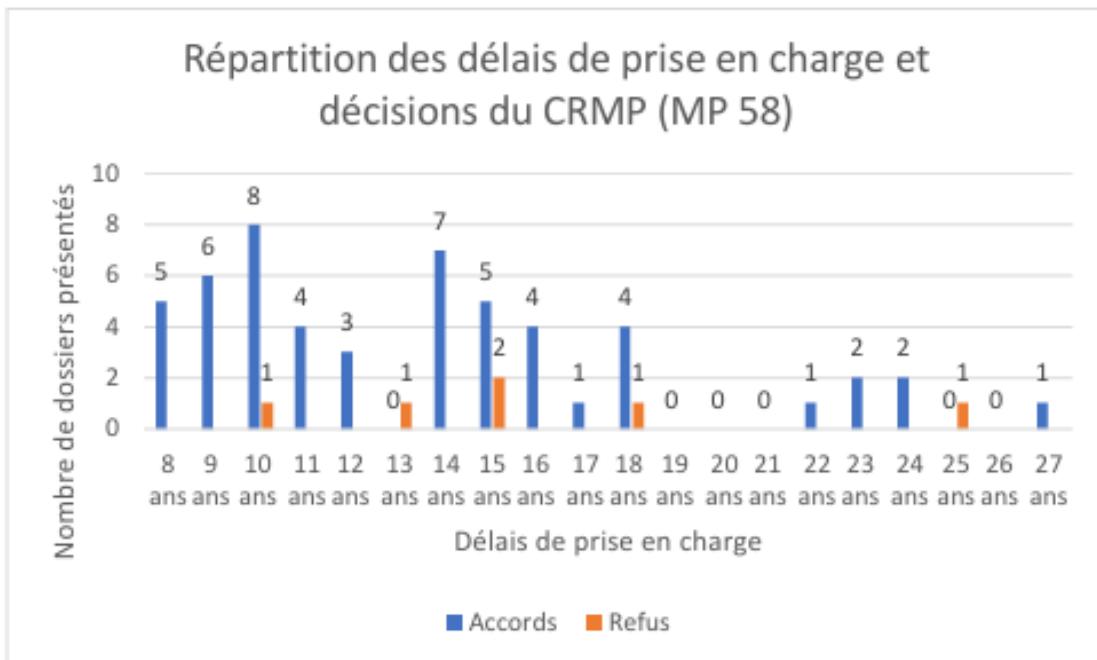


Figure 2 : Répartition des dossiers présentés pour délais de prise en charge dépassés et les décisions du CRMP

Le délai de prise en charge moyen pour les 59 dossiers présentés en CRMP est de 13,9 ans.

3.1.2. Analyse de la littérature

Une revue de la littérature a été effectuée en utilisant diverses combinaisons des mots-clefs - *Parkinson, prodromal, imaging, epidemiology, longitudinal, progression* - sur le moteur de recherche de PubMed avec une limitation de date (10 ans). Les revues, en particulier dans des journaux de rang A ou plus (Nature, Lancet, Mov Disorders, Brain, etc.), ont été privilégiées. La bibliographie des revues retenues a également été consultée.

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente (après la maladie d'Alzheimer), avec une prévalence mondiale estimée de plus de 6 millions de patients. L'*International Parkinson and Movement Disorders Society (IPMDS) Task Force* définit ainsi la maladie de Parkinson comme « *a core clinical motor syndrome (parkinsonism) accompanied by substantia nigra pars compacta neurodegeneration and synuclein deposition* »² (Berg et al. 2014). La maladie de Parkinson est associée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques, la dopamine étant un neuro-transmetteur impliqué dans de nombreuses fonctions dont les mouvements volontaires. La principale caractéristique anatomo-pathologique de la maladie de Parkinson consiste en des inclusions neuronales sous forme de corps de Lewy, composés essentiellement d'α-synucléine altérée (structure tridimensionnelle anormale et agrégation), principalement dans les neurones dopaminergiques regroupés dans la substance noire, en particulier le locus niger, et d'autres zones du cerveau (Tolosa et al. 2021). Des recherches récentes suggèrent fortement que la

² Un symptôme moteur clinique de base (parkinsonisme) accompagné d'une neurodégénérescence de la *substantia nigra pars compacta* (neurones dopaminergiques) et d'un dépôt de synucléine.

transmission de cellule à cellule de type prion et la « modélisation permissive » (associée à la structure tridimensionnelle ou repliement d'une protéine) de l'α-synucléine sont des mécanismes clés de la progression de la maladie (Steiner, Quansah et Brundin 2018). En effet, il a été montré que l'acquisition d'une structure tridimensionnelle anormale favorise les phénomènes d'agrégation de la protéine, perturbant le fonctionnement neuronal et pouvant entraîner la mort cellulaire. De plus, il a été montré qu'une α-synucléine anormale peut déclencher, de proche en proche, la transformation d'α-synucléine normales en protéines anormales, au sein d'un neurone, mais aussi d'un neurone à l'autre.

Il a été décrit d'autres atteintes de structures du système nerveux central (SNC) par les corps de Lewy, telles que le tronc cérébral inférieur, le bulbe et les voies olfactives, et le système nerveux autonome périphérique. Il a été proposé une progression ascendante des corps de Lewy, de la partie caudale du système nerveux vers la partie centrale et le néo-cortex. Cette évolution a été formalisée par Braak et al (stades de 1 à 3) en 2002 (Braak et al. 2002) (cf. Figure 3).

Fig. 3 a-d Schematic diagrams showing the gradual ascent of the pathological process underlying IPD. **b** During the presymptomatic stages 1 and 2, the IPD-related inclusion body pathology is confined to the medulla oblongata and olfactory bulb. **c** In stages 3 and 4, the substantia nigra and other nuclear gray of the midbrain and basal forebrain become the focus of initially subtle and, then, severe changes. The illness most probably reaches its symptomatic phase in many individuals. **d** In the final stages 5 and 6, the lesions encroach upon the cerebral cortex, so that IPD manifests itself in all of its aspects: somatomotor dysfunctions are supplemented by increasing deterioration of cortically-controlled intellectual capabilities.

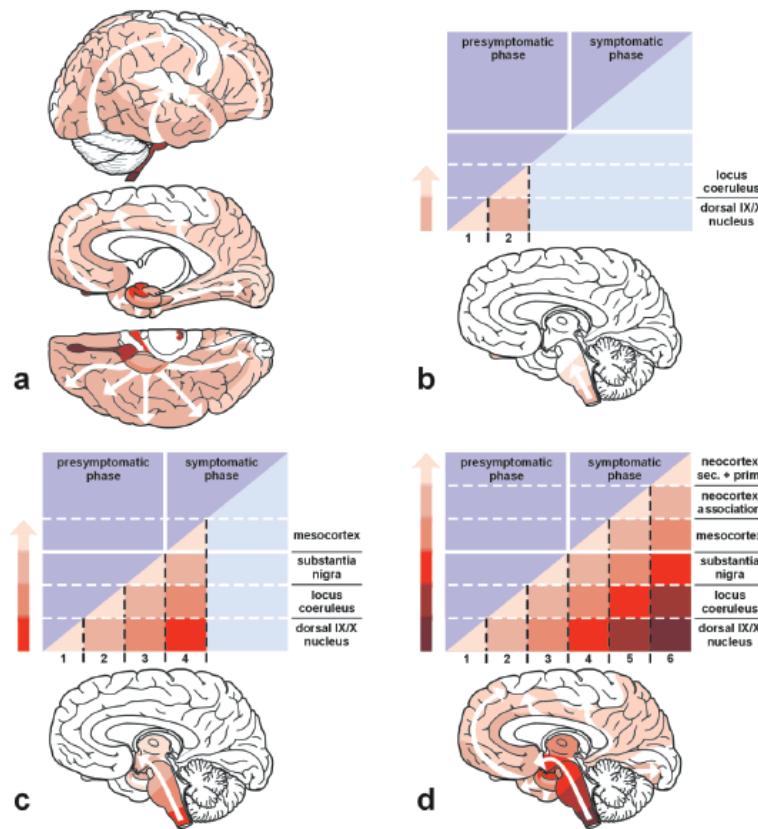


Figure 3 : Diagrammes schématiques montrant l'ascension progressive du processus pathologique sous-jacent à la maladie de Parkinson (Braak et al. 2002)

■ Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie de Parkinson

L'âge est le facteur de risque le plus important pour le développement de la maladie de Parkinson, et les hommes sont plus susceptibles de développer la maladie que les femmes avec un ratio de prévalence d'environ 3:2. Il existe une composante génétique, avec des formes monogéniques ou des variants identifiés comme facteur de risque de la maladie de Parkinson et la description de plus de 90 loci ou gènes actuellement identifiés (SNCA, PRKN,

PINK-1, VPS35, LRRK2, GBA, etc.) (Cullinane *et al.* 2024). Toutefois, les formes familiales restent peu fréquentes. De plus, plusieurs facteurs environnementaux (p. ex. pesticides, polluants de l'eau) et comportementaux (p. ex. consommation de tabac, de café, exercice physique ou traumatisme crânien) potentiellement modifiables se sont avérés jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson dans différentes populations.

Concernant l'exposition aux pesticides, l'expertise collective Inserm de 2013 avait conclu à l'existence d'une présomption forte d'une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson (Inserm 2013). La mise à jour en 2021 de cette expertise a permis d'identifier 9 nouvelles méta-analyses dont les résultats sont synthétisés dans le Tableau 1, toutes montrant une association positive avec l'exposition aux pesticides (Inserm 2021).

Tableau 1 : Résultats des principales méta-analyses publiées depuis la précédente expertise collective de 2013 (Inserm 2021)

Référence	Nombre total d'études et type d'études	Exposition aux pesticides ou population exposée	Nombre d'études	Effet Taille d'effet, RR ou OR [IC 95 %]	Hétérogénéité I^2
Allen et Levy, 2013	1 cohorte, 28 cas-témoins	Population totale Population professionnelle Population résidentielle (domicile)	29 20 6	1,42 [1,32-1,52] 1,49 [1,34, 1,66] 1,34 [1,09, 1,65]	74,0 % p = 0,001 40,0 % p = 0,02 27,0 % p = 0,85
Pezzoli et Cereda, 2013	6 études prospectives et 83 cas-témoins	Pesticides Herbicides Insecticides Fongicides Organochlorés Organophosphorés Paraquat Manèbe/mancozèbe DDT	51 19 18 12 5 7 7 4 5	1,76 [1,56-2,04] 1,33 [1,08-1,65] 1,53 [1,12-2,08] 0,97 [0,69-1,38] 1,39 [0,77-2,50] 1,27 [0,82-1,98] 2,19 [1,48-3,26] 1,49 [0,85-2,63] 1,03 [0,80-1,34]	67,3 % 55,0 % p = 0,805 78,8 % p = 0,245 35,4 % p = 0,597 60,6 % 68,9 % 51,1 % p = 0,003 13,8 % 0,0 %
Breckenridge et coll., 2016	105 études dont la majorité sont des études cas-témoins	Utilisation versus non-utilisation Pesticides Herbicides Fongicides Insecticide Paraquat	49 18 10 17 13	1,56 [1,37-1,77] 1,20 [1,00-1,43] 0,96 [0,74-1,25] 1,46 [1,01-2,11] 1,69 [1,44-1,98]	77,4 % p < 0,0001 41,2 % p = 0,0352 12,8 % p = 0,3256 81,0 % p < 0,0001 69,9 % p = 0,0001
Ahmed et coll., 2017	64 études cas-témoins	Pesticides		1,46 [1,21-1,77]	74 % p<0,01
Gunnarsson et Bodin, 2017	23 études (15 cas-témoins et 8 registres/cohorte avec haut standard de qualité)	Exposition professionnelle	23	1,67 [1,42-1,97]	75,0 %, p<0,001
Yan et coll., 2018	2 études de cohortes et 8 cas-témoins	Pesticides : 1 année d'exposition 5 années d'exposition 10 années d'exposition	10 10 10	1,01 [1,00-1,02] 1,05 [1,02-1,09] 1,11 [1,05-1,18]	53,8 % p = 0,022 50,5 % p = 0,033 50,9 % p = 0,032
Gunnarsson et Bodin, 2019	66 études	Exposition professionnelle	24	1,66 [1,42-1,94]	74,2 %, p = 0,000
Vaccari et coll., 2019	10 études cas-témoins et 1 cohorte	Paraquat Exposition professionnelle et environnementale Exposition longue (>20 ans) Exposition paraquat et autres dithiocarbamates	10 9 (GRADE) 9 (GRADE) 2	1,43 [1,06-1,91] 1,25 [1,01-1,55] 1,75 [1,28-2,39] 1,64 [1,15-2,35]	56 % p = 0,02 23 % p = 0,04 3 % p = 0,0004 24 % p = 0,006
Tangamomsuksan et coll., 2019	13 études cas-témoins et 1 cohorte	Paraquat Exposition professionnelle et environnementale	14	1,64 [1,27-2,13]	24,8 %

Une étude (Yan *et al.* 2018) met en évidence une relation dose-effet avec la durée d'exposition aux pesticides.

L'expertise Inserm publiée en 2021 conclut, comme la précédente, à l'existence d'une présomption forte d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson (Inserm 2021)

Exposition	Populations concernées par un excès de risque	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Professionnels	++
Herbicides (sans distinction)		++
Insecticides (sans distinction)		++
Pesticides (sans distinction)	Population générale ou riverains des zones traitées	±

++ d'après les résultats de la méta-analyse la plus récente en 2013 ; plusieurs méta-analyses supplémentaires ne modifient pas la conclusion.

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins en 2013 et d'études écologiques récentes
[Données nouvelles]

(++) : présomption forte ; (±) présomption faible

Bien que ces avancées dans la compréhension de la pathogénèse et de l'épidémiologie aient été importantes, les mécanismes et les étiologies de la maladie de Parkinson sont encore largement inexpliqués.

■ Histoire naturelle de la maladie de Parkinson

Les symptômes moteurs

La maladie de Parkinson se caractérise cliniquement par un symptôme moteur (SM) associant une bradykinésie, des tremblements de repos et une rigidité, ainsi que des changements de posture et de démarche. Les troubles moteurs entraînent une invalidité progressive avec altération des activités de la vie quotidienne et diminution de la qualité de vie. Si les symptômes moteurs classiques apparaissent tôt et constituent les piliers des critères diagnostiques actuels, le développement d'une instabilité posturale et l'augmentation des difficultés de marche, ainsi que la dysphagie et la dysarthrie, favorisent la progression de l'invalidité motrice (Jankovic 2008). L'apparition des symptômes moteurs est habituellement corrélée à la perte en cellules nigrales, entre 40 % et 60 %, associée à une diminution de la production de dopamine d'environ 80 % (Gaig et Tolosa 2009). Des études rétrospectives ont ainsi estimé que l'apparition des premiers symptômes moteurs pouvaient survenir entre 3 et 6 ans après l'atteinte de ce seuil (Gaig et Tolosa 2009) voire entre 20 et 40 ans pour certaines études, basées sur des estimations de la concentration intra-cérébrale en dopamine (Vingerhoets et al. 1994). Cette période, avant l'apparition des premiers symptômes cliniques moteurs, a été dénommée initialement comme la phase préclinique de la maladie de Parkinson. Des symptômes moteurs légers tels qu'une diminution de la mobilité faciale, des changements de voix, une perte de dextérité des doigts, une posture légèrement voûtée ou une diminution du balancement des bras lors de la marche peuvent également précéder l'évolution des symptômes moteurs définitifs. Mais ces symptômes parkinsoniens légers peuvent être difficiles à distinguer des changements de mobilité non spécifiques associés au vieillissement normal (Mahlknecht et al. 2020).

Les symptômes non-moteurs.

Bien que la maladie de Parkinson soit définie comme un trouble du mouvement, elle est également associée à divers symptômes non moteurs (SNM) chez pratiquement tous les patients. Les SNM sont fréquents aux premiers stades et des études observationnelles indiquent qu'ils sont légers dans la plupart des cas, augmentant en gravité avec la durée de la maladie (Pont-Sunyer *et al.* 2015).

Parmi les nombreux SNM associés à la maladie de Parkinson, la perte d'odorat, la constipation, l'hypotension orthostatique symptomatique, les troubles érectiles font partie des troubles les mieux documentés (Heinzel *et al.* 2019). Plus récemment, des anomalies du sommeil ont également été associées à la maladie de Parkinson, parmi lesquels la présence de mouvements anormaux, la présence de mouvements oculaires rapides anormaux durant le sommeil (*Rapid Eye Movement* (REM) ou *REM Behavior Disorder* (RBD)) ou de rêves particuliers mettant en scène le patient (*Dream Enacting Behaviors*, DEB) (N. Shrestha *et al.* 2021).

Alors que les symptômes moteurs classiques de la maladie de Parkinson sont liés à la dégénérescence nigrale et à la déplétion dopaminergique striatale, les SNM sont probablement liés à la neurodégénérescence d'autres structures, notamment du système nerveux autonome périphérique, rejoignant la classification proposée par Braak *et al.* (Braak *et al.* 2002; Gelpi *et al.* 2014).

Ces symptômes moteurs et non-moteurs ont fait l'objet d'une revue récente et sont présentés dans le Tableau 3 (Tolosa *et al.* 2021).

Tableau 3 : Symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson (Tolosa et al. 2021)

Motor features occurring at early stages. Considered the “classical or cardinal” motor features of Parkinson disease	
Bradykinesia	General slowness and paucity of spontaneous movement; decreased arm swing, reduced facial expression, reduced gesticulation, micrographia, turning in bed, hypophonia. Progressive reduction in speed and amplitude of voluntary repetitive movement (finger taps, hand grips, pronation-supination movements, toe taps and heel stamps)
Rigidity	Increased muscular tone by a resistance of passive movements of equal degree in opposing muscle groups (“lead-pipe” type). If interrupted by tremor a cog-wheel phenomenon results
Tremor	Rest tremor 4–6 Hz common in limbs (“pill-rolling” in hands), lips, chin or jaw, rarer in head. Amplitude diminishes or is abolished during goal-directed voluntary movements; exam hand rest tremors with hands in a relaxed position and arms supported, e.g. hands folded into the lap while sitting, and forearms in pronation (not supination). Low amplitude hand action tremor also common at presentation.
Gait alterations	Decreased arm swing; dragging one leg; slightly bent posture while walking
Motor features present at later stages. These motor features generally occur in addition of earlier ones and respond poorly to dopaminergic treatment	
Posture alterations	Trunk bent forward when standing. Lateral (“Pisa syndrome”) or anterior (camptocormia) deviation of trunk, or head flexion (“dropped head”). Arms abducted, flexed at elbow. Flexed wrist and metacarpophalangeal joints, and extended hand fingers and thumb.
Freezing of gait	<i>Freezing of gait</i> : sudden and brief episode of inability to produce effective forward stepping; at initiation of gait (“start hesitation”), during gait (motor block), when turning or approaching narrow spaces. <i>Festination</i> : patients are compelled to accelerate the gait forward.
Balance alterations	Unsteadiness when standing and walking. Altered postural reflexes (tested with the “pull test”); falls
Other	Dysarthria, dysphagia
Non motor features present at early stages. Not uncommon at the time of diagnosis. May precede the onset of motor features	
Hyposmia	Smell loss reported by up to 70% of patients and when formally tested present in almost 90%. Frequent smell tests used: UPSIT and the Sniffin’sticks test.
Sleep disorders	REM sleep behavior disorder: parasomnia characterized clinically by vivid, generally unpleasant dreams (e.g., being attacked or robbed) and vigorous behaviors in which the patients seem to be enacting their dreams (e.g., punching, shouting, laughing). Also insomnia, periodic limb movements, restless leg syndrome, akathisia, excessive daytime sleepiness.
Neuropsychiatric features	Prominent apathy. Anxiety: generalized anxiety, panic attacks and social phobias. Depression, usually mild, associated to anhedonia and apathy
Autonomic dysfunction	Constipation. Delayed gastric emptying. Urinary urgency or incontinence. Erectile dysfunction. Orthostatic hypotension. Heat intolerance
Mild cognitive impairment	Mild cognitive decline in executive and attention domains
Pain and somatosensory disturbances	Pain, paresthesias, burning sensations
Non motor features present at later stages. Early non motor features frequently persist and worsen at this stage	
Dementia	About 30% of PD patients develop dementia, affecting visual spatial recognition and construction, and semantic and episodic memory. Prevalence increases with disease duration. Frequently associated to hallucinations and psychosis

Définition de la phase prodromale et données épidémiologiques

Ces SNM sont fréquemment ressentis par les patients avant l’apparition des symptômes moteurs classiques et la période d’apparition de ces SNM a été individualisée secondairement comme la phase prodromique de la maladie de Parkinson.

Il faut comprendre que l’acquisition des connaissances sur ces différentes phases a été progressive. Les preuves que les SNM sont des marqueurs d’une phase prodromique de la maladie de Parkinson ont été basées initialement sur des évaluations rétrospectives. Ainsi, dans une étude cas-témoins importante de 2014 (8166 patients et 46755 témoins) les tremblements et la constipation étaient associés significativement à la maladie de Parkinson 10 ans avant son diagnostic (Schrag *et al.* 2015).

Plus récemment, des études longitudinales sont venues renforcer ces données rétrospectives. Une étude prospective de 2019 (Fereshtehnejad *et al.* 2019) a comparé 154 sujets ayant un

trouble des mouvements oculaires nocturnes idiopathiques ont été recrutés entre 2004 et 2016, avec un suivi annuel (allant de 2 à 12 ans) à 102 sujets sains appariés sur l'âge et le sexe. Les trajectoires de chaque symptôme prodromal ont été modélisées dans un modèle à effets mixtes. Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Modèle de régression modélisant la trajectoire de progression de chaque SM et SNM durant la phase prodromale jusqu'à la phase de phénoconversion (Fereshtehnejad et al. 2019)

Manifestation	R ²	Regression equation	Time of first presentation, year	Relative severity at phénoconversion ^a , %
Motor				
Symptoms (UPDRS-II)	0.976 ^C	$0.08t^3 + 1.48t^2 + 9.44t + 24.07$	-9.3 ^e	25.0
Signs (UPDRS-III)	0.933 ^C	$0.13t^3 + 2.43t^2 + 14.68t + 31.25$	-6.5 ^a	34.5
Tests				
Up-and-Go (gait speed)	0.963 ^C	$0.07t^3 + 1.37t^2 + 9.19t + 23.28$	-6.5 ^a	22.8
Alternative Tap	0.975 ^C	$0.08t^3 + 1.77t^2 + 13.37t + 50.08$	-12.9 ^e	50.6
Purdue Pegboard	0.932 ^C	$0.04t^3 + 0.95t^2 + 8.68t + 31.77$	-7.5 ^a	33.0
Non-motor				
Olfaction (UPSIT)	0.665 ^W	$2.75t + 60.62$	-22.0 ^e	63.4
Colour vision (FM100)	0.696 ^W	$5.02t + 64.15$	-12.8 ^e	67.0
Constipation	0.874 ^L	$4.62t + 49.73$	-10.8 ^e	53.1
Erectile dysfunction	0.685 ^L	$3.55t + 56.69$	-16.0 ^e	58.7
Urinary dysfunction	0.856 ^C	$0.04t^3 + 0.89t^2 + 7.37t + 27.43$	-6.5 ^a	27.8
Orthostatic hypotension	0.025 ^C	$0.06t^3 + 0.96t^2 + 4.29t + 58.07$	-15.4 ^e	56.7
Cognition (MoCA)	0.837 ^L	$4.68t + 35.38$	-6.5 ^a	45.5

C = cubic regression; L = linear regression; W = weighted least squares regression; e = estimated; a = actual observation.

Among the linear and weighted least squares regressions, the one with higher R² has been selected. We selected cubic non-linear regression only if at least 10% increase in predictability was achieved.

Time of first presentation refers to the time at which the manifestations in RBD patients first deviates from normal, expressed as years before phénoconversion. Relative severity of each manifestation encapsulates to what degree the manifestation has reached a near-maximal value (i.e. that of advanced PD) at the time an RBD patient phénoconverts. See Equation 1 for calculation.

Il ressort parmi les SNM que les troubles olfactifs apparaissent comme les plus précoce (22 ans), les troubles de l'érection (16 ans) suivie de l'hypotension orthostatique (15.4 ans). Les SM apparaissent globalement entre 6 et 13 ans avant le diagnostic de maladie de Parkinson.

Comme pour la maladie d'Alzheimer, une période encore plus précoce où les futurs patients ne présentent toujours aucun symptôme, mais où il existe des biomarqueurs preuve de la maladie ou des altérations à l'imagerie (SPECT, structural IRM, etc.), a également été postulée pour la maladie de Parkinson (appelée maladie de Parkinson préclinique) (Siderowf et Lang 2012). Ainsi, des résultats récents de l'étude *The Parkinson Progression Marker Initiative* (PPMI) montrent parmi 1123 sujets, dont 545 ayant une maladie de Parkinson, une sensibilité de 87,7 % (84,9-90,5) chez les patients, et une spécificité du test d'amplification des graines d'α-synucléine de 96,3 % (93,4-99,2) chez les sujets sains (Siderowf et al. 2023). De manière intéressante les auteurs rapportent que 86% des patients ayant des signes prodromaux (44 sur 51) présentent un test d'amplification positif.

Il est donc distingué une phase pré-clinique, une phase prodromale et une phase clinique (SM). Cette classification des stades de la maladie de Parkinson a été actualisée en 2015 (Mahlknecht, Seppi et Poewe 2015) (Cf. tableau 5).

Tableau 5 : Classification des stades de la maladie de Parkinson (Mahlknecht et al. 2015)

Phases of PD	Clinical status	Pathology	Comments
Phase 1 - preclinical	No clinical signs or symptoms	PD-specific pathology assumed to be present	Supported by biomarkers (genetic, molecular, and/or imaging)
Phase 2 - prodromal	Early nonmotor symptoms±early subtle motor symptoms	Extraneuronal PD pathology (Braak stages 1 and 2)±nigral PD pathology (<40–60% cell loss; Braak Stage 3)	Criteria yet to be defined based on clinical motor and nonmotor markers and nonclinical biomarkers. Two levels of certainty have been proposed [19]: Probable prodromal PD (high likelihood, e.g., >80% ; sufficiently certain for neuroprotective trials) and possible prodromal PD (lower, but still substantial likelihood, e.g., 30%–80%)
Phase 3 - motor	Classical motor manifestations are present	Nigral PD pathology (>40–60% cell loss; Braak stages 3 to 6)	Current clinical diagnostic criteria based on motor syndrome are met;±a variety of nonmotor symptoms may be present due to the extension of PD pathology

Modified from Stern et al. 2012 [18].

Données d'imagerie

Plusieurs techniques d'imagerie ont été développées ces dernières années dans le diagnostic de la maladie de Parkinson, en particulier la tomographie par émission de positons (PET, marqueur le 18F-DOPA) ou de photons simples (SPECT et DaTSCAN) ou encore certaines imageries par résonance magnétique telles que l'IRM de relaxation T1 (Stoessl et al. 2011). Ces différentes techniques ont permis d'objectiver des modifications significatives de différents marqueurs (synthèse de la dopamine, transporteur de la dopamine, modifications neuronales de certaines structures telles que le tronc cérébral ou le noyau basal) au cours des phases pré-clinique ou prodromale de la maladie de Parkinson, objectivant ces différentes phases avant le diagnostic de la maladie proprement dit (Takahashi et al. 2022). Une synthèse récente reprend l'intérêt de ces différentes techniques selon les phases de la maladie de Parkinson et les marqueurs de progression (Mitchell et al. 2021) (Tableau 6).

Tableau 6 : Synthèse des différentes techniques selon les phases de la maladie de Parkinson et les marqueurs de progression (Mitchell et al. 2021).

A Disease-state biomarkers

Image modality	Region	Preclinical and prodromal PD	Early-stage PD	Moderate to late-stage PD
T1-weighted structural MRI	NA	+	++	++
Dopaminergic PET/SPECT	Striatum	+	+++	+++
Non-dopaminergic PET	NA	++	++	++
Metabolic and network imaging	NA	+++	+++	+++
Iron-sensitive MRI	SN	+	++	+++
Free-water imaging	aSN	-	-	++
	pSN	++	+++	+++
Neuromelanin-sensitive MRI	aSN	-	-	++
	pSN	++	+++	+++

B Progression biomarkers

Image modality	Region	Preclinical and prodromal PD	Early-stage PD	Moderate to late-stage PD
T1-weighted structural MRI	NA	NA	+	++
Dopaminergic PET/SPECT	Striatum	++	+++	-
Non-dopaminergic PET	NA	NA	NA	NA
Metabolic and network imaging	NA	+	+	+++
Iron-sensitive MRI	SN	NA	-	++
Free-water imaging	aSN	NA	-	+
	pSN	NA	+++	-
Neuromelanin-sensitive MRI	aSN	NA	-	++
	pSN	NA	++	NA

Disease State and Progression Biomarkers

A, Evidence for disease-state biomarkers in patients with preclinical and prodromal, early-stage, and moderate to late-stage Parkinson disease. B, Evidence for progression biomarkers in patients with preclinical and prodromal, early-stage, and moderate to late-stage Parkinson disease. + Indicates the effect was shown by only 1 article or that there are inconsistent results across studies; ++, effect shown in 2 to 3 articles using a single-site cohort; +++, effect shown consistently in 3 or more articles or in a multisite cohort; -, no effect of biomarker was shown. Gray-colored squares are used where there are no studies available. aSN indicates anterior substantia nigra; MRI, magnetic resonance imaging; NA,

Des questions importantes concernant les phases préclinique et prodromale de la maladie de Parkinson restent à clarifier. Une classification associant les marqueurs biologiques et cliniques a été récemment proposée (Chahine et al. 2023) et des études longitudinales se développent pour étudier la pertinence de ces marqueurs sur un plan prédictif de la maladie de Parkinson comme l'étude PPMI de 2011(*The Parkinson Progression Marker Initiative*

(PPMI) 2011). Des perspectives d'essais cliniques sont également envisagées (Tuominen et Renko 2024). D'autres questions concernent la phase prodromique de la maladie de Parkinson, telles que la séquence dans laquelle les symptômes prodromiques se développent et la vitesse de progression de la maladie. Les caractéristiques prodromiques peuvent également varier en fonction de l'étiologie aboutissant à une hétérogénéité de la maladie de Parkinson, et à une recherche d'une meilleure compréhension des différents sous types de la maladie (par exemple, maladie de Parkinson idiopathique ou monogénique (Berg *et al.* 2021)). Enfin des questions éthiques se posent vis-à-vis du diagnostic précoce de la phase prodromale de la maladie de Parkinson (Rees, Noyce et Schrag 2024).

Association entre phase prodromale et pesticides, données épidémiologiques

De manière parallèle à l'établissement d'une association entre maladie de Parkinson et expositions professionnelles aux pesticides, plusieurs travaux se sont intéressés à l'étude d'un lien avec des éléments de la phase prodromale.

Dans une étude transversale issue de la cohorte *Agricultural Health Study* (AHS) aux Etats-Unis, incluant 20473 fermiers et 16259 épouses dont 191 et 68 atteint de maladie de Parkinson respectivement, la présence de 6 SNM a été associée significativement à la maladie de Parkinson. Une relation dose-réponse particulièrement forte a été décrite entre la présence d'une maladie de Parkinson et le nombre de SNM chez les hommes (1 signe : OR = 5,5 (3,4-8,8), 2 signes : OR = 17 (10,4-28,0), 3 signes et + : OR = 53,4 (33,2-86,1)), la relation apparaissant moins marquée mais significative chez les femmes (S. Shrestha *et al.* 2017).

Une étude dans la même cohorte s'est intéressée à la présence d'un des troubles du sommeil (DEB) associé à la maladie de Parkinson (S. Shrestha *et al.* 2018). Dans cette étude incluant 20591 fermiers masculins, 1623 ont été identifiés comme ayant ces troubles du sommeil sur la base d'un questionnaire administré entre 2013 et 2015. Les données d'exposition ont également été recueillies par questionnaire (1993-1997). La présence de ces signes étaient significativement associées à l'exposition aux insecticides organochlorés (OR = 1,2 (1,0-1,4)), à certains insecticides organophosphorés comme le Chlorpyrifos ou le Fonofos, ou encore certains herbicides.

Une autre étude, toujours sur la cohorte AHS, conforte ces résultats (Yuan *et al.* 2022). Basée sur 11248 fermiers masculins, cette étude s'est intéressée à l'association entre les mêmes troubles du sommeil (recueillis entre 2013 et 2015) et une exposition forte aux pesticides (recueillies entre 1993 et 1997 et mise à jour en 1999-2003 et entre 2005-2010). La prévalence de troubles du sommeil (DEB) est de 8,3 % (939 sujets). Chez les sujets rapportant une exposition forte aux pesticides, le plus souvent accidentelle, il existe une association significative avec ces troubles (OR = 1,75 (1,49-2,05)) en comparaison aux sujets n'en rapportant pas. Une relation dose-réponse est suggérée entre le délai de rinçage (douche) du sujet après l'exposition aiguë aux pesticides et la présence des troubles du sommeil (plus le délai est long, plus le risque augmente). Les expositions impliquant la voie respiratoire ou digestive semblent plus à risque (OR = 2,04 (1,62-2,57)). Plusieurs associations impliquant un insecticide organochloré, ou organophosphoré spécifique ou encore certains herbicides ont également été retrouvées. Le caractère prospectif de cette étude, retrouvant une association significative entre un des SNM de la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides est un élément de plus dans la causalité de l'association entre pesticides et maladie de Parkinson. De plus il conforte l'association entre pesticides et un des signes de la phase prodromale de la maladie de Parkinson (Darweesh *et al.* 2022).

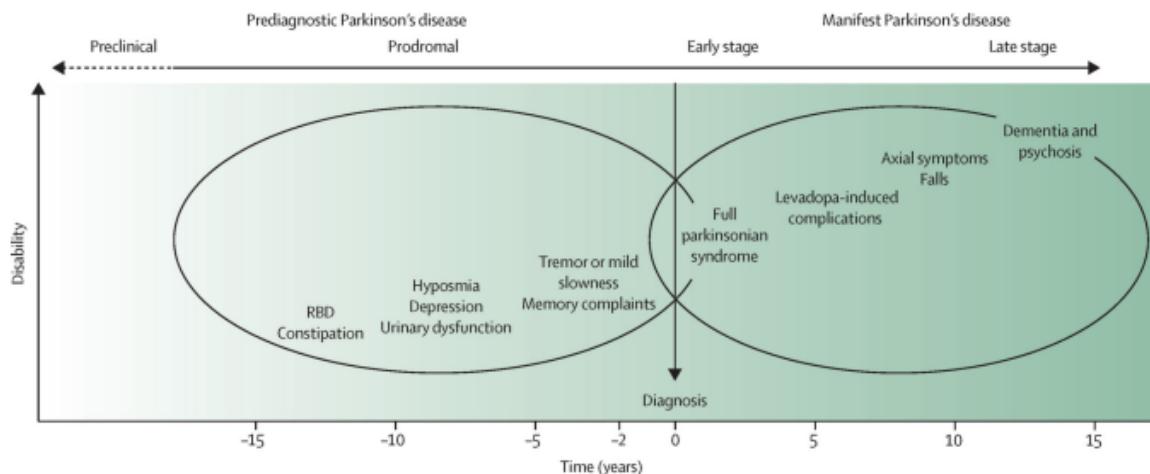
Système gastro-intestinal et maladie de Parkinson : une voie possible

Comme cela a été dit précédemment, les patients en phase prodromique ou ayant une maladie de Parkinson peuvent présenter plusieurs signes gastrointestinaux comme la constipation, un retard de vidange gastrique ou une dysphagie. De manière parallèle, la présence d'a-synucléine a été mise en évidence dans plusieurs structures nerveuses adjacentes comme le système nerveux entérique (Hilton *et al.* 2014), ou encore au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague (Braak *et al.* 2003). En accord avec l'hypothèse de Braak, et le modèle centripète de la propagation des corps de Lewy, il a été proposé que le nerf vague soit une voie de transmission rétrograde des altérations de l'a-synucléine vers le SNC. Des données expérimentales supportent également cette hypothèse. Parmi celles-ci, les données reposant sur le modèle expérimental basé sur l'utilisation de la roténone sont particulièrement intéressantes dans notre contexte. Il a été ainsi démontré que l'administration de faibles doses de roténone induisait une diminution du temps de transit intestinal et de vidange gastrique (Cannon et Greenamyre 2010; Betarbet *et al.* 2000), en parallèle d'une diminution des neurones entériques, et un relargage d'a-synucléine par ces neurones et le transfert vers le SNC (Pan-Montojo *et al.* 2012). Ces derniers effets sont supprimés par une vagotomie (section du nerf vague) suggérant le rôle dans la transmission de ce nerf, comme évoqué précédemment. Une publication de 2022 suggère qu'un des mécanismes possibles de l'effet des pesticides au niveau gastro-intestinal est une altération fonctionnelle des mitochondries des cellules gliales entériques (Palanisamy *et al.* 2022). Il faut toutefois souligner que cette hypothèse ne rend compte que d'une partie des mécanismes possibles de la maladie de Parkinson. D'autres hypothèses impliquent par exemple le bulbe olfactif comme « porte d'entrée » des premières anomalies d'a-synucléine, toujours dans l'hypothèse du modèle de Braak (Braak *et al.* 2003).

3.1.3. Conclusion de l'analyse des données collectées

Au final, la maladie de Parkinson est aujourd'hui considérée comme une pathologie comportant une phase pré-clinique, où seuls les marqueurs histologiques ou dopaminergiques sont altérés, sans signes cliniques associés, une phase prodromale où les symptômes non moteurs (SNM) sont au premier plan, avant la phase motrice proprement dite, où le diagnostic est habituellement fait cliniquement.

Ces éléments sont synthétisés dans la Figure 4 (Tolosa *et al.* 2021) :



Preclinical	Prodromal	Manifest
<ul style="list-style-type: none"> • No signs or symptoms • No available biomarkers • Genetic testing and counselling available • Possibility of identification and modification of environmental risk factors 	<ul style="list-style-type: none"> • Unspecific symptoms • No specific or sensitive biomarkers; candidate biomarkers of ongoing neurodegeneration only • Overlap between prodromal and very early manifest Parkinson's disease (difficulty establishing phenoconversion) • Possibility for early disease-modifying therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulty differentiating parkinsonism vs pseudo-parkinsonism at very early stages • Clinical overlap between Parkinson's disease and atypical parkinsonisms (particularly at early stage with progressive supranuclear palsy-P and multiple system atrophy-P) • No specific or sensitive diagnostic or prognostic biomarkers exist biomarkers, but ancillary tests can help with diagnosis

Figure 4 : Histoire naturelle de la maladie de Parkinson et challenges diagnostiques selon la phase de la maladie (Tolosa et al, 2021)

Il ressort de cette analyse de la littérature que les symptômes moteurs (SM) apparaissent en moyenne entre 6 et 13 ans avant le diagnostic, les SNM entre 6 et 16 ans, pouvant aller jusqu'à plus de 20 ans pour certains (hyposmie). La phase pré-clinique, quant à elle, pourrait débuter jusqu'à 30 ans avant le diagnostic de maladie de Parkinson. Ces données sont également confortées par différentes techniques d'imagerie (SPECT, IRM, etc.) réalisées à ces différents stades. Une association entre certains de ces signes prodromiques, en particulier les troubles du sommeil (REM-RBD, DEB) avec l'exposition aux pesticides a été retrouvée dans plusieurs travaux épidémiologiques. Certaines des études expérimentales confortent le rôle des pesticides dans l'apparition de SNM, notamment sur le plan gastro-intestinal, suggérant l'hypothèse d'une transmission rétrograde des altérations d'α-synucléine entre le tissu nerveux entérique et le SNC via le nerf vagal. Toutefois, ces hypothèses ne rendent pas compte de la totalité des formes de la maladie de Parkinson ni de son hétérogénéité.

Ces travaux offrent toutefois un argumentaire scientifique suffisant pour un allongement du délai de prise en charge actuel de la maladie de Parkinson dans le tableau TMP RA 58 pouvant aller jusqu'à 20 ans.

En complément de cette analyse de la littérature, en se basant sur la répartition des 59 dossiers issus de l'échantillon analysé par le FIVP, le tableau 7 indique le pourcentage de dossiers ayant reçu un avis favorable du CRMP spécifique à l'exposition aux pesticides mais qui ne seraient pas pris en compte au titre du tableau RA 58 selon le DPC qui serait choisi est indiqué dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Pourcentage de dossiers avec un avis favorable non pris en compte au titre de l'alinéa 6 de l'article L461-1 du (CSS) selon le DPC considéré dans le RA 58

DPC qui serait choisi dans le RA 58 (années)	Pourcentage de dossiers ¹ ayant reçu à ce jour un avis favorable qui ne seraient pas pris en compte au titre du RA 58 comprenant le DPC indiqué dans la première colonne de ce tableau 7 % (N)
8	91,1 (51)
9	80,4 (45)
10	66,1 (37)
11	58,9 (33)
12	53,6 (30)
13	53,6 (30)
14	41,1 (23)
15	26,8 (15)
16	19,6 (11)
17	17,9 (10)
18	10,7 (6)
19	10,7 (6)
20	10,7 (6)
21	10,7 (6)
22	8,9 (5)
23	5,4 (3)
24	1,8 (1)
25	1,8 (1)
26	1,8 (1)
27	0 (0)

¹ calculé sur la base de l'échantillon des 59 dossiers analysés par le FIVP.

3.2. Hémopathies malignes provoquées par les pesticides (TMP RA 59)

Le tableau de maladie professionnelle n° 59 du régime agricole (TMP RA 59) relatif aux hémopathies malignes provoquées par les pesticides est présenté dans la Figure 5. Le délai de prise en charge précisé dans le tableau est de 10 ans.

Régime agricole tableau 59

Hémopathies malignes provoquées par les pesticides

Date de création : Décret du 05/06/2015 | Dernière mise à jour : Décret du 11/04/2019

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Lymphome malin non hodgkinien, dont la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

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

Figure 5 : Tableau n° 59 RA, Hémopathies malignes provoquées par les pesticides (INRS)

3.2.1. Données FIVP

Le FIVP a rassemblé des informations issues de l'activité du CRMP sur la période s'étendant du 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2024, en lien avec le tableau RA 59.

Sur cette période, 137 dossiers ont fait l'objet d'un passage devant le CRMP : 89 dossiers le sont pour des délais dépassés et 48 pour une durée d'exposition insuffisante.

La répartition des 137 dossiers par pathologies (Leucémie lymphoïde chronique – LLC, myélome, lymphome non Hodgkinien – LNH) est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Répartition des dossiers par pathologies passés devant le CRMP entre le 1^{er} janvier 2020 et le 13 août 2024 au titre du TMP 59

Décisions du CRMP pesticides sur les MP 59 RA								
Période d'étude: 1er janvier 2020 au 13 août 2024								
Tableau	Pathologies	Nombre de demandes présentées au CRMP	Motifs de passage	Nombre/ motif de passage	Décisions	Nombre/décision	Dépassement moyen du délai de prise en charge	
59	LLC	16	Délai de prise en charge dépassé	11	Accords	11	5,3 ans	
			Durée d'exposition non respectée	5	Accords	3		
	Myélome	31	Délai de prise en charge dépassé	20	Refus	2		
			Durée d'exposition non respectée	11	Accords	17	5,5 ans	
	LNH	90	Délai de prise en charge dépassé	59	Refus	3		
			Durée d'exposition non respectée	31	Accords	4		
			Délai de prise en charge dépassé	59	Refus	7		
			Durée d'exposition non respectée	31	Accords	53	6,7 ans	
Total		137		137	Refus	6		
					Accords	17		
					Refus	14		
						137		

Sur les 89 dossiers présentés au CRMP pour dépassement du délai, 80 demandes (90 %) ont obtenu une reconnaissance en maladie professionnelle.

Pour les 80 accords de prise en charge, d'après le FIVP, le dépassement moyen du délai de prise en charge mentionné dans le tableau est 6,2 ans.

Les données transmises ne permettent pas de faire une analyse plus fine de la répartition des 89 dossiers selon le délai de prise en charge mentionné dans le dossier et l'avis favorable ou non du CRMP pour la reconnaissance en maladie professionnelle. Toutefois, cette analyse a

pu être réalisée sur un échantillon de 81 dossiers sélectionnés et présentés au CRMP pour dépassement du délai de prise en charge (analyses présentées par le FIVP lors des réunions de la COSMAP en date du 16 avril et du 18 juin 2024).

Sur les 81 dossiers sélectionnés, 73 ont abouti à un avis favorable et 8 à un refus pour la reconnaissance en maladie professionnelle. La répartition des délais de prise en charge de ces 81 dossiers est présentée dans la Figure 6.

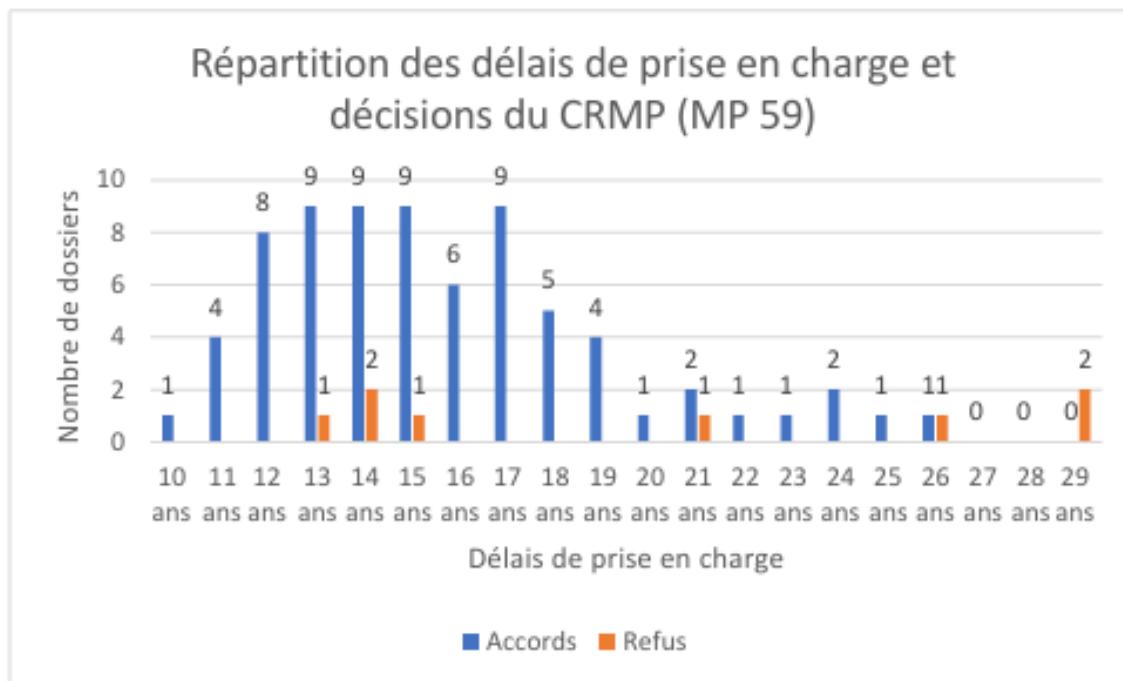


Figure 6 : Répartition des dossiers présentés pour délais de prise en charge dépassé et les décisions du CRMP

En moyenne, le délai de prise en charge pour les dossiers présentés au CRMP est de 15 ans.

Les refus sont expliqués par l'absence d'une exposition suffisamment caractérisée.

3.2.2. Analyse de la littérature

Une revue de la littérature a été effectuée en utilisant diverses combinaisons des mots-clefs - *Pesticides, Insecticides, Herbicides, fungicides, Agriculture, Latency period, Progression, Timeline, Doubling time, Lag time, non-hodgkin lymphoma, Multiple myeloma, Lymphoma, Chronic lymphocytic leukemia, Waldenstrom's macroglobulinemia, Occupational exposure*-, sur le moteur de recherche de PubMed sans une limitation de date. Les revues, en particulier dans des journaux de rang A ou plus ont été privilégiées. La bibliographie des revues retenues a également été consultée. La littérature grise a été consultée en complément.

Le tableau RA 59 désigne les hémopathies malignes regroupées sous les termes « *lymphome malin non hodgkinien, dont la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple* ».

Dans ce contexte, il paraît donc pertinent, tout d'abord, de définir les hémopathies lymphoïdes concernées par le Tableau RA 59.

a. Définition des hémopathies lymphoïdes

Il existe de nombreuses façons de classer les hémopathies malignes. La classification internationale classe les hémopathies malignes selon la lignée hématopoïétique impliquée, myéloïde ou lymphoïde. Nous ne traiterons pas le volet des hémopathies myéloïdes qui ne font pas l'objet du Tableau RA 59.

Les hémopathies malignes lymphoïdes sont classées en fonction du degré de différenciation des cellules tumorales, qu'elles soient blastiques ou matures, puis du type de cellules lymphoïdes touchées, les cellules lymphoïdes B, les cellules lymphoïdes T ou les cellules Natural-Killer (NK).

Ainsi, les hémopathies malignes lymphoïdes regroupent d'une part, les hémopathies lymphoïdes aigues, avec principalement la leucémie aigüe lymphoïde (LAL), et d'autre part les hémopathies lymphoïdes lymphoprolifératives « ou chronique » avec notamment le myélome multiple, et les lymphomes non-hodgkiniens.

Les données épidémiologiques et de morbi-mortalité de ces hémopathies malignes sont reprises des expertises collectives de l'Inserm (Inserm, 2013 ; 2021)).

▪ Épidémiologie et facteurs de risque des hémopathies malignes

Des facteurs familiaux comme des maladies héréditaires sont des facteurs avérés. L'exposition à des agents cancérogènes (groupe 1 du CIRC) est identifiée :

- pour les leucémies : tabagisme, benzène, rayonnements ionisants, chimiothérapie, travailleurs du caoutchouc.
- pour les LNH : benzène, dioxine, oxyde d'éthylène, et au lindane (pesticide organochloré)

Pour le LNH, des déficits immunitaires, des agents infectieux, des maladies auto-immunes et antécédents familiaux sont reconnus comme facteurs de risque. La composante génétique avec des polymorphismes génétiques ressort des études d'association pangénomiques (LNH folliculaire, LLC/LL, LNH à cellules du manteau).

Concernant l'exposition aux pesticides, l'expertise collective Inserm de 2013 a conclu à l'existence d'une présomption forte d'une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les lymphomes non-hodgkiniens ainsi que les myélomes multiples, d'une présomption modérée pour les leucémies et d'une présomption faible pour la maladie de Hodgkin (Inserm 2013). La mise à jour en 2021 de cette expertise a permis d'identifier de nouvelles études sans modifier les conclusions sur la présomption du lien entre exposition professionnelle aux pesticides et ses différentes pathologies (Inserm 2021) : 13 méta-analyses dans le cas des LNH, cinq méta-analyses pour les myélomes multiples, trois méta-analyses sur les leucémies étudiant les principaux sous-types d'hémopathies lymphoïdes dont la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytique (LLC/LL).et une méta-analyse sur les lymphomes de Hodgkin.

À noter que l'Inserm en 2021 a conservé la structure suivie en 2013 en 4 groupes correspondant à l'ancienne classification des hémopathies malignes sur laquelle se base la majorité des études étiologiques portant sur les facteurs de risque des hémopathies malignes. Les études récentes présentent leurs résultats en tenant compte des dernières classifications et en incluant des analyses pour les sous-types les plus fréquents d'hémopathies malignes (Tableau 9).

Tableau 9 : Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et hémopathie maligne (Inserm 2021)

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et LNH			Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et myélome multiple		
Exposition	Populations concernées par un excès de risque	Présomption d'un lien	Exposition	Populations concernées par un excès de risque	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production	++	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs Éleveurs	++ +
++ d'après les résultats de sept méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS) en 2013 ; les nouvelles études ne modifient pas le niveau de présomption.					
Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et leucémies			Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et lymphome de Hodgkin		
Exposition	Populations concernées par un excès de risque	Présomption d'un lien	Exposition	Populations concernées par un excès de risque	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production	+	Pesticides (sans distinction)	Professionnels du secteur agricole	±
+ d'après les résultats de sept méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS) en 2013, et de deux méta-analyses supplémentaires ; les données nouvelles ne modifient pas le niveau de présomption par rapport à 2013.			± d'après les résultats de quatre méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS) en 2013 ; et d'une méta-analyse (deux études cas-témoins), de la mise à jour de la cohorte AHS et d'une étude cas-témoins canadienne ; les données nouvelles ne modifient pas le niveau de présomption par rapport à 2013.		
(++) : présomption forte ; (+) présomption modérée ; (±) présomption faible					

■ Physiopathologie

La physiopathologie des hémopathies lymphoïdes lymphoprolifératives est détaillée par la suite afin de les distinguer.

Le groupe des hémopathies lymphoïdes lymphoprolifératives est un groupe hétérogène de cancers affectant le système lymphatique, principalement les lymphocytes B ou T. La description histologique des hémopathies lymphoprolifératives dérivant des lymphocytes B est traitée spécifiquement en lien avec les données épidémiologiques avec l'exposition professionnelle aux pesticides ; et non celle des hémopathies T qui prennent naissance au sein du paracortex ganglionnaire et dont l'association avec l'exposition aux pesticides restent encore à démontrer.

Les lymphocytes B naïfs non-mutés qui viennent de sortir de la moelle osseuse et qui sont présents dans la circulation sanguine, sont à l'origine de certains lymphomes du manteau et d'une partie des Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC)³ de forme non-mutée (Figure 7).

La zone du manteau qui entoure le centre germinatif contient les lymphocytes B naïfs matures qui sont à l'origine des lymphomes du manteau (Figure 7).

Les lymphocytes B naïfs activés, présents dans les centres germinatifs des ganglions, peuvent donner naissance aux lymphomes de Burkitt, aux lymphomes folliculaires, à une partie des lymphomes B diffus à grandes cellules et aux lymphomes Hodgkiniens (Figure 7).

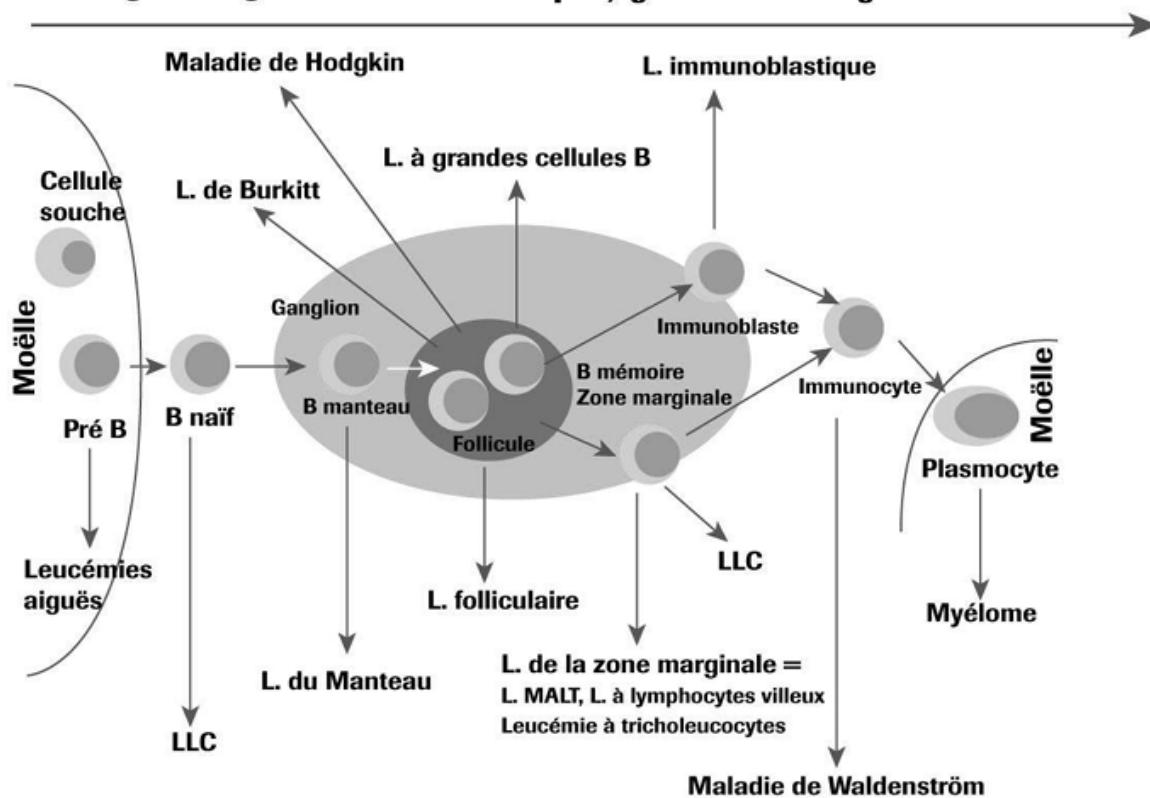
Les lymphocytes B en post-centre germinatif ou lymphocytes B mémoires sont ceux dont sont issus les lymphomes B diffus à grandes cellules post-centre germinatif, les lymphomes de la zone marginale et aussi les LLC de forme mutée (Figure 7).

Dans la zone médullaire, les lymphocytes B évoluent en plasmocytes. Le lymphome lymphoplasmocytaire se développe à partir de lymphocytes B incomplètement différenciés en plasmocytes alors que le myélome multiple correspond à la prolifération tumorale de lymphocytes B complètement différenciés en plasmocytes (Figure 7).

Au total, chaque hémopathie lymphoproliférative B se développe à partir d'un lymphocyte B à un stade précis de sa maturation et dans un compartiment spécifique du ganglion lymphatique (zone du manteau, centre germinatif, zone marginale, etc.).

³ Le terme leucémie est communément utilisé pour définir les leucémies aigues qu'elles soient myéloïdes ou lymphoïdes. Ce terme ne doit pas être utilisé pour désigner la leucémie lymphoïde chronique, source de confusion.

Gènes Ig réarrangés Mutations somatiques, Ig switch Gènes Ig avec mutations fixées



L= Lymphome

LLC= Leucémie Lymphoïde Chronique

Figure 7 : Origine histologique des hémopathies lymphoïdes lymphoprolifératives B. Image extraite de Garban et al. 2001. MASSON : 65-70.

Dans la nouvelle classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), correspondant à la 5^e édition de la Classification des hémopathies lymphoïdes (Alaggio et al. 2022), les hémopathies lymphoïdes lymphoprolifératives sont classées en fonction de critères moléculaires, immunophénotypiques et cytogénétiques, en différents sous-groupes. Parmi les sous-groupes impliquant des hémopathies lymphoïdes lymphoprolifératives B sont identifiés, entre autres, le sous-groupe intitulé « néoplasies à cellules B matures » et le sous-groupe « tumeurs à plasmocytes et autres maladies associées à des paraprotéines ».

- Les « néoplasies à cellules B matures » regroupent les proliférations lymphocytaires de petites cellules prénéoplasiques et néoplasiques (dont les LLC), les lymphomes lymphoplasmocytiques, les lymphomes et leucémies spléniques à cellules B, les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes folliculaires, les lymphomes centrofolliculaires cutanés, les lymphomes du manteau, les transformations des lymphomes B indolents, les lymphomes B diffus à grandes cellules, les lymphomes de Burkitt, les proliférations lymphoïdes B et lymphomes associés à KSHV/HHV8, les proliférations lymphoïdes et lymphomes associés à une immunodéficience et à une dysrégulation immunitaire. Toutes les entités citées ci-dessous sont communément regroupées en lymphomes malins non-hodgkinien (LMNH) en opposition avec la dernière entité de ce sous-groupe, les lymphomes de Hodgkin (Alaggio et al. 2022).
- Les « tumeurs à plasmocytes et autres maladies associées à des paraprotéines » comprennent le myélome multiple.

Le Tableau RA 59 mentionne cette désignation : « *lymphome malin non hodgkinien, dont la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple* ». Afin d'émettre un avis sur l'opportunité d'une révision du délai de prise en charge du tableau 59 de maladies professionnelles du régime agricole désignant les hémopathies malignes provoquées par les pesticides, il est essentiel, de prime abord, de bien différencier les différentes hémopathies désignées. D'une part, le Tableau mentionne uniquement les hémopathies lymphoprolifératives B. D'autre part, le myélome multiple ne fait pas partie des LMNH comme pourrait le laisser sous-entendre la désignation de la maladie du tableau concernée. **Plus rigoureusement, une virgule permettrait de bien distinguer les deux sous-entités que sont le lymphome malin non hodgkinien et le myélome multiple, avec « *lymphome malin non hodgkinien dont la leucémie lymphoïde chronique, et le myélome multiple* ».**

En conséquence, dans la suite de ce rapport, seront évoquées uniquement : le LMNH et le myélome multiple, hémopathies désignées dans le tableau RA 59.

b. Lymphomes malins non-hodgkiniens

Les LMNH faisant parties des « néoplasies à cellules B matures » regroupent des hémopathies très hétérogènes. La particularité de la majorité des LMNH est la présence de translocations chromosomiques réciproques touchant un des loci des immunoglobulines (Ig) et un proto-oncogène (MYC, Cycline D1 (CCND1), BCL2...) (Küppers 2005). Cette translocation engendre l'expression constitutive du proto-oncogène impliqué sous le contrôle du locus de l'immunoglobuline. Par exemple, le lymphome du manteau se caractérise par l'expression constitutive de CCND1 sous le contrôle du locus IgH secondaire à une translocation t(11;14)(q13;q32) qui survient dans des lymphocytes B naïfs non-mutés. Le lymphome folliculaire se caractérise par l'expression constitutive du proto-oncogène BCL2 sous le contrôle du locus IgH résultant d'une translocation t(14;18)(q32;q21) (BCL2-IgH) dans des lymphocytes B naïfs activés.

La LLC se caractérise par l'accumulation clonale de lymphocytes B matures, naïfs ou mémoires, de petite taille, dans le sang, la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes. La physiopathologie de la LLC repose sur plusieurs altérations génétiques et mécanismes de signalisation. L'une des principales anomalies retrouvées dans la LLC concerne les mutations des gènes clés comme TP53, NOTCH1, et SF3B1, qui contribuent à la résistance à l'apoptose des lymphocytes B et à leur survie prolongée (Puente *et al.* 2011; Quesada, Ramsay et Lopez-Otin 2012). Le développement d'une LLC nécessite de multiples événements génétiques et la coexistence de plusieurs sous-clones contribuant à son hétérogénéité (Puente *et al.* 2011; Quesada, Ramsay et Lopez-Otin 2012).

Au total, le développement de LMNH résulte d'une succession d'événements génétiques ou épigénétiques qui s'accumulent dans le temps. L'apparition d'une première mutation peut survenir très tôt, parfois sans signe clinique, caractérisant une phase asymptomatique, précurseur de la maladie. D'autres anomalies s'ajoutent progressivement, favorisant la prolifération ou la survie de clones cellulaires de plus en plus « anormaux » comme tout autre processus néoplasique (Vogelstein *et al.* 2013). Le développement d'un LMNH s'étale souvent sur plusieurs années, mais le rythme peut considérablement varier d'un type de lymphome et d'un individu à l'autre.

c. Myélome multiple

Le myélome multiple (MM), classé parmi les « tumeurs à plasmocytes et autres maladies associées à des paraprotéines », est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse, entraînant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales (paraprotéines). La physiopathologie du myélome multiple repose principalement sur des anomalies génétiques, comme les translocations impliquant le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) sur le chromosome 14q32, et des mutations des gènes *KRAS*, *NRAS* et *TP53*, qui perturbent les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire (Kuehl et Bergsagel 2002; Lohr *et al.* 2014). L'interaction des plasmocytes malins avec le microenvironnement de la moelle osseuse est également cruciale pour la progression de la maladie.

Temps de doublement et vitesse de croissance des hémopathies lymphoprolifératives

B

a. Lymphomes malins non-hodgkiniens

Historiquement, il était cliniquement constaté que certains patients atteints de LMNH présentaient une maladie à évolution très lente, soit pouvant rester stable pendant des années, tandis que d'autres progressaient plus rapidement nécessitant un traitement intensif. De cette observation clinique, en addition à l'aspect microscopique des cellules lymphoïdes, les LMNH furent dichotomisés en lymphomes de faible malignité ou indolents, « *low-grade lymphomas* » et en lymphomes de forte malignité ou agressifs, « *high-grade lymphomas* », utilisé dans les classifications de Kiel en 1974⁴ et l'*International Working formulation* en 1982 (« *Non-Hodgkin Lymphoma Treatment - NCI* » 2024).

Classiquement, la LLC, le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale et le lymphome lymphoplasmocytaire sont considérés indolents, tandis que le lymphome lymphoblastique, le lymphome de Burkitt, le lymphome du manteau et le lymphome B diffus à grandes cellules, sont eux considérés agressifs.

L'estimation de la vitesse de croissance et la cinétique de prolifération des tumeurs reposent sur la mesure du temps de doublement tumoral. Le lymphome de Burkitt est reconnu comme l'une des entités les plus agressives de LMNH, caractérisé par un temps de doublement cellulaire rapide d'environ 25 heures (Jacobson et LaCasce 2014). Le lymphome B diffus à grandes cellules également considéré comme agressif, présente un temps de doublement cellulaire généralement plus long que celui du lymphome de Burkitt, de l'ordre du mois, bien que les durées spécifiques puissent varier en fonction des facteurs individuels du patient et des caractéristiques de la maladie. Des études rapportent un temps de doublement entre 1,4 et 70 jours (Roesch, Hasenclever et Scholz 2014; Kuznetsov *et al.* 1994). Enfin, les lymphomes modérément agressifs ou indolents, comme le lymphome du manteau ou le lymphome folliculaire respectivement, progressent plus lentement, de l'ordre de plusieurs mois à plusieurs années.

Une étude cas-contrôle a estimé à partir de données chez un sujet sain portant la translocation t(14 ;18), présente dans 90 % des lymphomes folliculaires, et qui a développé un lymphome folliculaire au cours du suivi, un temps de doublement de 1 an des cellules tumorales

⁴ Gerard-Marchant et al., 1974.

(Bretherick *et al.* 2010). Concernant le lymphome du manteau, une étude de cas a mis en évidence un temps de doublement de 18 mois de lymphocytes portant la translocation t(11 ;14) (Ondrejka *et al.* 2011). Quant à la LLC, elle progresse souvent très lentement et peut rester indolente pendant de nombreuses années. Parmi les facteurs pronostics, le temps de doublement des lymphocytes tumoraux est une variable distinguant la maladie indolente, lorsqu'il est supérieur à 12 mois, ou plutôt agressive lors qu'il est inférieur à 12 mois (Montserrat *et al.* 1986; Molica et Alberti 1987). Une LLC avec un temps de doublement long, soit de plus de 12 mois, nécessiterait 30 ans pour devenir symptomatique (Morabito *et al.* 2021; Baumann *et al.* 2021). D'un point de vue mathématique, l'obtention d'un demi-million de cellules, correspondant à une majoration de taille d'un ganglion de 1 cm à 1,5 cm, à partir d'une unique cellule cancéreuse, avec un temps de doublement de 12 mois, nécessiterait 20 ans (1×2^{20}). Le lymphome lymphoplasmocytique, aussi communément appelé Maladie de Waldenström suit généralement une évolution lente. Chez les patients atteints de lymphome lymphoplasmocytique asymptomatique, le temps médian pour l'apparition des symptômes dépasse généralement 5 à 10 ans, avec une probabilité de progresser vers une forme symptomatique de 6 % à 1 an à 68 % à 10 ans (Kastritis *et al.* 2018).

b. Myélome multiple

En raison de la nature hétérogène du MM, son évolution clinique varie, allant de formes indolentes à des formes plus agressives. Le temps de doublement des plasmocytes a été rapporté d'approximativement 1,8 mois (soit 54 jours) (Schmitz *et al.* 2022). La majorité des myélomes, pour ne pas dire tous, sont précédés d'une phase asymptomatique, que ce soit une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou un myélome indolent (Rajkumar, Lacy et Kyle 2007). Le myélome multiple indolent et la gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ont en commun l'absence de lésions d'organes cibles. Ces phases précurseurs asymptomatiques, lorsqu'elles sont détectées, le sont généralement fortuitement. Il n'est donc pas possible de confirmer avec certitude que tous les myélomes multiples soient précédés de ces phases asymptomatiques. Il est reconnu que chaque année 1 % des MGUS (Kyle *et al.* 2002) et 10 % des myélomes indolents (Kyle *et al.* 2007) évoluent vers un myélome multiple. La survenue d'une MGUS ne semble requérir qu'un évènement génétique, sans schéma précis retrouvé dans la littérature. La progression ultérieure vers le myélome multiple dépend habituellement de mutations additionnelles ou d'autres facteurs, ce qui explique le délai plus ou moins long entre la phase asymptomatique et symptomatique de cette entité.

En conclusion, il apparaît clairement que l'évolution vers une hémopathie B mature symptomatique à partir d'un premier évènement oncogénique peut survenir dans un délai très court pour des entités agressives alors que les indolentes peuvent prendre de nombreuses années allant jusqu'à 30 ans. Bien que ces généralisations fournissent un cadre de compréhension, il est important de noter que, pour chaque type d'hémopathies lymphoprolifératives B citées ci-dessus, des facteurs individuels liés au patient, des mutations génétiques et le microenvironnement tumoral influencent le temps réel de doublement cellulaire et donc le temps d'apparition d'une maladie symptomatique.

Exposition aux pesticides et survenue d'hémopathies lymphoprolifératives B : délai de latence et délai de prise en charge

Le temps de doublement cellulaire d'un lymphocyte ou d'un plasmocyte tumoral et le délai moyen séparant la phase asymptomatique et symptomatique d'une hémopathie ne préjugent en rien de la durée d'exposition nécessaire à un agent nuisible pour que l'hémopathie se déclare. En effet, les mutations génétiques peuvent survenir plus ou moins rapidement en fonction de nombreux paramètres individuels, comme la prédisposition génétique, ou environnementaux entre autres, mais aussi en fonction de l'intensité et de la fréquence de l'exposition. En revanche, ces variables temporelles restent des indicateurs indirects du temps nécessaire entre une exposition aux pesticides et la survenue d'une hémopathie lymphoïde lymphoproliférative B, qui correspond au délai de latence. Le délai de prise en charge, quant à lui a une valeur administrative, et correspond au délai entre la dernière exposition et l'apparition d'une maladie. En conséquence, suite à une exposition aux pesticides d'une durée de 6 mois, un lymphome indolent pourrait apparaître 10 à 30 ans après, alors que pour une exposition de 20 années, il est possible que le lymphome survienne un an après la fin de l'exposition comme 10 à 30 ans plus tard. Le délai de prise en charge peut donc dépendre de la durée d'exposition aux pesticides et du type d'hémopathie lymphoproliférative B qu'elle soit indolente ou agressive. Ainsi, plus l'intervalle entre la phase asymptomatique et la phase symptomatique d'une maladie est long, plus le délai de prise en charge doit s'inscrire dans la durée. De manière schématique, le délai de prise en charge doit au moins correspondre au temps moyen requis pour qu'une hémopathie asymptomatique devienne symptomatique et puisse être diagnostiquée.

a. Lymphome malin non-hodgkinien

La latence entre une exposition à certains facteurs de risque et la survenue d'un LMNH varie selon le type de LMNH, le type de facteur et l'intensité de l'exposition à ce facteur, et la susceptibilité individuelle de la personne.

Le délai de latence entre l'exposition aux pesticides et le développement d'un LMNH (y compris les formes indolentes) est généralement long, variant de 5 à 30 ans en fonction de la durée d'exposition, du type de pesticides et de la susceptibilité individuelle (Boffetta 2006). Une étude cas-témoins basée sur la population suédoise a mis en évidence que l'exposition aux herbicides, en particulier au glyphosate et aux acides phenoxyacétiques (tels que le MCPA⁵), était associée à un risque accru de LMNH après une période de latence de plus de 10 ans (Eriksson *et al.* 2008). Une autre étude réalisée en Californie entre 2010 et 2016 a retrouvé des délais de latence similaires des cas de LMNH suite à l'exposition aux pesticides. Cette étude a indiqué que, le LMNH pouvait se manifester après une décennie ou plus d'exposition à certains pesticides, y compris au glyphosate et aux composés organophosphorés. De plus, d'autres études suggèrent que ce délai peut atteindre jusqu'à 30 ans chez des populations fortement exposées (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2017).

⁵ acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique

Ces résultats soulignent collectivement un délai de latence prolongée pouvant aller jusqu'à 30 ans dans certains cas. Il ne faut pas oublier que les délais plus courts sont possibles pour les formes agressives de LMNH comme le lymphome B diffus à grandes cellules.

b. Myélome multiple

La période de latence entre l'exposition aux pesticides et le développement du myélome multiple (MM) varie en fonction de facteurs tels que le type et la durée de l'exposition, la susceptibilité individuelle et les prédispositions génétiques. Bien qu'il soit difficile de déterminer des périodes de latence spécifiques, plusieurs études fournissent des éléments d'orientation (Perrotta *et al.* 2012; Tual *et al.* 2019; Swaen *et al.* 2004).

L'étude EPILYMPH révèle qu'une exposition aux pesticides sur une période de dix ans ou plus augmentait le risque de MM (Odds Ratio = 1,62 ; (1,01-2,58)) (Perrotta *et al.* 2012), suggérant qu'à partir d'une première exposition, la probabilité de développer un MM augmente après 10 ans. L'étude de cohorte AGRICAN a observé que les agriculteurs ayant commencé à utiliser des pesticides sur des cultures dans les années 1960, en particulier ceux qui avaient appliqué des pesticides sur le maïs pendant 20 ans ou plus, présentaient un risque accru de MM (Tual *et al.* 2019). Ce deuxième travail oriente vers des délais de latence long pouvant aller jusqu'à plus de 20 ans. Un risque augmenté de développer un MM a été observé pour une exposition au carbaryl supérieure à 10 jours dans une vie entière (Presutti *et al.* 2016).

En conclusion, il est rapporté dans la littérature un délai de latence de quelques années à 30 ans entre l'exposition aux pesticides et le diagnostic d'une hémopathie lymphoproliférative B.

3.2.3. Conclusion de l'analyse des données collectées

Étant donnée l'absence de connaissance concernant le délai exact d'exposition nécessaire aux pesticides pour que survienne une hémopathie lymphoproliférative B, le délai de prise en charge se doit d'être aussi large que celui du délai de latence.

Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de renseigner précisément un délai de prise en charge (délai entre la fin de l'exposition et le diagnostic de la maladie). Néanmoins, compte tenu de la variabilité du délai de latence selon l'agressivité ou l'indolence des hémopathies lymphoprolifératives B, il semble pertinent que le DPC tienne compte du temps nécessaire pour qu'une forme indolente devienne symptomatique (30 ans).

Ces travaux offrent toutefois un argumentaire scientifique suffisant pour :

- une modification de la désignation de la maladie avec une séparation des 2 entités citées, regroupées sous le terme d'hémopathies lymphoprolifératives B, avec le lymphome non-hodgkinien d'une part et le myélome multiple d'autre part.
- une révision des délais de prise en charge avec un allongement des durées, afin de mieux représenter les hémopathies lymphoprolifératives B indolentes ou à temps de doublement long et d'intégrer les données temporelles concernant l'évolution d'une hémopathie de la phase précurseur asymptomatique à symptomatique connues pour certaines hémopathies lymphoprolifératives B.

En complément de cette analyse de la littérature, et à titre d'illustration de l'impact de l'évolution du DPC, le pourcentage de dossiers ayant reçu un avis positif du CRMP spécifique

à l'exposition aux pesticides qui ne seraient pas pris en compte au titre du tableau RA 59 selon le DPC qui serait choisi est indiqué dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Répartition du pourcentage de dossiers avec un avis positif non pris en compte au titre de l'alinéa 5 selon le DPC considéré dans le TMP 59

DPC qui serait choisi dans le RA 58 (années)	Pourcentage de dossiers ayant reçu à ce jour un avis positif qui ne seraient pas pris en compte au titre du TMP comprenant le DPC indiqué dans la première colonne de ce tableau 10 N (%)
10	98,6 (72)
11	93,2 (68)
12	82,2 (60)
13	69,9 (51)
14	57,5 (42)
15	45,2 (33)
16	37,0 (27)
17	24,7 (18)
18	17,8 (13)
19	12,3 (9)
20	11 (8)
21	8,2 (6)
22	6,4 (5)
23	5,5 (4)
24	2,7 (2)
25	1,4 (1)
26	0 (0)

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Lymphome non-hodgkinien ; Leucémie lymphoïde chronique ; Myélome multiple ; temps de latence ; pesticide ;

Non-Hodgkin lymphoma ; Chronic lymphoid leukemia ; multiple myeloma ; latency ; pesticide ;

BIBLIOGRAPHIE

Alaggio, R., C. Amador, I. Anagnostopoulos, A. D. Attygalle, I. B. O. Araujo, E. Berti, G. Bhagat, A. M. Borges, D. Boyer, M. Calaminici, A. Chadburn, J. K. C. Chan, W. Cheuk, W. J. Chng, J. K. Choi, S. S. Chuang, S. E. Coupland, M. Czader, S. S. Dave, D. de Jong, M. Q. Du, K. S. Elenitoba-Johnson, J. Ferry, J. Geyer, D. Gratzinger, J. Guitart, S. Gujral, M. Harris, C. J. Harrison, S. Hartmann, A. Hochhaus, P. M. Jansen, K. Karube, W. Kempf, J. Khouri, H. Kimura, W. Klapper, A. E. Kovach, S. Kumar, A. J. Lazar, S. Lazzi, L. Leoncini, N. Leung, V. Leventaki, X. Q. Li, M. S. Lim, W. P. Liu, A. Louissaint, Jr., A. Marcogliese, L. J. Medeiros, M. Michal, R. N. Miranda, C. Mitteldorf, S. Montes-Moreno, W. Morice, V. Nardi, K. N. Naresh, Y. Natkunam, S. B. Ng, I. Oschlies, G. Ott, M. Parrens, M. Pulitzer, S. V. Rajkumar, A. C. Rawstron, K. Rech, A. Rosenwald, J. Said, C. Sarkozy, S. Sayed, C. Saygin, A. Schuh, W. Sewell, R. Siebert, A. R. Sohani, R. Tooze, A. Traverse-Glehen, F. Vega, B. Vergier, A. D. Wechalekar, B. Wood, L. Xerri et W. Xiao. 2022. "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms." *Leukemia* 36 (7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.

Alavanja, M. C. et M. R. Bonner. 2012. "Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review." *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 15 (4): 238-63. <https://doi.org/10.1080/10937404.2012.632358>.

Baumann, T., R. Moia, G. Gaidano, J. Delgado, A. Condoluci, N. Villamor, A. B. Payedimarri, D. Costa, A. Patriarca, C. Jiménez-Vicente, D. Rossi et E. Montserrat. 2021. "Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia modern era: a real-life study in 848 unselected patients." *Leukemia* 35 (8): 2325-2331. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01149-w>.

Berg, D., P. Borghammer, S. M. Fereshtehnejad, S. Heinzel, J. Horsager, E. Schaeffer et R. B. Postuma. 2021. "Prodromal Parkinson disease subtypes - key to understanding heterogeneity." *Nat Rev Neurol* 17 (6): 349-361. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00486-9>.

Berg, D., R. B. Postuma, B. Bloem, P. Chan, B. Dubois, T. Gasser, C. G. Goetz, G. M. Halliday, J. Hardy, A. E. Lang, I. Litvan, K. Marek, J. Obeso, W. Oertel, C. W. Olanow, W. Poewe, M. Stern et G. Deuschl. 2014. "Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease." *Mov Disord* 29 (4): 454-62. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>.

Betarbet, R., T. B. Sherer, G. MacKenzie, M. Garcia-Osuna, A. V. Panov et J. T. Greenamyre. 2000. "Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease." *Nat Neurosci* 3 (12): 1301-6. <https://doi.org/10.1038/81834>.

Blair, A., B. Ritz, C. Wesseling et L. B. Freeman. 2015. "Pesticides and human health." *Occup Environ Med* 72 (2): 81-2. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102454>.

Boffetta, P. 2006. "Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence." *Mutat Res* 608 (2): 157-62. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.02.015>.

Braak, H., K. Del Tredici, H. Bratzke, J. Hamm-Clement, D. Sandmann-Keil et U. Rüb. 2002. "Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)." *J Neurol* 249 Suppl 3: lii/1-5. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-1301-4>.

Braak, H., K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. de Vos, E. N. Jansen Steur et E. Braak. 2003. "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." *Neurobiol Aging* 24 (2): 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9).

Bretherick, K. L., R. Bu, R. D. Gascoyne, J. M. Connors, J. J. Spinelli et A. R. Brooks-Wilson. 2010. "Elevated circulating t(14;18) translocation levels prior to diagnosis of follicular lymphoma." *Blood* 116 (26): 6146-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304048>.

Cannon, J. R. et J. T. Greenamyre. 2010. "Neurotoxic in vivo models of Parkinson's disease recent advances." *Prog Brain Res* 184: 17-33. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(10\)84002-6](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(10)84002-6).

Chahine, L. M., K. Merchant, A. Siderowf, T. Sherer, C. Tanner, K. Marek et T. Simuni. 2023. "Proposal for a Biologic Staging System of Parkinson's Disease." *J Parkinsons Dis* 13 (3): 297-309. <https://doi.org/10.3233/jpd-225111>.

Cullinane, P. W., S. Wrigley, J. Bezerra Parmera, F. Valerio, T. O. Millner, K. Shaw, E. De Pablo-Fernandez, T. T. Warner et Z. Jaunmuktane. 2024. "Pathology of neurodegenerative disease for the general neurologist." *Pract Neurol* 24 (3): 188-199. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003988>.

Darweesh, S. K. L., R. Vermeulen, B. R. Bloem et S. Peters. 2022. "Exposure to Pesticides Predicts Prodromal Feature of Parkinson's Disease: Public Health Implications." *Mov Disord* 37 (5): 883-885. <https://doi.org/10.1002/mds.29012>.

Eriksson, M., L. Hardell, M. Carlberg et M. Akerman. 2008. "Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis." *Int J Cancer* 123 (7): 1657-63. <https://doi.org/10.1002/ijc.23589>.

Fereshtehnejad, S. M., C. Yao, A. Pelletier, J. Y. Montplaisir, J. F. Gagnon et R. B. Postuma. 2019. "Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study." *Brain* 142 (7): 2051-2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>.

Gaig, C. et E. Tolosa. 2009. "When does Parkinson's disease begin?" *Mov Disord* 24 Suppl 2: S656-64. <https://doi.org/10.1002/mds.22672>.

Gelpi, E., J. Navarro-Otano, E. Tolosa, C. Gaig, Y. Compta, M. J. Rey, M. J. Martí, I. Hernández, F. Valldeoriola, R. Reñé et T. Ribalta. 2014. "Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders." *Mov Disord* 29 (8): 1010-8. <https://doi.org/10.1002/mds.25776>.

Heinzel, S., D. Berg, T. Gasser, H. Chen, C. Yao et R. B. Postuma. 2019. "Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease." *Mov Disord* 34 (10): 1464-1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>.

Hilton, D., M. Stephens, L. Kirk, P. Edwards, R. Potter, J. Zajicek, E. Broughton, H. Hagan et C. Carroll. 2014. "Accumulation of α-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease." *Acta Neuropathol* 127 (2): 235-41. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1214-6>.

Inserm. 2013. "INSERM Collective Expert Reports." Dans *Effects of pesticides on health*. : EDP Sciences.

Inserm. 2021. "INSERM Collective Expert Reports." Dans *Effects of pesticides on health: New data*. Montrouge (FR): EDP Sciences Copyright © 2022-, EDP Sciences.

Jacobson, C. et A. LaCasce. 2014. "How I treat Burkitt lymphoma in adults." *Blood* 124 (19): 2913-20. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-538504>.

Jankovic, J. 2008. "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 (4): 368-76. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>.

Kastritis, E., V. Leblond, M. A. Dimopoulos, E. Kimby, P. Staber, M. J. Kersten, A. Tedeschi et C. Buske. 2018. "Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 29 (Suppl 4): iv41-iv50. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146>.

Kuehl, W. M. et P. L. Bergsagel. 2002. "Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions." *Nat Rev Cancer* 2 (3): 175-87. <https://doi.org/10.1038/nrc746>.

Küppers, R. 2005. "Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis." *Nat Rev Cancer* 5 (4): 251-62. <https://doi.org/10.1038/nrc1589>.

Kuznetsov, V. A., I. A. Makalkin, M. A. Taylor et A. S. Perelson. 1994. "Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis." *Bull Math Biol* 56 (2): 295-321. <https://doi.org/10.1007/bf02460644>.

Kyle, R. A., E. D. Remstein, T. M. Therneau, A. Dispenzieri, P. J. Kurtin, J. M. Hodnefield, D. R. Larson, M. F. Plevak, D. F. Jelinek, R. Fonseca, L. J. Melton, 3rd et S. V. Rajkumar. 2007. "Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma." *N Engl J Med* 356 (25): 2582-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070389>.

Kyle, R. A., T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, M. F. Plevak et L. J. Melton, 3rd. 2002. "A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance." *N Engl J Med* 346 (8): 564-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa01133202>.

Lohr, J. G., P. Stojanov, S. L. Carter, P. Cruz-Gordillo, M. S. Lawrence, D. Auclair, C. Sougnez, B. Knobechel, J. Gould, G. Saksena, K. Cibulskis, A. McKenna, M. A. Chapman, R. Straussman, J. Levy, L. M. Perkins, J. J. Keats, S. E. Schumacher, M. Rosenberg, G. Getz et T. R. Golub. 2014. "Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy." *Cancer Cell* 25 (1): 91-101. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.12.015>.

Mahlknecht, P., M. Peball, K. Mair, M. Werkmann, M. Nocker, E. Wolf, W. Eisner, S. Bajaj, S. Quirbach, C. Peralta, S. Eschlbock, G. K. Wenning, P. Willeit, K. Seppi et W. Poewe. 2020. "Has Deep Brain Stimulation Changed the Very Long-Term Outcome of Parkinson's Disease? A Controlled Longitudinal Study." *Mov Disord Clin Pract* 7 (7): 782-787. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13039>.

Mahlknecht, P., K. Seppi et W. Poewe. 2015. "The Concept of Prodromal Parkinson's Disease." *J Parkinsons Dis* 5 (4): 681-97. <https://doi.org/10.3233/jpd-150685>.

Merhi, M., H. Raynal, E. Cahuzac, F. Vinson, J. P. Cravedi et L. Gamet-Payrastre. 2007. "Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies." *Cancer Causes Control* 18 (10): 1209-26. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9061-1>.

Mitchell, T., S. Lehéricy, S. Y. Chiu, A. P. Strafella, A. J. Stoessl et D. E. Vaillancourt. 2021. "Emerging Neuroimaging Biomarkers Across Disease Stage in Parkinson Disease: A Review." *JAMA Neurol* 78 (10): 1262-1272. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1312>.

Molica, S. et A. Alberti. 1987. "Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia." *Cancer* 60 (11): 2712-6. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19871201\)60:11<2712::aid-cncr2820601122>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871201)60:11<2712::aid-cncr2820601122>3.0.co;2-1).

Montserrat, E., J. Sanchez-Bisono, N. Viñolas et C. Rozman. 1986. "Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance." *Br J Haematol* 62 (3): 567-75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1986.tb02969.x>.

Morabito, F., G. Tripepi, R. Moia, A. G. Recchia, P. Boggione, F. R. Mauro, S. Bossio, G. D'Arrigo, E. A. Martino, E. Vigna, F. Storino, G. Fronza, F. Di Raimondo, D. Rossi, A. Condoluci, M. Colombo, F. Fais, S. Fabris, R. Foa, G. Cutrona, M. Gentile, E. Montserrat, G. Gaidano, M. Ferrarini et A. Neri. 2021. "Lymphocyte Doubling Time As A Key Prognostic Factor To Predict Time To First Treatment In Early-Stage Chronic

Lymphocytic Leukemia." *Front Oncol* 11: 684621.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.684621>.

Ondrejka, S. L., R. Lai, S. D. Smith et E. D. Hsi. 2011. "Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis." *Haematologica* 96 (8): 1121-7. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.036277>.

Palanisamy, B. N., S. Sarkar, E. Malovic, M. Samidurai, A. Charli, G. Zenitsky, H. Jin, V. Anantharam, A. Kanthasamy et A. G. Kanthasamy. 2022. "Environmental neurotoxic pesticide exposure induces gut inflammation and enteric neuronal degeneration by impairing enteric glial mitochondrial function in pesticide models of Parkinson's disease: Potential relevance to gut-brain axis inflammation in Parkinson's disease pathogenesis." *Int J Biochem Cell Biol* 147: 106225. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106225>.

Pan-Montojo, F., M. Schwarz, C. Winkler, M. Arnhold, G. A. O'Sullivan, A. Pal, J. Said, G. Marsico, J. M. Verbavatz, M. Rodrigo-Angulo, G. Gille, R. H. Funk et H. Reichmann. 2012. "Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice." *Sci Rep* 2: 898. <https://doi.org/10.1038/srep00898>.

"The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI)." 2011. *Prog Neurobiol* 95 (4): 629-35. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.09.005>.

Perrotta, C., A. Staines, M. Codd, S. Kleefeld, D. Crowley, T' Mannetje A, N. Becker, P. Brennan, S. De Sanjosé, L. Foretova, M. Maynadié, A. Nieters, P. Boffetta et P. Cocco. 2012. "Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study." *J Occup Med Toxicol* 7 (1): 25. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-7-25>.

Pont-Sunyer, C., A. Hotter, C. Gaig, K. Seppi, Y. Compta, R. Katzenbach, N. Mas, D. Hofeneder, T. Brücke, A. Bayés, K. Wenzel, J. Infante, H. Zach, W. Pirker, I. J. Posada, R. Álvarez, L. Isprierto, O. De Fàbregues, A. Callén, A. Palasí, M. Aguilar, M. J. Martí, F. Valldeoriola, M. Salamero, W. Poewe et E. Tolosa. 2015. "The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study)." *Mov Disord* 30 (2): 229-37. <https://doi.org/10.1002/mds.26077>.

Presutti, R., S. A. Harris, L. Kachuri, J. J. Spinelli, M. Pahwa, A. Blair, S. H. Zahm, K. P. Cantor, D. D. Weisenburger, P. Pahwa, J. R. McLaughlin, J. A. Dosman et L. B. Freeman. 2016. "Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project." *Int J Cancer* 139 (8): 1703-14. <https://doi.org/10.1002/ijc.30218>.

Puente, X. S., M. Pinyol, V. Quesada, L. Conde, G. R. Ordóñez, N. Villamor, G. Escaramis, P. Jares, S. Beà, M. González-Díaz, L. Bassaganyas, T. Baumann, M. Juan, M. López-Guerra, D. Colomer, J. M. Tubío, C. López, A. Navarro, C. Tornador, M. Aymerich, M. Rozman, J. M. Hernández, D. A. Puente, J. M. Freije, G. Velasco, A. Gutiérrez-Fernández, D. Costa, A. Carrió, S. Guijarro, A. Enjuanes, L. Hernández, J. Yagüe, P. Nicolás, C. M. Romeo-Casabona, H. Himmelbauer, E. Castillo, J. C. Dohm, S. de Sanjosé, M. A. Piris, E. de Alava, J. San Miguel, R. Royo, J. L. Gelpí, D. Torrents, M. Orozco, D. G. Pisano, A. Valencia, R. Guigó, M. Bayés, S. Heath, M. Gut, P. Klatt, J. Marshall, K. Raine, L. A. Stebbings, P. A. Futreal, M. R. Stratton, P. J. Campbell, I. Gut, A. López-Guillermo, X. Estivill, E. Montserrat, C. López-Otín et E. Campo. 2011. "Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia." *Nature* 475 (7354): 101-5. <https://doi.org/10.1038/nature10113>.

Quesada, V., A. J. Ramsay et C. Lopez-Otin. 2012. "Chronic lymphocytic leukemia with SF3B1 mutation." *N Engl J Med* 366 (26): 2530. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1204033>.

Rajkumar, S. V., M. Q. Lacy et R. A. Kyle. 2007. "Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma." *Blood Rev* 21 (5): 255-65. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.01.002>.

Rees, R. N., A. J. Noyce et A. E. Schrag. 2024. "Identification of Prodromal Parkinson Disease: We May Be Able to But Should We?" *Neurology* 102 (11): e209394. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209394>.

Roesch, K., D. Hasenclever et M. Scholz. 2014. "Modelling lymphoma therapy and outcome." *Bull Math Biol* 76 (2): 401-30. <https://doi.org/10.1007/s11538-013-9925-3>.

Schinasi, L. et M. E. Leon. 2014. "Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis." *Int J Environ Res Public Health* 11 (4): 4449-527. <https://doi.org/10.3390/ijerph110404449>.

Schmitz, A., R. F. Brøndum, H. E. Johnsen, U. H. Mellqvist, A. Waage, P. Gimsing, D. H. Op Bruinink, V. van der Velden, B. van der Holt, M. Hansson, N. F. Andersen, U. C. Frølund, C. Helleberg, F. H. Schjesvold, L. Ahlberg, N. Gulbrandsen, B. Andreasson, B. Lauri, E. Haukas, J. S. Bødker, A. S. Roug, M. Bøgsted, M. T. Severinsen, H. Gregersen, N. Abildgaard, P. Sonneveld et K. Dybkær. 2022. "Longitudinal minimal residual disease assessment in multiple myeloma patients in complete remission - results from the NMSG flow-MRD substudy within the EMN02/HO95 MM trial." *BMC Cancer* 22 (1): 147. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09184-1>.

Schrag, A., L. Horsfall, K. Walters, A. Noyce et I. Petersen. 2015. "Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study." *Lancet Neurol* 14 (1): 57-64. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70287-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70287-x).

Shrestha, N., R. A. M. Abe, A. Masroor, A. Khorochkov, J. Prieto, K. B. Singh, M. C. Nnadozie, M. Abdal et L. Mohammed. 2021. "The Correlation Between Parkinson's Disease and Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Systematic Review." *Cureus* 13 (8): e17026. <https://doi.org/10.7759/cureus.17026>.

Shrestha, S., F. Kamel, D. M. Umbach, L. E. Beane Freeman, S. Koutros, M. Alavanja, D. P. Sandler et H. Chen. 2017. "Nonmotor symptoms and Parkinson disease in United States farmers and spouses." *PLoS One* 12 (9): e0185510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185510>.

Shrestha, S., F. Kamel, D. M. Umbach, Z. Fan, L. E. Beane Freeman, S. Koutros, M. Alavanja, A. Blair, D. P. Sandler et H. Chen. 2018. "Factors associated with dream enacting behaviors among US farmers." *Parkinsonism Relat Disord* 57: 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.07.003>.

Siderowf, A., L. Concha-Marambio, D. E. Lafontant, C. M. Farris, Y. Ma, P. A. Urenia, H. Nguyen, R. N. Alcalay, L. M. Chahine, T. Foroud, D. Galasko, K. Kieburtz, K. Merchant, B. Mollenhauer, K. L. Poston, J. Seibyl, T. Simuni, C. M. Tanner, D. Weintraub, A. Videnovic, S. H. Choi, R. Kurth, C. Caspell-Garcia, C. S. Coffey, M. Frasier, L. M. A. Oliveira, S. J. Hutten, T. Sherer, K. Marek et C. Soto. 2023. "Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study." *Lancet Neurol* 22 (5): 407-417. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00109-6).

Siderowf, A. et A. E. Lang. 2012. "Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions." *Mov Disord* 27 (5): 608-16. <https://doi.org/10.1002/mds.24954>.

Steiner, J. A., E. Quansah et P. Brundin. 2018. "The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after." *Cell Tissue Res* 373 (1): 161-173. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2814-1>.

Stoessl, A. J., W. W. Martin, M. J. McKeown et V. Sossi. 2011. "Advances in imaging in Parkinson's disease." *Lancet Neurol* 10 (11): 987-1001. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70214-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70214-9).

Swaen, G. M., L. G. van Amelsvoort, J. J. Slangen et D. C. Mohren. 2004. "Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators." *Int Arch Occup Environ Health* 77 (4): 293-5. <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0503-8>.

Takahashi, H., N. Kashiwagi, A. Arisawa, C. Matsuo, H. Kato, H. Adachi, Y. Kajiyama, H. Mochizuki et N. Tomiyama. 2022. "Imaging of the nigrostriatal system for evaluating the preclinical phase of Parkinson's disease development: the utility of neuromelanin, diffusion MRI, and DAT-SPECT." *Br J Radiol* 95 (1130): 20210837. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210837>.

Tolosa, E., A. Garrido, S. W. Scholz et W. Poewe. 2021. "Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease." *Lancet Neurol* 20 (5): 385-397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00030-2).

Tual, S., A. Busson, M. Boulanger, M. Renier, C. Piel, C. Pouchieu, R. Pons, S. Perrier, N. Levêque-Morlais, P. Karuranga, C. Lemarchand, E. Marcotullio, A. V. Guizard, A. Monnereau, I. Baldi et P. Lebailly. 2019. "Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort." *Cancer Causes Control* 30 (11): 1243-1250. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01230-x>.

Tuominen, R. K. et J. M. Renko. 2024. "Biomarkers of Parkinson's disease in perspective of early diagnosis and translation of neurotrophic therapies." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 135 (3): 271-284. <https://doi.org/10.1111/bcpt.14042>.

Vingerhoets, F. J., B. J. Snow, C. S. Lee, M. Schulzer, E. Mak et D. B. Calne. 1994. "Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism." *Ann Neurol* 36 (5): 759-64. <https://doi.org/10.1002/ana.410360512>.

Vogelstein, B., N. Papadopoulos, V. E. Velculescu, S. Zhou, L. A. Diaz, Jr. et K. W. Kinzler. 2013. "Cancer genome landscapes." *Science* 339 (6127): 1546-58. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>.

Yan, D., Y. Zhang, L. Liu, N. Shi et H. Yan. 2018. "Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies." *Regul Toxicol Pharmacol* 96: 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.05.005>.

Yuan, X., Y. Yang, C. Liu, Y. Tian, D. Xia, Z. Liu, L. Pan, M. Xiong, J. Xiong, L. Meng, Z. Zhang, K. Ye, H. Jiang et Z. Zhang. 2022. "Fine Particulate Matter Triggers α -Synuclein Fibrillization and Parkinson-like Neurodegeneration." *Mov Disord* 37 (9): 1817-1830. <https://doi.org/10.1002/mds.29181>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Note d'appui scientifique et technique « Mise à jour éventuelle du délai de prise en charge prévu dans les tableaux 58 et 59 de maladies professionnelles du régime agricole ». Saisine 2024-AST-0086. Maisons-Alfort : Anses, 40 p.

ANNEXE 1 : INTERVENANTS

Présentation des intervenants

PREAMBULE : 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.

RAPPORTEURS

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

Mme Anastasia SAADE - Médecin, chef de clinique assistant hospitalo-universitaire (Université de Rennes 1 - Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset – Centre hospitalier universitaire de Rennes) – Spécialités : médecine, hématologie.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique et contribution scientifique

Mme Alexandra PAPADOPOULOS - Coordinatrice d'expertises scientifiques - Unité Évaluation des risques liés à l'air – Anses.