

RAPPORT D'EXPERTISE

Objet : Expertise X. P***

Mission du ***

Rapport transmis le 06/02/06

Table des matières

Abréviations	3
1. Mission	4
2. Déroulement de la mission	5
2.1. Réunion d'expertise	5
2.2. Pièces reçues.....	5
2.3. Pièces additionnelles de l'Expert.....	5
2.4. Pré-rapport.....	5
3. Conditions d'une intervention privée	6
4. Histoire de la maladie.....	7
4.1. Maladie actuelle	7
4.2. Antécédents	7
4.2.1. Antécédents familiaux	7
4.2.2. Antécédents personnels.....	8
4.2.3. Conclusion sur la maladie actuelle	8
5. Analyse de l'Expert.....	9
5.1. Les produits phytosanitaires comme cause de SLA	9
5.1.1. Une fréquence d'évocation inhabituellement élevée	9
5.1.2. Des observations individuelles évocatrices	10
5.1.3. Etudes épidémiologiques descriptives.....	10
5.1.3.1. Facteurs environnementaux.....	10
5.1.3.2. Une surreprésentation d'agriculteurs	11
5.1.3.3. Une surreprésentation de footballeurs	11
5.1.3.4. Exposition aux herbicides/pesticides comme facteur de risque	12
5.1.4. Etudes cas/témoins.....	13
5.1.5. Données complémentaires	13
5.2. Causalité de l'espèce	15
5.2.1. Diagnostic d'exclusion	15
5.2.2. Chronologie	15
5.2.3. Exposition.....	15
5.2.4. Atypie	15
5.3. Discussion : la force des preuves et la causalité suffisante	17
5.3.1. Evaluation méthodologique de la causalité.....	18
5.3.1.1. Force de l'association.....	19
5.3.1.2. Stabilité de l'association	19
5.3.1.3. Spécificité de l'association	21
5.3.1.4. Relation temporelle	21
5.3.1.5. Effet dose-réponse	22
5.3.1.6. Plausibilité biologique	22
5.3.1.7. Conclusion sur l'évidence méthodologique.....	22
5.3.2. Evaluation comparative de la causalité	22
6. Réponse aux questions de la mission.....	23
Références citées dans le rapport	24

Abréviations

IRM	imagerie par résonance magnétique
SLA	sclérose latérale amyotrophique

Je soussigné

Docteur Marc GIRARD, expert près la Cour d'Appel de Versailles
(*Pharmacologie – Toxicologie – Produits dopants [médicament et recherche biomédicale]*), exerçant 1 bd de la République à Versailles, 78000

a été amené, en tant que Médecin Expert et à la demande de Monsieur X. P***, à faire le rapport d'expertise suivant.

1. Mission

Le 16 septembre, Monsieur X. P***, par l'intermédiaire de son assureur, nous a adressé une demande d'expertise privée suite à l'apparition chez lui d'une pathologie neurodégénérative grave.

La mission était libellée comme suit.

- 1) Constater l'état médical de Monsieur P*** en le convoquant à votre cabinet ou bien en l'examinant à son domicile.*
- 2) Donner votre avis sur l'existence d'un lien de causalité entre cette maladie neurodégénérative et son exposition professionnelle prolongée et répétée à des produits phytosanitaires et pesticides.*
- 3) Dire également si des causes, extérieures aux produits toxiques utilisés, peuvent être à l'origine – exclusivement ou partiellement – de cette maladie dénommée « sclérose latérale amyotrophique ».*

2. Déroulement de la mission

2.1. Réunion d'expertise

Compte tenu des difficultés du patient à se déplacer, il a été convenu que la réunion d'expertise se tiendrait à son domicile : celle-ci s'est donc déroulée le 28/09/05, en présence de M. P*** et de son épouse.

2.2. Pièces reçues

Les éléments essentiels du dossier médical de M. P*** nous ont été transmis par courrier, ainsi que lors de la réunion d'expertise.

2.3. Pièces additionnelles de l'Expert

Nommé à plusieurs reprises par la Justice pénale ou civile dans des affaires impliquant ce type de complication neurologique (sclérose latérale amyotrophique), l'Expert a réuni une bibliographie internationale qu'il utilisera dans la présente mission puisqu'il s'agit, à l'évidence, de pièces non confidentielles.

2.4. Pré-rapport

En date du **/**/05 et dans la perspective de l'audience du TASS de *** qui s'est tenue le **/**/05, le Dr Girard a remis ses premières conclusions sous forme d'un pré-rapport.

3. Conditions d'une intervention privée

La présente section vise à satisfaire l'injonction des *Règles de déontologie de l'expert judiciaire* telles que modifiées en date du 27/01/05, qui stipulent que l'expert judiciaire consulté à titre privé doit, dans son rapport, rappeler « explicitement » les conditions de son intervention.

Le recours à titre privé d'une partie à un sachant ne semble pas poser de problème particulier : les *Règles de déontologie de l'expert judiciaire* inscrivent le recours d'une partie à une telle expertise au titre du « droit au procès équitable » inscrit dans l'article 6-1 de la *Convention Européenne de Sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés Fondamentales*.

Ces *Règles* insistent sur le fait que même consulté unilatéralement par l'une des parties (et donc, bien entendu, rémunéré par celle-ci comme c'est le cas en l'espèce), l'expert privé doit « donner son avis en toute liberté d'esprit et sans manquer à la probité ou à l'honneur ». En d'autres termes, **il n'est pas l'expert de la partie qui l'a sollicité** et, intervenant dans le cadre des *Règles de déontologie* sus-citées, il reste évidemment lié par le serment qu'il a prononcé lors de son inscription – lequel présuppose « conscience, objectivité et impartialité » (art. 237 du NCPC).

Monsieur P*** a été dûment informé quant à ces prérequis d'une telle intervention.

4. Histoire de la maladie

4.1. Maladie actuelle

Monsieur X. P*** est né le **/**/64 et a donc 41 ans au jour de l'expertise. Titulaire d'un baccalauréat agricole, il a d'abord travaillé dans la ferme de ses parents avant de s'installer à son compte comme agriculteur, dès l'âge de 22 ans : il est cultivateur (maïs) et s'occupait également d'un important élevage de poulets, interrompu depuis le début de sa maladie.

A partir d'un moment qu'il situe vers la fin 2003, il note une petite boiterie, une tendance à buter en marchant (qui conduira même à de petites « entorses »), ainsi qu'une faiblesse de préhension ; il se plaint également de fasciculations et de crampes.

Le rhumatologue consulté (Dr ***) pratique un électromyogramme qui se révèle anormal (dénervation diffuse, avec vitesse de conduction normale).

Monsieur P*** est donc adressé à un neurologue d'Orléans, le Dr ***, à partir d'avril 2004. L'examen clinique met en évidence un déficit moteur, montre déjà une petite fonte musculaire au membre supérieur droit (Monsieur P*** se décrit comme ayant été particulièrement costaud au niveau des épaules) ainsi que des fasciculations. Aucun trouble sensitif n'est retrouvé. L'IRM est normale.

Monsieur P*** est immédiatement adressé au Service du Prof. Meininger, à la Salpêtrière, où le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique est confirmé sans ambiguïté, dès la mi-mai 2004. Un traitement par Rilutek® est mis en route.

A partir d'octobre 2004, le patient, qui a d'emblée sollicité toutes les informations sur sa maladie avec un « courage » qui a d'emblée frappé la neurologue de la Salpêtrière, accepte de participer à un essai clinique par souci altruiste : cette participation se solde par des déplacements réguliers à Paris, en dépit de sa grande infirmité (il est quasi tétraplégique et ne peut se déplacer qu'en fauteuil électrique).

4.2. Antécédents

4.2.1. Antécédents familiaux

Agés respectivement de 72 et 70 ans, le père et la mère de Monsieur P*** sont toujours en vie et se portent parfaitement.

Monsieur P*** a eu un frère qui s'est suicidé à l'âge de 33 ans, dans des conditions mal élucidées.

Monsieur P*** a deux filles (9 et 13 ans), en parfaite santé. Il a également des neveux en bonne santé.

Il n'y a donc aucun antécédent familial de maladie neurodégénérative chez Monsieur P***.

4.2.2. Antécédents personnels

Hormis un antécédent d'hépatite toxique, en 1989-90, apparemment due aux produits chimiques qu'il utilisait pour la culture du maïs et qui n'a pas laissé de séquelle connue, on ne relève aucun antécédent pathologique particulier.

Monsieur P*** était manifestement un homme très dynamique, parvenant à faire un long jogging tous les week-ends malgré la dureté physique de son travail. Il avait également fait son service militaire dans les Chasseurs Alpains et retournait skier dès qu'il en avait l'occasion.

4.2.3. Conclusion sur la maladie actuelle

Le diagnostic de **sclérose latérale amyotrophique** a été initialement posé au sein de l'équipe française notoirement la plus expérimentée dans ce type de pathologie.

Il est confirmé par plusieurs certificats médicaux.

Il ne fait cliniquement aucun doute.

5. Analyse de l'Expert

Le diagnostic étant évident et ayant été posé par l'équipe française actuellement la plus experte en pareille matière, il est patent que l'Expert désigné pour la présente mission a été choisi non pour son expérience clinique, mais sur la base de ses compétences épidémiologiques et, notamment, ses travaux sur la causalité toxique entrepris depuis déjà près de 20 ans¹, ainsi que pour son effort soutenu d'en traduire la quintessence à l'usage des juristes². En foi de quoi, l'essentiel du présent travail consistera :

- ❖ à identifier les sources qui autorisent à retenir les produits phytosanitaires comme cause possible – en général – d'une sclérose latérale amyotrophique (SLA) ;
- ❖ à examiner les éléments qui autorisent – en l'espèce – à privilégier telle ou telle cause ;
- ❖ à discuter devant le Tribunal la pertinence et la force des preuves disponibles en matière de causalité (causalité adéquate).

5.1. Les produits phytosanitaires comme cause de SLA

5.1.1. Une fréquence d'évocation inhabituellement élevée

Outre par sa sévérité tragique et la rapidité de son évolution, la SLA a attiré énormément d'attention au cours de ces dernières années puisque cette entité pathologique a été l'une des rares à être formellement reconnues comme composante établie du « syndrome de la guerre du Golfe » (1-3).

Compte tenu des enjeux sociaux et politiques liés à ce syndrome, surtout aux USA, mais également au Royaume-Uni, on reconstitue sans peine que des moyens intellectuels et financiers assez lourds ont été consacrés à cette maladie. Or, lorsque l'on se reporte aux sites ainsi nombreux (gouvernementaux, sociétés savantes, associations de patients) consacrés à la SLA, on se rend compte que quasi constamment, le rôle causal des herbicides et pesticides est à tout le moins évoqué.

On rappelle enfin que, notoirement, les gaz de combat – dont on soupçonne qu'un certain nombre de militaires y ont été exposés – sont chimiquement extrêmement proches des pesticides utilisés en agriculture.

¹ Girard M. L'imputation en pharmacovigilance est-elle fiable? *Thérapie* 1984;39:291-296

Girard M. Testing the methods of assessment for adverse drug reactions. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1984;4:237-244

² Girard M. L'intégrisme causal, avatar de l'inégalité des armes? *Recueil Dalloz* 2005 ; n° 38/7223 : 2620-1

Girard M. Causalité "certaine" ou causalité suffisante ? *Lexbase Hebdo* 2005, n° 170 (N4831AIR)

Girard M. L'environnement, facteur tératogène pour l'expertise. *Juris-Classeur, Environnement* 2004 ; n° 4 : 9-11

Girard M. Les principes de l'*evidence-based medicine* et leur apport à l'exercice de l'expertise judiciaire. *Domme corporel – Expertise médicale* 2001 ; 1 (2) : 29-39

Girard M. Expertise médicale : questions et ... réponses sur l'imputabilité médicamenteuse. *Le Dalloz* 2001 ; n° 16/7025 : 1251-2

Certes, pour inhabituellement élevée qu'elle soit, cette fréquence de citations n'a pas valeur de preuve absolue. Mais pour quiconque a l'expérience des problèmes de toxicité et des difficultés de causation formelle, semblable fréquence – souvent en provenance d'experts éminents – est **hautement évocatrice** : elle représente la version académique de l'adage ancien et raisonnable selon lequel « il n'y a pas de fumée sans feu ». En tout état de cause, dans le contexte politique lié à la Guerre du Golfe, il est évident que les autorités américaines n'auraient pas laissé passer tant d'informations s'il n'existait pas des éléments nombreux et convergents de nature à accréditer le rôle des xénobiotiques dans la survenue de SLA.

5.1.2. Des observations individuelles évocatrices

Dans la gradation des preuves épidémiologiques, l'établissement de la causalité va des « *case-reports* », – observations individuelles dont émanent des caractéristiques frappantes, d'ordre chronologique notamment (un bébé en parfaite santé est mort dans les heures suivant l'injection de tel ou tel produit) – aux études épidémiologiques fondées sur des recoupements statistiques (lorsqu'on réunit les dossiers d'un nombre important de bébés en parfaite santé morts sans motif évident, on aperçoit que la majorité avait reçu le produit en question).

Or, et depuis assez longtemps, la littérature scientifique contient déjà des observations individuelles fort évocatrices, notamment les deux suivantes :

- ❖ Pall et coll rapportent un cas de SLA dont les premières semaines sont apparues deux semaines après une intoxication aiguë par un insecticide contenant du chlordane et de la perméthrine (4) : comme les auteurs le soulignent, un délai d'apparition aussi impressionnant est un fort argument de causalité (la rapidité de l'évolution fatale [18 mois] étant un autre argument de causalité, dans la mesure où elle est au moins compatible avec l'hypothèse d'une exposition inhabituelle, massive) ;
- ❖ Fonseca et coll rapportent deux cas de SLA observés chez un agriculteur brésilien et son employé, les auteurs soulignant que l'épandage de pesticides s'est fait sans la moindre protection chez ces deux hommes : dans ces observations, c'est la mise en évidence de taux de pesticides très élevés chez les deux victimes qui représente ici un fort argument de causalité (5) – ainsi, bien entendu, que la survenue de la même maladie chez deux personnes ayant travaillé en étroite collaboration.

5.1.3. Etudes épidémiologiques descriptives

5.1.3.1. Facteurs environnementaux

Il suffit d'observer M. P*** pour apercevoir qu'à l'évidence, il n'y a aucune raison pour que son épouse souffre de la même pathologie que lui. Or, bizarrement, la SLA est une pathologie qui a, répétitivement, donné lieu à la description de maladie survenant *en couple*. Aussi récemment qu'en 2003, Corcia et coll (6) décrivent un agrégat de 9 couples présentant une SLA, et produisent sur ce sujet une bibliographie inhabituellement fournie (7 références) sur le sujet ; dans le même ordre d'idée, ils rappellent aussi – toujours références à l'appui – que de tels agrégats ont également été décrits chez des sujets exposés au même environnement

professionnel – comme dans l’observation susmentionnée (cf. 5.1.2) de Fonseca et coll (7).

Il n’y a pas besoin d’être un grand épidémiologiste pour comprendre qu’un mari et une femme n’étant généralement pas génétiquement apparentés, cette survenue d’une pathologie neurodégénérative *chez des couples* est hautement évocatrice d’une **origine environnementale** : l’explication qui vient le plus naturellement à l’esprit quand on voit un couple souffrir de la même maladie, c’est que les deux ont dû être exposés à un même type toxique dans leur environnement. De plus, cette exposition ainsi reconstituée rétrospectivement ne renvoie probablement pas à une *intoxication aiguë*, car dans les études disponibles, la durée de vie en couple avant la maladie est généralement très longue (25 ans) – illustration désolante du fait que la fidélité conjugale, pour vertueuse qu’elle soit, n’est pas toujours récompensée...

Sans, là encore, que cette reconstitution ait valeur de preuve absolue, il va de soi que les produits phytosanitaires représentent quand même un bon suspect pour une telle contamination par accumulation : imaginons, par exemple, un pavillon situé à proximité d’une exploitation agricole faisant un usage intensif de tels produits, délicatement aéré par un vent favorable en provenance des terrains traités...

5.1.3.2. Une surreprésentation d’agriculteurs

Dans une étude récente, menée en Italie (8), consacrée à l’épidémiologie de la SLA aux alentours de Modène et portant sur l’effectif relativement important de 143 personnes, *les seuls* facteurs de risque sont, comme par hasard : 1) la profession d’agriculteur ; 2) une résidence rurale.

On admettra qu’un tel résultat – récent, paru dans une éminente revue internationale de neurologie – fait monter la suspicion causale d’un cran relativement consistant. Il le fait d’autant plus qu’il couronne une série aussi considérable que déjà ancienne retrouvant l’agriculture comme facteur de risque tout aussi bien en Italie (9) (10) (11), en Suède (12) (13), en Grèce (14), en Ecosse (15), qu’aux USA (16).

5.1.3.3. Une surreprésentation de footballeurs

Alors que nous étions nous-même missionné dans diverses missions judiciaires autour de la SLA, un article du journal *Le Monde* (16/01/03) a attiré notre attention : il y était fait mention de l’enquête entreprise par un magistrat italien quant à « l’inquiétant taux de mortalité des footballeurs italiens » – ce taux de mortalité étant notamment rapporté à une « épidémie » de SLA chez les sportifs en question.

A la suite de quoi, nous avons suscité une réunion à Paris impliquant notamment le magistrat italien en question, venu accompagné du Prof. Benzi – pharmacologue de Pavie, membre de l’Agence Européenne du médicament – chargé des expertises sur ce problème.

Ces travaux du Prof. Benzi et de ses collaborateurs ont donné lieu depuis à une importante publication internationale (17) confirmant sans la moindre ambiguïté une proportion inexplicable de footballeurs parmi les sujets souffrant de SLA.

Même si, dans une publication internationale naturellement contrainte par une rhétorique de « prudence scientifique », les auteurs ont évité les assertions trop

catégoriques, il nous est loisible ici – sous la foi du serment – d'affirmer que le Prof. Benzi nous a personnellement assuré que parmi tous les nombreux facteurs de risque examinés, *le seul* retenu comme sérieux par l'équipe avait été les traitements phytosanitaires des pelouses... Fondamentale dans l'hypothèse d'une cause liée à une exposition toxique : une relation proportionnelle « nette » (*clear*) entre le risque de SLA et *la durée* de l'activité professionnelle.

On relève que ces allusions de Benzi et coll. aux agents phytosanitaires ont été contestées par d'autres spécialistes privilégiant : 1) l'effet dommageable d'un éventuel dopage ; 2) l'effet dommageable des traumatismes, car l'exposition à de tels facteurs a été régulièrement invoquée, dans la littérature, comme causes éventuelles de SLA. Or :

- ❖ si le dopage devait être impliqué, on voit mal pourquoi le risque de SLA se révélerait préférentiellement chez les footballeurs, par rapport à des spécialités notoirement bien plus exposées, comme le cyclisme, l'athlétisme ou l'haltérophilie ;
- ❖ semblablement, si la répétition des traumatismes devait être invoquée, on voit mal pourquoi le risque de SLA se révélerait préférentiellement chez les footballeurs, par rapport à des spécialités notoirement plus traumatiques comme la boxe, le kick-boxing, le catch ou le parachutisme.

En tout état de cause, les travaux permettant d'incriminer dopage ou traumatismes sont moins nombreux ou moins convergents que ceux désignant l'exposition aux herbicides/pesticides comme facteur de risque significatif.

McGuire et coll (18) rappellent incidemment que c'est bien plus précocement (dès les années 1980) que l'on a commencé de suspecter le rôle des phytosanitaires dans la survenue de SLA (pas moins *de trois* footballeurs ayant joué à la même époque dans *la même* équipe ayant développé une SLA 15 à 20 ans plus tard) : à cet égard, le récent article de Chio et coll (17) peut donc être considéré comme une confirmation méthodologiquement assez convaincante d'un soupçon déjà ancien.

5.1.3.4. Exposition aux herbicides/pesticides comme facteur de risque

Aux USA, Schulte et coll (19) identifient l'exposition aux pesticides comme facteur de risque pour la survenue de maladies neurodégénératives, incluant la SLA.

Encore plus récemment, dans une étude de cohorte portant sur des employés de l'industrie chimique (en l'espèce : un fabricant de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique), Burns et coll retrouvent une élévation nette et statistiquement significative de la mortalité par SLA chez les sujets exposés (20). Les auteurs, eux-mêmes employés par le fabricant commanditaire de l'étude, tendent à minimiser la portée de leur résultat, sur laquelle, dans une correspondance ultérieure, un autre spécialiste insiste au contraire, en rappelant notamment que ce résultat préoccupant vient s'ajouter à d'autres, fort convergents (21).

5.1.4. Etudes cas/témoins

Il existe plusieurs études cas/témoins retrouvant une surreprésentation *statistiquement significative* de sujets exposés aux herbicides ou pesticides chez les malades atteints de SLA : celle de Granieri et coll (11), de Chio et coll (22), de Gunnarsson et coll (12) et de Kalfakis et coll (14).

De qualité particulièrement soignée compte tenu des difficultés inhérentes à une telle investigation, l'étude cas/témoins de McGuire trouve une association nette et *statistiquement significative* entre l'exposition aux phytosanitaires utilisés dans l'agriculture et le risque de SLA (18). Encore plus évocateur du point de vue de la causalité : **le risque relatif est d'autant plus élevé que l'exposition aux toxiques a été importante, que cette exposition soit mesurée par son intensité ou par sa durée.** De plus et quoique l'étude ne fournisse pas directement ce résultat, il est possible de reconstituer sur la base des données présentées :

- ❖ que les cas concernés sont *en majorité jeunes* (moins de 50 ans), comme le requérant ;
- ❖ de même, ils ont été *très précocement* exposés aux phytosanitaires (dès l'âge de 15-20 ans) – ce qui est assez logique compte tenu de ce que l'on peut reconstituer de la biographie moyenne d'un homme qui s'est consacré à l'agriculture ;
- ❖ dans le même ordre d'idées, on note également comme relativement évocateur que le surcroît de risque chez les agriculteurs concerne principalement *les hommes*, et non les femmes³.

5.1.5. Données complémentaires

A cette accumulation fort consistante de preuves, Monsieur P*** ajoute un document à nos yeux fondamental, extrait d'un autre dossier comparable au sien, à savoir une lettre en date du 21/08/00 signée par le Prof. Meininger (Hôpital de la Salpêtrière, Paris – le Service où est actuellement soigné le requérant) dans laquelle on peut lire textuellement (c'est l'Expert qui souligne) :

Mon expérience clinique tend à prouver qu'il y a une relation claire entre les toxiques et une sclérose latérale amyotrophique, notamment chez les gens qui travaillent dans l'agriculture. Il a été en effet clairement montré une augmentation de fréquence très nette de la SLA chez les gens qui travaillent dans ce domaine et par ailleurs, beaucoup d'études tendent à montrer que des toxiques peuvent avoir un effet dégénératif au niveau des motoneurones.

Il faut remettre les choses en perspective pour apprécier la portée de ce témoignage considérable.

³ Ce qui n'est évidemment pas contradictoire avec l'observation d'agrégats par couples (cf. 5.1.3.1) : celle-ci peut renvoyer à une exposition environnementale, de voisinage par exemple, dans laquelle homme et femme habitant au même endroit reçoivent peu ou prou des doses équivalentes, alors que l'étude de McGuire renvoie plus spécifiquement à une exposition *professionnelle*, par rapport à laquelle il est attendu que l'homme – généralement responsable de l'épandage – soit plus exposé que la femme.

- ❖ D'une part, dans un domaine où les études formelles sont rendues difficiles par la relative rareté de la pathologie et son évolution catastrophiquement rapide (nous reviendrons sur ces points méthodologiques dans la discussion ci-après : cf. 5.3), force est d'admettre que « l'expérience clinique » d'un spécialiste qui, sur les 30 dernières années, a dû voir au moins la moitié des cas français, vaut bien une base de données.
- ❖ D'autre part, alors qu'au cours de nos propres missions sur la SLA, nous avons nous-même consulté le Prof. Meininger, ce dernier nous est apparu d'une prudence extrême, pour ne pas dire excessive. Par conséquent qu'un homme aussi manifestement prudent s'engage sur une causalité de façon aussi nette (« prouvé », « relation claire », « clairement », « fréquence très nette », « beaucoup d'études ») conduit nécessairement à considérer qu'**aux yeux du spécialiste français de loin le plus expérimenté en matière de SLA, le potentiel des produits phytosanitaires à provoquer ce type de maladie ne fait aucun doute.**

Cette opinion éminente est d'ailleurs convergente avec celle d'autres spécialistes dont les avis nous ont été transmis, et qui soulignent le nombre à leurs yeux frappant d'agriculteurs parmi les patients qui développent une SLA. Monsieur P***, par exemple, fournit copie d'une lettre rédigée le 11/08/2003 par le Prof. Couratier (Service de neurologie, CHU de Limoges) affirmant :

Personnellement dans notre base de données de 500 patients que nous avons pu informatiser, il ressort que la profession d'agriculteur est prédominante.

Que le Limousin soit une région « principalement agricole » comme le poursuit cette lettre n'implique certainement pas qu'au niveau des populations, *la majorité* exerce la profession d'agriculteur – de telle sorte que cette prédominance d'agriculteurs dans la banque de données de Limoges a bien une forte valeur probante.

En vérification de ce dernier point, nous nous sommes procuré un document intitulé *INSEE Limousin*, daté du 06/11/03, qui nous enseigne qu'en Limousin, la part du secteur primaire dans l'emploi total est proche de 9%. Or, si l'agriculture relève du « secteur primaire », celui-ci comporte aussi bien d'autres catégories professionnelles : d'où il ressort qu'en Limousin – même s'il s'agit indubitablement d'une région « agricole » – la proportion d'agriculteurs est nettement *inférieure à 9%* de la population générale. Il en résulte, comme annoncé, que l'orientation « principalement agricole » du Limousin ne peut, en aucun cas, expliquer une « prédominance » d'agriculteurs dans une base de données sur la SLA : **la base de données de Limoges fournit donc une confirmation épidémiologique nette du propos précédent que le Prof. Méninger fondait, lui, sur son expérience clinique considérable de la SLA.**

- ❖ Enfin, en soulignant que « beaucoup d'études » fondamentales ont démontré le potentiel neurotoxique de ces produits utilisés par les agriculteurs, le Prof. Méninger fait intervenir un autre argument fondamental : celui d'une

plausibilité biologique dont on sait, en épidémiologie comme en toxicologie, qu'il est très important pour affirmer une causalité.

5.2. Causalité de l'espèce

5.2.1. Diagnostic d'exclusion

Quoique ces circonstances soient minoritaires dans l'épidémiologie de la maladie, il est admis que des facteurs génétiques/familiaux peuvent rendre compte d'un certain nombre de SLA.

Aucun facteur de ce type n'a été mis en évidence chez Monsieur P*** : la piste toxique s'en trouve donc crédibilisée d'autant.

5.2.2. Chronologie

En épidémiologie et en toxicologie, on sait semblablement que le critère chronologique pèse d'un poids déterminant : pour retenir une causalité toxique, on exige à tout le moins qu'il existe une chronologie claire entre l'exposition et la maladie. C'est ainsi, par contraste, que dans certaines procédures visant les médicaments, on voit des plaignants manifestement quérulents imputer la responsabilité d'un produit dans la survenue d'un cancer dès les premiers jours de la prise : presque n'importe qui sait que les mécanismes de la cancérisation sont beaucoup trop lents et insidieux pour rendre compte d'une telle atteinte en quelques jours seulement.

A l'inverse ici, Monsieur P*** n'aura aucune peine à documenter l'ancienneté et l'ampleur de son exposition aux phytosanitaires, ainsi que le nombre et la variété des produits utilisés. Même si la chronologie ne peut à elle seule justifier une causalité, il est donc patent que la crédibilité d'un lien de cause à effet ne pourra être contestée sur une argumentation d'ordre chronologique.

5.2.3. Exposition

On l'a dit : diverses études épidémiologiques bien faites plaident fortement en faveur d'une relation « dose-effet », c.-à-d. d'un risque d'autant plus élevé que l'exposition a été importante.

Or, outre que M. P*** ne cache pas que, dans sa vie professionnelle, il a été amené à manipuler une grande quantité de phytosanitaires, l'hépatite toxique survenue en 1989-90 (cf. 4.2.2) et rapportée apparemment sans ambiguïté à ce type de produits, représente un autre indicateur – cette fois *objectif* – d'une exposition effectivement inhabituellement élevée chez le requérant.

5.2.4. Atypie

C'est une constante de notre expérience déjà longue que lorsqu'un toxique exogène provoque une maladie *non* spécifique (c.-à-d. une maladie que l'on peut observer hors de toute exposition toxique : cancer, sclérose en plaques, pathologie auto-immune, SLA...), ladite maladie se présente comme *relativement atypique* par rapport aux caractéristiques connues de la maladie « naturelle ».

La raison de cet état de fait est relativement simple : il n'y a aucune raison pour qu'une cause exogène, « artificielle » en quelque sorte, reproduise avec précision une maladie naturelle. Il y a souvent quelque chose de bâtard dans les maladies dues à un toxique exogène, et **cette bâtardise est, à nos yeux, un argument de causalité important.**

En l'espèce, il est patent que la SLA présentée par M. P*** est relativement atypique : par l'âge de survenue d'une part (la moyenne d'âge pour ce type de pathologie étant notoirement de l'ordre de 55-60 ans, alors que l'intéressé avait tout juste 40 ans lors des premiers symptômes), par la rapidité d'évolution ensuite.

Enfin, selon M. P*** lui-même, la spécialiste parisienne qui le suit qualifie sa pathologie de relativement « atypique ».

5.3. Discussion : la force des preuves et la causalité suffisante

Comme dans nombre d'affaires de toxicologie ou d'iatrogénie, on reste frappé par la facilité avec laquelle experts ou auteurs de revues jugent que le niveau de preuve n'est pas « suffisant » pour affirmer une causalité entre expositions aux pesticides/herbicides et l'augmentation du risque de SLA. Ce flou objectif ne va pas sans évoquer celui déjà dénoncé depuis longtemps quant à l'usage de mots vagues en lieu et place de quantifications précises pour évaluer telle ou telle thérapeutique : risque « faible », « infime » ou « élevé », bénéfique « considérable » ou « insuffisant ». Tout cela ne veut rien dire tant il est vrai qu'en pareille matière, « les chiffres valent mieux que les mots » (23).

Il en va de même avec les analyses de causalité. Si, sur les problèmes de l'espèce, on analyse la motivation *objective* des experts ou auteurs de revue estimant que le rôle causal des pesticides/herbicides dans la survenue de SLA est « insuffisamment démontré », on finit toujours par trouver l'une ou l'autre des situations suivantes, plus ou moins intriquées :

- ❖ aucune motivation (argument d'autorité) ;
- ❖ bibliographie sommaire ou incomplète, des éléments de preuves parfois cruciaux se trouvant purement et simplement ignorés ;
- ❖ références fautives : les résultats de certaines études peuvent se voir carrément inversés (étude « positive » improprement présentée comme « négative ») ;
- ❖ méthodologie inadéquate ou erreur d'interprétation : il en va ainsi lorsque des études non statistiquement significatives (« négatives ») se voient classées au chapitre des éléments plaidant *contre* la causalité (nous reviendrons plus bas sur cette question méthodologique cruciale) ; il en va également ainsi lorsque deux études dont les résultats sont antagonistes se voient opposés l'une à l'autre au bénéfice de l'incertitude persistante, sans qu'aucun effort ne soit fait pour apprécier si l'une de ces études n'est pas meilleure ou bien meilleure que l'autre (alors que la nécessité d'une *hiérarchisation* critique des sources est parfaitement stipulée par les principes de *evidence-based medicine* (24)) ;
- ❖ conflit d'intérêt : c'est clairement la situation avec l'étude de Burns et coll (18;20;21), employés du chimiste Dow Chemical Company, dont les précautions oratoires semblent assez excessives⁴ par rapport à la réalité brute de 3 décès par SLA dans une cohorte de 1517 personnes seulement, également employées chez le même fabricant...

En fait, dans des affaires telles que celle-ci où l'essentiel repose sur une évaluation de causalité, le rôle de l'expert – notamment quand il revendique la qualité *judiciaire* – n'est pas d'ergoter à l'infini sur une causalité « certaine » dont on peinerait à trouver la moindre trace dans les archives tant de la Science que du Droit (25;26). Il

⁴ Ces précautions oratoires étaient tellement disproportionnées par rapport à la réalité brute que l'hypothèse d'un conflit d'intérêt a germé dans notre esprit à la seule lecture de l'abstract – avant d'être confirmée sans ambiguïté quand nous avons été en possession de l'article dans son intégralité.

est simplement – quitte à s’engager formellement sur la base du serment qu’il a prêté⁵ – d’informer les Magistrats sur *les éléments de fait* qui leur permettent de reconstituer si, par rapport à des antécédents où d’une façon ou d’un autre ils ont jugé la causalité suffisante, les preuves pour l’espèce sont d’un niveau démonstratif *moindre, équivalent* ou *supérieur*.

Cette notion de causalité *suffisante* pour le scientifique doit correspondre, peu ou prou, à celle répondant pour les juristes à l’appellation de « causalité adéquate », dont la portée vient d’être rappelée par deux importants arrêts de la Cour de cassation dans des affaires de toxicité médicamenteuse⁶.

En l’espèce, cette notion de « causalité *suffisante* » peut se voir argumentée de deux façons :

- ❖ méthodologiquement, sur la base des critères de causalité classiquement admis en épidémiologie ;
- ❖ comparativement, sur la base des autres produits pour lesquels une causalité iatrogène ou toxique aura d’ores et déjà été reconnue comme « suffisante » par les experts ou les autorités concernées.

5.3.1. Evaluation méthodologique de la causalité.

Les critères classiques de causalité (« critères de Hill ») sont listés dans la plupart des ouvrages d’épidémiologie :

- ❖ force de l’association
- ❖ stabilité de l’association
- ❖ spécificité de l’association
- ❖ relation temporelle
- ❖ effet dose-réponse
- ❖ plausibilité biologique
- ❖ cohérence : ce dernier critère, quand il vise la cohérence de l’investigation *en cours* avec les données antérieures, n’a pas de pertinence pour le présent rapport, qui n’est pas une étude épidémiologique. La question de la « cohérence » au sens de la convergence des données disponibles sera quant à elle regroupée avec celle de la « stabilité de l’association ».

⁵ Les contraintes de coût d’une expertise, notamment lorsqu’elles reposent sur la victime, empêchent parfois l’Expert de procéder à une revue *exhaustive* des données disponibles : mais son engagement personnel, fondé sur l’expérience et le serment, sera d’autant plus crédible qu’il n’aura par ailleurs donné aucun indice d’opacité entretenue, de conflit d’intérêt dissimulé ou d’appréciation sélective des données disponibles (34).

⁶ Cass 1^{ère} ch civ : arrêt du 05/04/05 (02-11947) ; arrêt n° 1 du 24/01/06 (02-16.648).

Ces critères, insistons-y, représentent une grille d'analyse **objective** de l'évidence épidémiologique : il n'est bien entendu pas requis qu'ils soient *tous* remplis pour que la causalité soit considérée comme suffisante⁷.

En l'espèce, précisément, ce qui frappe c'est *le nombre* de ces critères qui se trouvent à tout le moins fort raisonnablement satisfaits alors même que :

- ❖ la SLA étant une maladie heureusement rare et d'évolution dramatiquement précipitée, il est extrêmement difficile de mener à bien des études épidémiologiques correctes à son sujet ;
- ❖ comme toute maladie dégénérative, la SLA peut manifestement avoir des causes diverses : il est frappant qu'en dépit de ce potentiel étiologique très diversifié, pesticides et herbicides ressortent aussi régulièrement des études de causalité.

5.3.1.1. Force de l'association

Les « *odds ratio* » (approximant le risque relatif) retrouvés dans ces études sont aux alentours de deux : ce n'est pas très élevé, mais largement suffisant pour documenter un risque épidémiologique significatif.

5.3.1.2. Stabilité de l'association

Dans les limites de temps et de coût inhérentes à une expertise judiciaire, le principal effort du présent rapport a justement été d'inventorier le nombre assez impressionnant d'études similaires et d'éléments *convergents* dont l'ensemble finit par constituer une démonstration causale extrêmement convaincante – voire impressionnante.

Pour échapper au reproche justifié « d'appréciation sélective des données disponibles », l'évaluation de ce critère de stabilité-cohérence requiert que soit abordé sans ambiguïté **la question des études « négatives »**. Sans entrer dans un détail disproportionné, on relèvera les points suivants.

- ❖ Le nombre et la qualité des études réputées « négatives » sont bien moindres que ceux des études positives. Dans notre expérience du médicament, il suffit souvent *d'une seule étude* épidémiologique aussi solide que celle de McGuire et coll (18) pour accréditer durablement une réputation d'iatrogénie ou, au contraire, de bénéfice ; or, cette étude est loin d'être la seule plaidant pour une causalité toxique en l'espèce, tandis qu'à l'inverse, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude « négative » qui fasse méthodologiquement le poids avec celle-ci.
- ❖ Un certain nombre d'études parmi les plus couramment citées comme « négatives » sont d'une pertinence douteuse pour l'espèce :

⁷ C'est ainsi par exemple qu'à notre connaissance, le critère de plausibilité biologique n'est pas rempli pour le syndrome du practolol (sur lequel nous avons personnellement beaucoup travaillé), lequel a néanmoins justifié le retrait définitif et l'indemnisation sans contentieux des nombreuses victimes. À notre connaissance également, les critères de stabilité, de spécificité et de cohérence étaient fort peu satisfaits lorsque la cévistatine (« affaire Bayer », sur laquelle nous avons également beaucoup travaillé) a été retirée du marché mondial.

- Celle de Kurtzke et Beebe (27) a été conduite chez des vétérans de la seconde guerre mondiale : outre qu'à l'évidence, les heureux élus ont – par définition – échappé aux travaux de la ferme durant les plus belles années de leur jeunesse, une population aussi âgée au moment de l'étude ne peut que confondre dans le facteur « âge » une potentielle surreprésentation d'agriculteurs qui ne représentaient que 5% des sujets inclus et chez lesquels, comme on l'a vu, la survenue d'une SLA a toutes les raisons d'être plus précoce. Jusqu'à plus ample informé, de plus, il resterait à vérifier qu'à l'époque de cette tranche d'âge, les pratiques agricoles américaines en matière d'utilisation de phytosanitaires (quantités, nature des produits utilisés) étaient superposables à ce qu'elles sont aujourd'hui.
- Celle de Kondo et Tsubaki (28) s'intéressait essentiellement au rôle potentiel des traumatismes potentiels ; de plus, elle a été menée au Japon, alors que jusqu'à plus ample informé là encore, il n'est en rien certain que les pratiques agricoles dans ce pays – géographiquement fort étroit – soient superposables à celles de l'agriculture intensive pratiquée en Europe ou aux USA – pays d'où sont sorties les études « positives ».
- ❖ La majorité, pour ne pas dire la totalité des auteurs de revues semble considérer qu'une étude « négative » – au sens où le seuil de signification *statistique* n'est pas atteint – plaide contre l'hypothèse d'une causalité, **ce qui est strictement faux et gravement trompeur** (29) : la négativité d'une étude peut simplement résulter d'une insuffisance de puissance statistique, alors même que les résultats montrent clairement *une élévation* du risque. C'est ainsi que couramment citées parmi d'autres comme plaidant *contre* un lien entre exposition aux phytosanitaires et risque de SLA, les études de Chancellor et coll (30), celle de Deapen et coll (31) ou celle de Savettieri et coll (32) retrouvent régulièrement **une élévation** du risque relatif – qui se contente de n'être *pas* statistiquement significatif. Or, si cette absence de signification statistique signifiait une neutralité de l'exposition par rapport au risque, les fluctuations du hasard conduiraient à un risque relatif tantôt élevé, tantôt réduit – ce qui n'est manifestement pas le cas. Dans une perspective méta-analytique, force est donc de constater que cette *régularité* de risques relatifs élevés – même si le seuil de signification statistique n'est pas atteint – plaide donc fortement *en faveur* d'un lien causal.

La faille statistique du raisonnement de ceux qui soutiennent le contraire est la suivante. Prenons dix études, dont cinq « positives » (i.e. risque relatif statistiquement significatif) et cinq « négatives » (i.e. risque relatif non statistiquement significatif).

- ❖ Si l'on s'autorise de ce *fifty/fifty* pour nier la causalité et faire du produit étudié un facteur plus ou moins neutre par rapport à la pathologie analysée, on soutient implicitement que *seules* les propriétés pharmacologiques ou toxiques du produit en cause ont pu influencer sur le résultat statistique des études. Or, c'est bien entendu faux : la *puissance statistique* des études est largement susceptible, *elle aussi*, d'influer sur la signification statistique finale alors que les facteurs organisationnels, budgétaires, méthodologiques largement

déterminants pour cette puissance statistique sont, eux, **totallement indépendants** des propriétés du produit étudié.

- ❖ A l'inverse, si en dépit de ce *fifty/fifty*, on s'aperçoit que **l'intégralité** de ces études débouche sur une *élévation* du risque relatif (statistiquement significative ou non), alors il devient beaucoup plus difficile d'expliquer cette convergence uniforme par des facteurs extrinsèques, indépendants des propriétés du produit étudié : exactement de la même façon que si une pièce jetée 10 fois retombe *systématiquement* sur face, on va sérieusement soupçonner que cet événement statistiquement inattendu a toutes les chances d'être liée à un défaut *de la pièce*.

L'exemple de la pièce permet de compléter le raisonnement par une analogie. Si un contrôleur veut vérifier qu'un fabricant fausse les pièces qu'il produit, il peut prendre une pièce, la lancer 100 fois et montrer, par exemple, qu'elle retombe sur face 80 fois, ce qui est manifestement anormal : on a là l'exemple d'un test de puissance statistique suffisante. Mais si ce contrôleur, pour telle ou telle raison, ne peut se permettre cette puissance statistique (lancer la pièce cent fois) et qu'il s'aperçoit néanmoins que cent pièces lancées *une seule fois* sont *systématiquement* tombées sur face, chacun admettra qu'il a, là aussi, un excellent argument pour affirmer que le processus de fabrication est faussé.

Ainsi, à l'évidence déjà très consistante des études « positives » telles que récapitulées dans le présent rapport, il convient d'ajouter – au contraire de ce que font habituellement les revues – l'évidence des études réputées « négatives » mais où l'élévation *systématique* du risque relatif représente un autre élément – lui aussi *statistique* – plaidant **en faveur** d'une causalité toxique. Au terme d'une telle reconstitution d'inspiration méta-analytique, il est clair que la grande majorité des études disponibles sur le sujet plaident **en faveur** de cette causalité – et que cette tendance *uniforme*, statistiquement irréductible aux seules fluctuations du hasard, achève de démontrer que l'exposition aux phytosanitaires représente bel et bien un facteur de risque pour les SLA.

5.3.1.3. Spécificité de l'association

Par définition, en quelque sorte, ce critère de spécificité ne peut être rempli par rapport à une maladie dont personne ne conteste qu'elle puisse avoir bien d'autres causes – toxiques, génétiques, etc. Mais cette non satisfaction du critère n'est aucunement une caractéristique de l'espèce qui plaiderait contre la causalité : ce n'est pas parce qu'il existe des cancers du poumon chez les non fumeurs que le tabac n'est pas une cause importante de cancer, et le même raisonnement vaut pour la plupart des cancers dans la survenue desquels une cause éventuellement toxique (amiante...) a pu être mise en évidence.

5.3.1.4. Relation temporelle

Elle est d'autant plus frappante que, dans les études où cette donnée est reconstituable (18), on aperçoit que – comme dans le cas individuel du requérant – la survenue de la maladie semble bien plus précoce que normalement attendu.

5.3.1.5. Effet dose-réponse

Là encore, dans les investigations où cette question a été envisagée (17;18), la réalité d'une relation entre la dose reçue et l'ampleur du risque apparaît fort crédible.

5.3.1.6. Plausibilité biologique

Quoique cette question ne relève pas, à proprement parler de notre compétence, il suffit de parcourir la littérature pour apercevoir que la plausibilité d'un effet neurotoxique des pesticides et herbicides est difficilement contestable. Qu'il suffise de s'en remettre au témoignage du Prof. Méninger (cf. 5.1.5) :

(...) par ailleurs, beaucoup d'études tendent à montrer que des toxiques peuvent avoir un effet dégénératif au niveau des motoneurones.

On peut presque mettre au rang des preuves de plausibilité biologique l'impressionnante observation de Pall et coll. (apparition d'une SLA dans les quinze jours suivant une intoxication massive avec un pesticide) qui relève quasiment de la toxicologie humaine expérimentale, quoique tragiquement accidentelle (4).

5.3.1.7. Conclusion sur l'évidence méthodologique

Appréciés objectivement au travers des critères de causalité classiquement retenus comme pertinents, les éléments biologiques, cliniques et épidémiologiques disponibles représentent un faisceau inhabituellement **clair, précis et convergent** de preuves démontrant qu'une exposition importante aux phytosanitaires utilisés en agriculture représente un facteur causal très significatif dans l'élévation du risque de SLA.

5.3.2. Evaluation comparative de la causalité

Par souci de concision, nous serons plus bref sur cette question et nous autoriserons à nous abriter derrière l'expérience : il suffira de rappeler l'antécédent récent de Tasmar® (tolcapone), cet antiparkinsonien pourtant précieux retiré du marché européen à la suite de seulement *trois* observations de pathologie hépatique d'imputabilité éminemment problématique (33), pour accréditer que le niveau de preuves tel que récapitulé dans la présente expertise est manifestement très au-dessus de celui couramment considéré comme « suffisant » par les autorités sanitaires pour prendre des mesures réglementaires caractérisées et parfois fort brutales.

Plus précisément sur les problèmes de l'espèce, nous nous contenterons de rappeler qu'une substance comme le plomb est inscrite au tableau des substances susceptibles de justifier la prise en charge d'une SLA en maladie professionnelle. Or, même si d'évidentes contraintes de coût et de délai nous ont dissuadé d'entreprendre une revue exhaustive de la littérature, un minimum d'expérience suffit pour reconnaître que le nombre, la qualité et la convergence des données plaidant pour un rôle du plomb comme facteur de risque dans la survenue d'une SLA sont nettement moindres que celles que nous nous sommes attaché à inventorier dans la présente expertise.

6. Réponse aux questions de la mission

Constater l'état médical de Monsieur P* en le convoquant à votre cabinet ou bien en l'examinant à son domicile.**

Le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique (SLA) a été posé chez M. P*** dès mai 2004 par l'équipe française (Hôpital de la Salpêtrière, Paris) de loin la plus expérimentée dans ce type de pathologie.

Il ne fait aucun doute et n'est contesté par personne.

Donner votre avis sur l'existence d'un lien de causalité entre cette maladie neurodégénérative et son exposition professionnelle prolongée et répétée à des produits phytosanitaires et pesticides.

Documenté par un nombre de références bibliographiques d'autant plus impressionnant que, par sa rareté et la rapidité de son évolution, la maladie ne se prête pas facilement aux études formelles, le potentiel des produits phytosanitaires (herbicides et pesticides en particulier) à provoquer des SLA ne fait aucun doute sérieux.

Le niveau de preuves d'ores et déjà disponibles est très supérieur à celui de celles qui documentent la responsabilité du plomb, pourtant dûment répertorié comme cause de SLA dans le tableau des maladies professionnelles.

Dire également si des causes, extérieures aux produits toxiques utilisés, peuvent être à l'origine – exclusivement ou partiellement – de cette maladie dénommée « sclérose latérale amyotrophique ».

Par rapport à une maladie dont toutes les origines ne peuvent avoir été systématiquement identifiées, cela n'a aucun sens *judiciaire* d'ergoter sur des causes éventuelles, mais inconnues, quand une cause manifeste a été identifiée et que les autres causes connues (SLA familiales) ont été exclues : lorsqu'un individu ayant travaillé trente ans dans l'amiante développe un mésothéliome (cancer de la plèvre), personne ne soutient qu'on a déjà vu des mésothéliomes chez des sujets non exposés à l'amiante. Semblablement, quand un suspect a été confondu sur la base de ses empreintes génétiques, aucun juge ne prendrait au sérieux l'avocat qui soutiendrait qu'elles peuvent provenir d'un frère jumeau dont l'existence aurait constamment été dissimulée à son client, alors que d'un point de vue de certitude *scientifique*, l'argument est imparable.

Sur la base des éléments généraux et individuels récapitulés dans le présent rapport, nous considérons que l'exposition de Monsieur P*** aux nombreux produits phytosanitaires qu'il a manipulés au cours de sa vie professionnelle sont une cause manifeste et exclusive de la pathologie neurodégénérative (SLA) dont il souffre actuellement.

Références citées dans le rapport

1. Haley RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. *Neurology* 2003 Sep 23;61(6):750-6.
2. Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, Grambow SC, Hoff-Lindquist J, Harati Y, Mitsumoto H, Pascuzzi R, Spencer PS, Tim R, et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 2003 Sep 23;61(6):742-9.
3. Dyer O. Veterans of the first Gulf war are developing amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ* 2003;327:766.
4. Pall HS, Williams AC, Waring R, Elias E. Motoneurone disease as manifestation of pesticide toxicity. *Lancet* 1987 Sep 19;2(8560):685.
5. Fonseca RG, Resende LA, Silva MD, Camargo A. Chronic motor neuron disease possibly related to intoxication with organochlorine insecticides. *Acta Neurol Scand* 1993 Jul;88(1):56-8.
6. Corcia P, Jafari-Schluep HF, Lardillier D, Mazyad H, Giraud P, Clavelou P, Pouget J, Camu W. A clustering of conjugal amyotrophic lateral sclerosis in southeastern France. *Arch Neurol* 2003 Apr;60(4):553-7.
7. Fonseca LF, Noce TR, Teixeira ML, Teixeira AL, Lana-Peixoto MA. Early-onset acute transverse myelitis following hepatitis B vaccination and respiratory infection: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003 Jun;61(2A):265-8.
8. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 2003 Feb 25;60(4):683-9.
9. Rosati G, Pinna L, Granieri E, Aiello I, Tola R, Agnetti V, Pirisi A, de Bastiani P. Studies on epidemiological, clinical, and etiological aspects of ALS disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta Neurol Scand* 1977 Mar;55(3):231-44.
10. Giagheddu M, Puggioni G, Masala C, Biancu F, Pirari G, Piras MR, Rachele MG. Epidemiologic study of amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy. *Acta Neurol Scand* 1983 Dec;68(6):394-404.
11. Granieri E, Carreras M, Tola R, Paolino E, Tralli G, Eleopra R, Serra G. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 1988 Oct;38(10):1604-8.
12. Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B, Axelson O. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand* 1991 Jun;83(6):394-8.
13. Gunnarsson LG, Lygner PE, Veiga-Cabo J, de Pedro-Cuesta J. An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-

1984. *Neuroepidemiology* 1996;15(3):142-52.
14. Kalfakis N, Vassilopoulos D, Voumvourakis C, Ndjeveleka M, Papageorgiou C. Amyotrophic lateral sclerosis in southern Greece: an epidemiologic study. *Neuroepidemiology* 1991;10(4):170-3.
 15. Holloway SM, Emery AE. The epidemiology of motor neuron disease in Scotland. *Muscle Nerve* 1982 Feb;5(2):131-3.
 16. Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, Pickle LW, Byar DP, Mason TJ. Geographic distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factors. *Neurology* 1983 Jul;33(7):911-5.
 17. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005 Mar;128(Pt 3):472-6.
 18. McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997 Jun 15;145(12):1076-88.
 19. Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 1996 Sep;86(9):1281-8.
 20. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001 Jan;58(1):24-30.
 21. Freedman M. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Occup Environ Med* 2001 Sep;58(9):609-10.
 22. Chio A, Meineri P, Tribolo A, Schiffer D. Risk factors in motor neuron disease: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1991;10(4):174-84.
 23. Nakao MA, Axelrod S. Numbers are better than words. Verbal specifications of frequency have no place in medicine. *Am J Med* 1983 Jun;74(6):1061-5.
 24. Girard M. Les principes de l'*evidence-based medicine* et leur apport à l'exercice de l'expertise judiciaire. *Expertise Médicale* 2001;1(2):29-39.
 25. Girard M. Causalité "certaine" ou causalité suffisante? *Lexbase Hebdo* 2005(170):N4831AR.
 26. Girard M. L'intégrisme causal, avatar de l'inégalité des armes? *Recueil Dalloz* 2005(38/7223):2620-1.
 27. Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 1980 May;30(5):453-62.

28. Kondo K, Tsubaki T. Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Arch Neurol* 1981 Apr;38(4):220-6.
29. Schulz K, Grimes D. Sample size calculations in randomized trials: mandatory and mystical. *Lancet* 2005;365:1348-53.
30. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 Nov;56(11):1200-6.
31. Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 1986 May;123(5):790-9.
32. Savettieri G, Salemi G, Arcara A, Cassata M, Castiglione MG, Fierro B. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991;10(5-6):242-5.
33. CSM. Withdrawal of tolcapone (Tasmar). *Currents Problems* 1999(25 Feb):1.
34. Girard M. L'environnement, facteur tératogène pour l'expertise. *Juris-Classeur, Environnement* 2004(4):9-11.