



**HAL**  
open science

**Détection et investigation de maladies professionnelles  
potentiellement émergentes à partir du Réseau National  
de Vigilance et de Prévention des Pathologies  
Professionnelles (RNV3P)**

Vincent Bonneterre

► **To cite this version:**

Vincent Bonneterre. Détection et investigation de maladies professionnelles potentiellement émergentes à partir du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P). Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Grenoble, 2010. Français. NNT : . tel-00508967

**HAL Id: tel-00508967**

**<https://theses.hal.science/tel-00508967>**

Submitted on 9 Aug 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# UNIVERSITE DE GRENOBLE

Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement

## THESE

présentée par

**Vincent BONNETERRE**

pour obtenir le diplôme de Doctorat

### SPECIALITE :

Modèles, méthodes et algorithmes pour la biologie, la santé et l'environnement

**Détection et investigation de maladies professionnelles potentiellement émergentes à partir du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P)**

-

**Detection and investigation of potential emerging occupational diseases using the French National Occupational Disease Surveillance and Prevention Network**

**Directeurs de thèse :** Dr. Dominique J. BICOUT et Pr. Régis de GAUDEMARIS

**Date de soutenance :** 15 janvier 2010

### Jury :

Pr. Raymond AGIUS, The University of Manchester	<i>Rapporteur</i>
Pr. Christophe PARIS, Nancy-Université, Inserm U.954	<i>Rapporteur</i>
Pr. Pierre BACONNIER, Université Joseph Fourier, Grenoble	<i>Examineur</i>
Pr. Bernard BEGAUD, Université Bordeaux 2, Inserm U.657	<i>Examineur</i>
Dr. Dominique DUPAS, Université de Nantes	<i>Examineur</i>
Pr. Gérard LASFARGUES, AFSSET, Maisons-Alfort	<i>Examineur</i>
Dr. Dominique J. BICOUT, Université Joseph Fourier Grenoble	<i>Directeur de thèse</i>
Pr. Régis De GAUDEMARIS, Université Joseph Fourier, Grenoble	<i>Directeur de thèse</i>

Thèse préparée au sein du laboratoire **Environnement et Prédiction de la Santé des Populations (EPSP)**, laboratoire **TIMC-IMAG** (UMR 5525), Faculté de Médecine, Université de Grenoble, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France.

*“The issue of which methods could be used to trace new and emerging risks, how to validate signals and, if there is sufficient evidence for assuming a novel cause, how to disseminate this information is an interesting field for further research”.*

D. Spreeuwiers and al. Characteristics of national registries for occupational diseases: international development and validation of an audit tool (ODIT). Accepted in BMC Health Services Research 2009 (1)

*« Si la formalisation est une réponse adéquate à la gestion du risque prévu, la gestion de l'imprévu bénéficiera, entre autres, de l'exploitation des données informelles. Il convient en effet d'exploiter les données non formalisées afin de les mettre en cohérence et de les transformer en indicateurs précoces porteurs de signification ».*

B. Dufour and al. The design and establishment of epidemiological surveillance systems for high-risk diseases in developed countries Revue scientifique et technique - Office international des épizooties 2006, vol. 25, no1, pp. 187-198 (2)



## **Remerciements**

**Je tiens à remercier vivement les membres du jury** qui ont accepté de consacrer du temps pour juger ce travail et son intérêt potentiel à l'aune de leurs compétences multiples :

- *Raymond Agius*, rapporteur, Pr de médecine, spécialiste de pathologies professionnelles et environnementales auprès de l'université de Manchester, responsable du réseau « The Health and Occupation Reporting System » (THOR) regroupant plusieurs réseaux de signalement de pathologies professionnelles au Royaume Uni,
- *Christophe Paris*, rapporteur, Pr de médecine, spécialiste de pathologies professionnelles et environnementales auprès du CHU Nancy, chercheur au sein de l'équipe Inserm U.954 « Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux », et président du groupe de travail « système d'information » du RNV3P,
- *Dominique Dupas*, examinateur, Maître de Conférence des Universités- Praticien Hospitalier au CHU de Nantes (service de médecine du travail et des risques professionnels), présidente du groupe de travail RNV3P « nomenclature », impliquée dans la qualité des données qui représente la pierre angulaire et l'une des priorités du RNV3P,
- *Gérard Lasfargues*, examinateur, Pr de médecine, spécialiste de pathologies professionnelles et environnementales, directeur général adjoint scientifique de l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET),
- *Bernard Bégaud*, Pr de médecine, pharmacovigilant au CHU de Bordeaux, Université Victor Segalen Bordeaux 2, directeur de l'unité Inserm U.657 « Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations », ancien doyen de la faculté de médecine de Bordeaux et ancien président de l'Université de Bordeaux 2,
- *Pierre Baconnier*, Pr des universités, modélisateur, directeur de l'équipe PRETA (« Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée »), Laboratoire TIMC-IMAG, Université Joseph Fourier, Grenoble, vice président Valorisation et Relations industrielles de l'Université Joseph Fourier.

**Je remercie vivement mes directeurs de thèse** pour leur accompagnement et leur encadrement tout au long de ce travail :

- *Dominique Bicot*, modélisateur au sein de l'équipe EPSP-TIMC, Université Joseph Fourier de Grenoble, qui, fort de son expérience en épidémiosurveillance animale et en modélisation, porte un regard neuf sur le réseau, la notion d'émergence telle qu'elle peut être envisagée au sein du RNV3P, ainsi que sur les méthodes utilisables.
- *Régis de Gaudemaris*, Pr de médecine et santé au travail au CHU de Grenoble, également affilié à l'équipe EPSP-TIMC, Université Joseph Fourier de Grenoble, épidémiologiste et fondateur du RNV3P, constamment porteur d'une vision prospective, que je remercie pour sa confiance maintes fois réitérée.

**Je remercie chaleureusement l'ensemble des acteurs et partenaires du RNV3P** : les cliniciens des centres de consultations de pathologies professionnelles sur qui reposent l'intérêt et la qualité des informations secondairement utilisées pour la veille, les membres des différents groupes de travail qui ont accepté d'investir dans le RNV3P et à qui cette thèse s'adresse tout particulièrement, ainsi que les institutions qui portent le réseau et lui donnent les moyens

d'exister, à savoir la Direction des Risques Professionnels de la CNAM, partenaire historique du RNV3P, engagée dans le réseau depuis sa phase pilote, et l'AFSSET qui en assure l'animation avec succès, qui l'accompagne dans sa mutation pour devenir un réel outil de surveillance, et qui soutient le développement de partenariats internationaux.

**Mes remerciements vont naturellement à ceux qui ont accompagné certaines parties de ce travail :** *Pascale Tübert-Bitter* (Directeur de Recherches Inserm U.780) qui m'a initié aux mesures de disproportions utilisées en pharmacovigilance, les pharmacovigilants et en particulier *Céline Villier* (CHU de Grenoble) et *Ronald Meyboom* (Centre international de pharmacovigilance, Uppsala, Suède), les toxicovigilants et en particulier *Philippe Savinuc* (CTV Grenoble et vice-président du comité de coordination de toxicovigilance), *Eva Petit* (Ecole nationale vétérinaire de Lyon) pour son aide concernant les méthodes utilisées au sein de l'épidémiosurveillance animale, *Michel Aptel* (INRS, ex AFSSET) qui a animé le RNV3P avec beaucoup de tact, et qui s'est notamment beaucoup impliqué dans le volet « émergence clinique », les membres du réseau Modernet qui m'ont accordé leur confiance suite aux premiers travaux publiés, en particulier *Annet van der Link*, *Gert van der Laan*, *Dick Spreunwers* et *Teake Pal* (Coronel Institute, Amsterdam Medical Center) et à nouveau *Raymond Agius* (Manchester University). Je remercie également *Laurie Faisandier* (EPSP-TIMC) qui participe au dynamisme local autour du RNV3P, *Lynda Larabi*, animatrice informatique du RNV3P (CHU Grenoble / AFSSET) dont la connaissance du réseau depuis son origine a toujours été extrêmement précieuse, *Sylvette Liaudy* (Centre de documentation Infos-Risque, UJF), qui a toujours fait son possible pour transmettre avec célérité les publications qui ne m'étaient pas directement accessibles, *Chantal Heyer* et *Christine Sanini* pour leur aide très précieuse dans la mise en forme des derniers jours, et *Jacques Carbonell* qui s'est proposé spontanément pour les corrections orthographiques.

**Je souhaite également profiter de ce travail pour exprimer toute ma gratitude à ceux qui m'ont initié aux champs de la santé au travail et de la santé environnement :** *Anne Maître* (en particulier pour le volet toxicologie), *Régis de Gaudemaris* (notamment pour le volet épidémiologie) et *Alain Perdrix* (pour les aspects cliniques). Ces champs de la médecine, parce qu'ils permettent le passage du niveau individuel au niveau collectif, la prise en compte des différents milieux dans toute leur complexité, et qu'ils sont une cible privilégiée pour la prévention, constituent une source de challenges inépuisable. J'exprime également toute ma gratitude aux autres membres de l'équipe universitaire de santé au travail du CHU de Grenoble, dont les anciens internes, grâce à qui le travail a toujours été réalisé dans de bonnes conditions de complémentarité, d'efficacité mais aussi de convivialité et d'amitié.

Mon expertise se développe également grâce à mes échanges avec les médecins du travail et préventeurs de terrain, acteurs fondamentaux de la santé au travail, ainsi que grâce à mes confrères hospitaliers d'autres disciplines qui m'ont accordé la place de référent pour les problématiques cliniques supposées d'origine professionnelle ou environnementale. Je suis heureux de trouver ma place dans chacune de ces communautés et espère conserver un juste équilibre entre la réalité du terrain, et le souci constant de l'excellence afin de servir au mieux la discipline.

**Bien sûr, mes remerciements vont à mes proches, famille et amis, pour leur patience et surtout à ma compagne *Blandine*** qui a accepté avec douceur et constance que la réalisation de mes objectifs professionnels entraîne ces dernières années une «révision temporaire de l'économie familiale», qu'elle a compensé avec des capacités d'organisation réellement fascinantes. Egaleme<sup>nt</sup> en filigrane de ce travail, au milieu de ces pages et entre ces lignes, nos enfants *Félix*, *Zéphyr* et *Malichanb* qui m'ont si souvent laissé travailler le soir, le week-end et pendant les temps de vacances. Les deux petits derniers, nés pendant cette période, connaîtront bientôt un papa qui ne sera plus thésard ... et dont le vécu subjectif du temps sera sans doute moins marqué par un sentiment perpétuel d'accélération ! Le juste équilibre entre les différentes identités familiale, professionnelle, sociale, ... ne constitue pas, lui non plus, le moindre des challenges qu'il nous soit donner de vivre !



## Table des matières

<b>Liste des abréviations, acronymes et sigles utilisés .....</b>	<b>15</b>
<b>Mots clefs / Key Words.....</b>	<b>18</b>
<b>Résumé substantiel.....</b>	<b>19</b>
<b>Substantial Summary .....</b>	<b>23</b>
<b><i>Introduction .....</i></b>	<b><i>29</i></b>
Santé au travail, prévention des risques professionnels et pathologies professionnelles .....	29
Veille sanitaire en santé travail.....	30
Le RNV3P .....	32
Objectifs .....	36
<b><i>PARTIE I : Systèmes de vigilance en santé-travail, toxicovigilance et pharmacovigilance</i></b>	<b><i>41</i></b>
<b><i>1. Vigilance en santé au travail.....</i></b>	<b><i>41</i></b>
<b>1.1 Surveillance des risques professionnels.....</b>	<b>41</b>
<b>1.2 Surveillance des maladies professionnelles.....</b>	<b>42</b>
1.2.1 Systèmes légaux de reconnaissance et indemnisation des maladies professionnelles .....	42
1.2.2 Systèmes de recueil de données sur les maladies professionnelles en France en dehors des considérations assurantielles (hors RNV3P).....	42
1.2.3 Systèmes de recueil de données sur les maladies professionnelles en dehors des considérations assurantielles : le cas de la Grande Bretagne.....	44
1.2.4 Systèmes de recueil de données sur les maladies professionnelles en dehors des considérations assurantielles : le cas des Etats-Unis .....	45
<b>1.3 Définition d'un risque professionnel émergent, d'une maladie professionnelle émergente</b>	<b>46</b>
1.3.1 Définition d'un risque émergent .....	46
1.3.2 Définition d'une maladie professionnelle émergente .....	47
<b>1.4 Méthodes de mise en évidence d'un risque professionnel émergent .....</b>	<b>48</b>
1.4.1 Survenue d'un risque émergent et approches possibles pour leur détection : concepts explicités par le SCENHIR .....	48
1.4.2 Avis d'experts.....	48
1.4.3 Evaluation des risques par expérimentation (animale, cellulaire, etc).....	49
1.4.4 Approche prédictive (relations structure chimique-propriétés toxicologiques) .....	49
<b>1.5 Méthodes de mise en évidence de maladies professionnelles émergentes .....</b>	<b>50</b>
1.5.1 Veille bibliographique et recherche de cas analogues .....	50
1.5.2 Veille clinique .....	50
1.5.3 Veille statistique .....	54

<b>2. Toxicovigilance et Pharmacovigilance.....</b>	<b>55</b>
<b>2.1 Introduction.....</b>	<b>55</b>
2.1.1 Spécificités des différentes vigilances et implications quant aux méthodes utilisées pour la surveillance et la détection d'évènements émergents .....	55
2.1.2 Méthode de recherche documentaire .....	56
<b>2.2 Toxicovigilance.....</b>	<b>57</b>
2.2.1 Définition et objet.....	57
2.2.2 Organisation et fonctionnement.....	57
2.2.3 Systèmes d'informations et bases de données .....	58
2.2.4 Système de surveillance et méthodes d'analyses des données .....	60
2.2.5 Alerte et gestion de l'alerte.....	60
2.2.6 Eléments de discussion.....	60
2.2.7 Toxicovigilance au niveau européen .....	61
2.2.8 Toxicovigilance aux USA : « <i>a real-time public health surveillance system</i> ».....	62
<b>2.3 Pharmacovigilance.....</b>	<b>65</b>
2.3.1 Définition et objet.....	65
2.3.2 Organisation et fonctionnement.....	66
2.3.3 Systèmes d'information national .....	68
2.3.4 Méthodes utilisées pour l'analyse des données des bases de signalements spontanés d'effets indésirables .....	72
2.3.5 Alerte et gestion de l'alerte.....	74
2.3.6 Eléments de discussion.....	75
2.3.7 Conclusion, parentés et différences vis-à-vis de la problématique RNV3P .....	76
<b>3. Présentation détaillée des mesures de disproportions utilisées en pharmacovigilance avant application au RNV3P .....</b>	<b>77</b>
<b>3.1 Méthodes de disproportions existantes et formules .....</b>	<b>77</b>
3.1.1 Méthodes du Chi2 et méthodes fréquentistes (PRR, ROR, Yules).....	79
3.1.2 Méthodes dérivées de la loi de Poisson .....	81
3.1.3 Méthodes bayésiennes .....	81
<b>3.2 Eléments récents concernant la comparaison de ces méthodes .....</b>	<b>83</b>
3.2.1 Comparaison de ces méthodes sur données simulées par les équipes françaises.....	83
3.2.2 Etude comparative américaine sur jeu de données réduit et contrôlé .....	86
3.2.3 Interprétation de ces études comparatives et illustration .....	86
<b>3.3 Niveau d'information effectif apporté par l'usage de ces méthodes en routine sur des bases de pharmacovigilance non simulées .....</b>	<b>87</b>
3.3.1 Utilisation de ces méthodes au niveau national .....	88
3.3.2 Utilisation de ces méthodes par le centre international de vigilance Uppsala Monitoring Center (UMC) .....	88
<b>4. Synthèse de la partie 1.....</b>	<b>90</b>

***PARTIE 2. Application des méthodes de fouille de données au RNV3P à des fins de détection d'évènements potentiellement émergents ..... 93***

***1. Analyse descriptive des données du RNV3P en vue de l'application de méthodes de fouille de données ..... 93***

**1.1 Schéma de fonctionnement du RNV3P pour la collecte et l'utilisation des données ..... 93**

**1.2 Principales variables d'intérêt renseignées..... 94**

**1.3 Caractérisation de l'utilisation au sein du RNV3P des codes pathologie, métier, secteur d'activité et nuisances et de l'impact sur l'interprétation des données..... 95**

1.3.1 Code pathologie (CIM10)..... 96

1.3.2 Code nuisances (CNAM)..... 98

1.3.3 Code métier (CTIP 88) ..... 100

1.3.4 Code secteur d'activité (NAF 2000)..... 104

**1.4 Analyse descriptive des PST..... 105**

1.4.1 Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour la recherche de pathologies potentiellement émergentes..... 105

1.4.2 Volume des données correspondantes ..... 106

1.4.3 Principales caractéristiques des données et effet centre..... 107

**1.5 Analyse descriptive des couples (ou associations) « pathologie- exposition » et comparabilité avec les bases de pharmacovigilance ..... 113**

1.5.1 Caractérisation des couples « pathologie x nuisance » ..... 113

1.5.2 Caractérisation des couples « pathologie x métier » et « pathologie x secteur d'activité » ..... 116

1.5.3 Distribution des couples « pathologie - nuisance » en fonction de leurs effectifs marginaux nuisance et pathologie ..... 118

1.5.4 Distribution des couples « pathologie x métier »..... 121

1.5.5 Distribution des couples « pathologie x secteur d'activité » ..... 124

***2. Méthode de test de sept mesures de disproportions empruntées à la pharmacovigilance ..... 126***

**2.1 Etapes préalables au test de ces méthodes ..... 127**

2.1.1 Création d'une table des couples pathologie x nuisance (couples ou associations PxN)..... 127

2.1.2 Identification des couples PxN déjà connues (ou couples « indemnisables ») ..... 127

2.1.3 Programmation des méthodes de pharmacovigilance ..... 128

**2.2. Méthodologie proposée afin de tester ces méthodes au sein du RNV3P ..... 128**

2.2.1 Traitement des données ..... 128

2.2.2 Application des méthodes..... 128

2.2.3 « Elimination » des associations PxN indemnisables ..... 128

2.2.4 Investigations à partir des données internes à la base ..... 128

2.2.5 Investigations à partir de données externes ..... 128

2.2.6 Synthèse de la méthode proposée ..... 130

<b>3. Résultats de l'application des 7 mesures de disproportion .....</b>	<b>130</b>
<b>3.1 Résultats quantitatifs sur l'ensemble de la base de données .....</b>	<b>130</b>
3.1.1 Méthode PRR .....	130
3.1.2 Comparaison du nombre de signaux générés par les sept méthodes testées, et recouvrement des signaux avec ceux générés par le PRR pris comme référence .....	133
3.1.3 Distribution comparée des valeurs et des rangs attribués à chaque couple par ces mesures de disproportions .....	135
3.1.4 Comparaison de l'évolution temporelle des signaux selon les méthodes PRR et BCPNN à partir de quelques exemples .....	140
<b>3.2 Analyse des signaux générés à propos d'une pathologie isolée, puis d'une famille complexe de famille de pathologies.....</b>	<b>144</b>
3.2.1 Sclérodermie systémique .....	144
3.2.2 Hémopathies myéloprolifératives et lymphoprolifératives .....	152
<b>3.3 Investigations externes et conduites à tenir .....</b>	<b>185</b>
<b>3.4 Développement d'un logiciel pour l'automatisation de ces procédures .....</b>	<b>189</b>
3.4.1 Objectif .....	189
3.4.2 Méthode .....	189
3.4.3 Résultat .....	189
3.4.4 Discussion.....	191
<b>4. Conclusion de la Partie 2 .....</b>	<b>192</b>
<b>PARTIE 3. Emergence clinique et articulation avec les méthodes de fouilles de données</b>	<b>195</b>
<b>1- Contexte, objectif, définition et principes de l'« émergence clinique » .....</b>	<b>195</b>
<b>2- Procédure de gestion de l'émergence clinique.....</b>	<b>196</b>
2.1 Envoi d'un dossier argumenté par un clinicien d'un CCPP .....	196
2.2 Réception du signal par le centre de traitement des alertes.....	196
2.3 Prise de décision .....	197
<b>3- Illustration.....</b>	<b>198</b>
<b>3.1 Présentation du premier cas soumis au centre de traitement des alertes RNV3P/AFSSET .....</b>	<b>198</b>
<b>3.2 Suites données à ce dossier .....</b>	<b>206</b>
3.2.1. Discussion de la causalité avec les experts (et les reviewers de l'article soumis) .....	206
3.2.2. Diffusion de l'information.....	207
3.2.3. Prévention.....	208
3.2.4. Synthèse de l'apport de l'émergence clinique .....	208
<b>4- Intégration de l'émergence clinique dans une procédure globale d'émergence au sein du RNV3P .....</b>	<b>208</b>

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>211</b>
<b>1. Discussion autour de mesures de disproportions</b> .....	<b>212</b>
<b>1.1 Place des mesures de disproportion dans l'analyse des données du RNV3P</b> .....	<b>212</b>
<b>1.2 Génération d'hypothèse « aveugle » et améliorations possibles</b> .....	<b>213</b>
<b>1.3 Mono-exposition et Multi-exposition</b> .....	<b>214</b>
<b>1.4 Faut-il exclure les associations sur-représentées ?</b> .....	<b>214</b>
<b>1.5 Faut-il exclure certaines nuisances ?</b> .....	<b>215</b>
<b>1.6 Analyses stratifiées</b> .....	<b>215</b>
<b>1.7 Charge de travail liée à l'interprétation des résultats</b> .....	<b>215</b>
<b>2. Discussion autour de l'émergence clinique</b> .....	<b>216</b>
<b>3. Positionnement de ce travail dans la continuité entre la survenue d'un phénomène de santé émergent en santé au travail à sa prise en charge en termes de prévention</b> .....	<b>217</b>
<b>3.1 « Outbreak Factors » : facteurs responsables de la survenue d'un phénomène de santé émergent dans le champ santé travail</b> .....	<b>219</b>
<b>3.2 « Data collection » : modalités de recrutement des cas, capacité du réseau à collecter les cas intéressants pour son rôle de vigie, caractérisation des informations enregistrées pour chaque cas individuel</b> .....	<b>219</b>
3.2.1 Modalités de recrutement des cas et capacité du RNV3P à collecter les cas intéressants pour son rôle de vigie .....	219
3.2.2 Caractérisation des informations enregistrées pour chaque cas individuel.....	222
<b>3.3 « Case detection » : mise en évidence d'un / de cas émergent(s)</b> .....	<b>228</b>
<b>3.4 « Outbreak detection » : mise en évidence de cas similaires (« signal strengthening ») et établissement d'une information précisant les caractéristiques de ce phénomène émergent</b>	<b>232</b>
<b>3.5 « Public Health action » : développement d'une action de prévention ciblée et pertinente</b> .....	<b>234</b>
<b>3.6 Remarque sur la nécessaire adaptabilité du système</b> .....	<b>235</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>243</b>
<b>Références</b> .....	<b>245</b>

<i>Annexe 1. Liste des publications et communications ayant trait à ce travail .....</i>	<i>259</i>
<i>Annexe 2. Méthodes utilisées par les autres vigilances consacrées à la santé humaine et en épidémiologie animale.....</i>	<i>261</i>
<b>1.1</b> <b>Surveillance des maladies infectieuses .....</b>	<b>261</b>
<b>1.2. Surveillance des maladies non transmissibles (MNT) .....</b>	<b>263</b>
<b>1.3. Le concept de surveillance syndromique .....</b>	<b>263</b>
1.3.1 Différents types de « syndromic surveillance » .....	264
1.3.2 Méthodes statistiques utilisées.....	264
<b>1.4. Epidémiologie animale .....</b>	<b>266</b>
1.4.1 Contexte.....	266
1.4.2 Définition et objet.....	267
1.4.3 Fonctionnement, systèmes d'information et bases de données.....	267
1.4.4 Système de surveillance et méthodes d'analyses des données .....	268
1.4.5 Alerte et gestion de l'alerte.....	269
1.5.5 Epidémiologie animale au niveau international .....	269
1.5.6 Conclusion, parentés et différences vis-à-vis de la problématique RNV3P .....	271
<i>Annexe 3. Documents relatifs à la procédure « émergence clinique » suivie par le cas clinique présenté Partie 3.....</i>	<i>272</i>
<i>Annexe 4. Programme du Meeting Modernet organisé par l'auteur les 21 et 22 septembre 2009.....</i>	<i>275</i>
<i>Annexe 5. Bordereau de saisie d'observation RNV3P.....</i>	<i>279</i>
<i>Annexe 6. Bordereau de saisie d'observation pharmacovigilance.....</i>	<i>279</i>
<i>Annexe 7 : Table des tableaux.....</i>	<i>286</i>
<i>Annexe 8 : Table des figures.....</i>	<i>288</i>
<i>Annexe 9 : Articles publiés dans Occupational &amp; Environmental Medicine .....</i>	<i>291</i>

## *Liste des abréviations, acronymes et sigles utilisés*

AAPCC	US- American Association of Poison Control Centers
ADROIT	Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking, base britannique de pharmacovigilance
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFSSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire et Environnementale
AOEC	US- Association of Occupational and Environmental Clinics
AT	Accident du Travail
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique, utilisée au niveau international pour classer et coder des médicaments
BCPNN	Mesure de disproportion utilisée en pharmacovigilance, intitulée « Bayesian Confidence Propagation Neural Network » (plus rarement intitulée IC, Bate's Method, ou WHO's method car utilisée par le centre international de pharmacovigilance)
BIT	Bureau International du Travail (International Labour Office ILO)
BNCI	Banque Nationale des Cas et Intoxications, appartenant au système d'information SICAP des CAP
BNPC	Banque Nationale des Produits et Compositions, appartenant au système d'information SICAP des CAP
CAP	(réseau des) Centres Anti- Poison
CAP-TV	(réseau des) Centres Anti- Poison et de toxicovigilance
CCPP	Centre(s) de Consultation de Pathologies Professionnelles (hébergées au sein des CHU de France métropolitaine)
CCTV	Comité de Coordination de la Toxicovigilance
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 <sup>ème</sup> version (International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> version, ICD-10)
CITP	Classification Internationale Type des Professions, sous la responsabilité du BIT
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC)
CNPV	Commission Nationale de Pharmacovigilance
COLCHIC	Base de données de la CNAM-TS qui recense l'ensemble des données d'expositions professionnelles recueillies par les CRAM et l'INRS au sein des entreprises françaises.
Couple PxN	Couple (ou association) «Pathologie x Nuisance»
CRPV	Centre(s) Région-al/aux de Pharmacovigilance
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNAM-TS (CNAM)	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs salariés
CRAM	Caisse Régionale d'Assurance Maladie des Travailleurs salariés
DARES	Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et des Statistiques (sous l'autorité conjointe du ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la Solidarité et de la Ville et du ministère de l'économie, des finances et de l'emploi)
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation (ministère de l'agriculture)
DGS	Direction Générale de la Santé (ministère de la santé et des sports)
DRP-CNAM	Direction des Risques Professionnels de la CNAM
DS	Deviation Standard
EAPCCT	European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists
EBS	Mesure de disproportion utilisée en pharmacovigilance, intitulée « Empirical Bayes

	Screening» (également intitulée EBAM ou MGPS « Multi-Item Gamma Poisson Shrinker », ou méthode de DuMouchel)
EFSA	European Food Safety Agency
EMA	Ethylméthacrylate
EMA	European Medicines Agency (agence européenne du médicament)
ENVL	Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
EPI-DERM	Réseau dermatologues sentinelles, appartenant au système britannique THOR de surveillance des pathologies professionnelles
EU-OSHA	Agence européenne pour la santé et la sécurité au travail (European Agency for Health and Safety at Work)
FDA	US-Food and Drug Administration
FDS	Fiche de Données de Sécurité (MSDS : Material Safety Data Sheets)
HL	Hémopathies Lymphoprolifératives
HM	Hémopathies Myéloprolifératives
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> version (Classification Internationale des Maladies, 10 <sup>eme</sup> version)
ILO	International Labour Office (Bureau International du Travail, BIT)
INCa	Institut National du Cancer
INERIS	Institut National de l'EnviRonnement industriel et des rISques
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents de travail et des maladies professionnelles
INSEE	Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques
InVS	Institut de Veille Sanitaire
MedRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MCP	Maladie(s) à Caractère Professionnel
MGPS	Mesure de disproportion utilisée en pharmacovigilance, intitulée « Multi-Item Gamma Poisson Shrinker » (également intitulée EBS Empirical Bayes Screening, ou EBAM, ou méthode de DuMouchel)
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report, publication hebdomadaire de l'US-CDC contenant des alertes sanitaires.
MNT	Maladies Non Transmissibles
MODERNET	Réseau Monitoring Occupational Diseases and New Emerging Risks NETwork
MOSS	Musculoskeletal Occupational Surveillance Scheme : réseau de rhumatologues sentinelles, appartenant au système britannique THOR de surveillance des pathologies professionnelles
MP	Maladie(s) Professionnelle(s)
MPI	Maladie(s) Professionnelle(s) Indemnisable(s)
MSA	Mutualité Sociale Agricole (régime de protection sociale des travailleurs du régime agricole)
NAF	Nomenclature des Activités Françaises (nomenclature utilisée au sein du RNV3P pour coder les secteurs d'activité)
NIOSH	US- National Institute for Occupational Safety and Health, sous l'autorité de l'US-CDC
OIE	Organisation Mondiale de la Santé Animale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (WHO)
ONAP	Observatoire National des Asthmes Professionnels
OPRA	Occupational Physicians Reporting Activity : réseau de médecins du travail sentinelles, appartenant au système britannique THOR de surveillance des

	pathologies professionnelles
OR	Odd-Ratio
OSSA	Occupational Surveillance Scheme for Audiological Physicians : réseau de médecins ORL ciblé sur la notification des surdités appartenant au système britannique THOR de surveillance des pathologies professionnelles
PNSM	Programme National de Surveillance du Mésothéliome
PRR	Mesure de disproportion utilisée en pharmacovigilance, intitulée Proportional Reporting Ratio
PST	Problème de Santé au Travail (observation enregistrée dans le RNV3P)
QSARs	Modèles « (Quantitative) Structure-Activity Relationships » , visant à établir des relations entre structure chimique et propriétés toxicologiques
RA	Régime Agricole de sécurité sociale (travailleurs salariés et indépendants)
RG	Régime Général de sécurité sociale des travailleurs salariés
RNV3P	Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles
ROR	Mesure de disproportion utilisée en pharmacovigilance, intitulée Reporting Odd Ratio
RR	Risque Relatif
RSI	Régime Social des Indépendants
SCENHIR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (comité scientifique auprès de la commission européenne dédié aux risques sanitaires émergents)
SENSOR	Sentinel Event Notification System for Occupation Risk, programme du NIOSH
SICAP	Système d'information des CAP-TV
SIDAW	Surveillance of Infectious Diseases at Work : réseau de médecins sentinelles des hôpitaux britanniques, appartenant au système THOR
SIG	Système d'Information Géographique
SOSMI	Surveillance of Occupational Stress and Mental Illness : réseau de psychiatres sentinelles, appartenant au système britannique THOR de surveillance des pathologies professionnelles
SPRT2	Mesure de disproportion utilisée en pharmacovigilance, intitulée « Sequential Probability Ratio Test »
SWORD	Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Diseases : réseau de pneumologues sentinelles, appartenant au système britannique THOR de surveillance des pathologies professionnelles
TESS	Toxic Exposure Surveillance System, système d'information des centres antipoison US.
THOR	The Health and Occupation Reporting System (ensemble de réseaux de médecins sentinelles britanniques de diverses spécialités signalant les cas de maladies professionnelles). Les réseaux OPRA, SWORD, EPI-DERM, MOSS,SOSMI, SIDAW, OSSA, THOR-ENT et THOR-Extra font partie de ce système
THOR-ENT	Réseau de médecins ORL sentinelles, appartenant au système britannique THOR de surveillance des pathologies professionnelles
THOR-Extra	Extension du système THOR permettant aux médecins sentinelles de rapporter des cas nouveaux, inhabituels, etc
THOR-GP	Réseau de médecins sentinelles généralistes participant au système britannique THOR de surveillance des pathologies professionnelles
TMS	Troubles musculo-squelettiques
UMC	Uppsala Monitoring Centre, centre international de pharmacovigilance établi à Uppsala, Suède.
US-CDC	US- Centers for Disease Control and Prevention

US-EPA	US- Environment Protection Agency (agence états-unienne pour la protection de l'environnement)
US-OSHA	US- Occupational Safety and Health Agency (agence états-unienne pour la santé et la sécurité au travail)
WHO	World Health Organisation (OMS)

### ***Mots clefs / Key Words***

#### **Mots clefs :**

- Santé-Travail, Pathologies professionnelles, Pathologies professionnelles émergentes, Risques professionnels, Risques professionnels émergents, Expositions professionnelles
- Réseau, Système d'information, Surveillance, Veille sanitaire, Pharmacovigilance, Data Mining, Mesures de disproportion, Signal, Alerte, Epidémiologie, Méthodes épidémiologiques.

#### **Key Words:**

- Occupational Health (MeSH), Occupational Diseases (MeSH), Emerging Occupational Disease, Emerging Occupational Risk, Occupational Exposure (MeSH)
- Networks, Information Systems (MeSH), Population surveillance (MeSH), Health monitoring, Risk Monitoring, Outbreak detection, Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction Reporting Systems (MeSH), Data Mining, Disproportionality measures, Signal, Alert, Epidemiology (MeSH), Epidemiologic Methods (MeSH).

## ***Résumé substantiel***

### **Contexte**

Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) est un réseau constitué des médecins spécialistes des Centres de Consultations de Pathologies Professionnelles (CCPP) situés dans les CHU de France métropolitaine. Créé en 2001, il s'est étendu à la majorité des CCPP depuis 2002 dans le but d'enregistrer de façon systématique l'ensemble des consultations réalisées au sein de ces centres, dont le motif traduit pour l'essentiel l'interrogation de médecins adressants quant à l'existence d'un lien entre une pathologie et des expositions professionnelles contemporaines ou passées. En conformité avec les attentes exprimées par son comité scientifique et les institutions partenaires et financeurs du réseau, en particulier l'AFSSET et la Direction des Risques Professionnels de la CNAM, le RNV3P souhaite développer sa capacité de mettre en évidence des pathologies émergentes, et apporter ainsi une contribution optimisée à la vigilance sanitaire nationale et internationale concernant les pathologies professionnelles.

### **Objectif**

L'objectif de ce travail de thèse est de proposer et tester des méthodes avec lesquelles le RNV3P pourrait être en mesure de renforcer sa capacité de détection précoce de *nouvelles* pathologies professionnelles, également qualifiées de « pathologies professionnelles (potentiellement) émergentes », définies comme étant des associations « pathologie x exposition professionnelle », pour lesquelles la bibliographie est silencieuse ou non concluante, et qui semblent justifier d'une exploration complémentaire de part les données internes du RNV3P.

### **Méthode**

Pour répondre à cet objectif, la problématique de la vigilance, et en particulier de la détection de pathologies émergentes, telle qu'abordées en santé au travail et par les vigilances des autres champs sanitaires ont d'abord été analysées. L'intérêt de ces méthodes pour répondre aux objectifs de ce travail est discuté (Partie 1).

*D'un point de vue quantitatif*, des méthodes de Data Mining (« fouille de données »), fondées sur des mesures de disproportion utilisées dans le domaine de la pharmacovigilance pour l'analyse des bases de notifications spontanées d'effets indésirables, ont été sélectionnées. Après comparaison de la structure des bases de pharmacovigilance et du RNV3P, sept des huit méthodes identifiées ont été testées. Une méthode d'investigation des signaux ainsi détectés est proposée (Partie 2).

Une 2<sup>e</sup> méthode de détection d'évènements de santé émergents, s'appuyant sur la *plus-value qualitative* du réseau d'experts RNV3P a été développée. Non liée au codage, source de perte d'information, et valorisant directement l'expertise clinique, elle vise à permettre une réaction rapide et structurée à même de conduire le cas échéant à une alerte (Partie 3).

Enfin, ce travail est situé dans la continuité comprise entre la survenue d'un phénomène de santé émergent en santé-travail, jusqu'à sa prise en charge en termes de prévention, ceci afin d'identifier les points forts et limites du RNV3P à chacune de ces étapes, et d'être en mesure de proposer des pistes d'amélioration.

## Résultats

**La Partie 1 présente les champs de la toxicovigilance et de la pharmacovigilance** qui montrent une forte parenté avec le champ des pathologies professionnelles car rapportant des événements de santé, non spécifiques, à des expositions selon une *démarche probabiliste*. Leurs objectifs, organisation, système d'information, méthodes de surveillance et de gestion de l'alerte sont détaillés et illustrés par des exemples concrets de mise en évidence d'événements émergents. Cette première partie a permis d'isoler les *mesures de disproportions* utilisées en pharmacovigilance comme présentant l'intérêt le plus évident pour notre objectif de mise en évidence d'associations « exposition professionnelle x pathologie » non connues ou mal documentées. Elle a permis également de donner une vision d'ensemble des descripteurs qu'il serait utile de prendre en compte afin de renforcer la *qualité informative* du signal.

**La Partie 2, consacrée à l'application des mesures de disproportions sélectionnées précédemment,** débute par une analyse descriptive des données du RNV3P en vue de l'application de ces méthodes. En premier lieu, la structuration des *observations* du RNV3P selon les principales variables d'intérêt est décrite, et les limites des codes utilisés sont évaluées de façon quantitative et qualitative, afin de questionner la pertinence de la restitution ultérieure de l'information à des fins de vigilance. Ensuite, les principales caractéristiques des données utilisées (basées sur plus de 60'000 observations recueillies entre 2001 et 2007), sont présentées, dont l'important effet centre. L'analyse comparative des matrices « pathologie x exposition professionnelle » du RNV3P et « pathologie x médicament » des bases de pharmacovigilance montre une bonne comparabilité eu égard au taux de remplissage de ces matrices et à la distribution des effectifs des couples « pathologie x exposition », avec toutefois une différence d'échelle importante, le RNV3P étant construit sur un nombre total d'observations très inférieur. Sept méthodes de disproportion ont ensuite été appliquées et leurs résultats comparés : méthodes classiques et fréquentistes (Chi<sup>2</sup>, PRR utilisée par la base de pharmacovigilance anglaise, ROR, Yules), méthodes basées sur la loi de Poisson (Poisson et SPRT<sup>2</sup>), ainsi que l'une des deux méthodes bayésiennes décrites à ce jour (BCPNN), utilisée par la base internationale de pharmacovigilance, centre collaboratif de l'OMS. Ces méthodes de *détection* de signaux, ne sont toutefois que la première étape d'une démarche plus globale nécessitant une évaluation de la pertinence et un suivi des signaux ainsi générés. La démarche suivante est proposée : 1) détection de signaux selon la méthode PRR (Proportionnal Reporting Ratio), qui peut désormais être lancée sur des données paramétrables, grâce à une application informatique web créée dans le cadre de ce travail de thèse ; 2) Tri automatique éliminant parmi les signaux générés ceux offrant droit à une reconnaissance en maladie professionnelle et traduisant des associations connues ; 3) investigation de chaque association « maladie x exposition professionnelle » non connue et générant un signal par investigation des données internes à la base (nombre de cas, nombre de centres distincts dont proviennent les cas, évolution temporelle, distribution des imputabilités) ; 4) analyse des données de la bibliographie selon un algorithme distinguant les données humaines d'une part (données épidémiologiques et rapports de cas), et les données expérimentales d'autre part (toxicologie) et s'appuyant sur les critères de causalité de Bradford-Hill.

Des résultats illustrent l'ensemble de la démarche, au travers d'exemples portant sur une pathologie isolée, la sclérodermie systémique, puis sur un groupe de pathologies, les hémopathies myéloïdes et lymphoïdes.

**La Partie 3 propose une seconde méthode de détection d'évènements de santé émergents, s'appuyant directement sur l'expertise clinique des membres du réseau.** Elle part du constat que la génération d'un signal par les méthodes précédentes repose successivement sur le recrutement de plusieurs cas identiques, leur codage de façon homogène, l'aptitude de ce couple à générer un signal, et enfin un niveau informatif résiduel suffisamment explicite des enregistrements pour que ce signal puisse retenir l'intérêt des experts en charge de son investigation. Or les données d'exposition collectées et disponibles dans les dossiers de consultation, ne sont à ce jour pas directement accessibles dans les enregistrements du RNV3P (durées, fréquences et intensité d'exposition notamment) et les codes nuisances, métier et activité ont leur propres limites évaluées au début de la Partie 2. Pour ces différentes raisons, il a donc semblé utile qu'un clinicien identifiant un cas nouveau, *a priori* jamais décrit, puisse faire remonter rapidement cette information dans toute sa richesse au niveau national, afin qu'elle soit gérée selon une procédure structurée, visant à conduire à des actions d'alerte puis de prévention appropriées. Pour ce faire, un groupe de travail « émergence clinique » a été initié, co-présidé par l'auteur. Ce groupe a mis en place une procédure d'investigation des cas, aujourd'hui validée par le comité de pilotage du réseau, qui est présentée et illustrée par un premier cas clinique émergent diagnostiqué par l'auteur au cours de son activité clinique.

### **Discussion et préconisations**

La position originale du RNV3P en tant que réseau d'experts, lui donne avant tout une place incontournable dans la mise en évidence de manifestations cliniques particulières liées à des expositions professionnelles, en particulier lorsqu'elles sont liées à des expositions toxicologiques n'étant pas reconnues précédemment comme pouvant les engendrer. **Les points forts et les limites du RNV3P sont soulignés, pour chaque étape depuis la survenue d'un phénomène de santé nouveau dans le champ santé au travail, jusqu'à sa prise en charge en termes de prévention.** En particulier, *10 limites* en mesure de retarder voire d'empêcher la mise en évidence d'un évènement émergent, ou de limiter sa prise en compte pour la prévention, ont été identifiées. Des préconisations sont proposées pour chacune d'entre elles afin d'*initier* une discussion, nécessairement collective, avec l'ensemble des acteurs qui font le réseau. Elles concernent notamment les efforts à conduire pour « *capturer* » les cas potentiellement émergents, ceux nécessaires pour que le RNV3P ne soit pas un simple système d'*indexation* des cas mais un réel système d'*information*, précis et sûr, à même de constituer le socle de l'*expertise collective* de la communauté des CCPP, c'est-à-dire doué d'une valeur informative ne nécessitant pas systématiquement un retour aux dossiers pour interpréter les signaux. Parmi les facteurs limitants sa qualité informative, figure notamment *le défaut de renseignement de la multi-exposition*. A ce jour le codage des nuisances correspond pour les trois quarts des observations au choix *a priori* d'une *unique substance*. Une *collaboration avec les CAP-TV est proposée* afin de pouvoir coder les nuisances en utilisant les produits commerciaux enregistrés dans la Banque Nationale des Produits et Compositions (BNPC), ce qui augmenterait la fiabilité du codage de la multi-exposition et les potentialités en termes d'analyses qui pourraient être effectuées tant au niveau des produits, que de façon transversale au niveau des substances. Concernant le *volet hautement qualitatif de l'expertise clinique*, le développement de *relations avec des experts internationaux* également soucieux de dépister des pathologies émergentes est devenu une nécessité. Ce travail de thèse, par les publications et communications qui lui ont été associées, a été l'occasion d'inclure le RNV3P comme partenaire

actif de la constitution du réseau européen MODERNET (*Monitoring Occupational Diseases and New Emerging Risks NETWORK*), qui ambitionne de devenir un centre d'intelligence sur les pathologies professionnelles, et dont l'auteur a organisé avec le soutien de l'AFSSET, le symposium 2009. Enfin, afin d'optimiser la portée de ces informations directement pour la prévention, et donc le service-rendu du RNV3P en termes de santé publique, des pistes sont proposées pour *étendre et formaliser la coopération avec les préventeurs des CRAM et de l'INRS*.

## *Substantial Summary*

### **Detection and investigation of potential emerging occupational diseases using the French National Occupational Disease Surveillance and Prevention Network (RNV3P)**

#### **Background**

The French National Occupational Disease Surveillance and Prevention Network (RNV3P) is a network of specialist physicians from Occupational Diseases Consultation Centres (CCPP) in university hospitals in mainland France. It was created in 2001, and was extended to most CCPPs in 2002. It systematically records all consultations that occur in these centres. The majority of these consultations involve questions asked to CCPP's physicians about the link between the patient's disease and occupational exposure. In line with the expectations of the network's scientific council and of its funding bodies and partner institutions (AFSSET, DRP-CNAM), RNV3P is seeking to improve its ability to identify emerging diseases, and thereby to optimise its contribution to national and international health vigilance in the area of occupational diseases.

#### **Aim**

The aim of this Thesis is to propose and test methods RNV3P could use to improve its ability for early detection of *new* occupational diseases, also named “*(potential) emerging occupational diseases*”. These diseases are defined as associations (couples) of “disease x occupational exposure”, for which the literature is non-existent or inconclusive, and which, according to RNV3P data, would appear to require additional investigation.

#### **Method**

In order to achieve this aim, methods for detecting emerging diseases that are currently used in occupational health and by vigilance systems in other healthcare fields were first analysed, in order to find the methods that are most relevant to our main aim, the nature of the network and its database (Part 1).

*Quantitative:* “data mining” methods, based on disproportionality measures used in pharmacovigilance (for the analysis of databases of case reports of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions) were selected. After comparison of the structure of pharmacovigilance and RNV3P databases, 7 of the 8 identified measures were tested. A method for investigating of the signals detected in this way has been suggested, taking into account data within and outside the RNV3P database (Part 2).

A 2<sup>nd</sup> detecting method of emerging health events has been developed, which is based on the *qualitative added value* of RNV3P's network of experts. This would not be linked to coding, which is a source of information loss, and would place value upon clinical expertise. A rapid and structured reaction could be given, which would lead to an alert if required (Part 3).

Finally, this work lies in the continuum between the outbreak of a health phenomenon in the occupational health domain, until it is taken into account in terms of prevention, so as to identify the main strengths and limits of RNV3P for each of these stages, and to propose some avenues for improvement.

## Results

**Part 1 contains a presentation of toxicovigilance and pharmacovigilance fields** which also record diseases, clinically non specific, reported to be caused by specific exposures using a *probabilistic approach*. Their aim, organisation, information system, methods for monitoring, and alert management, are presented and illustrated, using concrete examples, of situations in which emerging events have been identified in their respective fields. Overall, Part 1 identifies those disproportionality metrics used in pharmacovigilance that are most relevant to our aim of revealing currently unknown or poorly-documented associations between occupational exposure and disease. It also provides an overall view of the descriptive parameters that should be taken into account to improve the informative value of the signals.

### **Part 2 is an application of the previously selected disproportionality metrics.**

It first provides a descriptive analysis of RNV3P data that are to be highlighted in this context. First of all, the structure of the RNV3P observations, according to their main variables is described, as are the limits of the hierarchical codes used to code exposure (assessed in a quantitative and qualitative way) in order to question about the relevance of the later return of information for surveillance purposes. Then, the main characteristics of the data analysed (more than 60'000 observations reported between 2001 and 2007) are presented, as for example, the major significance of the “centre effect”. The comparative analysis of the “disease x occupational exposure” RNV3P matrix and the “health event x drug” matrix of the pharmacovigilance databases, shows a good comparability according to their sparsity (“empty matrixes”) and to the distribution of the size of these associations, except the fact that RVN3P is build on a smaller number of cases.

Seven methods of measuring disproportion were applied and their results were compared: the usual, frequency-based methods ( $\text{Chi}^2$ , PRR/Proportional Reporting Ratio which is used in the British pharmacovigilance database, ROR, Yules), methods based on Poisson’s law (Poisson and SPRT2), as well as one of the two Bayesian methods that have been described to date (BCPNN), which is used in the international pharmacovigilance database, at the WHO collaborative centre. These methods for *detecting* signals are, however, only the *first step* in a more comprehensive process, which requires evaluation of the relevance of signals generated in this way, and monitoring of such signals. The following procedure is proposed: 1) detection of signals using the PRR (Proportional Reporting Ratio) method, which can now be used on data user-definable, thanks to a web application which was developed as part of work on this thesis; 2) automatic sorting and elimination of signals generated that can lead to recognition of an occupational disease as they reflect known associations; 3) investigation of each as yet unknown association of “disease x occupational exposure”, generating a signal by investigating data within the database (number and source of cases, changes over time, distribution of potential causes); 4) analysis of data in the literature using an algorithm distinguishing human data (epidemiology and case reports) from experimental data (toxicology), and using Bradford-Hill causality criteria. Results are used to illustrate the whole process, using examples drawn from an isolated disease first, systemic scleroderma (or systemic sclerosis), and then with a group of diseases, the malignant blood diseases.

**Part 3 puts forward a second method for the detection of occupational health disorders,** based on the clinical expertise of the physicians of the network. It starts with the

acknowledgement that the signal generation with the previous methods relies on successive conditions: recruitment of several identical cases, homogenous coding, capacity of this “disease x exposure” couple to generate a signal, and finally clear and sufficient residual information in the highlighted records to keep experts interest and motivation to investigate this signal. Yet, recording and coding of observations invariably leads to a quantitative and qualitative reduction in information (cf Part 1), and some main information concerning exposure collected in the medical file are not recorded in the RNV3P (e.g. duration, frequency and intensity of exposure). It therefore seemed useful that a clinician who identifies a new, apparently undescribed, case can rapidly provide this information in its entirety on a national level, so that this information may be managed using a structured procedure leading to appropriate alert and prevention measures. In order to achieve this, an “emerging clinical cases” working group has been established, with the author as co-chair. This group has established a procedure for investigating these cases, which is presented and illustrated using one emerging clinical case diagnosed by the author, during his clinical activity.

### **Discussion and recommendations**

RNV3P’s unique position as a network of experts means that it has an essential role in identifying specific clinical signs that are linked to occupational exposure, particularly when these are linked to toxic exposure that had not previously been thought to lead to disease.

Strengths and limits of the RNV3P are underlined, for each step from the outbreak of a health effect in the occupational health field, until it is taken into account for prevention matters. Especially, 10 limits have been identified, that may delay or preclude revealing an emerging health phenomenon, or limiting the impact of this finding for prevention. Recommendations are made for each of these limits, to initiate a discussion at the level of the network. They refer to the efforts that should be made to improve the ability of the network to “*catch*” the emerging cases, efforts necessary to ensure that RNV3P can be not just a system of *indexing* cases but a true *information* system, accurate, and representing the core knowledge available for the *collective expertise* of the CCPP, that means, which does not necessarily entail going back to the files to interpret the signals. The lack of information about multi-exposure is one of the factors restricting RNV3P’s informative value in terms of emerging disease detection. Most of the times, the exposure is coded as a single substance, which corresponds to an *a priori* choice of the expert. *Collaboration with the Poison-Centres system (CAP-TV)* could allow the utilisation of the “national database of products and compositions (BNPC)”, which would permit to code exposures with the commercial products names. This would make possible to conduct analyses at the level of the product and, in a transversal way, at the level of the substances. With regard to the highly qualitative aspect of clinical expertise, it has become essential *to develop relationships with international experts* who are equally keen to identify emerging diseases, so that similar cases in other countries may be identified. This work, and the publications and communications that have arisen from it, have formed an opportunity to make RNV3P’s research activities more widely known, and to include RNV3P as a partner in the planned creation of the European network known as MODERNET (*Monitoring Occupational Diseases and New Emerging Risks NETWORK*), whose ambition is to become an intelligence centre on occupational diseases, and whose 2009 symposium was organised by the author with the AFSSET support. Lastly, to optimize the impact of the information about emerging disease for prevention, that is to say the impact of RNV3P in terms

of public health, recommendations are made to *extend and better formalize cooperation with prevention stakeholders*, namely CNAM and INRS.

# Introduction



## Introduction

### Santé au travail, prévention des risques professionnels et pathologies professionnelles

La notion de **santé au travail** fait référence à la prévention des effets sanitaires qui peuvent être induits par l'activité travail du fait de l'exposition à divers risques (physiques, biologiques, chimiques, psychosociaux et organisationnels). Etablir et maintenir un environnement de travail sain pour la santé répond donc à une définition *positive* qui rappelle celle de la santé par l'OMS.

« *The ILO Occupational Health Services Convention (No. 161) defines "occupational health services" as services entrusted with essentially preventive functions and responsible for advising the employer, the workers and their representatives in the undertaking on the requirements for establishing and maintaining a safe and healthy working environment which will facilitate optimal physical and mental health in relation to work and the adaptation of work to the capabilities of workers in the light of their state of physical and mental health* ».

Ce principe de prévention, affirmé en France depuis la loi fondatrice du 11.10.1946 (« *éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail* »), a été conforté par les évolutions législatives successives. Celles-ci concernent principalement la prévention primaire (principe de l'évaluation *a priori* des risques, changement de dénomination des services de *médecine du travail* qui sont devenus des services de *santé au travail* lors de la loi de modernisation sociale de 2002), mais aussi la prévention secondaire ou dépistage (surveillance médicale renforcée de certains travailleurs exposés à des risques particuliers).

La problématique de la santé au travail est donc censée être abordée le plus en amont possible, *au niveau du risque* (exposition des travailleurs à un danger), si possible avant sa manifestation par des conséquences en termes de santé. Cette prévention se décline à la fois au niveau communautaire et national (réglementations et contrôles, études sur la prévalence des expositions, etc...) et au niveau de chaque entreprise (hiérarchisation des risques et actions préventives de terrain). Cependant, la prévention peut, à l'instar de la santé, telle que la définit Christophe Dejourné (3), être perçue comme un idéal plus que comme un état de fait.

La santé au travail se définit donc en opposition (*en « négatif »*) par rapport aux **pathologies liées ou attribuées au travail**. Les experts savent en effet que le lien de causalité ne peut pas souvent être affirmé avec certitude, du fait le plus souvent de l'absence de spécificité de la maladie présentée. La définition du caractère professionnel d'une maladie relève donc souvent d'une *démarche probabiliste*. Nous verrons que cette démarche est reprise dans les enregistrements du RNV3P (à chaque nuisance est associée une imputabilité), comme elle l'est d'ailleurs en toxicovigilance et en pharmacovigilance. C'est également cette démarche probabiliste qui est à la base de la construction des systèmes médico-légaux de réparation de ces maladies professionnelles.

L'encyclopédie de sécurité et de santé au travail éditée par le bureau international du travail (4) avait ainsi proposé une distinction entre les maladies professionnelles proprement dites (« *work-caused diseases, which are in fact occupational diseases* ») et les pathologies liées au travail (« *diseases aggravated by work or having a higher incidence owing to conditions of work (work-related diseases)* »). Les *work-*

*caused diseases* sont souvent considérées comme reliées de façon binaire à une unique cause : il s'agit des cas exceptionnels où la pathologie résulte de l'exposition avec une spécificité importante, mais jamais absolue (cas du mésothéliome secondaire à une exposition à l'amiante ou de l'angiosarcome hépatique secondaire à une exposition au monochlorure de vinyle), ou des cas plus fréquents avec survenue de symptômes présentant une chronologie très évocatrice comme dans le cas des pathologies allergiques (expression de la maladie lors de chaque nouvelle exposition à une substance donnée et confirmée par des tests cutanés ou des anticorps spécifiques). Les *work-related diseases* sont davantage multifactorielles : le travail représentant un facteur de risques parmi d'autres, plus ou moins prégnant selon les situations individuelles. A titre d'exemples, on peut citer les troubles musculo-squelettiques, les troubles de l'adaptation, ainsi que la majorité des pathologies chroniques comme les bronchites chroniques obstructives, ou les cancers pour lesquels des facteurs de risque extra-professionnels comme le tabac jouent fréquemment un rôle important. Cette catégorie a ensuite été divisée entre les "*work-related diseases*" proprement dites, multifactorielles, telles qu'explicitées ci-dessus, et les maladies affectant une population de travailleurs, car aggravées par le travail (ex : les pathologies cardio-vasculaires). Pour ces dernières, l'excès de risque n'est habituellement établi qu'au niveau collectif, grâce aux études épidémiologiques.

En pratique, la surveillance des effets du travail sur la santé des salariés montre que le tribut des maladies professionnelles reste élevé (5) et que la proportion de certaines maladies professionnelles augmente (en particulier augmentation croissante des troubles de l'adaptation et des troubles musculo-squelettiques).

Il existe donc deux types de veille envisageables dans le champ santé-travail : l'une fondée sur les risques (cf l'observatoire européen des risques professionnels), et l'autre fondée sur les événements de santé. Le RNV3P fait partie des systèmes dont l'objectif est d'alimenter ce deuxième aspect de la veille sanitaire dans le champ santé travail.

## **Veille sanitaire en santé travail**

### **Définition et objectifs de la veille sanitaire**

D'une manière générale, la **veille sanitaire** est définie comme l'ensemble des actions visant à reconnaître la survenue d'un événement inhabituel ou anormal pouvant représenter un risque pour la santé humaine. (6) Les systèmes de veille et d'alerte mis en place visent à repérer de façon précoce, au travers d'activités de surveillance, la modification d'« *indicateurs sanitaires* » (analyse de données collectées en routine et relatives soit à la santé de populations, soit à des expositions), ou la survenue d'« *événements* » (parfois qualifiés de signaux), susceptibles de traduire une problématique sanitaire. Une réponse est ensuite organisée visant à vérifier le signal émis, sa pertinence, et à évaluer la menace induite. Le cas échéant, des procédures d'alerte sont activées (information des décideurs), afin de prendre des mesures de contrôle dont l'impact sera évalué (6).

En France, en dehors des maladies à déclaration obligatoire, la veille sanitaire s'est développée avec la création du Réseau National de Santé Publique (RNSP) en 1992, puis de l'InVS en 1998 et des autres agences de sécurité sanitaire. Les missions réglementaires de l'InVS sont définies comme étant « *la surveillance et l'observation permanentes de l'état de santé de la population* », « *la veille et la vigilance sanitaires* », « *l'alerte sanitaire* », et « *une contribution à la gestion des situations de crise sanitaire* ». Le volet travail est présent au sein de ces institutions grâce au Département Santé Travail de l'InVS (dès la création de l'InVS en 1998) et à la valence travail de l'AFSSET (2006, cinq ans après la création de l'AFSSE en 2001). La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la santé publique organise l'alerte sanitaire en France.

### **Des crises sanitaires au développement de systèmes de surveillance en santé-travail**

A l'instar d'autres champs de la santé, celui de la santé au travail a été confronté au niveau international à plusieurs crises sanitaires. Si l'on exclut les accidents industriels qui ont de fait une forte visibilité et qui se situent en dehors du champ de la veille proprement dite, d'autres crises et scandales ont été causés par les effets sur la santé d'expositions professionnelles. Outre le « scandale de l'amiante », on peut citer au niveau international, la tragédie du dibromochloropropane responsable de la stérilité de nombreux applicateurs de ce pesticide en Amérique centrale (7, 8).

Le nombre de personnes touchées par ces événements sanitaires est directement lié à une triple temporalité sur laquelle la veille peut agir : délai nécessaire à émettre l'*hypothèse* qu'une exposition constituerait un risque pour la santé, délai de *confirmation* de ce risque par une démarche scientifique (études expérimentales et épidémiologiques), sans oublier celle de la *prise en compte de ce risque par les décideurs* en charge de la prévention, dernier élément qui n'est pas le moins important. Ainsi, l'amiante a été considérée comme l'émergence politique d'un risque scientifique mis en évidence longtemps auparavant : si la publication de la première étude épidémiologique authentifiant le risque de cancer du poumon lié à l'amiante (Richard Doll) remonte à 1955, son classement comme cancérogène date des années 1970, et les premières réglementations datent de 1977, suivies 20 ans plus tard de son interdiction.

De façon plus générale, le comité scientifique, auprès de la commission européenne, dédié aux risques sanitaires émergents (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks SCENHIR*) identifie huit raisons responsables des échecs antérieurs concernant la mise en évidence et la prise en charge de nouveaux risques quels que soient leur origine (9). Les « *reasons for past failures* » identifiées sont l'absence de surveillance adéquate (défaut de détection de la maladie ou de l'agent à un stade précoce), le manque d'information appropriée aux personnes en charge de l'évaluation et de la gestion du risque, la mauvaise interprétation de l'information scientifique disponible par les personnes en charge de l'évaluation du risque, une mauvaise interprétation des conséquences (erreur dans l'extrapolation des données au-delà de certaines circonstances précises), l'incapacité à communiquer le risque de façon efficace aux bonnes personnes en charge de la gestion du risque, l'action inappropriée ou l'inaction des décideurs, la mauvaise interprétation de l'évaluation du risque par les communicants, et le défaut d'anticipation des conséquences de nouveaux développements techniques ou de changements dans la législation.

## Systemes de surveillance en santé travail

Les objectifs de la surveillance dans le domaine de la santé au travail sont de « *permettre de quantifier le poids du travail sur la santé de la population, de repérer les secteurs d'activité, les professions, les statuts professionnels, les conditions et situations de travail présentant des risques élevés afin d'orienter et d'évaluer les politiques de prévention et de réparation. Elle doit également permettre de suivre les évolutions des phénomènes de santé liés au travail à l'échelle de l'ensemble de la population, et de vérifier d'éventuelles dérives dans les mesures préventives préconisées ou mises en place. Enfin, elle doit permettre de faciliter le repérage de phénomènes émergents dans le champ de la santé au travail, et leur investigation rapide le cas échéant.* » (10)

Les différents systèmes nationaux de *surveillance* en santé travail au sein de l'Europe (*national OSH monitoring systems*) ont fait l'objet d'un recensement par l'agence européenne de santé au travail de Bilbao (11). Ils couvrent 1) la surveillance des conditions de travail et expositions professionnelles (*risk monitoring*), 2) la surveillance d'éléments visant à la gestion de la santé au travail, 3) la surveillance d'événements de santé (*health monitoring*) comme les maladies, accidents de travail, maladies professionnelles, ou l'absentéisme. **Néanmoins, la majorité de ces systèmes n'ont pas pour finalité une fonction de veille sanitaire.** Les buts de ces différents systèmes sont multiples : créer de la connaissance sur la santé au travail, promouvoir la prévention, établir les priorités d'action pour les inspections du travail, évaluer les actions prévention en mesurant le changement dans le temps, permettre des comparaisons entre régions ou pays, faire remonter des informations au niveau européen, servir de base à l'activité des médecins du travail, ou aux discussions avec les partenaires sociaux, le public, les médias, indemniser certains événements de santé liés au travail (données assurantielles), etc.

Les dimensions d'exploitation d'indicateurs sanitaires ou de détection d'événements pertinents en termes de veille, et de procédures d'alerte sont donc le plus souvent absentes de ces systèmes. Ainsi, E Imbernon, responsable du Département Santé-Travail de l'InVS, écrivait en 2006 (10) « *Alors que dans notre pays divers systèmes de surveillance sanitaire fonctionnent depuis de nombreuses années (maladies transmissibles, cancers à travers un réseau de registres, mortalité par un enregistrement exhaustif des décès et de leurs causes, pollution urbaine plus récemment...), tout était à créer de novo dans le domaine des risques professionnels* », avant de présenter un certain nombre d'outils mis en place par le DST.

## **Le RNV3P**

Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles constitue une émanation des 32 Centres de Consultations de Pathologies Professionnelles (CCPP) des CHU de France métropolitaine. Il recouvre à la fois un réseau formalisé de compétence en santé au travail constitué de l'ensemble des cliniciens hospitaliers et hospitalo-universitaires spécialistes de médecine du travail (la communauté des CCPP) et un système d'information alimentant une base de données sanitaires.

### **Patients sources des CCPP**

Les patients sources sont à la fois ceux qui sont adressés en consultation des pathologies professionnelles, et ceux que les CCPP vont chercher de façon proactive dans certains services hospitaliers, notamment dans le cadre de la recherche systématique d'étiologies professionnelles à certains cancers, essentiellement le cancer du poumon. La distinction de la provenance des patients est normalement assurée par la variable « motif de consultation ».

En 2007, 52% des patients étaient adressés par des médecins du travail, 19% par des médecins hospitaliers, 7% par des généralistes, 4% par des spécialistes libéraux, 2% par des médecins conseils, 2% par des médecins scolaires, 6% des patients venaient d'eux-mêmes, et 8% venaient dans un autre contexte.

En d'autres termes, le RNV3P qui collecte les données des CCPP, ne maîtrise pas la population source d'où sont issus ses patients. Elle dépend de nombreux facteurs, et principalement des réseaux propres à chaque CCPP qu'ils ont développés en fonction de leur histoire et de leurs domaines d'expertises.

### **Historique**

Le RNV3P, « réseau de compétence », découle d'une longue tradition d'échange des cas cliniques intéressants au cours de réunions semestrielles entre membres des CCPP.

Parallèlement, une convention entre les CCPP de Grenoble, de Lyon et la CRAM Rhône-Alpes (1995-99) a permis une expérimentation locale de recueil homogène de données entre ces 2 CCPP. Cette expérimentation a abouti en 2000 à un projet de dossier médical informatisé commun à tous les CCPP, et confié au collège des enseignants de médecine du travail. L'objet de ce dossier commun était d'alimenter une base de données commune permettant de *décrire à des fins épidémiologiques les problèmes de santé au travail vus dans les CCPP*, de rendre accessibles à tous les CCPP les données de l'ensemble du réseau, et de favoriser la communication entre les CCPP.

Le RNVPP a ainsi été mis en place en janvier 2001 à l'initiative du CCPP de Grenoble, de la CRAM Rhône-Alpes, de la DRP de la CNAM-TS et de la Société Française de Médecine du Travail. L'AFSSET en est l'opérateur depuis 2006 à la demande de la Direction Générale du Travail (12, 13). A cette occasion, le RNVPP a été renommé RNV3P afin de mieux expliciter la notion de Prévention incluse dans son activité (en particulier du fait des échanges systématiques et réguliers de chaque CCPP avec les ingénieurs de prévention des CRAM).

### **Evolution des objectifs**

Le système d'information du RNV3P a été conçu d'abord pour répondre à un *objectif descriptif* (description des problèmes de santé au travail donnant l'objet de consultation dans les CCPP), et a été utilisé de façon régulière et systématique pour faciliter les échanges avec les CRAM (sélection par les ingénieurs CRAM des dossiers qu'ils souhaitent discuter avec les CCPP, outil de financement des consultations).

Du fait du financement CRAM initial, certains centres n'exportaient au niveau national que les données relatives aux patients issus du RG. Il s'agissait donc davantage, pour certains CCPP, d'un système contractualisant les échanges avec la CRAM/CNAM, que d'un réel système décrivant de façon exhaustive l'ensemble des problèmes de santé au travail vus dans les CCPP. L'arrivée de l'AFSSET et la mise en place de nouvelles conventions ont permis d'exporter l'ensemble des données au niveau national, y compris celles des années antérieures qui étaient stockées au niveau des CCPP.

La fin du premier contrat quinquennal avec la CNAM (2000-2005), et l'augmentation du volume des données cumulées a été l'occasion d'une réflexion sur une meilleure utilisation des données à des fins de vigilance. Cette réflexion a été appuyée par l'arrivée de l'AFSSET en tant qu'opérateur du réseau. Les objectifs principaux du réseau ont ainsi été redéfinis (12 , 13) :

*« Les objectifs principaux du RNV3P sont de :  
Repérer et décrire les situations professionnelles à risque en France,  
Rechercher des étiologies nouvelles et des risques émergents.*

*Le RNV3P a également pour vocation de :*

- Constituer une plateforme d'échange entre cliniciens et préventeurs en régions,*
- Contribuer à la mise en place d'une stratégie de vigilance des risques professionnels,*
- Dégager des actions prioritaires de dépistage ou de prévention régionales ou nationales,*
- Guider les choix en matière d'évaluation des risques et d'études épidémiologiques nationales. »*

Afin de mieux se structurer et d'être en mesure de mieux répondre aux objectifs qu'il s'est fixé, le réseau fonctionne avec un comité de pilotage, un comité scientifique (2008), et de nombreux groupes de travail (recherche, émergence clinique, imputabilité, système d'information, nomenclature, etc). L'hébergement de la base nationale s'est effectuée à l'AFSSET (hébergement par le CHU de Grenoble jusqu'en 2008), et un nouveau système d'information est en cours de définition. Depuis 2007, une convention AFSSET assure que l'ensemble des PST seront exportés au niveau national.

Des travaux de recherche (un master 2 Recherche puis deux thèses de sciences) ont également été initiés à Grenoble sur les problématiques de détection de pathologies émergentes.

### **Données enregistrées et évolution de leur finalité**

Depuis son origine, le RNVPP/ RNV3P enregistre de façon standardisée les éléments inhérents à chaque consultation de pathologie professionnelle : données administratives (utilisées notamment pour l'archivage des dossiers et le financement des consultations), données médicales (pathologie diagnostiquée et comorbidités), données principales concernant l'exposition (1 à 5 nuisances ainsi que le métier et le secteur d'activité de la nuisance principale), ainsi qu'une imputabilité estimée pour chacune des nuisances en fonction de la pathologie rapportée.

Les codages de chacune de ces variables font, depuis son origine, appel aux mêmes variables codées selon des codes hiérarchiques : code CIM-10 pour les pathologies, code CITP-88 du BIT

pour les métiers, code NAF-93 pour les secteurs d'activité, et un thésaurus nuisance développé par M Falcy de l'INRS à la demande de la CNAM-TS. Quant à l'imputabilité, il s'agit d'une variable ordinale à 4 modalités, qualifiant la force du lien retenu entre l'exposition et la pathologie et traduisant ainsi une hypothèse argumentée. Les valeurs prises par l'imputabilité prenaient les significations suivants : 0 = pas de relation, 1= faible ou douteux, 2 = possible ou directe mais non essentielle, 3 = directe et essentielle. Enfin une zone texte libre (« Memo »), permettait de préciser -de façon facultative et non standardisée- chacun des problèmes de santé au travail.

Afin de faciliter la description des données, il était *initialement* conseillé de coder selon des thésaurus simplifiés (ex : leucémie sans préciser le type, etc...). Dans plus de 75% des cas, seule la nuisance principale était indiquée et la zone texte libre était relativement peu utilisée. La pratique, de codage telle qu'elle était recommandée permettait surtout une indexation des dossiers sur les critères pathologies et expositions principaux, en accord avec l'objectif de décrire les principales tendances.

Aujourd'hui, l'évolution des missions rend nécessaire une information plus fine des expositions. Les principales variables enregistrées à ce jour sont les mêmes, mais les consignes données en école de codage sont aujourd'hui de coder au plus fin et de bien signaler les co-expositions.

### ***Positionnement actuel et enjeux scientifiques***

La volonté du réseau d'optimiser la valorisation de ses compétences au service de la veille sanitaire a été confortée par son conseil scientifique (novembre 2008), qui distingue les notions de *vigilance* (« *vigie* », alerte), de *surveillance* et de *recherche*.

Le conseil scientifique estime que, de par son expertise clinique, le « *RNV3P est certainement un instrument qui a potentiellement la capacité d'assurer cette mission de vigie* », qu'il a « *un intérêt évident pour la santé publique en raison de son expertise dans le domaine des maladies professionnelles et de sa capacité de mener, dans l'ensemble des CCPP, l'analyse fine et standardisée des nuisances subies par les patients dans leur milieu de travail* ». Il insiste sur le fait que le réseau doit être en mesure de renvoyer à une population identifiable lorsqu'une pathologie émergente est notée, ce qui nécessite dans une certaine mesure de mieux préciser les sources.

Il souligne par contre la « *relative fragilité* » actuelle du réseau quant à un rôle de surveillance, qui « *demande une bonne connaissance de la base de population étudiée de façon à pouvoir évaluer la représentativité des données recueillies* » et propose que l'outil soit complété en l'enrichissant d'autres informations et de formuler la mission de surveillance comme celle de « *décrire les situations professionnelles à risque en France* ».

Ces commentaires rejoignent ceux des reviewers des premières publications internationales du réseau, qui soulignent les points forts du réseau (distribution des centres sur le territoire, qualité

d'investigation des patients et des expositions, système d'information standardisé, intérêt pour l'alerte) et ses points faibles liés à la méconnaissance de la population source et aux fluctuations vraisemblables des patients référés aux CCPP indépendamment des phénomènes de santé réels, ce qui amène à nuancer son rôle de surveillance.

Les enjeux scientifiques du réseau sont donc à ce jour de mettre en œuvre les améliorations nécessaires pour renforcer son rôle de vigie et d'alerte vis-à-vis de problèmes de santé émergents, et pour améliorer sa capacité de décrire les situations professionnelles à risque en France.

## Objectifs

### Objectif principal

L'objectif de ce travail de thèse est de proposer et tester des méthodes avec lesquelles le RNV3P pourrait être en mesure de renforcer sa capacité de détection précoce de *nouvelles* pathologies professionnelles, également qualifiées de « **pathologies professionnelles (potentiellement) émergentes** », **définies comme étant des associations « pathologie x exposition professionnelle », pour lesquelles la bibliographie est silencieuse ou non concluante, et qui semblent justifier d'une exploration complémentaire de part les données internes du RNV3P.**

L'enjeu pour le RNV3P, est d'apporter, sur ce point d'expertise pour lequel il est légitime, une contribution optimisée à la vigilance sanitaire nationale et internationale concernant les pathologies professionnelles.

### Les attendus ou livrables

**Il s'agit dans un premier temps de présenter comment la problématique de la détection de pathologies émergentes est abordée aujourd'hui dans le champ santé travail et par les vigilances des autres champs sanitaires** afin de repérer les méthodes qui semblent pertinentes au vu de notre objectif principal d'une part et de la nature du réseau et de sa base de données d'autre part. Les systèmes et méthodes utilisées en santé-travail, toxicovigilance et pharmacovigilance sont présentés au sein de la Partie 1. Ils partagent le fait d'enregistrer des cas de pathologies rapportées à des expositions selon une démarche probabiliste. Les méthodes utilisées par les autres surveillances seront également analysées. En l'occurrence, afin de ne pas surcharger le corps du texte, la surveillance des maladies infectieuses et des maladies non transmissibles, basée essentiellement sur des analyses de tendances et la recherche d'aberrations dans des données chronologiques, les méthodes de Data Mining utilisées dans la surveillance syndromique, ainsi que les méthodes utilisées dans le cadre de l'épidémiologie animale ont été détaillées en Annexe, car après une étude approfondie, il s'avère que leurs méthodes ne sont pas directement transposables à notre problématique.

**Il s'agit ensuite de tester certaines de ces méthodes et de contribuer de façon active à la mise en place des méthodes retenues.** La Partie 2, après avoir décrit les caractéristiques principales des données du RNV3P, teste les méthodes de disproportion utilisées en pharmacovigilance et propose une méthode globale de détection et d'investigation des signaux de disproportion. La Partie 3, s'appuie au contraire directement sur la plus value qualitative des experts, et propose une procédure dynamique d' « alerte clinique » pour les dossiers de pathologie émergente très bien étayés. Cette procédure utilise directement la richesse de l'information disponible et court-circuite les phases d'enregistrement, d'exportation vers l'entrepôt de données, puis d'analyse des données. Chacune de ces parties est illustrée d'exemples concrets mis en évidence par ces méthodes (Partie 2), ou ayant suivi la procédure d'alerte clinique mise au point (Partie 3).

**Enfin, la performance globale du RNV3P en termes de détection d'évènements émergents sera discutée, depuis sa capacité à détecter des cas potentiellement émergents, jusqu'à l'utilisation des données à des fins de prévention.** Les limites et points forts doivent être mis en évidence, et des préconisations formulées afin de servir de base à une réflexion de l'ensemble des acteurs du réseau (Discussion).



# Partie 1

De nombreux exemples de pathologies émergentes mises en évidence par les différentes vigilances serviront à illustrer le propos. Afin de bien les différencier du corps du texte, ils sont présentés dans une police de taille inférieure et avec une marge supplémentaire à droite.



# PARTIE I : Systèmes de vigilance en santé-travail, toxicovigilance et pharmacovigilance

## 1. Vigilance en santé au travail

L'objet de la vigilance en santé au travail a été défini en introduction. Du fait de son champ vaste à la fois en termes de pathologies et d'expositions, et des spécificités réglementaires qui lui sont propres (problématique d'indemnisation des maladies professionnelles), la vigilance de ce champ sanitaire repose à ce jour sur une juxtaposition de systèmes, sans organisation globale de l'ensemble. La distinction entre surveillance des risques (*risk monitoring*) et surveillance des événements de santé (*health monitoring*) permet d'appréhender l'organisation de cette surveillance selon un cadre de lecture structuré.

La surveillance des événements de santé peut à nouveau être divisée en surveillance de tendances temporelles de pathologies connues et détection précoce de pathologies émergentes. Ainsi, un travail qualitatif mené par le centre de consultations de pathologies professionnelle d'Amsterdam sur l'intérêt des registres de pathologies professionnelles (14) met en avant les deux types de données attendues par les personnes en charge de la prévention. Le premier niveau a trait à la surveillance (« *Monitor information concerns the nature, magnitude and distribution of recognized occupational diseases over time, related to branches of industries, occupational groups, gender and age categories* »). Le second concerne la capacité à détecter un nouveau risque (« *In contrast, alert information refers to the discovery of newly occurring occupational diseases that result from new risk factors or the discovery of new associations between a well-known occupational risk factor and disease that is not yet suspected, or of an increased awareness of the impact of already known associations* »).

Nous verrons pourtant, au travers de ce paragraphe, que la surveillance des événements de santé telle qu'elle existe aujourd'hui possède une fragilité intrinsèque vis-à-vis de la mise en évidence précoce de pathologies professionnelles émergentes (maladies liées à un agent non connu comme étant un facteur de risque, ou maladies liées à un agent connu et survenant dans un nouveau contexte professionnel).

### ***1.1 Surveillance des risques professionnels***

Les données d'exposition au sens large sont habituellement appréhendées par des enquêtes nationales transversales répétées sur les nuisances. C'est notamment le cas en France avec les enquêtes SUMER (acronyme de SURveillance MEDicale des Risques Professionnels) réalisées sous le pilotage de la Direction Générale du Travail et de la DARES en 1994 puis en 2003. Les données sont acquises directement auprès d'échantillons de plus de 50000 salariés par des médecins du travail, lors d'un entretien au cours de visites périodiques. Il existe dans certains

pays, comme en Finlande, des registres des salariés exposés à des produits cancérigènes (15), qui peuvent par exemple être croisés avec un registre national du cancer pour le versant pathologie.

L'agence européenne de Santé au Travail de Bilbao (OSHA) a créé un observatoire européen des risques (liés au travail), the *European Risk Observatory* (<http://riskobservatory.osha.europa.eu/>), dont l'objet est de préciser les risques chimiques, biologiques, physiques et « organisationnels, sociaux et humains » présents sur les lieux de travail. Ces risques sont cette fois appréhendés par différents moyens : informations publiées (publications scientifiques, rapports institutionnels, etc), prévisions d'experts interrogés sur des thèmes précis (« *experts forecasts* »), ainsi que par des contacts avec les différentes institutions ou associations œuvrant dans le domaine de la santé au travail en Europe.

## ***1.2 Surveillance des maladies professionnelles***

### **1.2.1 Systèmes légaux de reconnaissance et indemnisation des maladies professionnelles**

Il s'agit des bases de données des systèmes assurantiels. La définition des cas fait appel à la fois à des critères scientifiques et à un compromis social qui peut être différent selon les pays. En France, le système de déclaration - reconnaissance des maladies professionnelles indemnissables (MPI) concernant les salariés du régime général permet de produire des statistiques nationales concernant les associations nuisances-pathologies déjà connues (sous réserve de conditions administratives et techniques relatives au délai de prescription, au délai de prise en charge, à la durée d'exposition et à une liste limitative de travaux) avec possibilité éventuelle d'élargissement de ces critères (code de la Sécurité sociale art. L.461-1 alinéa 3 et 4). Si les systèmes légaux permettent l'élaboration de statistiques européennes sur les accidents du travail (*European Statistics on Accidents at Work*, ESAW) et les maladies professionnelles (*European Occupational Disease Statistics*, EODS), l'interprétation des statistiques assurantielles nécessite beaucoup de précautions du fait d'une estimation biaisée par une sous-estimation de la part attribuable au travail par les médecins, une sous-déclaration volontaire par les individus (souvent afin d'éviter un préjudice touchant leur emploi), et d'une sous-reconnaissance par les systèmes assurantiels (5).

### **1.2.2 Systèmes de recueil de données sur les maladies professionnelles en France en dehors des considérations assurantielles (hors RNV3P)**

Outre les études épidémiologiques ciblées, il existe d'autres sources d'informations sur les pathologies liées au travail, avec un abord selon l'exposition ou selon la maladie. L'objectif de ce travail est d'en présenter les contours, sans nécessairement être exhaustif.

#### **Systèmes de recueil d'événements de santé spécifiques à certaines pathologies**

On peut citer notamment l'Observatoire National des Asthmes Professionnels (ONAP) (16), le Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM), ou le réseau de surveillance des troubles musculo-squelettiques initialement limité aux Pays de Loire. L'ONAP a été créé à l'initiative de deux sociétés savantes, et recueille depuis 1996 des informations sur les nouveaux cas d'asthmes professionnels provenant de signalements effectués par des pneumologues ou des

centres de consultations de pathologies professionnelles, mais sans représentativité des cas. Le volume d'informations traitées est de l'ordre de 500-600 cas par an. L'ONAP met en évidence une sous déclaration de l'ordre de 50% des asthmes professionnels au titre des maladies professionnelles indemnifiables. Un programme de surveillance d'une maladie et des expositions associées, comme l'ONAP, pourrait mettre en évidence des étiologies émergentes. Le Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM), coordonné par l'InVS, concerne 17 départements depuis 1998 et vise l'exhaustivité des cas. Il comprend un volet d'incidence, un volet étiologie (étude des risques attribuables) et un volet santé publique (étudier la rémanence du risque). Le réseau pilote de surveillance épidémiologique des TMS vise à « *décrire la fréquence et l'évolution des principaux TMS et des conditions de travail qui leur sont associées, leur distribution par secteur d'activité et profession, en population générale et en entreprises, déterminer la part des TMS attribuables à divers types de facteurs professionnels, explorer l'utilisation des données médico-administratives relatives aux TMS des membres et du rachis à des fins de surveillance épidémiologique* ». Il comprend plusieurs sources de données : recueil de données en population générale, participation de médecins du travail volontaires et recueil de données médico-administratives.

### **Systèmes de recueil d'évènements de santé spécifique de l'exposition à une catégorie de produits.**

Le réseau PHYT'ATTITUDE est un réseau de toxicovigilance ciblé sur les pesticides créé en 1991 par la Mutualité Sociale Agricole (MSA) sur deux départements, et étendu à tous les départements métropolitains en 1997 (17). L'objectif de Phyt'attitude est de « *recenser, analyser et valider les signalements d'accidents ou incidents survenus lors de l'utilisation professionnelle de produits phytosanitaires ou lors de contacts indirects (...) et qui sont à l'origine de problème de santé* ». La MSA entend ainsi répondre à une mission « *de veille et d'alerte* » (18) ; elle est, du fait de ce réseau, l'un des membres du comité national de toxicovigilance, et également membre du comité de pilotage du RNV3P.

En pratique, il s'agit d'un *réseau de signalement de cas*. Les déclarations proviennent principalement des victimes (42% pour les données 2005-2006) et des services de santé au travail (33%), mais aussi de déclarations d'AT ou MP (10%), de généralistes (5%), d'autres professionnels de santé (dont 1.4% par les CAP), voire des employeurs (3%), de personnels MSA non médicaux (<1%), de l'inspection du travail (<1%). Un numéro vert, disponible depuis 2004, et dont la mention est désormais obligatoire sur les nouveaux emballages des phytosanitaires, facilite la déclaration par les victimes elles-mêmes. Le volume moyen de signalements est compris *entre 150 et 250 cas annuels*.

Le réseau précise pour chaque signalement, outre les symptômes et la notion de récurrence après réexposition, un grand nombre de paramètres concernant l'exposition : le secteur d'activité concerné, le nombre, type et formulation des produits utilisés, les circonstances d'exposition (durée, cible du traitement, lieu au moment de l'exposition, tâche et matériel, incidents rencontrés, protection individuelles), le comportement le jour de l'incident (douche, tabac, alimentation). Un expert toxicologue qualifie l'*imputabilité* de chaque couple « produit x symptôme » à l'aide d'une variable ordinale à 5 modalités par le croisement de scores chronologiques et séméiologiques, sur le modèle défini en pharmacovigilance (I0 : exclue, I1 : douteuse, I2 : plausible, I3 : vraisemblable, I4 : très vraisemblable). A titre informatif, 60% des

dossiers présentaient une imputabilité au moins vraisemblable sur les données 2005 (2<sup>e</sup> semestre) et 2006. Le codage des produits est géré par une base « produits ».

La question du *dénominateur* se pose avec acuité pour analyser ces données. La forte représentation de la viticulture -30% des dossiers soit une part équivalente à l'ensemble des autres cultures spécialisées réunies- explique t'elle une meilleure sensibilisation ou un taux d'intoxication plus élevé ? Les calculs relatifs au nombre d'hectares cultivés montrent à l'inverse un nombre de dossiers 20 fois plus élevé pour la cible « fleurs, arbres d'ornement et espaces verts » par rapport à la viticulture. Est-ce en lien avec un nombre plus important de travailleurs ? Si les insecticides ne concernent qu'un tiers de l'ensemble des dossiers, ils représentent, relativement aux tonnages vendus, un nombre de dossiers 15 fois supérieur aux fongicides et 23 fois supérieur aux herbicides.

L'un des intérêts de ce réseau est d'être en mesure de décrire et quantifier les expositions accidentelles, directement utiles pour les mesures de prévention.

En marge du réseau PHYT'ATTITUDE développé par la MSA, co-existe le système PHYTOVEILLE développé par l'InVS suite à une co-saisine de la DGS et de la DGAL (Direction Générale de l'Alimentation, une des directions du Ministère de l'Agriculture). Sa cible est la population générale. Il répond à des saisines.

Enfin, le système de recueil des maladies à caractère professionnel (MCP) permettant l'enregistrement des maladies non indemnisables -obligation de déclaration théoriquement légale pour tout médecin (art. L.461-6)- a été dans les faits très peu utilisé. L'InVS et l'inspection médicale ont récemment lancé une campagne intitulée « les quinzaines des MCP » visant à obtenir de la part de médecins du travail volontaires, un recensement de l'ensemble de ces maladies lors de quinzaines ciblées (19). Ce programme est régulièrement étendu à de nouvelles régions.

### 1.2.3 Systèmes de recueil de données sur les maladies professionnelles en dehors des considérations assurantielles : le cas de la Grande Bretagne

Le réseau de médecins sentinelles européen, le plus ancien et le plus abouti, visant à rapporter des pathologies professionnelles est le **système britannique THOR** (*The Health and Occupation Reporting System*), succédant au système baptisé ODIN (*Occupational Disease Intelligence Network*), et développé par l'université de Manchester (<http://www.medicine.manchester.ac.uk/coeh/thor/>).

Il s'appuie aujourd'hui sur huit réseaux de médecins sentinelles, composés de :

- Médecins du travail, ou réseau OPRA (*Occupational Physicians Reporting Activity*) en activité depuis 1996. Il est composé de 407 médecins répartis dans les hôpitaux du National Health Service (NHS) et les industries. Ces médecins rapportent leurs cas un mois par an à l'exception de 32 d'entre eux qui rapportent leurs cas en continu. Les principales pathologies rapportées sont les TMS et les problèmes psycho-sociaux, ainsi qu'un certain nombre de dermatites (20) et de problèmes respiratoires (21).
- Pneumologues, ou réseau SWORD (*Surveillance of Work-Related & Occupational Respiratory Disease*), en activité depuis 1988. Il fonctionne avec 476 pneumologues rapportant des cas un mois par an, 20 d'entre eux rapportant leurs cas toute l'année (21).

- Dermatologues : le réseau EPI-DERM (*Occupational Skin Surveillance*) fonctionne depuis 1993 avec environ 188 dermatologues, la majorité rapportant leurs cas un mois par an et 22 d'entre eux toute l'année (22).
- Rhumatologues : le réseau MOSS (*Musculoskeletal Occupational Surveillance Scheme*) est fonctionnel depuis 1997. Il est composé de 232 rhumatologues dont la majorité rapporte leurs cas une fois par mois, et douze d'entre eux toute l'année (23).
- Psychiatres : Le réseau SOSMI (*Surveillance of Occupational Stress and Mental Illness*) est composé de 442 psychiatres rapportant leurs cas sur une base mensuelle, à l'exception de 11 d'entre eux rapportant leurs cas toute l'année (24).
- Infectiologues : réseau SIDAW (*Surveillance of Infectious Diseases at Work*) depuis 1996, composé de 54 cliniciens des hôpitaux de la NHS rapportant leurs cas mensuellement
- ORL : réseau OSSA (*Occupational Surveillance Scheme for Audiological Physicians*) (25) depuis 1997 avec 13 cliniciens dont 7 rapportant des cas toute l'année et réseau THOR-ENT (*Occupational Surveillance of Otorhinolaryngological Disease*).

Il existe également une possibilité de rapporter tout nouveau cas qui semble intéressant (« THOR-Extra Novel Cause Reporting »).

#### 1.2.4 Systèmes de recueil de données sur les maladies professionnelles en dehors des considérations assurantielles : le cas des Etats-Unis

Les systèmes d'information aux Etats-Unis suivent la même dichotomie. Il existe des programmes de surveillance spécifiques à certaines maladies (Ex : *National Surveillance System for Pneumoconiosis Mortality* ou NSSPM) ou à certaines expositions (Programme de surveillance des intoxications aiguës aux pesticides chez les agriculteurs de 12 états).

**Toutefois ces systèmes de surveillance prennent davantage en compte la possibilité de mise en évidence de cas émergents.**

Ainsi, le Projet SENSOR « *Sentinel Event Notification System for Occupation Risk* », sous l'égide du NIOSH, développe depuis 1987 une capacité de surveillance des accidents et maladies professionnelles au sein des départements de santé des différents états US, orientée vers la proposition d'activités de prévention ciblées. Le fonctionnement est le suivant : le NIOSH apporte son soutien technique et financier aux états américains qui souhaitent développer un programme de surveillance de telle ou telle pathologie professionnelle (d'origine toxicologique ou non). La finalité des projets SENSOR est de se soumettre aux méthodes de l'épidémiologie interventionnelle (confirmation des cas et suivi des interventions : « *SENSOR Experimentations* »). En 2005, les « *SENSOR Experimentations* » concernent des sujets aussi divers que : les effets sur la santé des pesticides, les intoxications au CO, le syndrome du canal carpien, les troubles auditifs liés au bruit, les expositions élevées au cadmium, la tuberculose professionnelle, et les dermatites. D'autres programmes de surveillance (« *SENSOR Field-Testing* ») sont actuellement prêts à passer à l'étape interventionnelle. SENSOR ambitionne également de promouvoir d'autres aspects de la surveillance comme la « surveillance temporelle » (« *Tracking trends in the magnitude and distribution of occupational diseases, injuries and hazards* ») ainsi que les problématiques d'émergence et de ré-émergence (« *Identifying new, or previously unrecognized occupational diseases, injuries, and hazards* », « *Identifying "sentinel" diseases, injuries, or hazards, the occurrence of which represent failure of prevention* »).

En Amérique du nord, il existe également un réseau d'experts, l'AOEC (*Association of Occupational and Environmental Clinics*) dont la base de données pourrait se rapprocher de la base RNV3P. L'AOEC est un réseau de plus de 60 centres médicaux consacré à la santé au travail et à la santé environnementale aux USA et au Canada (partage d'informations et établissement de projets communs). L'AOEC a développé une base de données informatisée qui enregistre les « patient profiles » sous forme standardisée, avec également un code nuisance (« AOEC Exposure Code »), un code métier, et un code activité de l'entreprise. Le « AOEC Exposure Code » ressemble au code « nuisance » du RNV3P. Il a été développé avec l'aide du NIOSH et couvre également expositions chimiques, physiques, ergonomiques, et infectieuses. Il existerait environ 1600 nuisances. La structure des codes (5 digits) est « semi-emboîtée » avec une racine de 3 digits qui caractérise la famille suivie du numéro de la nuisance dans la liste au sein de cette famille. L'un des objectifs affirmé est de pouvoir caractériser un phénomène émergent : « *To a lesser degree, it will also act as a repository for unusual and interesting but "negative" cases for clinicians to recognize as yet unprecedented patterns of toxic, allergic or infectious illness related to environmental exposures* ». Les quelques publications disponibles sur PubMed ne concernent pas des analyses de données mais plutôt une recherche de référentiels (éthique, traitement du plomb, etc). Les tentatives pour rentrer en contact avec l'AOEC n'ont pour l'instant pas donné de suites.

### ***1.3 Définition d'un risque professionnel émergent, d'une maladie professionnelle émergente***

#### **1.3.1 Définition d'un risque émergent**

L'observatoire des risques de l'OSHA (26) propose sur son site la définition suivante : un risque professionnel émergent (« *emerging occupational safety and health risk* ») est tout risque professionnel qui à la fois est nouveau et augmente :

- nouveau signifie :
  - un risque inconnu antérieurement et qui surgit en raison de nouveaux process, nouvelles technologies, nouveaux lieux de travail, ou de changements organisationnels ou sociaux **ou**
  - après un temps de latence, un phénomène est considéré comme un risque parce que la perception sociale ou publique a changé (stress, harcèlement moral, etc) **ou**
  - parce que de nouvelles connaissances scientifiques ont permis de mieux caractériser une exposition comme étant un risque (TMS)
- qu'il augmente signifie :
  - le nombre de dangers conduisant au risque augmente.
  - la probabilité d'être exposé au danger augmente (niveau d'exposition ou nombre d'exposés).
  - les effets d'un danger sur la santé s'aggravent (aggravation des effets ou du nombre de personnes affectées)

### 1.3.2 Définition d'une maladie professionnelle émergente

Il s'agit de repérer des cas qui seraient la manifestation de risques souvent non clairement identifiés. Si l'observatoire des risques fait appel à des experts pour caractériser les risques *a priori*, la recherche de maladies émergentes se situe dans l'*a posteriori*, dans la suspicion d'un risque qui se serait manifesté.

#### De l'ignorance d'un risque professionnel à la connaissance de ce risque

L'étiologie de chaque maladie professionnelle a d'abord été méconnue, puis suspectée, avant d'être confirmée, puis prise en charge. Les délais inhérents à chaque étape sont liés à plusieurs facteurs dont la fréquence de la maladie en population générale, le nombre de personnes exposées au risque, l'importance du risque relatif chez les exposés, la survenue de clusters facilitant la mise en évidence d'un facteur de risque, la présence de facteurs de risque extra-professionnels, la diffusion de ces facteurs de risque extra-professionnels au sein de la population, et l'évaluation précoce de ce risque par des équipes de recherche.

**ILLUSTRATION.** Cette problématique peut être illustrée avec l'exemple des pathologies liées au **monochlorure de vinyle (MCV)**.

- a) L'angiosarcome hépatique (ASH) est une maladie extrêmement rare en population générale (environ 1 nouveau cas par 10 millions de personnes par an). Ce caractère exceptionnel, le risque relatif très élevé en cas d'exposition au MCV, le fait que cette exposition à des concentrations importantes était limitée à peu de sites, ont entraîné la survenue de clusters rapidement identifiés venant confirmer un risque également retrouvé chez l'animal. Dès lors, la mise en évidence de ce risque émergent a été rapide, et suivie rapidement de la prise de mesures de prévention au sein des pays développés, facilitées par le fait que le produit était fabriqué par très peu d'entreprises. Ce risque d'ASH a été authentifié (puis indemnisé) chez les laveurs d'autoclave depuis les années 1970's.
- b) Cette même exposition, ancienne, s'est révélée être responsable de la survenue de cas chez des coiffeurs suite à la mise en évidence de 2 cas dont l'exposition a été extrêmement bien documentée, avec authentification de l'utilisation de laques ayant contenu du MCV comme gaz propulseur (27). C'est une nouvelle fois l'isolement d'un cluster très bien documenté qui a permis de mettre le doigt sur une circonstance professionnelle méconnue d'exposition au toxique.
- c) Enfin, le rôle du MCV dans la survenue de carcinomes hépato-cellulaires est depuis peu retenu par le CIRC (monographie n°97, 2008) après de nombreuses controverses, qui ne sont d'ailleurs pas éteintes (de nouvelles réunions ont lieu cet automne 2009 au CIRC). En l'occurrence, la prévalence de ce cancer est plus importante en population générale, et il existe des facteurs extra-professionnels importants à la fois en termes de prévalence et de facteurs de risques (alcool, virus de l'hépatite B ...): seule l'épidémiologie serait à même de conclure à la mise en évidence d'un nouveau risque de ce type.

#### Difficultés de mise en évidence et de prise en charge d'un risque émergent

En dehors du cadre des pathologies immuno-allergiques qui se dévoilent par leur chronologie, on comprend de par l'exemple précédent, que plus la maladie est rare (ou sa présentation clinique atypique) et le risque relatif lié à l'exposition professionnelle élevé, plus il y a de chance pour que la détection du caractère possiblement professionnel (génération d'hypothèse) soit précoce. La précocité de signal sera également d'autant plus importante que le clinicien aura accès à une

équipe ayant des compétences pour évaluer précisément les expositions, et à un réseau qui pourra rechercher la survenue de cas identiques. En France, seul le RNV3P présente ces qualités.

Afin de ne pas reproduire les erreurs du passé, le comité SCENHIR présenté ci-dessus insiste sur *l'importance de l'identification précoce des risques et leur caractérisation*, le danger d'une mauvaise catégorisation d'un risque émergent au niveau précoce, la nécessité pour les identifier de « penser en dehors du cadre » (« *need to think outside the box* »), le besoin d'évaluer dans quelle mesure un risque émergent dans un domaine est en mesure d'influencer un autre domaine, le besoin d'une communication de qualité entre personnes en charge de l'évaluation du risque et gestionnaires du risque, et la reconnaissance du fait que les actions de gestion du risque... peuvent donner naissance à d'autres risques émergents ! (9)

## **1.4 Méthodes de mise en évidence d'un risque professionnel émergent**

### **1.4.1 Survenue d'un risque émergent et approches possibles pour leur détection : concepts explicités par le SCENHIR**

Après avoir identifié les raisons des échecs précédents de mise en évidence de risques émergents (cf ci-dessus), le second apport de SCENHIR est d'avoir pensé les différents scénarii possibles de survenue d'un risque émergent quel qu'il soit et les approches complémentaires possibles pour les détecter.

Les circonstances de survenue d'un tel risque peuvent être les suivantes : « *novel stressor without precedent* », « *changed stressor (new contaminant, modified organism)* », « *change in exposed population* », « *stressor characterised but change in exposure* », « *unexpected interaction(s) between known stressors* », « *new hazard identified for known stressor* ».

Les approches complémentaires retenues pour appréhender ces risques sont tout d'abord une « approche pro-active » consistant en l'identification des risques au cours de « *brain storming* » et en la mise en place de procédures pour détecter la survenue et l'évolution de ces risques et de leurs effets supposés (« *emerging issues* »). Néanmoins, cette approche peut passer à côté de risques non identifiés. La seconde approche est dite « réactive » : elle est basée sur l'identification d'indicateurs de changements et leur surveillance afin de détecter les « *emerging issues* ». Ces méthodes nécessitent des données fiables sur le bruit de fond des indicateurs, sur leur changement (nature et vitesse), ainsi que des indicateurs de changements des expositions comme développés par l'EFSA (European Food Safety Agency). Le SCENHIR compte donc sur la coopération des différentes agences des états membres, sociétés savantes, etc. Des éléments de priorisation sont identifiés, ainsi que des procédures en fonction de la priorité accordée.

### **1.4.2 Avis d'experts**

L'observatoire des risques de l'agence européenne de santé au travail (EU-OSHA) s'appuie principalement sur des avis d'experts.

On peut citer les prévisions d'experts « *experts forecasts* » de l'observatoire des risques concernant les risques physiques, biologiques, chimiques ou psychosociaux. Ces avis sont produits par la méthode Delphi que l'on peut qualifier de très fruste : les experts sont sollicités une première fois

avec des questions ouvertes portant sur les risques émergents des 10 années à venir, puis il leur est demandé d'évaluer le degré d'émergence sur une échelle Likert allant de 0 à 5. Il s'agit in fine de simples sondages, avec des réponses très génériques, dont la valeur ajoutée est loin d'être évidente et dont la majorité des risques évoqués, hormis les nanoparticules, le sont déjà depuis bien longtemps. A titre d'exemples, les risques chimiques émergents notés dans le rapport de 2008 sont les gaz d'échappement des moteurs diesels, les fibres minérales de synthèse, les allergènes et sensibilisateurs notamment les nouvelles résines époxydiques, les isocyanates, parmi les CMR sont listés les plus classiques (l'amiante, la silice cristalline, la poussière de bois, etc...), ainsi que d'autres considérations certes importantes, mais d'une extrême banalité (mélanges de substances cancérogènes, méconnaissance des risques chimiques par les sous-traitants, etc...). *Cette méthode fondée sur le consensus moyen semble vouée à l'échec pour la détermination de risques nouveaux.* On note la différence de points de vue avec les aspects à prendre en compte soulignés par le SCENHIR.

#### **1.4.3 Evaluation des risques par expérimentation (animale, cellulaire, etc)**

C'est l'un des grands principes de la réglementation européenne REACH, qui oblige les producteurs de produits chimiques à réaliser des études toxicologiques en amont de la commercialisation du produit (au delà d'un tonnage de production ou d'importation). Le principe consiste à réaliser des études toxicologiques expérimentales, sur l'animal, voire sur des lignées cellulaires, afin de prédire quelle pourrait être la toxicité de la substance étudiée. Il s'agit ensuite de prendre les mesures de prévention qui semblent nécessaires et de réaliser une surveillance médicale spécifique des sujets exposés vis-à-vis des risques suspectés.

#### **1.4.4 Approche prédictive (relations structure chimique-propriétés toxicologiques)**

Cette approche vise à proposer des modèles analysant les relations entre structure moléculaire et propriétés toxicologiques. L'objectif de ces outils est de screener de façon automatique, et économique, un grand nombre de molécules chimiques. Ces modèles, visant à prédire la probabilité qu'une molécule présente telle ou telle propriété toxicologique, ont été baptisés (*Quantitative*) *Structure-Activity Relationships* ou (*Q*)*SARs* models. Ils ont notamment été proposés pour prédire les effets indésirables des médicaments, ou des produits chimiques en général. Un rapport du centre européen d'écotoxicologie (ECETOC) résume les éléments de validation des modèles s'attachant à prédire chez l'homme les effets suivants : irritation cutanée et oculaire, sensibilisation cutanée, toxicité systémique par voie orale, tératogénicité, mutagénicité, carcinogénicité (28).

Cette méthode a été validée par le centre de pathologies professionnelles et environnementales de Manchester pour la prédiction de l'asthme professionnel en lien avec les molécules chimiques de faible poids moléculaire (29-31), domaine dans lequel il n'existe pas de tests expérimentaux validés. En pratique, une base d'apprentissage a été constituée à partir d'un jeu de données composé de 78 molécules chimiques de bas poids moléculaire rapportées dans la littérature comme asthmogènes avant 1995, et de 301 autres molécules courantes en milieu professionnel mais non associées à des phénomènes de sensibilisation respiratoire (molécules témoins). Une

analyse en régression logistique a permis de quantifier la relation quantitative, exprimée sous la forme d'un OR, entre chaque radical chimique et le pouvoir sensibilisant respiratoire d'une molécule. 120 radicaux chimiques différents ont été pris en compte, avec en plus considération des structures adjacentes (ex : selon que le radical se greffe sur une chaîne aliphatique ou aromatique). L'algorithme ainsi déterminé a ensuite été testé sur une base de 21 molécules asthmogènes identifiées après 1995 et de 77 molécules contrôles. Le modèle montre une sensibilité de 69% sur le jeu d'apprentissage et de 86% sur l'échantillon test (18 substances classées comme asthmogènes sur 21) et une spécificité de 93% sur le jeu d'apprentissage, puis de 99% sur l'échantillon test (76 des 77 contrôles classés comme non asthmogènes). Les groupes fonctionnels contenant des atomes O, N, S, anhydride d'acide, isocyanates, amines, anhydride d'acide, imine, carbonyle -radicaux imine et carbonyle significatifs uniquement si présents plus d'une fois au sein de la molécule-, ainsi que la présence de liaisons insaturées sont associés à un excès de risque d'asthme professionnel. D'autres équipes ont également proposé des modèles de prédiction du caractère sensibilisant respiratoire (se reporter à la discussion de l'article cité précédemment).

## ***1.5 Méthodes de mise en évidence de maladies professionnelles émergentes***

La commission OSH strategy souligne « *la nécessité de reconnaître les problèmes émergents de santé au travail de façon précoce* », et compte pour cela s'appuyer sur les systèmes de surveillance nationaux. L'agence européenne de santé au travail propose quant à elle l'établissement de listes de pathologies suspectes d'être d'origine professionnelle afin de pointer les maladies émergentes.

### **1.5.1 Veille bibliographique et recherche de cas analogues**

La veille bibliographique se rapporte au screening des rapports de cas et alertes lancées par d'autres pays.

**ILLUSTRATION.** A titre d'illustration, c'est grâce à ce type de veille que les hollandais ont identifié sur leur territoire des agrégats de bronchiolites oblitérantes dans une usine de fabrication de popcorn (premiers cas identifiés hors USA) (32). Cet exemple sera détaillé ci-dessous (chapitre 1.5.3).

### **1.5.2 Veille clinique**

La veille clinique **suppose la recherche active de cas atypiques**, c'est-à-dire d'individus présentant une pathologie potentiellement professionnelle, mais qui ne serait pas identifiée par les systèmes traditionnels de reconnaissance des maladies professionnelles, du fait de l'absence de relation établie entre la pathologie présentée et les expositions de l'individu, de la survenue de la pathologie dans un contexte d'exposition dans lequel elle n'avait pas été signalée auparavant, etc...

La veille clinique **se fonde sur un système organisé permettant le signalement de cas initiaux** (remontée d'information du terrain), puis une organisation permettant le traitement de

ce pré-signal, sa validation (renforcement par la recherche de nouveaux cas, d'éléments bibliographiques, etc...). Les caractéristiques de la base de recueil d'un système de vigilance clinique (l'étendue de la population source, sa représentativité, la formation et l'entretien continu de la motivation des signalants, etc...) conditionne la probabilité de recueil de cas atypiques identifiés comme des pré-signaux.

**La remontée initiale d'information peut émaner de professionnels de santé** comme des médecins du travail, médecins généralistes, médecins spécialistes, experts en pathologies professionnelles. Au mieux ces professionnels sont organisés sous la forme d'un réseau (réseau sentinelle, réseau d'experts), dont le centre d'intérêt peut-être spécifique (ex : pesticides). Il peut également s'agir d'un réseau spécialement dédié à des pathologies professionnelles inhabituelles (cf le réseau spécifique de Manchester baptisé THOR-EXTRA).

**Cette remontée initiale d'informations peut se faire par le biais des travailleurs eux-mêmes**, de leurs représentants (syndicats), ou de leurs familles. Ainsi, après avoir recueilli uniquement les données de médecins sentinelles, le système US SENSOR s'est ouvert à d'autres sources de recueil (centres anti-poisons, indemnisations, etc...) et propose même à toute personne ayant connaissance d'au moins 3 cas d'une même pathologie dans un même lieu de travail de saisir une cellule d'alerte. De la même façon, le programme US « Health Hazard Evaluation » propose aux employeurs, employés ou leurs représentants de signaler tout problème de santé au travail qui pourrait nécessiter de conduire des investigations complémentaires ([www.cdc.gov/niosh/hhe/Request.html](http://www.cdc.gov/niosh/hhe/Request.html)). Nous ne savons pas si ce dernier programme a déjà permis ou non l'identification de nouveaux risques.

**Le traitement du signal clinique** est souvent le fait d'une autorité de santé publique qui reçoit le pré-signal, s'assure de l'authenticité du problème, évalue l'importance clinique du problème, sa distribution, et le cas échéant les ressources à mettre en place en termes d'évaluation et de prévention, puis l'évolution du risque et de ses effets sanitaires.

### **Veille clinique et phénomènes aigus**

La veille clinique est particulièrement adaptée à la détection de phénomènes aigus avec une chronologie d'apparition des faits suggérant fortement la responsabilité d'un produit donné, d'autant que ceux-ci se manifestent souvent sous la forme de clusters. La surveillance des effets indésirables liés aux pesticides en fournit, comme ci-dessus un bon exemple.

Ainsi le programme SENSOR-Pesticides du NIOSH (*Sentinel Event Notification System for Occupational Risks - Pesticides*) enregistre les intoxications aiguës liées aux pesticides dans 12 états, puis mène les investigations nécessaires à la confirmation de ces cas, avant de développer des actions de prévention ciblées (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/pesticides/overview.html>).

**ILLUSTRATION.** Les premiers cas d'intoxications rapportés avec le nouveau fongicide pyraclostrobine (CAS 175013-18-0) en fournissent un bon exemple (33). Ce pesticide a reçu une autorisation de commercialisation aux USA, réduite en 2002, puis étendue à la culture du maïs en 2004. 2007 fut la première année d'utilisation large du produit sur ce type de culture. En juillet 2007,

sur une période de 10 jours, le département de santé publique de l'IOWA a reçu 5 reports d'intoxication aiguës concernant au total 33 personnes (brûlures du 1<sup>er</sup> degré chez un pilote exposé à ce produit lors du crash de son avion, irritations cutanées et muqueuses et douleurs thoraciques de 27 travailleurs lors d'une application aérienne du produit, puis irritations oculaires, céphalées concernant 5 autres individus au total). Une étude rétrospective de la base SENSOR a permis de retrouver 12 autres cas déclarés précédemment dans d'autres états, associés à une utilisation sur d'autres cultures, six étant survenus chez des applicateurs du produit, six durant d'autres activités agricoles, en particulier au sein des champs traités. Des recommandations ont aussitôt pu être émises concernant les protections nécessaires lors de l'application, le délai de réentrée dans le champ supérieur à 7 jours -sauf protection cutanée complète par une combinaison chimique-, l'application aérienne du produit etc... Aucun autre cas d'intoxication lié à des fongicides de la même famille (strobiurine) n'a été rapporté. A titre informatif, l'interrogation de Phyt'attitude rapporte 12 cas mentionnant la pyraclostrobine en France métropolitaine, le plus souvent dans des contextes de co-expositions.

De la même façon, l'Italie a mis en place en 2000 un programme pilote de surveillance des intoxications aux produits phytosanitaires (collaboration entre le CAP de Milan et d'autres institutions sanitaires).

**ILLUSTRATION.** Le CAP de Milan a pu mettre en évidence la première année 23 cas d'intoxication au Cyanamide (produit DORMEX®), un régulateur de croissance, introduit en Italie en 2000 (34, 35, 36). Le cyanamide produit une irritation cutanée, muqueuse et respiratoire, ainsi qu'une symptomatologie spécifique lors de l'ingestion d'alcool du fait de l'inhibition d'une enzyme en charge de la dégradation de son métabolite l'acétaldéhyde (vomissements, hyperactivité parasympathique, dyspnée, hypotension, confusion). Ces incidents ont été suivis d'une suspension temporaire de la commercialisation du produit, et de l'édition de recommandations spécifiques. Malgré cela, 28 cas additionnels ont été décrits entre 2001 et 2004, dont 9 pendant la période de suspension du produit. 25 des 28 cas sont survenus chez des personnes appliquant le produit, les 3 autres cas résultant d'expositions accidentelles. Une partie de ces cas suggère que les mesures de protections conseillées étaient inadéquates. Une comparaison avec les données SENSOR-Pesticides montre qu'un seul cas a été rapporté durant la même période aux USA, alors même que les quantités utilisées pour la seule Californie sont supérieures aux quantités utilisées en Italie... Par contre, d'autres séries importantes d'intoxication avec ce phytosanitaire sont désormais décrites au niveau international (37). Après interrogation de Phyt'attitude, 3 cas ont été rapportés avec symptômes cutanés, un ayant été associé à des troubles neuro-psychiques.

**ILLUSTRATION AVEC UN CAS DU RNV3P.** Le cas décrit dans la Partie 3 de ce travail, est l'exemple typique de la mise en évidence d'une nouvelle origine professionnelle à une pathologie respiratoire immuno-allergologique.

### *Veille clinique et maladies chroniques*

La mise en évidence de maladies chroniques dont l'origine professionnelle n'était pas connue auparavant est par contre beaucoup moins évidente.

Il peut s'agir là encore d'une pathologie présentant une forme clinique tout à fait atypique dans un contexte d'exposition particulière.

**ILLUSTRATION AVEC UN CAS DU RNV3P.** L'auteur investigate actuellement la survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses bourgeonnantes multiples chez un sujet dont l'activité consistait à appliquer des résines époxy sur des sols industriels. Les lésions sont limitées aux zones de contact de la résine avec le revêtement cutané du patient qui travaillait à genoux, avec une raclette. Aucun cas similaire n'a été décrit à notre connaissance dans la littérature internationale.

Cependant, elle semble le plus souvent suggérée par l'investigation de **clusters**.

**ILLUSTRATION.** Plusieurs cas d'une atteinte neurologique inflammatoire ont été décrits en 2007, chez des patients sans antécédents, travaillant dans un abattoir de porcs du Minnesota embauchant 1200 salariés. Les symptômes étaient une parésie bilatérale progressive (voire des formes plus aiguës), pouvant durer de 1 semaine à 7 mois. Au total, 12 cas ont été décrits (8 certains, 2 probables et 2 possibles). L'EMG retrouvait une atteinte démyélinisante et/ou une atteinte axonale pour 11 de ces 12 cas. Les cas sont survenus chez des travailleurs ayant utilisé un nouveau procédé visant à extraire le cerveau des cochons avec de l'air comprimé, ou ayant fréquenté cette zone (« head table »). Une étude cas-témoin a été conduite. Du fait de l'absence d'élément infectieux identifié, un mécanisme immunologique lié à l'exposition à une protéine aérosolisée a été avancé. Seuls 2 autres abattoirs utilisaient cette technique aux USA, avec notion de signes fonctionnels voisins, même si aucun cas n'était confirmé lors de la publication du CDC (38). Aucun cas n'est a priori survenu en Europe, et l'EU-CDC a réalisé une alerte sur le sujet (39).

**ILLUSTRATION.** L'investigation d'un cluster de mésothéliomes pleuraux sur la commune de Biancavilla en Sicile, sur les pentes de l'Etna, a amené à rechercher la présence d'amiante au sein de la roche utilisée pour les constructions locales et extraite d'une carrière située à proximité. L'analyse minéralogique a permis d'identifier le minéral comme étant du fluoro-édenite. Il s'agit pour les auteurs du 3<sup>ème</sup> minéral non classé comme amiante, qui avec l'érianite et la winchite est capable de donner des mésothéliomes (40). De nombreuses études complémentaires ont été menées afin de préciser la toxicité in vitro et in vivo de ces fibres, la contamination environnementale (études minéralogiques sur les poumons des moutons, etc), ainsi que des études de mortalité, montrant notamment un excès de BPCO au sein de cette région (41 , 42).

**ILLUSTRATION EN FRANCE.** L'InVS a récemment investigué un signalement de cluster de cancers du rein (n=10) au sein d'une entreprise de l'Allier (Adisseo) employant un peu plus de 700 travailleurs et synthétisant des vitamines A, E et de la méthionine (43 , 44). Le cluster a tout d'abord été confirmé, avec un SIR calculé à 13.1 (95%IC : 6.3-24.1) en appliquant le taux d'incidence de la population française. Plus de 60 substances ont été identifiées sur les 2 sites (dont le monochlorure de vinyle MCV). Les doutes portent sur le rôle du chloracétal C5, un intermédiaire de synthèse présent depuis 1981, présentant des propriétés mutagènes, et avec des expositions initiales importantes liées à de problèmes techniques. Une étude de cohorte est actuellement en cours.

#### **ILLUSTRATIONS AVEC CAS DU RNV3P.**

Un cluster rapporté par l'auteur de trois lymphomes documentés (sur 5 cas rapportés), survenus chez des soudeurs d'entreprises différentes utilisant un même type de spray anti-grattons contenant du dichlorométhane est actuellement en cours d'investigation. La recherche de composés chlorés de type dioxines, furanes et PCB sur les lipides sanguins du seul patient survivant n'a pas montré de niveau supérieur à la population générale. Les investigations se poursuivent.

De la même manière, un cluster d'atrophie multi-systématisée chez des ouvriers de l'aéronautique exposés à des poussières d'un alliage contenant aluminium et titane, rapporté par le CCPP de Toulouse, est actuellement en cours d'investigation.

### 1.5.3 Veille statistique

Si la veille clinique peut se contenter de présentations cliniques semblables pour mettre en évidence une pathologie potentiellement émergente, la veille statistique nécessite plusieurs cas *homogènes d'un point de vue des codes utilisés* pour faire apparaître un signal. Or, dans le cadre de nouvelles associations pathologie-nuisance, il est fréquent que la pathologie et la nuisance soient mal identifiées.

**ILLUSTRATION DES DIFFICULTES RENCONTREES PAR LA VEILLE STATISTIQUE.** Prenons comme exemple la pathologie professionnelle émergente « popcorn workers lung disease » (45, 46, 47 , 48) mise en évidence par le NIOSH et secondairement étiquetée bronchiolite oblitérante ; les cas étaient dénommés de diverses manières en fonction de symptômes / syndromes (toux, dyspnée), de leur conséquence fonctionnelle (trouble obstructif), ou étiquetés « asthme » du fait de crises sibilantes. De la même façon, la nuisance aujourd'hui considérée comme responsable n'était initialement pas identifiée : le « diacetyl » (2,3-butanedione, CAS 431-03-8), un additif alimentaire apportant le goût du beurre, a été jugé responsable dans un 2<sup>ème</sup> temps, suite aux analyses métrologiques quantifiant les composés organiques volatiles présents et aux analyses épidémiologiques démontrant une relation exposition cumulée-effet.

Pour ce type d'exemple (détection de clusters localisés géographiquement) la veille clinique est plus sensible que la veille statistique. L'association diacetyl (code nuisance 2A11E) et maladie obstructive pulmonaire (J44) n'est pas reportée au sein du RNV3P (2001-6). Du fait de la méconnaissance préalable de cette entité, différents codes nuisances (36A50 additifs alimentaires, etc) ou pathologies auraient pu être utilisés (d'autant que le code bronchiolite oblitérante n'est pas proposé en tant que tel dans la CIM-10 à disposition, le code le plus proche étant J448 : autre trouble obstructif précisé). Une association entre pathologie respiratoire et secteur d'activité (par ex : 158K = « chocolaterie, confiserie ») aurait peut-être eu plus de chance d'être mise en évidence, d'où la nécessité de prendre également en compte le lieu de survenue de la pathologie. Actuellement, des pathologies respiratoires de ce type ne sont pas rapportées dans ce secteur, ni dans le secteur 158F (biscotterie, biscuiterie, pâtisserie de conservation»).

## 2. Toxicovigilance et Pharmacovigilance

### 2.1 Introduction

#### 2.1.1 Spécificités des différentes vigilances et implications quant aux méthodes utilisées pour la surveillance et la détection d'évènements émergents

**La toxicovigilance et la pharmacovigilance**, développées autour de problématiques toxiques, s'appuient sur des logiques de cas, avec un diagnostic étiologique le plus souvent probabiliste et donc une notion d'imputabilité à caractériser (pathologie non spécifique de tel ou tel agent, existence d'autres facteurs de risque, multi-expositions, etc...). Les expositions suspectées sont associées à une imputabilité dont le but est de caractériser au niveau du cas la relation de cause à effet, sur des critères concernant l'exposition (fréquence, intensité, durée, exposition cumulées, etc...), la chronologie des symptômes (délai de survenue après exposition, épreuves de rechallenge et de dé-challenge, etc...), ainsi que l'imputabilité extrinsèque (cas identiques dans la bibliographie, plausibilité physiopathogénique, etc...). **Du fait de ces parentés fortes avec la problématique du RNV3P, ces deux vigilances seront détaillées au sein de ce chapitre**

**La surveillance des maladies infectieuses** est façonnée sur une logique de cas mais avec des diagnostics étiologiques confirmés par la biologie (examens bactériologiques ou virologiques). Dans ce contexte, les évènements de santé émergents correspondent essentiellement à une modification dans le profil d'indicateurs caractérisant l'incidence de l'évènement considéré (ré-émergence) ou sa gravité (nouvelle forme d'un virus grippal par exemple). Les méthodes d'analyse utilisées visent donc essentiellement à caractériser des profils évolutifs (suivis chronologiques) de pathologies liées à des agents biologiques pathogènes connus et la gravité de ces cas (dénombrement des décès, hospitalisations, etc). De façons plus rares, de nouveaux pathogènes peuvent être identifiés (ex : SRAS).

**Certaines maladies chroniques bénéficient également d'une surveillance épidémiologique**, les cancers en particulier grâce à l'existence de registres. Comme pour les maladies infectieuses, il s'agit essentiellement de dénombrements (calculs d'incidence, de prévalence, de mortalité, etc...), qui peuvent être précisés sur différentes fenêtres spatiales ou temporelles, sans prise en compte de l'exposition.

Enfin, de façon plus récente, la « **syndromic surveillance** » s'est développée avec pour objet de repérer des évènements de santé de fréquence anormale de façon précoce, avant même qu'un diagnostic précis ne soit posé ou qu'un agent étiologique (chimique, biologique, radiations ionisantes, etc...) ne soit identifié. Ce type d'outil, associé à une analyse en temps réel des signalements, s'est développé de façon spectaculaire depuis 2001, avec la crainte du bioterrorisme. Pour la même raison, la revue des méthodes utilisées pour ces maladies est présentée en Annexe.

L'objectif principal étant de rechercher des méthodes susceptibles de présenter un intérêt à des fins de détection de pathologies professionnelles émergentes à partir de la base RNV3P, les champs de la toxicovigilance et de la pharmacovigilance, qui partagent les notions d'exposition toxique et d'imputabilité à quantifier, seront étudiés. En particulier, leur organisation, leur façon d'appréhender les phénomènes émergents, leur(s) base(s) de données, les méthodes d'analyse utilisées, et leur façon de gérer l'alerte seront détaillées précisément.

Les méthodes de vigilance utilisées pour les autres champs de la santé humaine (la surveillance des maladies infectieuses ou chroniques, la surveillance syndromique et l'épidémiosurveillance animale) sont présentées en annexe, car leurs méthodes n'ont pas été utilisées directement dans ce travail.

### 2.1.2 Méthode de recherche documentaire

La rédaction de ce paragraphe, fait suite à une recherche bibliographique et à des échanges avec des personnes clés dans les domaines de la toxicovigilance et de la pharmacovigilance (cf remerciements).

Outre les moteurs de recherche bibliographique généralistes et spécialisés (Pubmed), les principales sources en ligne consultées ont été celles de sites d'institutions internationales (OMS), de sites d'institutions gouvernementales françaises (InVS) et étrangères (CDC, NIOSH et ressources de la National Library of Medicine), des sites web d'institutions scientifiques internationales poursuivant des objectifs de surveillance (en particulier celui de l'International Society for Diseases Surveillance notamment qui tient à jour de façon automatisée les publications concernant les méthodes, algorithmes et logiciels utilisés dans ce contexte). Les divers liens utiles ont été exploités.

Les mots clés utilisés dans cette recherche documentaire ont été nombreux, notamment:

- "toxicovigilance", "pharmacovigilance" (Fr et angl), "Adverse Drug reaction reporting systems", "Adverse event report", "syndromic surveillance", "prediagnostic surveillance", "early warning systems", "prodrome surveillance", "symptom-based surveillance", "outbreak detection systems", "early outbreak(s) detection", "surveillance électronique des maladies", "information system-based sentinel surveillance", "biosurveillance systems", "health indicator surveillance", "vigilance", "emerging diseases"
- Couplés aux précédents, les mots suivant ont permis d'affiner les recherches : "database", "matrix", "epidemiologic methods", "(Electronic) surveillance systems", "computer-generated surveillance", "signal detection methodologies / methods", "detection de signal", "(quantitative) signal detection", "data mining" "computing methodologies", "automatic data processing", "aberration-detection (methods)" "Aberration algorithms for early detection", "disproportionality", "Statistical Methodologies", "information system", "information technology", etc...

## 2.2 Toxicovigilance

### 2.2.1 Définition et objet

En France, la toxicovigilance est définie par le Décret n°99-841 (28 septembre 1999) de la façon suivante : il s'agit de la « **surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information.** La toxicovigilance comporte :

- a) *le signalement par les professionnels de santé (...) de toute information relative aux cas d'intoxications aiguës ou chroniques et aux effets toxiques potentiels ou avérés résultant de produits ou de substances naturels ou de synthèse ou de situations de pollution, à l'exception de celles relevant du système national de pharmacovigilance.*
- b) *L'expertise, l'enregistrement et l'exploitation de ces informations scientifiques et statistiques (...)*
- c) *La réalisation et le suivi d'études ou de travaux dans le domaine de la toxicité pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution »*

### 2.2.2 Organisation et fonctionnement

En France, l'organisation de la toxicovigilance est basée sur le réseau national des centres antipoison (CAP) et des centres de toxicovigilance (TV). **Les CAP constituent avant tout un système de recours aux soins, et non de notification comme la pharmacovigilance.** Ce système est destiné à répondre, notamment en cas d'urgence « à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement » (décret 96-833 du 17 septembre 1996). Ils participent à la toxicovigilance. De par cette mission première de « réponse toxicologique à l'urgence », **la majorité des observations ont trait à des intoxications aiguës.** Enfin, contrairement à ce que laisse supposer la définition de la toxicovigilance, les CAP-TV sont directement concernés par les problématiques médicamenteuses (28% des expositions accidentelles en 2006) (49), car dans les situations de surdosage ou d'erreurs thérapeutiques, ils peuvent être appelés en première intention par les usagers et professionnels de santé.

Les aspects du décret de 1999 concernant l'organisation de la toxicovigilance (comité technique, commission nationale) n'ont jamais été appliqués et le fonctionnement de l'organisation de la toxicovigilance repose à ce jour sur une lettre de mission d'octobre 2004 demandant à l'InVS de prendre en charge la coordination de la toxicovigilance. Cette structuration devrait être validée par la prochaine loi Hôpital Patients Santé et Territoires (votée par les députées le 10 mars 2009).

Un fonctionnement à plusieurs étages s'est donc mis en place depuis la fin de l'année 2005 suite à une réunion fondatrice entre les CAP, la DGS, l'AFSSET, l'AFSSA, l'AFSSAPS et la MSA. Il repose sur un comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV), une cellule opérationnelle qui gère les affaires courantes, un certain nombre de groupe de travail spécialisés (qualité et méthode,

accidents domestiques et certains produits chimiques, phytosanitaires, médicaments, produits chimiques non pris en compte par les autres GT, des groupes pouvant se former en fonction des travaux en cours). Le groupe qualité et méthode vise à renforcer les bonnes pratiques de codage, créer des référentiels, optimiser les contrôles qualité, définir des « toxidromes » (regroupements de symptômes évoquant une intoxication particulière), développer une nouvelle version du système d'information. Le développement de méthodes de détection de signaux est à son cahier des charges.

Le fait que ce système repose sur un réseau de centres hébergés par des CHU, qu'il s'agisse d'un système de recours aux soins avant d'être un outil de vigilance, ainsi que son organisation (comité de coordination, liens avec les agences de sécurité sanitaires, problématiques abordées par les groupes de travail), sont autant de parentés avec le réseau des CCPP et le RNV3P

### **2.2.3 Systèmes d'informations et bases de données**

La principale source d'information concerne les données de « réponse toxicologique à l'urgence » des différents CAP. Bien que ce système d'information fasse l'objet d'un arrêté depuis 2002 (arrêté du 18 juin 2002), il semble qu'en 2005 seules les bases locales de Paris et Nancy pouvaient être interrogées simultanément et que le Système d'Information (SI) des CAP-TV, ou SICAP, est aujourd'hui (2009) partagé par 11 des 13 CAP-TV. L'originalité de ce SI est de regrouper des données sur les effets de santé (la banque nationale des cas et intoxications ou BNCI), mais aussi des informations sur la composition des produits (banque nationale des produits et compositions BNPC), avec un lien entre les deux bases.

#### **Les cas**

La BNCI correspond à des cas individuels ou groupés identifiés (c'est-à-dire un ou des patients), avec des renseignements concernant les événements de santé, les comorbidités, les examens réalisés, l'exposition et l'imputabilité. Environ 1.200.000 cas sont enregistrés à ce jour dans la BNCI (volume d'environ 200.000 cas annuels) (49). Pour mémoire, on précisera que, de la fin des années 1970 à 1999 environ, les intoxications étaient codées dans la base « ARIT ». Cette base comprend environ deux millions de dossiers provenant de certains CAP (d'autres ayant eu un système autonome). Une seule personne semble à ce jour en mesure de faire une interrogation sur cette base. Les interrogations semblent compliquées, mais restent théoriquement possibles pour des études rétrospectives.

Le codage de la pathologie ne se fait pas par un code CIM10, mais par choix au sein d'une liste de symptômes classée par type d'organe puis par ordre alphabétique (pas de code emboîté permettant une analyse à différents niveaux de précision).

#### **Les produits**

La BNPC comprend des renseignements sur les substances (molécules) et préparations commerciales soumises à étiquetage ainsi que les champignons, végétaux, et animaux (hiérarchie principale). Depuis les années 2002-2004, un certain nombre de critères sont renseignés pour chaque substance ou préparation, dont la classe d'usage (ex désinfectants, herbicide, etc), des caractéristiques physico-chimiques (pH, viscosité, etc), la formulation (poudre, gel, etc). Les

éléments de preuves sont aujourd'hui associés, sous la forme de pièces attachées (fiches de données de sécurité ou de composition essentiellement). Ces données structurées peuvent être considérées comme vectorielles, et des requêtes peuvent permettre d'extraire des données transversales (par exemple, toutes les préparations contenant la molécule X). Néanmoins, il existe un certain degré de « parasitage » lié à des enregistrements antérieurs, soit de moindre qualité, soit ne disposant pas des éléments de preuves. Une limitation identifiée par les CAP et l'absence d'identification de la date de retrait du marché qui rend difficile de caractériser l'exposition au moment de la requête. Toutefois, ces requêtes ne peuvent être faites que par le CAP de Nancy, centre gestionnaire de la BNPC.

A compter d'octobre 2009, cette base sera alimentée par le portail SYNAPSE, outil conjoint des Centres AntiPoison et de Toxicovigilance français (CAPTV), et de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), permettant aux industriels la déclaration en ligne des substances soumises à étiquetage. Ces données concerneront les enregistrements obligatoires (substances « toxiques », « très toxiques », « corrosives », biocides), les déclarations faites à la demande de l'INRS ou des CAPTV, ainsi que les déclarations volontaires. Elles alimenteront donc à la fois la BNPC et la base SEPIA de l'INRS (<https://www.declaration-synapse.fr/synapse/editorial/FR/pdf/DossierInfo.pdf>).

Chaque cas saisi dans la BNCI doit correspondre à un agent listé dans la BNPC. Dans le cas contraire, une « Demande de Produit A Créer » (DPAC) est envoyée aussitôt à la BNPC afin de pouvoir mener l'enregistrement. Cette procédure est adaptée à l'urgence : à titre d'exemple, un produit alimentaire peut être signalé un jour de réveillon et créé dans la BNPC par un CAP. Les autres CAP seront en mesure de voir l'alerte et d'enregistrer les cas en utilisant le même identifiant de nuisance.

L'évolution de la réglementation européenne fait qu'à terme l'ensemble de la composition des produits devrait être transmise aux CAP et saisie dans la BNPC, et non plus seulement les composants dont l'étiquetage est obligatoire.

### ***Evolution du SI***

Un module Base Nationale de Documentation Toxicologique (BNDT) est en projet, devant inclure non seulement de la documentation mais aussi des procédures de réponse commune. Dans une version ultérieure, prévue sur web, ces différentes bases seraient liées, permettant de naviguer facilement de la fiche d'un cas (BNCI) aux informations sur la composition du produit en cause dans l'intoxication (BNPC), et aux informations toxicologiques concernant les agents entrant dans sa composition (BNDT)

Un module d'enquêtes implémentable en direct, baptisé ToxAlert, a été développé par la DGS et l'INVS en 2003. Il peut permettre en cas d'alerte de générer un questionnaire qui sera utilisé par les différents CAP-TV et qui permettra une analyse plus rapide et pertinente des données. En pratique, il semble que le système soit peu utilisé en l'état actuel (2009).

La mise en commun relativement récente des observations au sein d'une base de données nationales des cas (BNCI) s'apparente au RNV3P. Par contre, le système d'information des CAP est beaucoup plus précis concernant les expositions, et ce grâce à l'articulation de la BNCI avec une banque des produits et composition, la BNPC.

#### 2.2.4 Système de surveillance et méthodes d'analyses des données

A ce jour, l'analyse des données de la BNCI prend plusieurs formes. Soit il s'agit d'analyses classiques globales de type rapport d'activité (49), soit il s'agit d'analyses réalisées à la demande en réponses à des questionnements, saisines des agences sanitaires, de la DGS, etc. Ces dernières peuvent être rétrospectives ou prospectives. Un certain nombre des synthèses issues de ces analyses sont consultables sur le site internet des CAP-TV, <http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>). Il n'existe pas, en 2009, de méthodes de fouille automatique de données sur la base de données françaises.

Toutefois, des propositions visant à rendre le système davantage « pro-actif » sont actuellement discutées, comme celle d'analyser tous les enregistrements concernant un nouveau produit au bout d'un nombre X d'enregistrements, l'utilisation de méthodes de détection de signaux caractérisés par un écart significatif du bruit de fond au sein de séries temporelles, comme effectué actuellement par le système américain TESS présenté ci-dessous. Ces travaux n'ont pas été initiés.

Le fait de se tourner vers des méthodes innovantes d'analyses de données, en particulier des analyses sans a priori, par des méthodes de fouilles de données, est envisagé, bien que les travaux n'aient pas été initiés.

#### 2.2.5 Alerte et gestion de l'alerte

Les signaux repérés cliniquement font l'objet d'une transmission à la cellule opérationnelle voire au CCTV si nécessaire. Un certain nombre de critères sont nécessaires pour générer une alerte. Concernant l'approche par cas, il s'agit des critères de gravité médicaux, du nombre élevé de cas, et du potentiel rapide d'évolution de la maladie ou de la diffusion de l'exposition. Concernant l'approche par produit, il s'agit de la dangerosité, du nombre élevé de personnes exposées, et à nouveau du potentiel rapide d'évolution de la maladie ou de diffusion de l'exposition.

**ILLUSTRATION.** Parmi les dossiers récents de cas émergents, on peut citer celui du diméthylfumarate, fongicide présent dans certains articles d'importation (épisode des « fauteuils Conforama® », ou des chaussures imprégnées par ce produit).

#### 2.2.6 Eléments de discussion

Le système des CAP-TV est un système de recours aux soins (demande d'aide à la prise en charge, le plus souvent en situation aiguë) et non un système de notification comme l'est la pharmacovigilance. Les données de ce système sont toutefois utilisées à des fins de surveillance et d'alerte.

##### Numérateur

Le numérateur est naturellement sous-estimé car lié aux situations où les demandes d'aide sont nécessaires et exprimées. *Toutefois*, la loi HPST mentionnée ci-dessus prévoit l'obligation de déclaration par les professionnels de santé des cas d'intoxication (critères à préciser, sont avancés

à ce jour les items suivants : décès, mise en jeu du pronostic vital, incapacité temporaire ou permanente, anomalie ou malformation congénitale).

Par ailleurs, les enregistrements sont dominés par les cas aigus du fait de la fonction première de recours. Il n'y a naturellement pas de représentativité des différents effets toxiques des substances.

Comme pour la pharmacovigilance, les limites liées à la nature des données sont pour partie liées au bruit de fond lié à l'incidence normale de l'évènement de santé (en dehors de l'exposition à la nuisance considérée), à l'exposition fréquente à plusieurs xénobiotiques, au rôle joué par les comorbidités, à la non spécificité des symptômes, etc.

L'exposition est habituellement bien maîtrisée de part le caractère aigu de la prise et de la part l'accès à la BNPC. De plus, lorsque l'exposition concerne un médicament, la mesure de la dose absorbée est un très bon indicateur de la dose interne.

### Dénominateur

**Concernant les médicaments**, le dénominateur peut être appréhendé par les données de l'AFSSAPS sur la vente des médicaments surveillés.

**ILLUSTRATION.** A titre d'exemple, le suivi des accidents liés au surdosage du buflomédil (Fonzylane®) est rapporté à la consommation nationale de ce médicament ; la suppression de la forme orale la plus dosée (300 mg) entraîne une évaluation prospective du nombre et des caractéristiques cliniques des intoxications enregistrées. De la même façon, la commercialisation de Méthadone® en gélules s'accompagne d'une surveillance du ratio des intoxications graves en forme gélules, versus celles survenant avec la forme sirop, l'ensemble étant comparé au ratio des formes gélules/sirop vendues.

**En dehors du champ du médicament**, le dénominateur est habituellement moins bien appréhendé (ex : surveillance du ratio accidents avec allume-feu sous forme solide ou liquide avec un dénominateur moins bien apprécié). Les CAP-TV sont toutefois en mesure d'interpréter les tendances avec d'autres éléments extrinsèques caractérisant l'exposition.

**ILLUSTRATION.** Les CAP-TV ont par exemple constaté la diminution des intoxications au Paraquat® en métropole parallèlement à la diminution de son utilisation. La persistance de cas d'intoxication après son interdiction en 2007 fait générer l'hypothèse d'une problématique de stockage (voire de frontières perméables dans les départements d'Antille-Guyane).

Les problématiques de numérateur et de dénominateur rencontrées pour la surveillance sont très proches de celles rencontrées par le RNV3P, avec toutefois des informations mieux maîtrisées sur la réalité des expositions de la population générale.

## 2.2.7 Toxicovigilance au niveau européen

Les pays ayant plusieurs CAP-TV sont le plus souvent encore confrontés à des défauts de cohérence entre les différents centres et ne permettent pas actuellement une communication

systématique et standardisée des données (c'est toujours le cas de l'Allemagne et de la Grande Bretagne).

Toutefois, l'association européenne des CAP-TV : l'EAPOCT (European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists) a déposé récemment un projet de système d'information européen (50), centré sur la toxicologie aiguë et dont l'un des objets sera de mettre en évidence des phénomènes émergents : « *the database has the purposes to serve as a tool for improving the management of cases of poisoning, to create a standardized basis for risk assessment and dose-response analysis, to detect new features of poisoning (signal detection), and to generate data on the epidemiology of poisoning* ».

Au niveau européen, un projet de modification du système d'information vise en particulier l'utilisation de méthodes de détection de signaux afin de mettre en évidence des phénomènes émergents.

### **2.2.8 Toxicovigilance aux USA : « a real-time public health surveillance system »**

Les USA sont les pionniers de l'analyse automatisée de signal dans le domaine de la toxicovigilance, grâce au *système d'information* TESS (Toxic Exposure Surveillance System) (51) développé par l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC).

La *base de données* TESS a été créée en 1985, après un programme pilote de deux ans. L'ensemble de la population états-unienne est couverte par le système des centres anti-poisons depuis 2003. Les notifications proviennent des usagers, professionnels de santé, ou services d'urgences. Elles sont motivées par une demande d'information ou d'avis sur la conduite à tenir et ne sont pas obligatoires. Le volume de cas annuels enregistrés actuellement est d'environ 2 millions (6500 cas journaliers) avec un taux de recouvrement de l'ensemble des cas d'intoxication rapportés aux USA estimé à 96% (cf site internet de l'AAPCC). Plus de 36 millions de cas d'intoxication humaine étaient rapportés en 2003, et des rapports d'activité annuels sont publiés depuis 1983.

L'un des intérêts principaux du système TESS est *l'analyse des données en temps réel, opérationnelle depuis 2003*. Ainsi, chacun des centres anti-poisons des USA communique automatiquement toutes les 4 à 10 mn des informations standardisées sur les cas d'intoxication rapportés, faisant de TESS un système de surveillance en temps réel. Ces informations sont « screenées » de façon horaire afin de rechercher des aberrations dans les données sur le *volume d'intoxications*, et de façon quotidienne pour rechercher des aberrations dans les données concernant la *fréquence de symptômes cliniques*. L'objectif principal est de détecter le plus tôt possible « *une attaque chimique terroriste ou tout autre évènement potentiellement important pour la santé publique et nécessitant une investigation complémentaire* » (51). Les résultats de ces analyses sont étudiés par des toxicologues cliniciens et les cas ayant produits le signal sont suivis.

De façon pratique, une aberration dans le volume des intoxications est notée lorsque le nombre de cas comprenant un symptôme donné dépasse sur une heure la « *baseline historique* » plus trois déviations standard (la référence est la même heure sur une période de 14 jours autour de la date considérée durant les 3 années précédentes). De la même façon, l'analyse de la fréquence de 131 symptômes cliniques (« *clinical effect* ») sur chaque intervalle de 24 heures est comparée avec sa « *baseline* » historique, et un seuil de +2 DS. Certaines associations de symptômes (syndromes)

évocatrices d'intoxications particulières sont surveillées (ex : intoxication au cyanure, à l'arsenic, au paraquat, à des agents neurotoxiques) (51). Des emails automatiques sont envoyés montrant pour chaque centre les « outliers » des 24 heures précédentes, pointant ceux non préalablement identifiés, le ratio de chacun vis-à-vis de sa moyenne historique est présenté graphiquement. De la même façon, le détail des cas correspondants à un des syndromes prédéfinis est envoyé automatiquement par email à un toxicologue référent, afin de statuer sur son importance en termes de santé publique. Ces méthodes font partie de la « *syndromic surveillance* » dont les autres aspects seront abordés ultérieurement.

La validation des données du système TESS a été plusieurs fois éprouvée. La sensibilité a été *validée* aussi bien par simulations (exercices de préparation à une attaque bioterroriste) que par la survenue d'événements réels (Watson cite les événements suivants : spores de Charbon dans le courrier postal en octobre-novembre 2001, épisodes d'intoxication alimentaire à New York après le *blackout* survenu en août 2003, épisode local de contamination intentionnelle de café par de l'arsenic lors d'un « *church picnic* »). On peut citer également l'évaluation permanente des taux de faux positifs, faux négatifs, de l'utilité des alertes, et du temps nécessaire pour aboutir à la détection, etc.

De façon plus conventionnelle, un « facteur de risque » (« Hazard factor »), défini comme le nombre d'intoxications graves pour 1000 empoisonnements par une catégorie d'agents ou une substance donnée est également calculé. Ce type d'analyse montre par exemple que les 3 catégories d'agents les plus fréquemment impliqués dans les intoxications de l'enfant sont associées à une faible gravité, tandis que des intoxications moins fréquentes peuvent avoir un pronostic plus sombre. Ce type de signal peut orienter des politiques de prévention, aider à l'évaluation du danger représenté par différents types de conditionnements, etc. TESS a également montré son aptitude à évaluer des relations dose-réponse.

Les méthodes de détection de signaux semblent faire l'objet d'une recherche active en vue d'améliorer le pouvoir de détection de TESS, **en particulier, certaines méthodes de pharmacovigilance ont été testées (méthode BCPNN et de méthode de Du Mouchel explicitées plus loin), mais les résultats ne sont pas explicités** (51). La distribution géographique des cas serait également monitorée à l'aide de SIG, avec pour certains centres un essai pilote de cartographie en temps réel des cas par grandes catégories (intoxications alimentaires, phytosanitaires, etc...).

En conclusion, le système TESS est un dispositif de vigilance centré sur la surveillance de signes cliniques ou symptômes (toxicité aiguë). La crainte d'attaque terroriste -de nature chimique, biologique, nucléaire contaminant l'air, l'eau de boisson ou la nourriture (« *covert attacks, in which persons are unaware of exposure* »)- a justifié les moyens importants mis après 2001, pour une surveillance en temps réelle efficace en 2003. Cette propriété, et la couverture très large du système font le succès affiché du dispositif.

Pour TESS, un risque émergent est avant tout un agrégat de cas spatio-temporel présentant des signes cliniques similaires (davantage qu'une nouvelle association nuisance-pathologie ou nuisance-symptômes), comme dans la surveillance syndromique en général (présentée en

Annexe). Ce système, qui enregistre par jour autant de cas que le RNV3P en un an, montre les fortes potentialités de ces méthodes de fouille automatique de données à la recherche d'indices qui seront secondairement analysées par l'humain.

### **2.2.9 Conclusion : parentés et différences de la toxicovigilance vis-à-vis de la problématique RNV3P**

#### **Parentés**

Concernant le contexte général, la problématique d'expositions à des produits comprenant plusieurs substances et dont on recherche les effets sur la santé est relativement similaire. L'organisation (système de recours aux soins, centres multiples, base commune des cas) est un autre élément de parenté. De plus, un pourcentage non négligeable des intoxications concerne d'ailleurs l'exposition à des « produits à usage professionnel » (7.9% en France en 2006), ou susceptibles de l'être (4.2% des intoxications sont liées à des produits phytosanitaires).

Enfin, le récent rapport « *risques liés à l'utilisation de préparations contenant du diisocyanate de diphénylméthane MDI par la population générale* » (52) est un bon exemple de complémentarité dans le domaine des centres d'intérêt et de l'expertise, la toxicité de ce produit ayant d'abord été démontrée au niveau professionnel d'une part, et d'autre part car les CCPP sont aussi amenés à investiguer des pathologies qualifiées d'environnementales (expositions non professionnelles).

#### **Différences**

L'une des *différences majeures* concerne le fait qu'il s'agit quasi exclusivement d'éléments de toxicité aiguë, accidentelle dans le cadre des CAP, alors que les patients reçus en consultation dans les CCPP le sont habituellement en dehors de tout cadre d'urgence. Cette temporalité exige des analyses plus réactives que dans un contexte de pathologies liées à des expositions surtout chroniques comme c'est le cas du RNV3P.

Une autre *différence majeure*, est l'utilisation d'une base des produits afin de caractériser au mieux les expositions, et de favoriser ultérieurement les requêtes. Grâce à cet outil, les expositions (et en particulier la multi-exposition), est beaucoup mieux renseignée qu'au sein du RNV3P.

Pour mémoire, il est intéressant de noter une distribution très spécifique des âges puisque près de 50% des appels auprès des CAP concernent des enfants de moins de 5 ans (49).

#### **Conclusions**

La double caractérisation des expositions par les produits commerciaux et les substances qui les composent est un élément extrêmement intéressant en termes d'information et d'aptitude ultérieure à mettre en évidence des phénomènes émergents (par exemple mise en évidence d'une substance commune à plusieurs produits auxquels sont exposés des patients présentant une même pathologie). Cet élément sera repris dans la Discussion.

Les analyses de données utilisées sont soit des analyses descriptives classiques, soit pour le cas spécifique du système US (TESS), des analyses automatiques en temps réel, qui concernent essentiellement des recherches d'aberrations sur des données chronologiques. L'utilisation des méthodes de pharmacovigilance est mentionnée, mais aucune publication n'est disponible par les toxicovigilants

## 2.3 Pharmacovigilance

Suite à la tragédie du thalidomide dans les années 1950, la pharmacovigilance s'est organisée au niveau international de façon précoce, afin de mieux surveiller les effets indésirables des médicaments commercialisés. Elle bénéficie de ce fait d'une antériorité importante et s'est intéressée la première à des méthodes innovantes de détection de signaux du fait du volume très important des données traitées.

### 2.3.1 Définition et objet

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant « *la science et les activités se rapportant à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié au médicaments* » (53)

Le Code de Santé Publique définit les objectifs et le périmètre de la pharmacovigilance (54)

« *La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1* ».

« *La pharmacovigilance comporte :*

1° *Le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5121-150 et le recueil des informations les concernant ;*

2° *L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;*

3° *La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 (...).* » (55)

Il s'agit d'un système dont la finalité est la détection, à partir des notifications spontanées rapportées par les professionnels de santé, d'évènements rares et inattendus en particulier non répertoriés lors des essais cliniques, ou survenant avec des formes cliniques plus sévères. L'évènement peut être un effet indésirable ou un évènement intercurrent. C'est une démarche probabiliste, détaillée ci-dessous, qui évaluera l'imputabilité au niveau individuel.

Contrairement à la toxicovigilance, il ne s'agit pas d'un système de recours aux soins, mais d'un **système de signalement (« notifications spontanées ») construit autour de cette notion de détection de cas émergents**, en réaction à la survenue d'effets indésirables non prédits avant la commercialisation des médicaments.

### 2.3.2 Organisation et fonctionnement

#### **Système national de pharmacovigilance**

Le système national de pharmacovigilance comprend L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) qui assure la mise en œuvre et la coordination du système national de pharmacovigilance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) qui évalue les informations sur les effets indésirables des médicaments et produits de santé concernés, les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), ainsi que les professionnels de santé de terrain tenus à une obligation de signalements, et les entreprises du médicament également tenues à une obligation de signalement (sans délai pour effets indésirables graves, ou à la demande de l'AFSSAPS, et de façon périodique pour l'ensemble des autres effets) (56).

Les CRPV recueillent les déclarations adressées par les professionnels de santé au sein d'une base de données commune de signalements depuis 1984 (57), dénommée BNPV (base nationale de pharmacovigilance) ou « Aris ». Les CRPV transmettent « sans délai » à l'AFSSAPS les signalements d'effets indésirables graves. Ils sont également chargés d'une mission d'expertise et de développement des connaissances concernant les méthodes de la pharmacovigilance, la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments (58). Ils exercent enfin une mission d'information et d'expertise au niveau de leur territoire géographique d'intervention (59).

Différents groupes de travail se sont organisés au niveau national : GT médicaments et grossesse, GT épidémiologie, GT interactions médicamenteuses et GT PMSI (afin de croiser les données avec celle de la base de pharmacovigilance).

Une nouvelle fois, la structure rappelle celle du RNV3P : centres hébergés dans des CHU, entrepôt de données commun, lien avec l'agence de veille sanitaire concernée, groupes de travail. L'expertise collective est toutefois mieux organisée, la notion de temporalité plus importante (cf signalements sans délais d'effets graves, etc), et le lien vers la décision beaucoup plus rapide et structuré. Par ailleurs, il existe comme montré ci-dessous une parfaite coordination internationale afin de favoriser la mise en évidence de signaux et la prise de décision, totalement absente dans le domaine de la santé au travail.

#### **Systèmes internationaux de pharmacovigilance**

Le système national n'est que le premier élément d'un système pyramidal complété par les activités de pharmacovigilance propres à l'agence européenne du médicament, et au centre international de pharmacovigilance.

L'agence européenne du médicament (**EMA European Medicines Agency**), établie à Londres depuis 1995, est pourvue de nombreuses missions réglementaires dont la gestion des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments et une activité de pharmacovigilance avec un groupe de travail comprenant des experts des 27 pays membres.

Outre l'analyse des "safety reports" des pays membres et autres organisations internationales de pharmacovigilance, l'EMA possède également, depuis la fin de l'année 2001, sa propre base de données de pharmacovigilance dénommée **EudraVigilance** (<http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm>). Celle-ci présente un module consacré au report des effets indésirables lors des essais cliniques (en lien avec sa mission première), et un module consacré aux médicaments déjà commercialisés, alimenté par les données des pays membres.

Le centre international de pharmacovigilance (**Uppsala Monitoring Center UMC**), est issu d'un programme constitué en 1968 et réunissant initialement 10 pays (<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13142&mn=1517>). Etabli en Suède depuis 1978, il a pour mission de générer des signaux identifiant des médicaments possiblement reliés à des effets indésirables problématiques, afin d'informer les décideurs, professionnels de santé et chercheurs.

Sa ressource principale est sa base de données de signalements d'effets supposés indésirables, dénommée **Vigibase**, alimentée par plus de 83 pays et comprenant plus de 3.8 millions de signalements (chiffres 2007). L'ensemble des couples médicaments-événements est screené de façon trimestrielle et les signaux sont transmis à des experts pour évaluation. Ceux qui ont retenu l'intérêt sont publiés dans la revue de l'UMC « SIGNAL », destinée notamment aux instances nationales de régulation du médicament.

Une **démarche qualité** accompagne l'enregistrement des signalements (initiée en 1993 et optimisée en 2007) : ainsi un flag automatique associé à chaque signalement code son niveau de qualité, sans retarder son enregistrement au sein de la base. Des mesures qualitatives et quantitatives sont ainsi associées aux paramètres qualité suivants : exhaustivité (« *Completeness* »), quantité d'information suffisante pour une évaluation clinique (« *Relevance* », ainsi certains champs ont une importance capitale), données cohérentes en fonction des thésaurus ou de limites prédéfinies (« *Accuracy* »), absence de contradiction de champs liés (« *Consistency* », par exemple le début de l'effet doit être postérieur à la prise du médicament), niveau de détail utilisé pour exprimer les informations quantitatives (« *Precision* »), probabilité de doublons suite à la comparaison avec les reports existants (« *Duplication* ») (60).

L'UMC a récemment complété son arsenal par l'utilisation de données longitudinales issues de cohortes de patients traités par un médicament donné (par exemple des associations d'anti-paludéens en Afrique subsaharienne). Il s'agit cette fois d'un moyen de « surveillance active », dénommé « **cohorte event monitoring (CEM)** » (61). Il vise à contourner les limites habituelles des systèmes passifs basés sur les signalements spontanés, et essaye de tendre vers un enregistrement systématique des effets de santé. L'UMC et l'OMS ont développé récemment une application web spécifique de traitement de ces données intitulé *CemFlow*. Outre des analyses par des méthodes épidémiologiques classiques, des méthodes de Data Mining seront testées.

Enfin, l'UMC bénéficie également d'un **groupe de discussion sur le net intitulé VIGIMED**, auquel participent des experts de plus de 70 pays, afin d'échanger directement sur des problématiques cliniques (62).

La qualité de l'information est au cœur du système (cf démarche qualité ci-dessus). Les experts internationaux bénéficient notamment d'un forum d'échanges, qui concrétise la notion d'expertise collective.
--

### 2.3.3 Systèmes d'information national

Le *système d'information national*, hébergé par l'AFSSAPS et installé dans tous les CRPV, a depuis 2007 une application web, dénommée ARISg5, qui alimente une base de données nationale.

La *saisie des signalements* sur la base se fait après avoir complété un formulaire papier standardisé dont les champs sont présentés à l'identique (cf Annexe). Bien que le format soit européen afin de faciliter l'exportation au niveau international, les informations texte sont à ce jour entrées en français.

Il existe plusieurs niveaux de *contrôle qualité* opérés : le cas, rédigé sur dossier papier par un externe, un interne (accès « junior »), ou un pharmacien, est validé sur le plan médical par un sénior bénéficiant d'un accès autorisant validation ou suppression des cas. Après saisie informatique par une secrétaire, il s'ensuit une nouvelle étape de validation du cas par le sénior local. Enfin, le cycle se termine par une dernière étape de validation du cas à son arrivée à l'AFSSAPS, qui peut être amenée à demander des précisions (début d'un nouveau cycle identique).

Un *indicateur de gravité OMS* est également précisé : il s'agit du critère dénommé « *serious adverse event or reaction* » également utilisé en matériovigilance et dans les essais cliniques. Il se présente sous la forme d'une variable nominale à 7 modalités, la dernière devant être précisée par du texte libre (Non grave / Prolongation d'hospitalisation / Anomalie congénitale / Incapacité ou invalidité / Mise en jeu du pronostic vital / Décès / Autre situation médicale grave à préciser). Sa robustesse est assurée par l'objectivité des critères.

Cet indicateur est complété par un indicateur plus subjectif dit de « *sévérité* », qui décrit l'*intensité* d'un signe fonctionnel. Il est défini par l'UMC en 3 modalités : « *severe* » / « *mild* » / « *moderate* ». A titre d'exemple, un patient présentant une alopecie sous thymorégulateur présente un effet indésirable sans gravité mais dont l'intensité peut être classée « *severe* » si elle est totale.

Un indicateur binaire caractérise *l'évitabilité*, et signe essentiellement les cas d'erreur thérapeutique ; un travail d'optimisation de cet indicateur est en cours.

Le *codage des événements de santé* (« *effets* ») et des *antécédents* ne fait pas appel à la CIM10, mais au codage MedRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities), proposé par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Ce codage permet de notifier des maladies, des symptômes, des syndromes, des anomalies d'examen paracliniques; il est régulièrement révisé, et des guidelines pour le codage et les requêtes sont publiées (<http://www.ich.org/cache/compo/608-272-1.html>). Ce codage permet des analyses à différents niveaux de précisions. Le fait de coder un diagnostic précis donne accès à un « Preferred Term » (PT), lorsqu'il existe des synonymes, et à 3 niveaux hiérarchiques supplémentaires de moins en moins précis, permettant des analyses à différents niveaux de précision. A titre d'exemple, pour un codage « sclérose latérale amyotrophique » en « Low Level Term (LLT) », le système enregistre automatiquement un « PT » en l'occurrence identique, et une arborescence avec « affections du motoneurone » (High Level Term HLT),

« troubles neuromusculaires » (High Level Group Term HLGT), « affections du système nerveux » (System Organ Class : SOC).

Des dates de début et de fin sont proposées pour chaque antécédent et chaque effet, ainsi que des délais de survenue par rapport à la première et la dernière administration. L'évolution de chaque effet fait l'objet d'un codage (Décès du à l'effet / Décès sans rapport avec l'effet / Effet ayant pu entraîner le décès / Séquelles / Guérison / En cours de guérison / Sujet non encore rétabli / Inconnue).

Le *codage des médicaments* fait appel à la classification internationale ATC, contrôlée par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS. Le code ATC permet une approche par nom de produit, de spécialité ou par substance ([http://www.pharmacopa.com/classification\\_anatomique\\_therapeutique\\_et\\_chimique.php](http://www.pharmacopa.com/classification_anatomique_therapeutique_et_chimique.php)).

Le nombre de médicaments incriminés n'est pas limité. Pour chaque médicament renseigné dans le cadre d'un signalement spontané, plusieurs variables sont renseignées : l'indication, le contexte (prescription médicale / automédication / mésusage), les modalités de prise, les résultats du déchallenge (évolution après arrêt ou diminution de prise) et du rechallenge (évolution après nouvelle prise du médicament quand la prise de celui-ci avait précédemment été interrompue).

*La nature probabiliste de la relation entre l'effet de santé et chaque médicament est mesurée par deux systèmes d'imputabilité. L'imputabilité dite « OMS », en 3 modalités (suspect / interaction / concomitant), est associée à une imputabilité dite « française » (63), ayant plus de 30 ans d'antériorité (la version actuelle de 1985, ayant actualisé une version princeps de 1978). Pour chaque médicament, cette imputabilité associe une composante intrinsèque à 5 niveaux (I0 à I4) reposant sur des critères chronologiques (C, présentés Tableau 1) et sémiologiques (S, présentés Tableau 2) et une composante extrinsèque cotée en 4 niveaux (B0 à B3) en fonction des données la bibliographie constituée par les ouvrages de référence en pharmacovigilance (dictionnaire des spécialités françaises type Vidal, Martindale). B3 correspond à un effet notoire bien décrit dans ces ouvrages ; B2 à un effet non notoire de ce médicament décrit seulement une ou deux fois, avec une sémiologie relativement différente ou seulement rapportée avec un médicament très voisin ou données purement expérimentales ; B1 correspond à un effet non décrit conformément à B3 ou B2 ; B0 correspond à un « effet paraissant tout à fait nouveau et jamais publié » après recherche bibliographique exhaustive. « Ce score B0 doit être exceptionnel et employé seulement quand la réaction médicamenteuse présumée paraît réellement nouvelle et devrait faire l'objet d'une publication ».*

Les algorithmes permettant de fixer l'imputabilité intrinsèque sont reproduits ci-dessous (Tableau 3).

Il faut signaler que l'imputabilité intrinsèque est prise en défaut pour les pathologies chroniques dont les cancers, ou pour les décès (nécessairement C1 en fonction de l'algorithme ci-dessous).

**Tableau 1. Imputabilité en pharmacovigilance : table de décision combinant les critères chronologiques (63)**

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			compatible			incompatible
ARRET du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>	
<b>Evolution suggestive</b> : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
<b>Evolution non concluante</b> : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
<b>Evolution non suggestive</b> : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>

Légende :

R<sub>(+)</sub> : positive, l'événement récidive; R<sub>(0)</sub> : non faite ou non évaluable ; R<sub>(-)</sub> : négative, l'événement ne récidive pas. C<sub>3</sub> : chronologie vraisemblable; C<sub>2</sub> : plausible; C<sub>1</sub> : douteuse; C<sub>0</sub> : paraissant exclure le rôle du médicament.

**Tableau 2. Imputabilité en pharmacovigilance : table de décision combinant les critères sémiologiques (63)**

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)*			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L <sub>(+)</sub>	L <sub>(0)</sub>	L <sub>(-)</sub>	L <sub>(+)</sub>	L <sub>(0)</sub>	L <sub>(-)</sub>
Absente (après bilan approprié)	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>2</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>
Possible (non recherchée ou présente)	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>2</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>

Légende :

\* il peut s'agir d'un état physiologique sous-jacent (ex : insuffisance rénale ou hépatique) ou d'une interaction médicamenteuse très significative qui augmente l'imputabilité d'un médicament dont l'activité ou la toxicité est fortement majorée ; L<sub>(+)</sub> : test de laboratoire positif ; L<sub>(0)</sub> : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré ; L<sub>(-)</sub> : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible). S<sub>3</sub> : sémiologie vraisemblable ; S<sub>2</sub> : plausible ; S<sub>1</sub> : douteuse.

### Tableau 3. Imputabilité en pharmacovigilance : table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) (63)

Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tables précédentes

Chronologie	Sémiologie		
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
C <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>
C <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>
C <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>4</sub>

Légende :

I<sub>4</sub> : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I<sub>3</sub> : vraisemblable; I<sub>2</sub> : plausible; I<sub>1</sub> : douteuse; I<sub>0</sub> : paraissant exclue.

**Ce type de procédure a pour but de diminuer la très faible concordance de l'évaluation subjective de la relation causale par les experts, comme le montrent les études de concordance (64).** Cependant, le fait d'individualiser certains critères de causalité ne résout pas complètement les problèmes de cohérence, en particulier lorsque ces critères ne sont pas basés que sur des faits, mais sur le rôle éventuel de tiers facteurs.

Enfin, une **plage de texte libre** permet de décrire le cas de façon standardisée : sexe, âge, antécédents précisés davantage que ne le permettait les codes (ex : parkinson avec échec thérapeutique / stade d'une infection au VIH, etc), histoire de la maladie, diagnostic différentiel, évolution et conclusion. Cette plage est complétée par les commentaires du notificateur.

Des **requêtes** peuvent être réalisées par chacun des CRPV sur ses propres données, ou celles de l'ensemble des centres, voire celle d'un autre centre en particulier. Ces requêtes peuvent concerner l'ensemble des champs, y compris porter sur du texte libre s'il s'agit d'une information non codée. L'objectif est de rechercher des cas similaires afin de compléter les données de la littérature, de réaliser des études particulières, ou des expertises pour l'AFSSAPS. A titre d'exemple, les CRPV sont sollicités pour les demandes de modification d'information concernant les listes d'effets indésirables des médicaments (RCP : résumés des caractéristiques du produit).

**Description sommaire de la base** : environ 20 000 nouveaux enregistrements par an, soit le 10<sup>ème</sup> du volume de la base internationale UMC. Une requête réalisée en juillet 2009 retrouvait 22 796 signalements validés entre le 01/01/2008 et le 31/12/2008, confirmant la tendance à l'augmentation linéaire du nombre de signalement notée entre 1986 et 2001 (57). Cette même requête montrait un nombre total de cas enregistrés égal à 350 000 (354 172 cas au 01/07/2009). Les ¾ des signalements proviennent de médecins spécialistes. Le premier appareil signalé est la peau (30%), suivi par le système nerveux (19%), les troubles digestifs, hématologiques, et vasculaires (12% chacun).

La description des signalements est standardisée et très complète. Aussi chaque signalement porte une valeur informative importante, en particulier concernant l'exposition, et ce d'autant qu'il y a de façon sous-jacente une importante démarche qualité. Cette méthode de recueil repose sur plusieurs décennies d'expérience. Beaucoup des éléments ci-dessus, à commencer par l'imputabilité, pourraient compléter utilement les enregistrements du RNV3P afin de renforcer leur valeur informative. Cela permettrait de renseigner des signaux, sans nécessairement retourner au dossier. Ces éléments seront abordés dans la discussion

### 2.3.4 Méthodes utilisées pour l'analyse des données des bases de signalements spontanés d'effets indésirables

#### Requêtes

Les requêtes correspondent le plus souvent à un simple dénombrement de cas (cf ci-dessus). Néanmoins elles peuvent être plus évoluées et prendre en compte simultanément des **sources extérieures** (utilisation des méthodes de capture-recapture notamment).

#### Méthodes de « Safety Data Mining »

Les méthodes d'analyse des données des bases de signalement spontanées ne prenant pas en compte les données extérieures à la base sont qualifiées de méthodes **numérateurs-dépendantes**. L'objet des méthodes de Data mining est de révéler des connaissances spontanément non apparentes au sein de base de données ; elles sont utilisées sans hypothèse *a priori*. Seules les mesures de disproportions sont utilisées en pharmacovigilance (65).

#### *Principe des mesures de disproportions, notion de Signal*

Le principe de ces mesures de disproportions est toujours le suivant : elles visent à rechercher au sein des matrices (médicaments x événements de santé) des disproportions significatives entre l'effectif observé d'un couple médicament-événement et l'« *effectif attendu* » de ce même couple. L'effectif attendu est calculé comme étant le nombre d'événements que l'on observerait dans l'échantillon exposé au médicament si le risque était celui d'une population de référence (ici le reste de la base). Ces mesures de disproportions prennent en compte l'ensemble des données de la base (le « *bruit de fond* »). Plus le bruit de fond est important et plus le signal risque d'être un vrai positif : Marie Lindquist de l'UMC explique ainsi que plus il y a de foin dans la botte de paille, et plus cela devient facile de retrouver l'aiguille (“*In fact finding the needle in the haystack becomes easier as the haystack grows in size*”) (66)! Ces différentes méthodes seront décrites en détail ci-dessous (chapitre 3 de cette 2<sup>e</sup> partie).

La notion de **signal** est définie par le centre international de pharmacovigilance (UMC) comme une information rapportée sur une relation causale possible entre un effet indésirable et un médicament (l'information rapportée peut être clinique, ou être le résultat des méthodes de disproportion), la relation étant non connue ou incomplètement documentée précédemment. (<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22676#signaldef>).

*“Reported information on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, the relationship being unknown or incompletely documented previously. Usually more than a single report is required to generate a signal, depending upon the seriousness of the event and the quality of the information”*

**Le signal n'est qu'une hypothèse de relation causale qui nécessite un complément d'investigation.**

*“This describes the first alert of a problem with a drug. By its nature a signal cannot be regarded as definitive but indicates the need for further enquiry or action. On the other hand it is prudent to avoid a multiplicity of signals based on single case reports since follow up of all such would be impractical and time consuming. The definition allows for some flexibility in approach to a signal based on the characteristics of individual problems. Some would like a "signal" to include new information on positive drug effects, but this is outside the scope of a drug safety Programme”* (<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22676#signaldef>).

Lorsque la notion de « signal » est utilisée pour décrire une association signalée par les méthodes de data mining comme présentant un excès significatif de cas, il s'agit alors d'un « raccourci » pour signifier « signal of disproportionate reporting ». L'association suspecte prend alors le nom de signal avant la notification de cas similaires au fil du temps (*signal strengthening*), et avant même l'évaluation de la relation causale (*signal assessment*) selon des critères multiples.

La notion de signal est toutefois également utilisée pour décrire hypothèses *argumentées* possibles ou probables, qu'elles que soient leur origine: il s'agit d'un « signal of suspected causality » (67 , 68) . *“A signal of suspected causality: information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, which would command regulatory, societal or clinical attention, and is judged to be of sufficient likelihood to justify verifiable and, when necessary, remedial actions”*.

### 2.3.5 Alerte et gestion de l'alerte

#### **En France, une approche par cas, secondairement renforcée par une analyse de la base**

Les « *cas marquants* », qui ne répondent pas à une définition particulière restrictive, sont évoqués mensuellement à chaque comité technique réunissant l'ensemble des CRPV.

**ILLUSTRATION.** A titre d'exemples, deux cas de pathologie cardio-vasculaire aiguë (un cas d'accident ischémique transitoire et un arrêt cardiaque) ont été rapportés par le CRPV de Grenoble suite à l'utilisation de sclérosants veineux (administration IV).

Ces cas font ensuite l'objet d'une expertise (interrogation de la base, demande d'information au laboratoire commercialisant le produit, analyse de la littérature, etc...) qui aboutit à une prise de décision. Il peut s'agir de propositions de renforcement de l'information, de l'adjonction de la mention d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses dans le Vidal et dans les « notices » des médicaments, d'une évolution de la galénique, voire d'un retrait du marché. Ainsi, si une évaluation scientifique conclut en un risque pour la santé publique, l'AFSSAPS peut prendre des mesures juridiques de « police sanitaire » prévues par le code de la santé publique (ex : suspension, abrogation, restriction). Ces décisions font l'objet de communiqués et d'une publication au JO.

**ILLUSTRATION.** Les effets indésirables liés au médicament anti-obésité ACOMPLIA® (Rimonabant, laboratoire Sanofi-Aventis) ont fait l'objet d'une expertise par le CRPV de Grenoble (rapport mai 2008). Celle-ci a montré la fréquence élevée des dépressions et tentatives de suicide au sein de la population traitée et a préconisé un retrait de la commercialisation. Sur 220 000 patients traités par ACOMPLIA en France, de mars 2007 à juillet 2008, 1 366 notifications d'effets indésirables ont été rapportées et parmi elles, 385 cas de troubles dépressifs dont 125 cas graves. Ce rapport a entraîné une alerte (communiqué AFSSAPS, octobre 2008) et le retrait européen effectif a été promulgué à l'automne 2008 par l'EMEA qui confirmait le rapport bénéfice-risque défavorable.

**ILLUSTRATION.** Un autre exemple récent concerne le PROTELOS® (ranélate de strontium, laboratoire Servier), traitement indiqué dans le traitement de l'ostéoporose, bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché européenne depuis 2004 et commercialisé en France depuis janvier 2006. 16 cas de réactions allergiques graves (syndrome DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), dont 13 en France (le 1<sup>er</sup> cas rapporté par Tours), ont été décrits chez des patients traités, dont deux engendrant un décès. A la suite de l'alerte lancée par l'AFSSAPS en novembre 2007, l'EMEA a demandé l'ajout d'une nouvelle mise en garde dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), de façon urgente, insistant sur la nécessité d'arrêter immédiatement et définitivement PROTELOS en cas de survenue d'une éruption cutanée. Le nombre de patients traités pendant un an est estimé à 570 000 dans l'Union européenne.

**Au niveau de l'UMC, génération de signaux par analyse systématique trimestrielle de la base des notifications spontanées.**

Depuis le milieu des années 1980, l'UMC examinait de façon trimestrielle l'ensemble des nouvelles associations médicament-événement, soit bien avant l'application des méthodes de Data Mining (66). Ces données étaient envoyées aux centres participants et à un panel d'experts. Les reports des associations ainsi sélectionnées étaient ensuite transmis aux experts qui réalisaient une évaluation de la plausibilité d'un lien de cause à effet. Un résumé des associations jugées dignes d'intérêts à la fin de ce processus était transmis aux centres participants au sein d'une revue appelée « SIGNAL ». De nombreux effets indésirables ont ainsi été repérés

**ILLUSTRATION.** C'est ainsi que l'association Cisapride (PREPULSID®, un prokinétique gastrique utilisé comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention du reflux gastro-oesophagien de l'enfant) et trouble du rythme cardiaque a été mise en évidence en 1992.

Une méthode bayésienne de mesures d'associations, BCPNN, qui sera présentée ci-dessous, « screene » depuis la fin des années 1990 la base de l'UMC de façon trimestrielle (66, 69).

### 2.3.6 Eléments de discussion

**Difficultés et points forts du système de pharmacovigilance**

La première difficulté est liée à son objet de surveillance, du fait du bruit de fond lié à l'incidence normale de la pathologie en dehors de l'exposition à la nuisance considérée, à la non spécificité des pathologies induites par les médicaments, aux co-médications et autres expositions toxiques, à la présence éventuelle de comorbidités, etc.

*“Often, there is some uncertainty in a medical diagnosis. This is especially true in patients with diseases that are suspected to be drug-induced. Such diseases often resemble disorders with other causes (e.g. viral infections) and there are usually no diagnostic markers or laboratory tests demonstrating the role of the drug”* (70).

L'exposition n'est pas toujours quantifiée de façon optimale (les données de prescription sont prises en compte davantage que la prise réelle par le patient).

Pour le système passif de surveillance reposant sur les notifications spontanées, s'ajoute une méconnaissance de la population source (dénominateur), une sous-déclaration (numérateur). **Le taux de notification spontanée est estimé à 5% pour les cas non graves et 10% pour les cas graves.** Le système évite d'être proactif sur un secteur particulier ce qui induirait un biais de notoriété difficile à quantifier. A l'inverse, tout élément de médiatisation d'un effet indésirable peut entraîner une augmentation des notifications (71).

Il est vraisemblable que les pathologies chroniques (cancers) ou associées à d'autres facteurs de risques importants soient méconnus par ce système et n'apparaissent qu'au sein d'études épidémiologiques bien conduites. C'est notamment le cas pour l'excès de mortalité cardiovasculaire par les *coxib*, qui a été révélé grâce aux études épidémiologiques.

Les atouts sont la grande antériorité du système et son organisation internationale (40 ans pour les débuts du système mis en place par l'OMS), les moyens importants à disposition, le nombre considérable d'enregistrements. Enfin, du fait de la réglementation, les chiffres de vente d'un

médicament sont accessibles à l'AFSSAPS lorsqu'elle décide de mettre un produit en enquête, ce qui permet d'estimer le dénominateur.

### **Avantages et inconvénients des méthodes de disproportion**

Les méthodes de génération automatique de signaux ont l'intérêt théorique de pouvoir repérer précocement des associations non perçues spontanément par l'homme, et a posteriori de valider un signal clinique. Il faut cependant toujours garder à l'esprit les éléments suivants :

- la valeur ajoutée de ces méthodes est dépendante du type et de la qualité des données de la base.
- ces méthodes se basent uniquement sur des critères quantitatifs, indépendamment de considérations physiopathologiques.
- il est possible qu'un réel effet indésirable n'apparaisse pas si d'une part l'effet et d'autre part le médicament sont très fréquemment rapportés au sein de la base dans d'autres associations (ex : des réactions anaphylactiques liées à l'omeprazole ont été ignorées par ces méthodes).
- une évaluation des « signaux de disproportions » comportant l'ensemble des aspects physiopathogéniques, épidémiologiques, cliniques, mais également nouveauté, gravité, importance en termes de santé publique, etc. est toujours nécessaire.

Des analyses stratifiées sur le sexe, l'âge, les comédications peuvent être utiles.

**ILLUSTRATION.** Une analyse de la base française screenant les médicaments associés à des hypoglycémies rapportées a retrouvé un signal inattendu pour la classe des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine avec la méthode de disproportion ROR. D'autres analyses ont montré que l'usage de cette classe thérapeutique était fortement associé à la prise d'antidiabétiques. Lorsque les notifications ont été stratifiées selon l'association ou non avec un antidiabétique, le signal « hypoglycémie » a disparu pour les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine pris isolément (72).

### **2.3.7 Conclusion, parentés et différences vis-à-vis de la problématique RNV3P**

La problématique d'expositions à des médicaments dont on recherche les effets sur la santé est relativement similaire.

Elle s'exprime d'abord, au niveau individuel, par une évaluation de la nature probabiliste de la relation causale entre l'évènement de santé et chaque médicament, codée au moyen d'une imputabilité dont les composantes intrinsèques et extrinsèques sont bien détaillées. Elle repose ensuite sur une analyse et une interprétation des données agrégées de la base.

La nature même des signalements spontanés et la méconnaissance du numérateur est un autre point commun avec notre problématique, avec en particulier une sous-estimation vraisemblablement beaucoup plus importante des effets chroniques.

Malgré les limites signalées ci-dessus, l'exposition reste évaluable de façon bien plus précise que dans le cadre des expositions professionnelles. Concernant le dénominateur, les chiffres de vente

sont mieux corrélés aux expositions réelles que ne peuvent l'être les données de tonnages des substances produites et importées.

Les méthodes de Data Mining utilisées depuis 10 ans au niveau de l'OMS semblent tout à fait pertinentes pour notre réseau qui ne se prête pas à une analyse épidémiologique classique. Elles sont détaillées dans le chapitre ci-dessous.

### 3. Présentation détaillée des mesures de disproportions utilisées en pharmacovigilance avant application au RNV3P

#### 3.1 Méthodes de disproportions existantes et formules

Outre les articles princeps présentant chacune d'entre elles, ces méthodes sont explicitées simultanément dans plusieurs articles (73, 74). Elles réalisent toutes des mesures de disproportion sur des tableaux de contingence 2x2 réalisés pour chaque couple « pathologie x exposition » (nuisance ou médicament) comme présenté ci-dessous (Tableau 4). Elles calculent si, et dans quelle mesure, le nombre d'occurrences d'une paire pathologie x nuisance, dépasse le bruit de fond attendu, calculé en fonction de l'ensemble des *données internes* à la base, prenant ainsi en compte, sans les contrôler, tous les biais de recrutements propres à la base. De multiples tests non indépendants sont réalisés, ce qui fait que les critères de seuil utilisés ont une valeur indicative, et n'ont aucune valeur de significativité statistique. L'objectif de ces méthodes est d'essayer de renforcer le ratio signal / bruit, et de répondre de façon binaire : signal / absence de signal.

**Tableau 4. Tableau de contingence 2x2 servant de base pour le calcul des mesures de disproportions utilisées en pharmacovigilance**

	pathologie Pi	autres pathologies	MARGE
nuisance Nj	a (Ea)	b (Eb)	a + b
autres nuisances	c (Ec)	d (Ed)	c+d
MARGE	a + c	b+d	N

Légende : a, b, c, d figurent les effectifs réels ou observés; la notation Ea, Eb, Ec, Ed renvoie au calcul des effectifs attendus.

Au premier rang figure la méthode du Chi2 avec correction de Yates. Viennent ensuite les méthodes fréquentistes comme le Proportionnal Reporting Ratios (PRR, inspiré du RR en épidémiologie (75)), Reporting Odds Ratio (ROR) et une méthode dérivée, le Yule's Q.

D'autres méthodes font appel à la loi de Poisson pour décrire la distribution du nombre de cas observés: loi de Poisson simple, méthode « Sequential Probability Ratio Test (SPRT) (76)», méthode « Multi-Item Gamma Poisson Shrinker » (MGPS) (77 , 78, 79) » également appelée « Empirical Bayes Screening (EBS) » ou « méthode de DuMouchel », faisant appel au maximum de vraisemblance.

La méthode « Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) » fait appel à la *loi binomiale*. Elle est également appelée « WHO » du fait de son utilisation par l'UMC, « IC » (information component) ou « Bate's method ».

En termes d'utilisation, la méthode PRR est utilisée pour analyser la base de notifications spontanées anglaise ADROIT (« *Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking* »). La base Eudravigilance aurait testé les méthodes PRR et ROR, mais nous n'avons pas trouvé de publication scientifique en présentant les résultats. La méthode MGPS est utilisée pour la base MEDwatch de la FDA, et BCPNN pour la base de l'UMC (Vigibase). Ces méthodes seront décrites plus précisément dans la Partie 2.

La Figure 1 ci-dessous illustre la notion de calcul d'une mesure de disproportion et de son intervalle de confiance pour deux associations « médicament x évènement », ainsi que la notion de seuil, et celle d'évolution de la valeur de cette mesure au cours du temps. En l'occurrence, cette figure représente deux exemples classiques, une mesure générant un signal statistique se confirmant au cours du temps (mesure > seuil), tandis que l'autre ne génère pas de signal statistique. Il faut être conscient que ces chiffres s'appuient sur des durées de 20 et 30 ans respectivement.

**Figure 1. Illustration de l'intérêt des mesures de disproportion, au travers de deux exemples classiques avec la méthode BCPNN ; Figure empruntées à Bate 1998 (69)**

<p><i>Exemple de signal se confirmant au cours du temps :</i> Indicateur de la méthode BCPNN et son intervalle de confiance pour l'association captopril-toux entre 1979 et 1996 (intervalles trimestriels)</p>	<p><i>Exemple d'association médicament X évènement ne générant pas de signal :</i> l'association digoxine-rash cutané (1967-1996)</p>
<p><i>Interprétation :</i> la hausse brutale de l'IC au 4<sup>e</sup> trimestre 1981 est liée à la notification de 3 cas. Cet excès se confirme au cours du temps, et l'intervalle de confiance se réduit progressivement du fait de nouvelles notifications mentionnant l'association, mais aussi la pathologie ou le médicament séparément.</p>	<p><i>Interprétation :</i> bien que l'association digoxine et rash soit rapportée de façon continue, ce nombre de notifications reste peu fréquent eu égard aux nombre de notifications mentionnant la pathologie ou le médicament séparément. Cette association ne semble pas plus fréquente que généralement observée avec les autres médicaments.</p>

### 3.1.1 Méthodes du Chi2 et méthodes fréquentistes (PRR, ROR, Yules)

#### Méthode « $\chi^2$ avec correction de Yates »

Il s'agit d'une première mesure de disproportion classique qui n'est jamais utilisée seule pour générer des signaux au sein des bases de pharmacovigilance.

Son principe est classique : après avoir calculé l'effectif attendu  $E_a$  directement avec les marges:  $E = (a+b)*(a+c)/N$ , le Chi2 est calculé selon la formule

$$\chi^2 = \sum_{4 \text{ cases du tableau de contingence}} (|a-E| - 1/2)^2 / E$$

Le critère de génération de signal est  $\chi^2 > 3.84$ , voire  $\chi^2 \geq 4$

Le Chi2 peut être utilisé comme l'un des critères de génération de signal, notamment lorsqu'il est associé au PRR.

### **Méthode des « Proportional Reporting Ratios » (PRR)**

Cette méthode compare le taux de notification d'un évènement donné impliquant un médicament donné, c'est à dire  $a/(a+b)$ , avec le taux de notification de ce même évènement avec tous les autres médicaments, c'est-à-dire  $c/(c+d)$ . C'est un analogue du risque relatif (RR) utilisé en épidémiologie.

$$\text{PRR} = (a/(a+b)) / (c/(c+d))$$

Deux critères de génération de signal sont proposés, le premier fait appel à l'algorithme suivant ( $a \geq 3$ ) ET ( $\text{PRR} \geq 2$ ) ET ( $\text{Chi}^2 \text{ Yates } 1 \text{ ddl} \geq 4$ ). Le second fait appel à la borne inférieure de l'intervalle de confiance du PRR, de façon que  $\text{LI}_{95}(\text{PRR}) > 1$ .

Les formules permettant de calculer l'intervalle de confiance sont les suivantes :

$$\text{LI}_{95}(\text{PRR}) = \exp (\ln(\text{PRR}) - 1,96 * \text{SE}(\ln \text{PRR}))$$

$$\text{avec } \text{SE}(\ln \text{PRR}) = (1/a - 1/(a+b) + 1/c + 1/(c+d))^{1/2}$$

Ces utilisateurs précisent qu'il est possible de stratifier les résultats sur l'âge et le sexe, de ne considérer qu'une classe thérapeutique ou qu'une famille de nuisances. Certains filtres sont utilisés par la British Medicine Control Agency pour diminuer le nombre de faux positifs et préciser quelles sont les associations qui nécessitent en priorité une évaluation : intensité du signal (valeur du PRR), son caractère inattendu, un critère de gravité clinique et le caractère préventif (potentiellement évitable).

### **Méthode des « Reporting Odds Ratios » (ROR)**

Il s'agit d'un équivalent de l'Odd-Ratio (OR) utilisé en épidémiologie.

$$\text{ROR} = (a/c) / (b/d) = ad/bc$$

Le critère de génération de signal proposé est  $\text{LI}_{95}(\text{ROR}) > 1$

$$\text{avec } \text{LI}_{95}(\text{ROR}) = \exp ( \ln(\text{ROR}) - 1,96 * \text{SE}(\ln \text{ROR}) ) \text{ et } \text{SE}(\ln \text{ROR}) = (1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{1/2}$$

### **Méthode Yule's Q**

Il s'agit d'une méthode dérivée du ROR.

$$\text{Q} = (\text{ROR} - 1) / (\text{ROR} + 1)$$

Le critère de génération de signal proposé est  $\text{LI}_{95}(\text{Q}) > 0$

$$\text{avec } \text{LI}_{95}(\text{Q}) = \text{Q} - 1,96 ( (1 - \text{Q}^2) / 2 * (1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{1/2} )$$

### **Actualité concernant les méthodes fréquentistes**

L'équipe française Inserm U780 (biostatistiques Villejuif) a proposé en 2009 (80) deux méthodes de générations de signaux fondées sur le ROR d'une part et le test exact de Fisher d'autre part, dont le critère de génération de signal et calculé en fonction du taux de faux positifs. Ces méthodes ont été validées sur données simulées et testées sur données réelles. Elles ne se fondent

plus sur un critère basé sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance qui assumait l'hypothèse de la normalité, source d'imprécisions d'autant plus importantes que le nombre de cas observé de chaque association était faible.

### 3.1.2 Méthodes dérivées de la loi de Poisson

#### Loi de Poisson simple

Soit à l'effectif observé, et  $\mu$  le nombre attendu (paramètre de la loi de Poisson), le critère de génération de signal proposé est

$$\Pr(\text{Pois}(\mu) > a) > 0.05, \text{ soit } 1 - \sum(e^{-\mu} \mu^a) / a! < 0.05$$

#### Méthode "Sequential Probability Ratio Test" (SPRT)

Cette méthode découle également de la loi de Poisson. Soit  $\alpha$ , le risque de générer un signal faussement positif, et  $\beta$  le risque de générer un signal faussement négatif.

Le critère de génération de signal est  $a \geq 2\mu$ ,  
 soit :  $\ln(2) a - \mu \geq \ln(B)$  avec  $B = (1-\beta)/\alpha$   
 si  $\alpha = \beta = 0,05$ , le critère est le suivant :  $\ln(2) * a - \mu \geq 2,94$

### 3.1.3 Méthodes bayésiennes

#### Méthode « Muti-Item Gamma Poisson Shrinker » (MGPS) ou « Empirical Bayes Screening » (EBAM)

Pour chaque couple, l'hypothèse est faite à nouveau d'une distribution de Poisson pour le nombre de cas de notifications réel (paramètre  $\mu$ ). La différence avec les méthodes précédentes tient à l'approche Bayésienne :

- Soit  $\lambda = \mu/E$ , avec E le nombre de cas attendus sous l'hypothèse d'indépendance (« null hypothesis count »)
- $\lambda$  a priori suit une distribution particulière (mélange de 2 distributions gamma dont les paramètres sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance en utilisant l'intégralité des ratios observés / attendus)
- $\lambda$  a posteriori suit une distribution, également mélange de 2 distributions gamma.

La formule est explicitée dans la publication de Roux (74). Plusieurs critères de génération de signaux sont proposés : soit les couples médicaments/événements sont ordonnés selon la valeur de la moyenne a posteriori de  $\lambda$ , permettant de sélectionner les n premiers couples, soit d'autres critères sont proposés par Roux.

Il est possible d'ajuster sur le nombre de médicaments et événements par notification (calcule des scores pour des combinaisons médicaments-événements d'ordre supérieur à 2 : détection soit d'interactions médicamenteuses soit de syndromes). MGPS est également testée pour détecter des différences selon des sous-groupes définis par les co-variables année, âge, sexe (en utilisant les effectifs marginaux de ces strates). Il s'agit de la méthode la plus compliquée à mettre en œuvre (fait appel à la méthode du maximum de vraisemblance).

Un autre critère de génération de signal est proposé par Roux dans ce même article, définissant cette méthode sous le nom de **EBp**. Cette dénomination supplémentaire est intéressante à retenir pour mieux comprendre les comparaisons des méthodes présentées ci-dessous.

**Méthode « Bayesian Confidence Propagation Neural Network » (BCPNN ou IC ou WHO ou Bate's method)**

Il s'agit d'une méthode Bayésienne dans laquelle deux modèles de probabilité sont emboîtés. Au premier niveau, le nombre d'évènements rapportés suit une loi binomiale. Au second niveau, le paramètre de la loi binomiale suit lui-même une loi de probabilité béta qui dépend de 2 paramètres *définis par une approche bayésienne*. La mesure de disproportionnalité est définie par la « composante informationnelle » IC et son intervalle de confiance. Le calcul de l'IC n'a pas besoin de la composante réseau de neurones (81).

$IC = \log_2 ( p(x,y) / p(x)p(y) ) = \log_2 ( p(y x) / p(y) )$
--

Avec  $p(x)$  la probabilité qu'un médicament  $x$  soit impliqué dans un cas,  $p(y)$  la probabilité qu'un évènement  $y$  soit impliqué dans un cas,  $p(x,y)$  la probabilité qu'un couple  $x,y$  soit impliqué dans un cas (au vue des données présentes dans la base), et  $p(y|x) =$  probabilité conditionnelle de voir apparaître  $y$  sachant que  $x$  est impliqué dans un cas. Si les évènements sont indépendants  $p(x,y) = p(x) * p(y)$  et  $IC = \log_2(1) = 0$ .

Les probabilités  $p(x)$ ,  $p(y)$ ,  $p(x,y)$  sont considérées comme ayant une distribution béta. Des paramètres a priori ont été proposés par Bate dans son article princeps.

Le critère de génération proposé, en supposant une distribution normale des IC, est  $LI_{95}(IC) > 0$ , avec  $LI_{95}(IC) = Expect(IC) - 1.96 SD(IC)$ ,  $Expect(IC)$  étant la valeur attendue a posteriori de IC. Les calculs de  $Expect(IC)$  et  $SD(IC)$  font appel à des fonctions digamma et trigamma, présentes dans les logiciels statistiques.

Il est possible d'ajouter des filtres (« triage algorithms ») afin de spécifier la recherche. Par exemple ne considérer que les associations qui présentent un doublement de l'IC ou que les associations nouvelles qui ont une épreuve dite de « *rechallenge positif* », celles induisant une réaction sévère, ou encore celles impliquant un médicament nouveau sur le marché, etc (82).

Pourquoi « *Neuronal Network* » ? La fonction réseau de neurone est utilisée pour des analyses plus complexes, elle est parfois intitulée rBCPNN (recurrent BPCNN). Les effets indésirables constituent des « nœuds » qui sont numérotés. La méthode est lancée avec un jeu de données concernant un médicament donné (ou des médicaments d'une même famille) et attribue des pondérations mesurant la dépendance entre chaque nœud (=l'IC et son « *credibility interval* »). Un réseau neuronal bayésien peut ensuite être utilisé, de sorte que les nouveaux cas activent certains nœuds de la « couche d'entrée » (« *input layer* »), puis, via les connections pondérées qui les relient, d'autres nœuds au niveau de la couche de sortie (« *output layer* »). Les IC sont recalculés de façon itérative jusqu'à ce que le réseau soit stabilisé à son « niveau d'énergie minimale » (modifications inférieures à un certain seuil). Les nœuds restant « actifs » une fois le réseau stabilisé sont

considérés comme la couche de sortie. Cette fonction réseau de neurone a été utilisée pour identifier des syndromes (ensemble de symptômes) liés à des médicaments (81).

### ***3.2 Eléments récents concernant la comparaison de ces méthodes***

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de données permettant de comparer la sensibilité et la spécificité de ces différentes méthodes, en particulier du fait de l'absence de *Gold Standard* permettant de séparer les vrais positifs (effets secondaires avec relation causale), des faux positifs. Les équipes françaises figurent parmi les pionnières dans la comparaison de ces méthodes grâce à l'utilisation de **jeux de données simulés** construits pour réaliser cette étape de validation (74).

#### **3.2.1 Comparaison de ces méthodes sur données simulées par les équipes françaises**

##### **Premier critère de comparaison**

E Roux et al ont simulé 1000 jeux de données correspondant chacun à l'équivalent de 10 ans de notifications spontanées concernant 150 médicaments et 100 évènements de santé (74). Des taux d'incidence et des risques relatifs (allant de 1 à 10) ont été fixés pour chacun de ces couples, ainsi qu'une probabilité de notification modélisée à partir des données qualitatives sur le sujet (notamment sa variabilité en fonction du temps depuis la mise sur le marché d'un médicament, à son usage en routine). Le nombre moyen d'associations générées par jeu de données était de 10 500, dont environ 1/5<sup>e</sup> n'était rapporté qu'une fois et 1/10<sup>e</sup> deux fois ; le pourcentage de ces associations caractérisées par un RR>1 était de 11% (associations traduisant un effet indésirable). Les méthodes de génération de signaux ont été appliquées sur les données cumulées afin de mesurer dans un premier temps leurs **sensibilités et spécificités des mesures**. Avec les critères de génération de signaux habituellement employés, le nombre de signaux générés variait du simple au triple (386 à 1179). (Tableau 5)

**Si l'on considère l'ensemble des signaux générés**, les courbes ROC montrent que le Chi2 présente les moins bonnes performances, tandis que les courbes des autres mesures sont relativement comparables avec une bonne spécificité (0.96 à 1.00), mais une sensibilité très moyenne (0.33-0.65).

**Tableau 5. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : nombre moyen de signaux, sensibilités et spécificités en fonction des critères de génération de signaux proposés dans la littérature**

Measures	Generation criteria	Number of signals Mean (SD)	Sensitivity	Specificity
EBAM	$LI_{95}(EBAM) > 1$	386 (8)	0.33	1.00
EBp	$EBp > 0.5$	611 (15)	0.49	1.00
SPRT <sub>2</sub>	$SPRT_2 > 2.94$	459 (8)	0.39	1.00
$\chi^2$	$Pr(\chi_1^2 > \chi^2) \leq 0.05$	1179 (22)	0.54	0.94
Poisson	$Pr(Pois > a) \leq 0.05$	762 (14)	0.58	0.99
IC <sub>Gould</sub> <sup>(*)</sup>	$LI_{95}(IC) > 0$	1181 (20)	0.65	0.96
IC <sub>Bate</sub> <sup>(*)</sup>	$LI_{95}(IC) > 0$	561 (10)	0.46	1.00
PRR	$LI_{95}(PRR) > 1$	885 (17)	0.59	0.98
	$PRR \geq 2$ and $\chi^2 \geq 4$ and $a \geq 3$	570 (12)	0.45	0.99
ROR	$LI_{95}(ROR) > 1$	871 (16)	0.58	0.98
Yule's Q	$LI_{95}(Q) > 0$	1058 (19)	0.63	0.97

<sup>(\*)</sup>IC<sub>Gould</sub> and IC<sub>Bate</sub> are for IC with Gould's and Bate's priors, respectively (see Appendix)

Légende : Le nombre d'associations médicaments-événements rapportés et de « vraies associations » sont 10502 (SD=35) et 1182 (SD=10), respectivement

### Deuxième critère de comparaison

Il a ensuite paru plus utile aux auteurs de **classer les signaux par ordre décroissant de la valeur de leur signal**, pour chaque méthode et de comparer le pourcentage moyen de faux positifs en considérant les n signaux les plus importants ; n prenant successivement les valeurs 10, 20, 50, 100, 200, 500. (Tableaux 6 et 7).

**Si l'on classe les signaux par ordre d'importance et que l'on s'intéresse aux n signaux dont la valeur est la plus importante** (n prenant successivement les valeurs 10,20,50,100,200, 500), ces analyses démontrent la très nette supériorité des méthodes bayésiennes MGPS (=EBMA) et BCPNN (= IC Bate), utilisant les données de la base pour fixer les probabilités a priori, en particulier lorsque le nombre de cas considérés est faible :

- En particulier, la **valeur des RR** des signaux classés en premier par les différentes méthodes montre des résultats largement en défaveur des méthodes fréquentistes, *lorsqu'est prise en compte la possibilité de générer un signal avec un ou deux cas observés.*

- Le **taux de faux positifs** est très élevé pour les méthodes fréquentistes *lorsque l'on prend en compte la possibilité de générer un signal avec un ou deux cas observés* (critère de signal fondé sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance).

Toutefois, le pourcentage de faux positifs diminue lorsque le nombre minimum de cas observés augmente ou lorsque l'on augmente le nombre de signaux analysés (pour tomber en dessous de 50% lorsque l'on considère 1/10<sup>e</sup> de l'ensemble des signaux générés par cette méthode, soit plus de 100 signaux dans le cas présent).

**Tableau 6. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : taux moyen de faux positifs pour les associations rapportées plus de 5 fois ( $a \geq 5$ ) ou lorsque la fréquence des personnes exposées au médicament est très élevée**

( $e =$  trois millions de personnes exposées en l'occurrence pour l'analyse ci-dessous)

Measures	Data features											
	$a \geq 5$						$e = 3M$					
EBAM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	28
EBp	(219) 0.3					1.2	(192) 0.4					27.6
SPRT <sub>2</sub>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	31.3
$\chi^2$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	11.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	41.2
Poisson	(106) 0.0				0.0	1.0	(101) 0.0				0.0	26.8
IC <sub>Gould</sub>	0.3	0.4	0.7	0.9	1.3	8.7	2	2.2	2.6	4.6	9.1	33.5
IC <sub>Date</sub>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	28.3
PRR	0.2	0.3	0.4	0.5	0.9	7.2	0.4	0.5	0.8	1.5	5.6	30.6
ROR	0.2	0.3	0.4	0.6	0.9	7.1	0.3	0.3	0.6	1.3	5.5	30.6
	10	20	50	100	200	500	10	20	50	100	200	500
Number of the most highly ranked combinations taken into account												

**Tableau 7. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : taux moyen de faux positifs pour les associations rapportées un faible nombre de fois.**

Measures	Number of reports																	
	$a \leq 2$					$a \leq 3$					$a \leq 4$							
EBAM	43.6	47.8	53.3	60.6	68.3	77.3	18.2	23.7	37.1	47.8	59.4	72.0	8.3	12.5	24.2	36.9	50.8	67.1
EBp	43.6	47.8	53.3	60.4	68.2	77.4	18.1	23.3	37.3	48.1	59.3	72.1	7.8	12.8	24.2	37.0	50.8	67.0
SPRT <sub>2</sub>	43.6	47.8	53.3	60.6	68.8	77.6	18.1	23.5	39.2	49.8	59.8	72.4	8.2	15.2	25.2	38.8	51.7	67.4
$\chi^2$	51.5	54.0	59.8	67.2	75.9	85.0	31.3	33.3	41.7	53.0	65.9	79.0	20.4	21.6	29.6	41.4	56.4	73.8
Poisson	48.2	51.9	56.0	61.4	68.2	77.7	22.1	27.8	39.2	49.2	59.6	72.3	10.2	15.0	26.5	38.2	51.2	67.2
IC <sub>Gould</sub>	68.5	68.2	69.5	70.2	71.9	77.6	67.6	66.9	67.0	66.0	67.0	73.8	67.4	66.5	65.4	63.6	64.1	70.9
IC <sub>Date</sub>	43.9	48.3	53.6	60.4	68.8	78.1	18.5	24.1	37.4	48.3	59.5	72.9	8.4	12.6	24.2	37.0	50.9	67.7
PRR	66.9	66.7	68.1	68.4	70.6	77.3	65.7	64.4	63.4	62.6	64.5	72.9	65.2	63.1	60.6	59.0	60.6	69.0
ROR	67.3	66.6	68.1	68.5	70.6	77.4	66.1	64.1	63.4	62.7	64.5	72.9	65.5	62.7	60.5	59.0	60.6	69.0
	10	20	50	100	200	500	10	20	50	100	200	500	10	20	50	100	200	500
Number of the most highly ranked combinations taken into account																		

### Troisième critère de comparaison

Roux démontre enfin que la performance de ces méthodes est améliorée quand les couples ne sont plus classés selon la valeur de leur signal, mais selon la valeur de la borne inférieure de leur intervalle de confiance, qui prend en compte la notion de variance.

Ainsi le pourcentage de faux positifs pour la méthode PRR est divisé par 2. Cette méthode repose toutefois sur l'hypothèse de normalité (formules de calcul des intervalles de confiance, à l'exception de la méthode MGPS), hypothèse très approximative pour un petit nombre de cas (Tableau 8).

**Tableau 8. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : résultat obtenu en classant les couples respectivement selon la valeur moyenne de leur signal ou selon la valeur moyenne de la borne inférieure de leur intervalle de confiance.**

Measures	Number of couples Average (SD)	% true positives	% false positives	Sensitivity	Specificity
PRR	885 (17)	57.3	42.7	0.43	0.96
		<b>78.5</b>	<b>21.5</b>	<b>0.59</b>	<b>0.98</b>
ROR	871 (16)	57.7	42.3	0.42	0.96
		<b>79.3</b>	<b>20.7</b>	<b>0.58</b>	<b>0.98</b>
IC <sub>Gould</sub>	1181 (20)	46.5	53.5	0.46	0.93
		<b>64.6</b>	<b>35.4</b>	<b>0.65</b>	<b>0.96</b>
IC <sub>Date</sub>	561 (10)	91.9	8.1	0.43	0.99
		<b>97.3</b>	<b>2.7</b>	<b>0.46</b>	<b>1.00</b>
EBAM	386 (8)	98.3	1.7	0.32	1.00
		<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.33</b>	<b>1.00</b>
Yule's Q	1058 (19)	55.0	45.0	0.49	0.95
		<b>69.8</b>	<b>30.2</b>	<b>0.63</b>	<b>0.97</b>

### 3.2.2 Etude comparative américaine sur jeu de données réduit et contrôlé

Depuis, une équipe américaine a également réalisé la comparaison des méthodes de Data Mining MGPS et PRR en calculant des taux de faux positifs et de vrais positifs (83), sur une base créée pour l'occasion, à partir de données réelles issues de la base de notification de la FDA, et concernant seulement 35 médicaments pour lesquels l'ensemble des effets indésirables ont été caractérisés et classés selon une méthodologie inspirée de l'EBM. Avec les critères de génération de signaux utilisés dans la littérature, le PRR générerait près de 5 fois plus de signaux que MGPS (n=36161 versus 763), avec un moins bon recouvrement de ces signaux avec les effets indésirables dont la relation de cause à effet avec les médicaments était retenue (8.2% contre 11.7%).

### 3.2.3 Interprétation de ces études comparatives et illustration

La supériorité des méthodes bayésiennes, plus élégantes, semble ressortir des données précédentes, ce d'autant que l'on souhaiterait classer les méthodes par ordre décroissant des valeurs fournies et ne s'intéresser qu'aux premiers signaux.

Mais attention, ces résultats ne sont pas à prendre comme des caractéristiques « absolues » qualifiant ces méthodes, car ils sont dépendants de la taille de la base, du nombre d'observations, du nombre moyen de cas observés par association, de la gravité des effets recherchés, etc.

**ILLUSTRATION.** A titre d'exemple, le PRR s'est montré plus performant que MGPS dans une étude portant sur le potentiel respectif de ces deux méthodes à détecter de façon précoce les effets indésirables « potentiellement fatals » liés aux médicaments utilisés en oncologie (84). Il s'agissait de mesurer a posteriori le nombre de ces associations détectées par ces algorithmes, et leur précocité de détection quantifiée comme le nombre d'années entre la génération de ce signal et les premiers cas publiés (ou la modification du résumé des caractéristiques du médicament prenant en compte cette information). 24 des 26 effets étaient détectés par PRR (6 avec un an d'avance, 16 avec plus de deux ans d'avance), contre 20/26 pour MGPS (3 avec un an d'avance, 11 avec plus de deux ans d'avance). Un effet indésirable n'était signalé par aucune de ces méthodes. Il faut préciser que le critère de génération de signal ici utilisé pour PRR était le suivant :  $PRR > 2$  ET  $Chi^2 > 4$ . L'impact de la prise en compte d'une condition supplémentaire concernant le nombre de cas observés ( $n > 2$ ), condition habituellement retenue, a été étudiée. Celle-ci retardait l'apparition du signal pour 3 cas. Pour l'un de ces cas, le signal apparaissait un an après la détection par les méthodes conventionnelles. De façon curieuse, les auteurs ne discutent pas le fait que les 26 effets signalés « potentiellement létaux » incluent à la fois des pathologies aiguës (accidents ischémiques, torsade de pointe, syndrome hémolytique et urémique), subaiguës (maladie veino-occlusive du foie, pneumopathie interstitielle) et des pathologies chroniques (carcinomes de l'endomètre et sarcomes utérins), pour lesquelles les probabilités de notification sont vraisemblablement très différentes. Si l'on s'intéresse à ces deux pathologies cancéreuses attribuées au Tamoxifène commercialisé en décembre 1977, on remarque que les premiers cas signalés à cette base remontent respectivement à 1983 et 1989, que les signaux ont été générés par le PRR en 1984 et 89 (1984 et 93 pour MGPS), tandis que les premières séries de cas publiés datent de 2000. La précocité du signal dépend des marges du tableau de contingence et a sans doute été favorisée par le faible nombre de cas de cette pathologie rapporté à d'autres médicaments. Le nombre de faux positifs lié au PRR est discuté mais non quantifié dans cette étude.

L'une des questions actuellement posée, est de savoir dans quelle mesure il faut poursuivre la sophistication de ces méthodes, sachant que les bases de données sont imparfaites, et que la complexification engendre par ailleurs un défaut de transparence (81).

### ***3.3 Niveau d'information effectif apporté par l'usage de ces méthodes en routine sur des bases de pharmacovigilance non simulées***

D'une manière générale, il semble que l'utilisation de ces méthodes ait à ce jour surtout permis de confirmer des signaux repérés cliniquement (vaccin rotavirus et invagination intestinale, coxibs et risque cardio vasculaire, interaction erythromycine-cisapride, interaction paracétamol-alcool). Les exemples de signaux détectés par ces méthodes et non repérés cliniquement sont rares. Six exemples nous ont été communiqués par l'UMC, représentés au sein du Tableau 9 (Communication personnelle avec Niklas Norén, UMC, septembre 2009).

**Tableau 9. Rares exemples d'effets indésirables médicamenteux dont le signal a d'abord été mis en évidence par les méthodes de disproportion, avant d'être corroboré par la littérature**

Association	Détection quantitative	Publication dans la revue WHO signal	Association rapportée dans la littérature
Topiramate x glaucome	2e trim 2000	Avril 2001	Octobre 2001 -a
Infliximab x pericardite	4e trim 2001	Decembre 2002	Août 2004 -c
Infliximab x vascularite	2e trim 2000	Septembre 2002	Août 2004 -c
Inhibiteurs de recapture de la sérotonine x syndrome de manque chez le nouveau-né	4e trim 1999	Decembre 2001	Mai 2005 -a
Abacavir x infarctus du myocarde	2e trim 2000	Mai 2005	Avril 2008 -b
Inhibiteurs TNF alpha x leucémie	1er trim 2003	Mars 2007	Août 2009 -c

Légende :

a : revue de la littérature (Lancet 2005), b : étude ayant montré un excès de risque (Lancet 2008), c : changement dans le relevé des effets indésirables

### 3.3.1 Utilisation de ces méthodes au niveau national

Si les travaux de recherche menés par les équipes françaises figurent parmi les plus avancées au niveau international (74, 80, 85), l'utilisation de ces méthodes en routine sur la base de données française reste balbutiante. Une méthode originale développée par cette équipe (85) à partir des modèles bayésiens MGPS et BCPNN, utilisant des estimateurs bayésiens fondés sur le taux de faux positifs et taux de faux négatifs, a été testée courant 2009 dans le cadre d'une étude de faisabilité réalisée par l'AFSSAPS. 1400 signaux détectés à partir des couples médicaments–événements de santé codés au niveau MedRA HLT ; ces signaux ont été dispatchés aux 31 CRPV pour avis sur leur pertinence. Il semble que de nouvelles analyses à un niveau plus précis (PT) soient envisagées pour plus de pertinence (86). Il faudra bien entendu suivre avec intérêt les résultats de l'application de cette nouvelle méthode.

### 3.3.2 Utilisation de ces méthodes par le centre international de vigilance Uppsala Monitoring Center (UMC)

L'UMC (Bate, Lindquist, Edwards) est par contre leader depuis 10 ans dans l'utilisation de ce type de méthodes (BCPNN en l'occurrence).

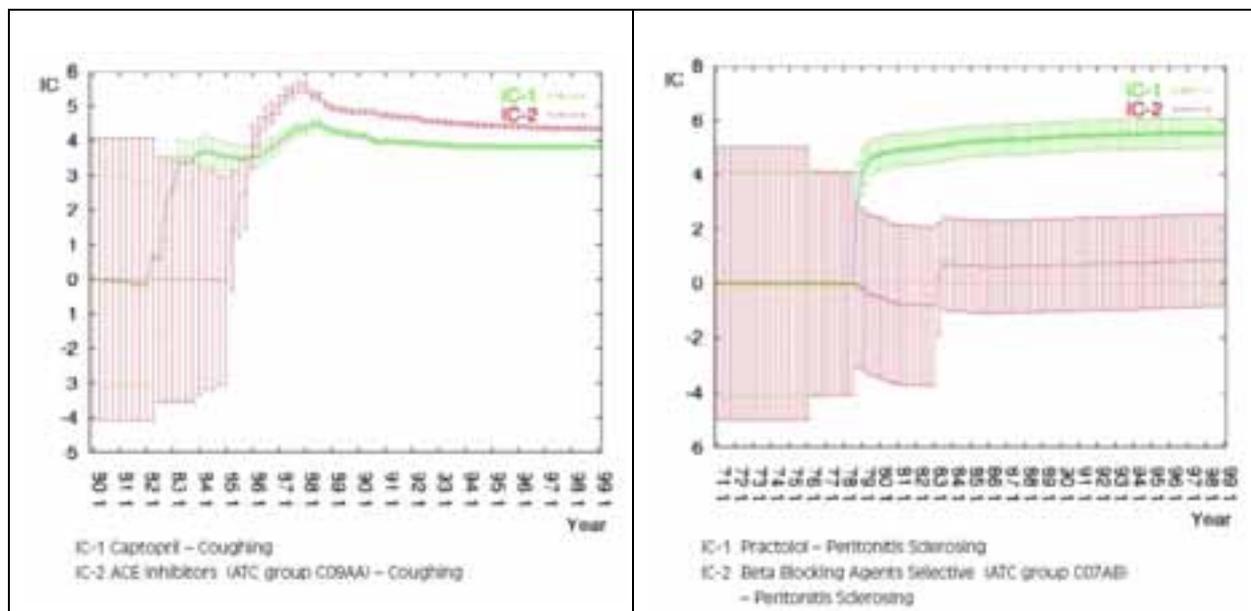
La base anglaise de pharmacovigilance « Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking (ADROIT) » présente une antériorité quasi-équivalente avec l'utilisation de la méthode PRR par Evans, mais peu de données scientifiques publiées sont disponibles à ce sujet.

L'UMC utilise donc depuis 1998 la méthode BCPNN (Bayesian confidence propagation neural network) afin de rechercher des signaux au sein de la base d'effets indésirables de l'OMS (69). Cette méthode a montré son aptitude à détecter des signaux correspondant à des effets connus, et à différencier un effet lié à une molécule d'un effet lié à sa classe thérapeutique. Cette méthode

n'est donc pas utilisée que pour la phase de détection de signal, mais aussi pour les phases ultérieures de documentation d'un signal.

**ILLUSTRATION.** Ainsi, deux exemples « classiques » sont repris dans de nombreuses publications et présentés dans la Figure 2 ci-dessous. La figure de gauche complète la figure 1 : elle montre que le couple « captopril x toux » est un effet attribuable à sa classe pharmacologique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui présente dans son ensemble le même signal. Si l'IC du couple est d'abord nul (hypothèse a priori d'absence d'effets en l'absence de données), il s'élève petit à petit et son intervalle de confiance se resserre. La figure de droite, montre à l'inverse, que parmi les bêta-bloquants cardiosélectifs, la fibrose péritonéale est un effet spécifique du practolol (analyse *a posteriori*) (Hauben 2009).

**Figure 2. Evolution temporelle des valeurs de la mesure de disproportion (BCPNN) de plusieurs couples au sein de la base OMS et aptitude à déterminer un effet « classe thérapeutique » d'un effet isolé propre à une molécule (Hauben 2009).**



Légende : à gauche les couples « toux x captopril » versus « toux x classe thérapeutique du captopril (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)», à droite les couples « fibrose péritonéale x practolol » versus « fibrose péritonéale x classe thérapeutique du practolol (bêtabloquants cardiosélectifs)»

#### 4. Synthèse de la partie 1

Les méthodes de surveillance utilisées au sein des différentes vigilances répondent essentiellement à une logique de cas. Ces cas peuvent être reliés à un agent pathogène de façon *certaine* pour certains types de vigilance (ex : maladies infectieuses avec confirmation biologique, registres du cancer avec certification anatomopathologique), ou de façon *probabiliste* pour la toxicovigilance, la pharmacovigilance, ou la vigilance des maladies professionnelles, toutes trois obligées de prendre en compte la notion d'*imputabilité* au sein de leurs enregistrements. Du fait de la multiplicité des nouveaux produits utilisés, ces dernières sont également plus enclines à rechercher de nouvelles associations entre un ou des toxique(s) et une pathologie.

La seconde distinction entre les différents types de vigilance concerne la notion de *temporalité*. Certaines vigilances ont pour objectif d'analyser les cas en continu comme c'est le cas du système américain de toxicovigilance TESS. Les analyses réalisées sur les bases internationales de pharmacovigilance sont a contrario des analyses transversales répétées avec un pas de temps beaucoup plus espacé (ex : tous les trimestres pour la base de l'OMS).

Enfin, la notion de décision et d'alerte est inhérente à la pharmacovigilance, qui a été construite autour de ce principe. C'est moins évident pour les CAP-TV. Ce n'était pas le cas jusqu'à présent pour le RNV3P.

De ces différences dans la nature des données et dans les objectifs découle l'emploi de méthodes d'analyses différentes. On distingue schématiquement deux grandes catégories de méthodes de détection de signaux, lorsqu'elles sont utilisées : les méthodes permettant la détection de fluctuations temporelles, voire d'agrégats temporo-spatiaux d'événements connus (mesure d'un écart par rapport à une baseline historique) et celles permettant la détection de nouveaux « couples à risques » comme les mesures de disproportions utilisées en pharmacovigilance, et s'attachant à relever les associations médicament-événement rapportées un nombre de fois supérieur au nombre attendu compte tenu du nombre des données internes à la base. Ces dernières nous ont semblé les plus adaptées à notre problématique.

Aussi, la structure des bases de pharmacovigilance et du RNV3P seront comparées, puis ces mesures de disproportions testées au sein de la Partie 2.

# Partie 2



## PARTIE 2. Application des méthodes de fouille de données au RNV3P à des fins de détection d'évènements potentiellement émergents

### 1. Analyse descriptive des données du RNV3P en vue de l'application de méthodes de fouille de données

#### **1.1 Schéma de fonctionnement du RNV3P pour la collecte et l'utilisation des données**

La Figure 3 ci-dessous rappelle l'architecture opérationnelle du RNV3P concernant le recueil des données saisies et enregistrées au sein de bases locales des 30 CCPP (30 sur 32 ont fourni des données sur la période 2001-2007), l'extraction annuelle ou biannuelle avec contrôle qualité vers un entrepôt de données national, ainsi que les différents types d'utilisations des données répondant aux missions d'information et de veille sanitaire du réseau.

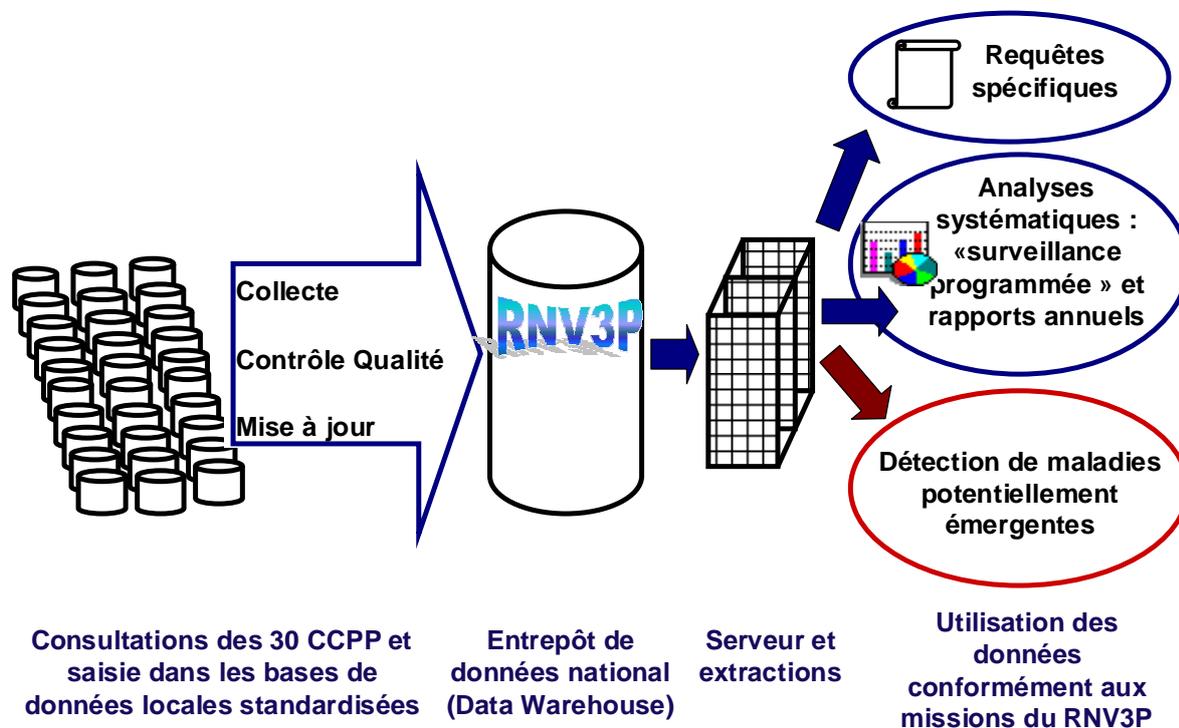
Ces missions se traduisent d'abord par la *réponse précise à des requêtes spécifiques* visant à renseigner les CCPP et partenaires du RNV3P ou autres institutions ayant formulé leur demande auprès du comité de pilotage du réseau. Elles concernent également la réalisation *d'analyses systématiques des données* sous la forme de rapports d'activité ou de l'analyse du recours aux experts pour des pathologies professionnelles identifiées. Ce dernier volet a été baptisé « surveillance programmée » car se rapportant à des analyses ciblées portant sur des pathologies et des nuisances sélectionnées *a priori*.

Le RNV3P s'est enfin donné un objectif complémentaire consistant à « *screener* » l'ensemble de ses données de façon systématique dans le but de *générer des hypothèses* quant à d'éventuelles pathologies professionnelles non identifiées préalablement, et que la mise en commun des données locales pourrait permettre d'identifier (Les pharmacovigilants utilisent l'expression « *unsupervised pattern recognition without subjective definition of terms of interest beforehand* »).

C'est dans ce cadre d'analyse systématique des données à des fins de génération d'hypothèses que s'inscrit ce travail de thèse qui vise à détecter des pathologies professionnelles qualifiées de « *potentiellement émergentes* ».

Le mot « *potentiellement* » vient rappeler que l'identification d'un signal concernant une pathologie professionnelle suspectée d'être nouvelle nécessite un retour aux experts pour une investigation complète, avant d'être éventuellement validée.

**Figure 3. Architecture opérationnelle du RNV3P concernant la collecte et l'utilisation des données en fonction des missions qui lui sont aujourd'hui confiées**



### 1.2 Principales variables d'intérêt renseignées

Comme précisé en introduction, le RNV3P enregistre de façon standardisée des éléments inhérents à chaque consultation de pathologie professionnelle de chacun des 30 CCPP. Il repose sur la notion de « **Problème de Santé au Travail** » (PST), qui renseigne à la fois des éléments médicaux (une pathologie), des données relatives à l'exposition (1 à 5 nuisances, un secteur d'activité et un métier), et une imputabilité qui traduit le jugement de l'expert sur le lien entre chacune des nuisances citées et la pathologie présentée.

Les codages de chacune de ces variables font appel à des **codes hiérarchiques** : code CIM-10 pour les pathologies, code CTP-88 du BIT pour les métiers, code NAF-93 pour les secteurs d'activité, et un thésaurus nuisance développé par M Falcy de l'INRS à la demande de la CNAM-TS. L'imputabilité est résumée par une variable ordinale à 4 modalités (0 : pas de relation, 1 : faible ou douteux, 2 : possible ou directe mais non essentielle, 3 : directe et essentielle).

Enfin une **zone texte libre** («Memo»), permet de préciser -de façon facultative et non standardisée- chacun des problèmes de santé au travail.

Une zone particulièrement importante pour la sélection des données à traiter est intitulée « nature du problème ». Elle distribue les PST entre les 8 champs suivants : « pathologie professionnelle », « pathologie environnementale » (champ possible depuis 2005), « pathologie ni professionnelle ni environnementale », « interrogatoire professionnel », « conseil pour aptitude », « groupe professionnel à risque », « en attente », « absence de pathologie ». Ainsi, la pathologie est dite professionnelle « *lorsque le lien entre la pathologie et la nuisance (professionnelle) principale est établi ou suspecté scientifiquement par l'expert* » (87). A titre d'exemple, parmi l'ensemble des 14 307 PST recueillis pour la seule année 2007, 38% (n=5435) correspondent à des pathologies professionnelles avec une imputabilité au moins faible (« PST professionnels ») (13). Pour les pathologies ni professionnelles ni environnementales « *le lien entre la pathologie et la nuisance principale (qu'elle soit professionnelle ou environnementale) n'est pas scientifiquement établi par l'expert* ».

Nous verrons dans le paragraphe suivant que la recherche active de pathologies potentiellement émergentes nécessite d'élargir l'inclusion des PST en prenant également en compte ces PST pour lesquels le lien entre pathologie et nuisance n'a pas été « *scientifiquement établi par l'expert* ».

### ***1.3 Caractérisation de l'utilisation au sein du RNV3P des codes pathologie, métier, secteur d'activité et nuisances et de l'impact sur l'interprétation des données***

Il est important de préciser à la fois les limites des codes et l'utilisation qui en est faite, car la réduction d'information à ce niveau conditionne la pertinence de l'information enregistrée -la seule directement accessible dans les analyses ultérieures sans recours au dossier- et donc les potentialités du système en termes de surveillance et de détection de pathologies émergentes.

On rappelle qu'il s'agit de codes nationaux (CNAM, NAF), voire internationaux (CIM10, CITP88), possédant chacun une structure hiérarchique, autorisant des analyses à différents niveaux de précision. Il faut toutefois remarquer qu'un code dit international n'est pas nécessairement un code consensuel et universel, et que selon le champ d'intérêt (économie, santé, etc), un même code peut présenter des intérêts et des limites très variables. Ainsi en santé travail les codes métiers et secteurs d'activité *Standard Industrial Classification (SIC)* et *Standard Occupational Classification (SOC)* sont fréquemment utilisés au niveau international (notamment par le réseau THOR en Grande Bretagne), alors que le code métier CITP-88 semble l'être beaucoup moins.

**ILLUSTRATION.** Voici tout d'abord deux exemples introductifs permettent de se rendre compte de la difficulté du codage.

1/ Considérons d'abord le cas classique d'un patient maître-nageur secouriste en piscine présentant un asthme relié à la trichloramine (trichlorure d'azote). Si le codage de la pathologie et de la nuisance (trichloramine 1N0L1) sont sans ambiguïté, celui des variables métier et secteur d'activité est non satisfaisant. Pour le métier, les possibilités sont soit « athlète, sportif et assimilés : 3475 » (dont entraîneurs) soit « personnels des services de protection et de sûreté non classés ailleurs : 5169 » (dont la description mélange les items garde-plate, gardien-rondier, garde-côte, garde-chasse, etc). Pour le secteur d'activité, seule le code très vague « autres activités sportives 926C » semble convenir. Une requête ayant pour thème les pathologies repérées chez les

maîtres-nageurs et qui ne souhaiteraient pas se limiter aux cas pour lesquels la trichloramine a été mentionnée, risque de ne pas être très précise.

2/ Considérons le cas également classiques des pathologies respiratoires (pneumopathie d'hypersensibilité et asthme) et dermatites de contacts survenant chez les champignonnistes. Le code métier 6113 intitulé « agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'horticulture et des pépinières », rassemble dans sa définition les horticulteurs, pépiniéristes, champignonniste, maraichers, jardiniers ; et le code 9211 « aides et manœuvres agricoles » également utilisé dans ce contexte a une acceptation très large (tous types de cultures et d'élevage). Enfin, le secteur d'activité le plus précis est le 011C « cultures de légumes et maraîchage ». La nuisance ne permet pas de spécifier le champignon, ni de le différencier des moisissures qui sont par contre détaillées à un haut niveau. Ainsi, seule l'analyse de la zone texte, si elle est remplie, permet d'isoler les cas des poumons des champignonnistes et d'éliminer les autres cas (cette zone texte a permis d'exclure des cas ne correspondant pas à la requête : une pneumopathie d'hypersensibilité chez une endivière, etc...). Enfin, il peut être utile pour la surveillance et la prévention de connaître les champignons responsables (pleurotes, shii-také, etc), ce que notre codage n'autorise pas aujourd'hui.

Le risque d'une limitation des possibilités de codage telle qu'évoquée ci-dessus est que le RNV3P soit davantage un *système d'indexation* qu'un réel *système d'information*, c'est à dire obligeant à se reporter à la zone texte libre du mémo (non remplie dans 39% des PST) voire à retourner aux dossiers pour extraire des informations précises, ce qui représenterait une limite considérable. Par ailleurs il n'y a pas de structure imposée pour rédiger le mémo, contrairement à la pharmacovigilance, ce qui fait que les personnes en charge de l'analyse, ont peu de chance d'y trouver les précisions recherchées.

### 1.3.1 Code pathologie (CIM10)

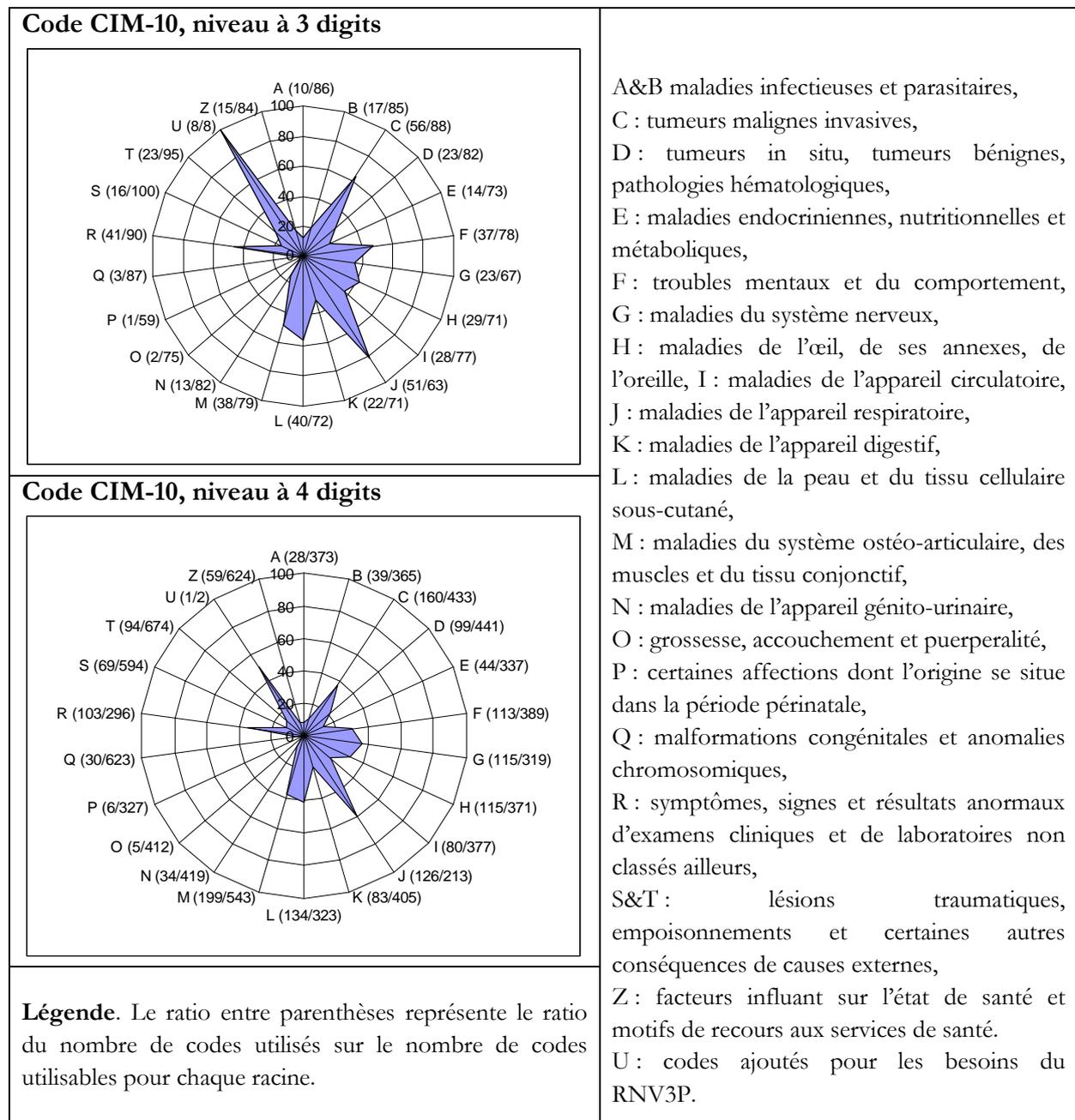
Il s'agit en l'occurrence d'un code universellement utilisé. Les codes CIM-10 ont habituellement 3 ou 4 digits, à l'exception de quelques codes avec une précision à 5 digits (certains codes de racine M, S et T) ; le 1<sup>er</sup> digit prenant les valeurs A à Z, sauf V,W,X,Y.

18% de l'ensemble des codes possibles sont utilisés au sein du RNV3P (n=2513/14036), soit près de 20% de l'ensemble des codes à 4 digits (n=1736/8860), et 30% des codes à 3 digits (511/1681). La Figure 4 illustre le fait que l'utilisation de ces codes est loin d'être saturée pour les membres des CCPP. C'est en pneumologie que la proportion la plus large de codes disponibles est utilisée (un peu plus de la moitié). Les secteurs utilisant le plus de codes différents sont la rhumatologie (299), les cancers (160) et la dermatologie (134).

Il peut s'agir dans certains cas d'une dispersion des codes ne reposant pas nécessairement sur des entités cliniques différentes, en particulier les 113 codes utilisés pour la psychiatrie. Le nombre d'occurrence de chacun des codes reflète au-delà de la diversité des pathologies investiguées, et de façon indirecte, le consensus autour des pratiques de codage. Ce dernier élément ne rentre pas dans notre objectif et ne sera pas détaillé.

Pour mémoire, le code U est le seul qui offre plus de codes au niveau 3 digits qu'au niveau 4 digits. En effet, il représente principalement des codes ajoutés pour les besoins du RNV3P et contient 8 codes utilisables uniquement à 3 digits, et seulement deux codes accessibles au niveau de précision 4 digits, dont un seul est utilisé (U041 syndrome de la guerre du Golfe).

**Figure 4. Pourcentage des codes Pathologies CIM-10 à 3 puis 4 digits réellement utilisés au sein du RNV3P, en fonction de leur racine**



**En revanche, 3 points méritent d'être précisés car de nature à influencer nos analyses.**

On s'aperçoit tout d'abord de façon naturelle que, dans la perspective de recherche étiologique probabiliste qui est la nôtre, certains codes peuvent être regroupés. Ainsi, considérer séparément les cancers in situ des autres cancers de même site (codés avec les racines C et D respectivement) revient à séparer des données -liées à un stade d'avancement d'une même maladie- qui pour notre objectif doivent être agrégées ; il en est de même pour des distinctions du type « syndrome parkinsonien » vs « syndrome parkinsonien secondaire » qui restent très théoriques dans notre appréciation probabiliste du lien entre nuisance et maladie. Un autre exemple de codes à agréger

est « avortement spontané » (O03) et avortement à répétition (N96), deux codes qui ont été utilisés et qui dépendent de racines différentes. Une non prise en compte de ces distinctions peut être la cause d'un retard de génération de signal. De la même façon, agréger toutes les maladies non cancéreuses du foie (K7), relativement peu nombreuses peut permettre de repérer des cas similaires (ex : deux cas de maladies hépatiques dans un contexte d'exposition aux PCB dispatchés entre les associations K71 « maladie toxique du foie » et K76 « autre maladie du foie »). Il reste malgré tout pertinent de privilégier, lors du codage, la classification la plus fine, et de laisser les personnes en charge de l'analyse faire les regroupements adéquats. En effet, les regroupements les plus justes peuvent changer avec le temps, alors que toute simplification du codage est définitive. Ainsi, une « leucémie sans précision » (non précisée par le code, ni par la zone texte libre), ne pourra jamais être recodée en lymphoïde ou myéloïde, sauf précision au sein de la zone texte libre, ou retour au dossier. Or aujourd'hui, les hématologues séparent volontiers les pathologies hématologiques selon cette distinction, rassemblant les leucémies lymphoïdes avec les lymphomes et les myélomes d'une part, et les leucémies myéloïdes avec les autres pathologies myéloprolifératives (thrombocytémie essentielle, polyglobulie de Vaquez, etc).

Inversement, certains codes à notre disposition manquent de précision. A titre d'exemple, les neutropénies à des valeurs subnormales sont classées sous le même code que les agranulocytoses, alors que la réalité du risque toxique, s'il est avéré, est radicalement différente.

La question de l'usage des codes doit toujours être préalable à l'analyse, sinon à l'interprétation des données. A titre d'exemple, il existe une distinction théorique logique entre dermite allergique de contact (L23) et dermite irritante de contact (L24). Cependant, le code « dermite de contact sans précision » (L25) est largement utilisé (n=1090 cas versus n=3273 et n=2068 respectivement). De ce fait, une analyse groupée de ces codes semble plus pertinente en première intention, car les mêmes associations pathologie x nuisance ressortent souvent avec les 3 codes, et le fait de considérer l'une ou l'autre des associations induit une sous-estimation des cas présents dans la base.

Au total, concernant l'utilisation du Code CIM-10, seul 1/5<sup>e</sup> des codes disponibles est utilisé (30% si l'on considère les codes à leur niveau à 3 digits). Les secteurs de la rhumatologie, de la dermatologie et des cancers sont ceux pour lesquels le plus de codes distincts sont utilisés. Exception faite de certains rares codes imprécis (ex distinction neutropénie / agranulocytose), ce code est tout à fait adapté et doit être utilisé au niveau le plus fin par les codeurs. Lors de l'analyse certains codes devront être agrégés, afin d'éviter de séparer artificiellement en plusieurs entités, une même entité physiopathologique.

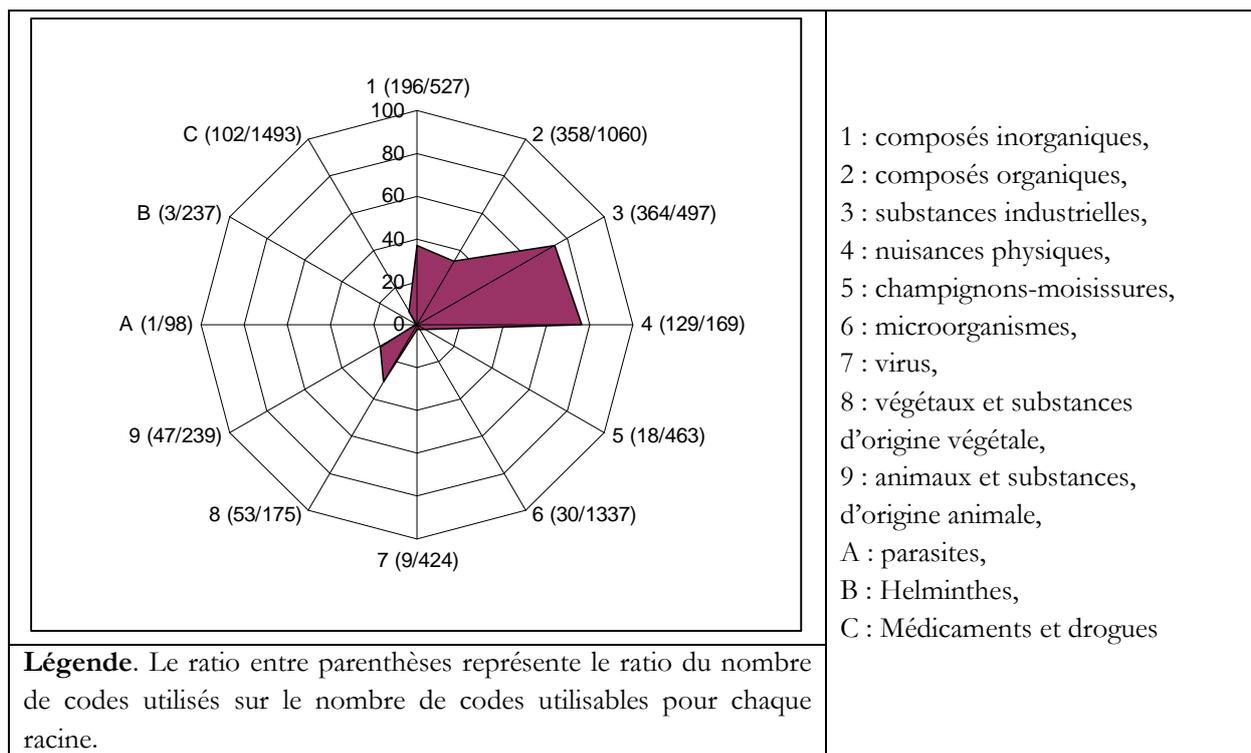
### 1.3.2 Code nuisances (CNAM)

Une à cinq nuisances peuvent être codées par observation (PST). Dans la pratique toutefois, une seule nuisance est précisée dans les 3 quarts des cas (75.9% des PST) ; la distribution du nombre de nuisances rapportées par PST chute ensuite de façon très rapide (17% des PST ont 2 nuisances rapportées, 5.2% en ont 3, 1.4% en signalent 4 et seuls 0.4% mentionnent 5 nuisances).

Le code CNAM permettant de coder ces données est un code emboîté avec 12 racines principales (1 à 9, puis A, B et C), et, dans sa version utilisée par le RNV3P au moins, 4 codes complémentaires (99999 : pas de nuisance identifiée, 00THS : pas de nuisance identifié-travail en hauteur, 00ASP : pas de nuisance identifiée poste de sécurité, ZZZZZ : autre agent causal connu non listé). Ce code se présente toujours à 5 digits, même lorsqu'il est utilisé au niveau racine (les autres chiffres prenant alors la valeur zéro).

Ce code couvre d'abord un thésaurus de nuisances chimiques, détaillées selon leur appartenance et fonctions chimiques pour les nuisances issues de l'arborescence des racines « 1 » et « 2 », ou rassemblées sous la forme de « nuisances industrielles » pour les codes de racine « 3 ». Il couvre également des nuisances physiques et psychosociales (racine « 4 »), biologiques (racines « 5 » à « 9 », « A » et « B »), des médicaments (racine « C »). Les codes les plus utilisés concernent les racines « 1 » à « 4 », ce que la Figure 5 ci-dessous montre de façon quantitative.

**Figure 5. Pourcentage des codes Nuisances à 5 digits réellement utilisés au sein du RNV3P en fonction de leur racine**



Cette figure montre que les racines 3 et 4 sont utilisées dans la majeure partie de leur étendue, contrairement aux racines 1 et 2. Par contre les autres nuisances (racines 5 à 9, A, B, C) proposent une précision déconnectée de nos besoins.

**ILLUSTRATION.** On peut prendre pour exemple les 463 codes décrivant les champignons et surtout les moisissures par leur dénomination latine. Malgré cette précision, nous n'avons pas été

capables de retrouver les champignons « pleurotes » et « shii-také » (y compris sous leurs dénominations scientifiques), alors qu'ils sont associés à des pathologies professionnelles.

Le codage « nuisances industrielles » (racine « 3 ») est intéressant pour les expositions complexes, type fumées de soudage, huiles de coupe, fibres, etc. Cependant la double arborescence entre ces substances et les dénominations chimiques implique des redites sous la forme de codes non apparentés qui devront être prises en compte lors de l'analyse.

**ILLUSTRATION.** Les pesticides organophosphorés de la racine 2G32- peuvent être en 1<sup>ere</sup> intention rassemblés avec le code 36R24 (insecticides organophosphorés), d'autant que le code 2G32Z (« autre pesticide organophosphoré »), qui apporte peu de précision complémentaire, est largement utilisé.

Enfin, les codes racines peuvent parfois être considérés comme dédoublés.

**ILLUSTRATION.** Le code 23100 regroupe la famille des « alcools et polyalcools » et le code 23110 les « alcools » proprement dit à l'exception de leurs dérivés halogénés ou nitrés. Il semble que les 2 codes soient utilisés de façon indifférente. Autre exemple la racine 2F430 identifie les phtalates (4 peuvent être précisés). Le code 2F43Z « autre phtalate » peut, pour les analyses, être rapproché du code racine car amenant peu de précision supplémentaire.

Au total, concernant l'utilisation faite du CNAM, les principales limites pour la détection de phénomènes émergents, sont le fait que seul ¼ des observations mentionne plus d'une nuisance, le fait que les codes issus de la racine « 3 » demeurent très généralistes, et enfin le fait qu'il s'agisse d'un code fermé, qui ne permet pas d'enregistrer de façon claire une substance dont le code n'a pas été initialement prévu. Des agrégations avant analyses sont également nécessaires, en particulier entre des codes issus de la racines « 3 » d'une part et des codes issus des racines « 1 » ou « 2 » d'autre part, car ils peuvent être redondants. Enfin, on remarquera que la majorité des codes concernant les nuisances biologiques est non utilisée et déconnectée des besoins du RNV3P en termes de pathologies professionnelles.

### 1.3.3 Code métier (CTIP 88)

#### Présentation

Il s'agit d'un code proposé par le bureau international du travail (1988), emboité, dont les racines ou têtes de chapitre (1<sup>er</sup> digit) sont au nombre de 10 (valeurs 0 à 9). L'arborescence des choix possibles retrouve 30 possibilités pour deux digits, 116 pour 3 digits et finalement 389 pour 4 digits (ces nombres prennent en compte le code 9999 « absence de poste de travail »).

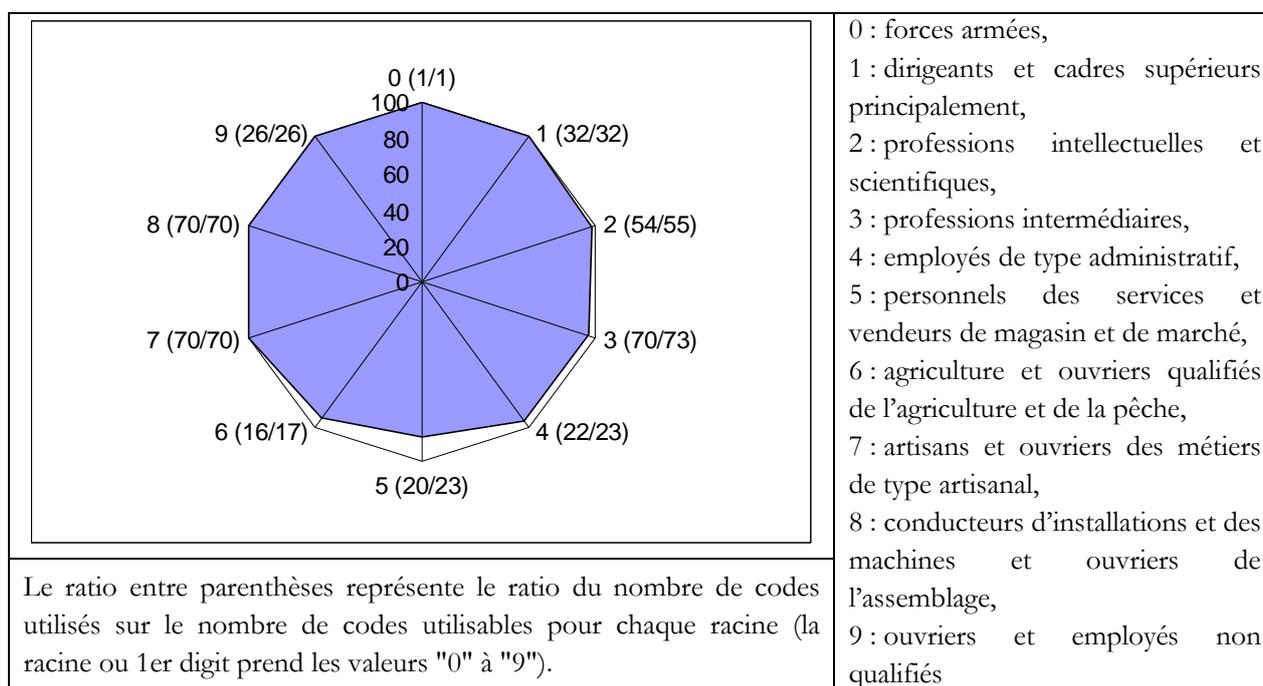
**ILLUSTRATION.** A titre d'illustration, la tête de chapitre 7, la plus souvent utilisée, renseigne les « artisans et ouvriers des métiers de type artisanal ». Le 2<sup>e</sup> digit apporte le plus souvent une précision sur le secteur (71 : « extraction », BTP, 72 : « métallurgie », 73 : « mécanique de précision, art, imprimerie », 74 : « autres »). Le 3<sup>e</sup> digit permet de décrire de façon grossière l'activité (711 : « mineurs et carrières », 712 : « BTP, gros œuvre », 713 : « BTP finition », 714 : « peintres, ravaleurs de façades »). Le 4<sup>e</sup> digit apporte la précision maximale utilisable, distinguant parmi le code 711 les

maçons, des charpentiers, et parmi le code 712 les couvreurs, carreleurs, plâtriers, monteurs en isolation, vitriers, plombiers, électriciens. Toutefois chaque code à 4 digits fait l'objet d'une description pouvant contenir de nombreux métiers différents, mais ce niveau supplémentaire n'est pas atteignable par un 5e digit.

**Nombre de codes utilisables et nombre de codes utilisés**

Sur les 399 codes à 4 digits utilisables pour définir le métier, 98% sont utilisés (n=381). Comme le montre la Figure 6 ci-dessous, le code CITP 88 est utilisé dans toute sa précision possible. L'utilisation du code est « saturée ».

**Figure 6. Pourcentage des codes CITP 88 à 4 digits réellement utilisés au sein du RNV3P en fonction de leur racine**



Pourtant, l'utilisation aussi complète que possible de ce code ne permet pas de préciser certains éléments importants pour les cliniciens.

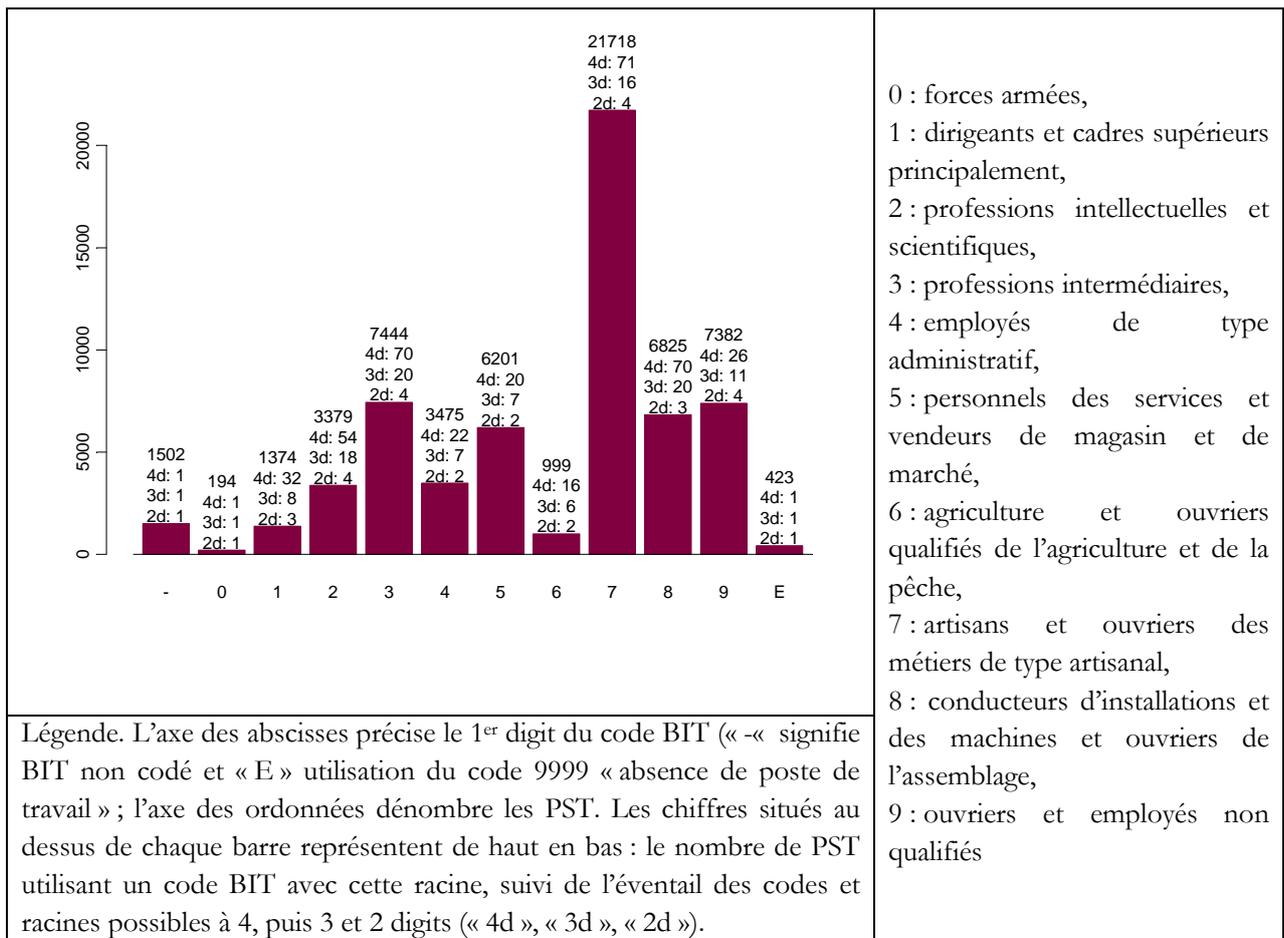
**ILLUSTRATION.** Un coiffeur et une prothésiste ongulaire sont rassemblés sous le même code (5141), alors que ces catégories de travailleurs ont des expositions et des pathologies différentes ; de même les prothésistes en dentisterie, en orthopédie ou les joailliers sont rassemblés sous le code 7311 « mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision », ce qui n'est pas satisfaisant en termes d'information sur les pathologies professionnelles. L'ancienneté du code est sans doute responsable d'une partie de ces lacunes.

A l'inverse, l'analyse des 9 métiers non utilisés sur les 389 possibles, montre que la précision est du code est parfois inutile dans notre champ et réserve quelques surprises.

**Illustration.** Les codes non utilisés par le RNV3P sont : 3242 « rebouteux », 4214 « prêteurs sur gages et bailleurs de fonds », 5151 « astrologues », 5152 « cartomanciens et diseurs de bonne aventure » ainsi que 5210 « mannequins », 6154 « chasseurs et trappeurs », 2441 « économiste », 3123 « techniciens de robots industriels », 3480 « assistants laïcs des cultes ».

Le degré de saturation du code peut être précisé par le nombre d'occurrence des codes pour chaque racine. Ainsi, on voit sur la Figure 7 suivante que 21718 PST utilisent la racine 7 qui n'est définie au plus précisément que par 71 codes. Certaines professions ayant des spécificités d'exposition sont parfois rassemblées sous un même titre (ex : dans cette catégorie, 1181 PST concernent des électriciens qu'ils soient électriciens du BTP, réparateurs de matériels électriques, électriciens de véhicules à moteur, d'avions, ...). Le code NAF peut parfois compléter cette information, mais une partie de l'information peut déjà être perdue à ce niveau. Cette figure montre des éléments déjà connus des cliniciens qui codent, en particulier le fait qu'il n'existe qu'un code métier pour tous les métiers des forces armées (en l'occurrence le code BIT s'apparente à un code activité et non à un code métier).

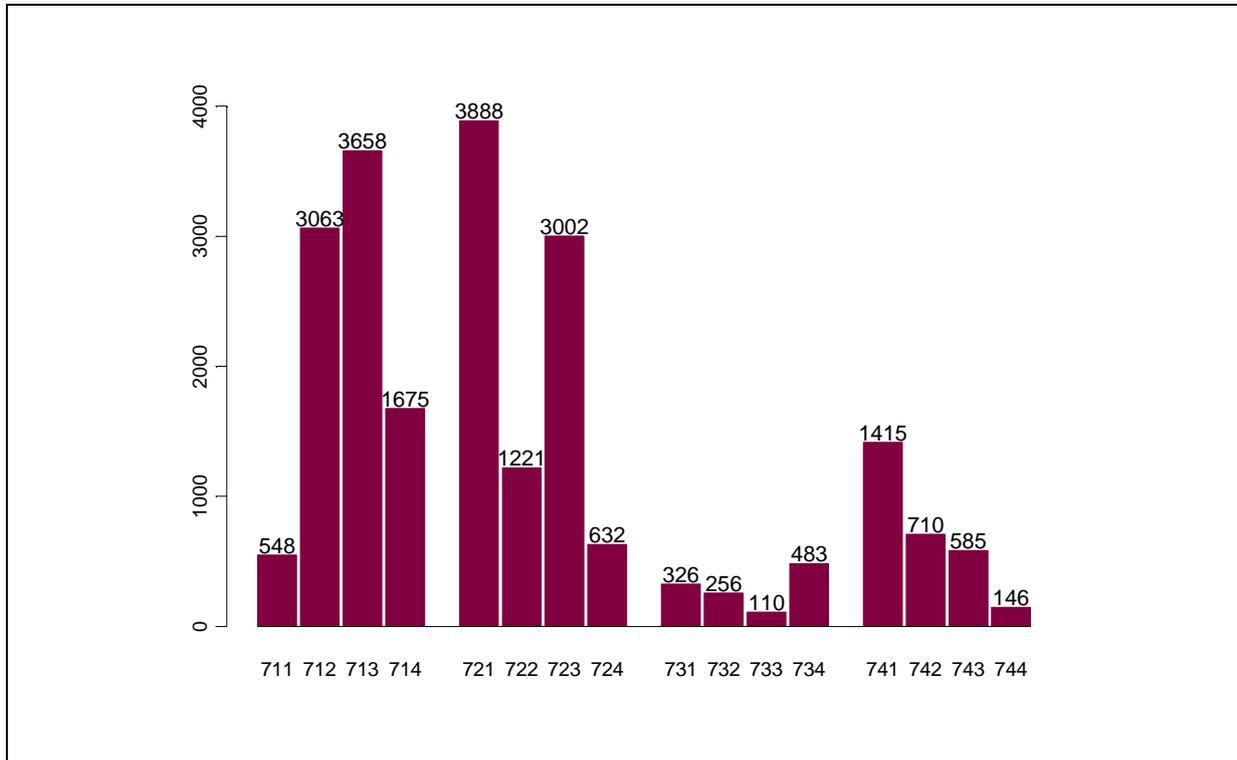
**Figure 7. Distribution des racines BIT utilisées en nombre de PST sur les années 2001-2007 incluses, et éventail des codes possibles à 4, 3 et 2 digits**



Les analyses présentées ci-dessus au niveau de la racine, peuvent ensuite être réalisées à chaque niveau de précision supplémentaire. Elles permettent de visualiser les codes les plus utilisés et de

se demander si la valeur qualitative est suffisante pour ces derniers ou si des réalités différentes sont agrégées (qui inviteraient à prendre des précautions en termes d'interprétation d'une part et à faire évoluer le code d'autre part). (Figure 8)

**Figure 8. Fréquence d'utilisation des codes BIT selon leur racine à 3 digits pour la catégorie « artisans et ouvriers de métier de type artisanal » la plus représentée.**



**Racine 71 (extraction / bâtiment) :** 711 mineurs, carriers, etc ; 712 ouvriers du bâtiment (gros œuvre) et assimilés ; 713 ouvriers du bâtiment ( finition) et assimilés ; 714 ouvriers peintres ravaleurs de façades et assimilés

**Racine 72 (métallurgie / construction métallique) :** 721 mouleurs de fonderie soudeurs tôliers-chaudronniers monteurs de charpentes métalliques et assimilés ; 722 : forgerons outilleurs et assimilés ; 723 : mécaniciens et ajusteurs de machines ; 724 : mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques et électroniques

**Racine 73 (mécanique de précision des métiers d'art imprimerie et assimilés) :** 731 mécaniciens de précision sur métaux et matériaux similaires ; 732 potiers souffleurs de verre et assimilés ; 733 ouvrier des métiers d'artisanat sur bois, textile, cuir et matériaux similaires ; 734 artisans et ouvriers de l'imprimerie et assimilés

**Racine 74 (autres artisans et ouvriers des métiers de type artisanal) :** 741 alimentation et assimilés ; 742 traitement du bois ébénistes et assimilés ; 743 textile et habillement ; travail du cuir des peaux et de la chaussure

**ILLUSTRATION.** La Figure 8 ci-dessus montre que 4 racines à 3 digits ont été utilisées plus de 3000 fois sur les données RNV3P 2001-2007 cumulées, au premier rang desquels la racine 721. Parmi cette dernière, le code 4 digits 7212 concernant les soudeurs a été utilisé 1270 fois, agrégeant des travailleurs présentant des réalités de tâches et d'exposition différentes depuis des travaux de soudure électrique ou de brasage à des travaux de soudure à l'arc manuel, TIG, MIG, arc-air, etc. Dans le premier cas il s'agit de travaux de précision, souvent réalisée par une main d'œuvre féminine

non qualifiée, dans l'autre de travaux de chaudronnerie réalisés essentiellement par une main d'œuvre masculine.

Au total, le code CITP-88 est saturé, dans le sens où la totalité des codes disponibles est utilisée, tandis que des réalités très différentes en termes de pathologies professionnelles sont agrégées sous un même code. Seule la zone texte libre permet aujourd'hui de préciser l'information perdue à ce niveau, mais elle est rarement utilisée à cette fin. Ce code est donc une source de perte d'information préjudiciable, en particulier pour la détection de pathologies professionnelles émergentes.

### 1.3.4 Code secteur d'activité (NAF 2000)

#### Présentation

Il s'agit d'un code emboité, présentant plusieurs révisions, et ayant inspiré la création d'un code européen NACE (les renseignements sur ce code sont disponibles sur le site de l'INSEE [http://www.insee.fr/fr/nom\\_def\\_met/nomenclatures/naf/pages/naf.htm](http://www.insee.fr/fr/nom_def_met/nomenclatures/naf/pages/naf.htm)). Au total, le nombre de racines est de 16 pour 1 digit, 60 pour deux digits, 223 pour 3 digits et 697 pour 4 digits (ces nombres prennent en compte le code 9999 « absence d'entreprise »). Les 16 têtes de chapitres (lettres) représentent un niveau non directement utilisable au sein du RNV3P, nécessitant des agrégations de codes a posteriori.

#### Nombre de codes utilisables et nombre de codes utilisés

Sur les 697 codes utilisables, 98% sont effectivement utilisés (n=680). Ce code est donc saturé tout comme l'est le code CITP-88

Concernant la précision du code, le niveau de précision minimal chiffré (2 digits) était utilisé en 2001-2002 avant que le code complet ne soit recommandé. Il existe donc une grande variabilité des niveaux de précision du NAF lorsque l'on travaille sur des données cumulées.

De la même façon, le code NAF est saturé, dans le sens où 98% des codes disponibles sont utilisés, avec à nouveau des agrégations de réalités différentes, donc une perte d'information préjudiciable. Cependant le nombre de codes disponibles est supérieur de près de 50% par rapport au code CITP-88.

**En résumé**, les 4 variables principales bénéficient d'un codage par codes hiérarchiques ou emboîtés permettant des analyses à différents niveaux de précision.

Afin de retranscrire au mieux les informations présentes au sein des dossiers, fruit de consultations par des experts des pathologies professionnelles, un codage juste *et* au plus fin est nécessaire ; les agrégations devant se faire au niveau de l'analyse. Il s'agit de la contrepartie nécessaire pour que le RNV3P soit un réel *système d'information*, et non un simple *système d'indexation* de cas reposant sur un codage limité ou approximatif.

Si la qualité a toujours été un objectif principal, ces conseils de « codage au plus fin », donnés récemment, s'opposent au principe des listes réduites qui avait cours jusqu'à récemment (l'hématologie était ainsi codée principalement au travers de 16 codes conseillés dont « leucémie sans précision », « lymphome non hodgkinien de type non précisé », etc).

Les analyses présentées ci-dessus montrent que les codes métier et secteur d'activité sont saturés, c'est-à-dire qu'ils sont utilisés au maximum de leurs possibilités, sans toutefois que l'information disponible convienne tout à fait aux cliniciens, comme montré par les illustrations. On s'aperçoit à l'inverse que le thésaurus nuisance est inutilement détaillé concernant des éléments biologiques (moisissures, virus, bactéries...), tandis que le chapitre nuisances professionnelles est également saturé. Par ailleurs, la double arborescence « nuisances professionnelles » et « produits chimiques » nécessite une attention particulière et des agrégations de codes lors de l'analyse pour éviter de sous-estimer les cas (exemple : requête sur les pesticides).

L'un des problèmes majeurs en termes de détection de pathologies émergentes est que ces codes saturés sont des codes fermés, sans possibilité pour l'utilisateur d'ajouter un nouveau code visible par tous avant d'être validé, comme c'est le cas en toxicovigilance. La conséquence directe, est qu'un événement sanitaire comme celui lié par exemple au *diméthylfumarate* -code absent du thésaurus- ne peut avoir aucune lisibilité sur les données du RNV3P, dans l'hypothèse où des cas auraient été diagnostiqués par les CCPP. **Une évolution dynamique de ces 3 codes semble donc nécessaire pour mieux préciser l'exposition, qui est la variable clé de l'expertise du RNV3P.**

## ***1.4 Analyse descriptive des PST***

### **1.4.1 Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour la recherche de pathologies potentiellement émergentes**

#### **Critères d'inclusion**

Les analyses présentes portent sur les dossiers ayant fait l'objet de consultations entre 2001 et 2007, avec une dernière extraction réalisée en juillet 2008 tandis que les données de 5 centres étaient encore partielles.

Sont pris en compte les observations (PST) dont la nature est « pathologies professionnelles (PP) » (n=45,091), « pathologies environnementales (PE) » (n=556), pathologies dites « ni professionnelles ni environnementales (PNPNE) » (n=11,774), et « interrogatoire professionnel (IP) » (n=3495), soit au total **60,916 PST**.

La catégorie « ni professionnelle ni environnementale peut en effet contenir des informations sur des risques à ce jour non identifiés, et ce d'autant plus que les facteurs de risque de la maladie ne sont pas connus et /ou que celle-ci ne fait pas l'objet d'un tableau de maladie professionnelle.

L'utilisation de l'item « interrogatoire professionnel » n'est plus recommandée, car correspondant davantage au motif de consultation qu'à la conclusion de l'expert, qui décide suite à sa consultation s'il s'agit d'une « pathologie professionnelle », « environnementale », « ni professionnelle ni environnementale » ou d'un « problème en attente ». Les PST correspondants à cette nature de problème ont donc été rassemblés avec ceux étiquetés « pathologie professionnelle » si l'imputabilité était positive, et aux PST « pathologies ni professionnelles ni environnementales » si l'imputabilité était nulle.

**ILLUSTRATION.** Si l'on prend l'exemple de la sclérodermie systémique, le fait de prendre en compte la nature « ni professionnelle ni environnementale » permet d'augmenter de 30% le nombre de PST renseignant au moins une association « sclérodermie x nuisance ».

Enfin, un 2<sup>ème</sup> niveau d'analyse prend en compte les comorbidités afin de pouvoir également contribuer à la génération d'associations pathologie x nuisance. Ceci permet d'augmenter le nombre d'occurrences de certaines associations et de permettre de voir émerger un signal plus précocement. Cette prise en compte est particulièrement intéressante pour certaines pathologies dont les complications sont parfois signalées en pathologie principale.

**ILLUSTRATION.** Ainsi, une fibrose pulmonaire compliquant une sclérodermie (complication classique) peut être codée avec « sclérodermie » en pathologie principale et « fibrose pulmonaire » en comorbidité ou réciproquement. Le fait de considérer les comorbidités permet dans cet exemple de recruter 7% de sclérodermies systémiques supplémentaires et 19% de sclérodermies cutanées supplémentaires. Cet exemple sera complété dans la partie résultats de l'application des méthodes de proportions issues de la pharmacovigilance au RNV3P (Partie 2, chapitre 3.2.1).

### **Critères d'exclusion**

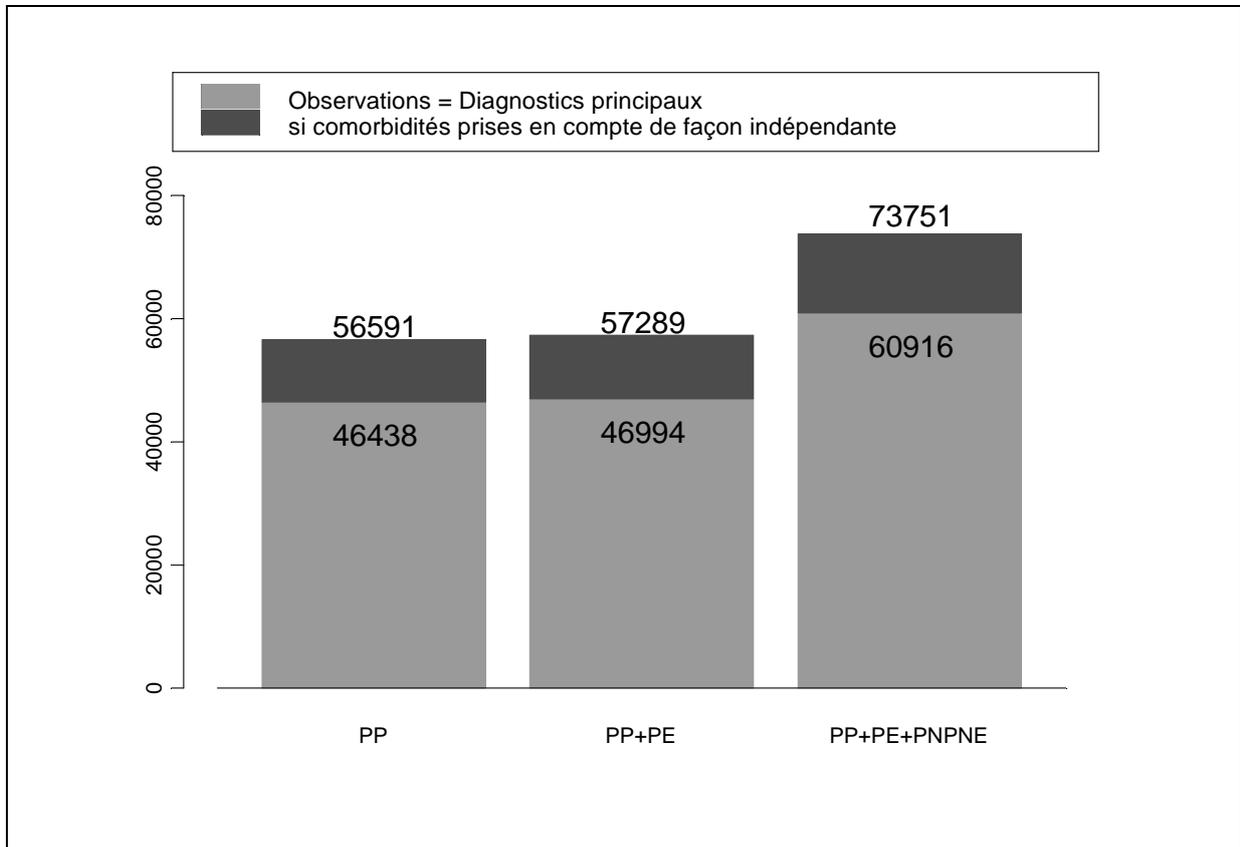
Les PST dont la conclusion est « absence de pathologie », « en attente », ceux dont les données sont incomplètes sont exclus, de même que les données provenant de l'extension expérimentale aux services de santé au travail.

Les dossiers « conseils pour aptitude » sont également exclus car en dehors du champ de la vigilance des pathologies professionnelles (sont censés n'y figurer que les problèmes d'aptitude liés à une pathologie *non* professionnelle).

### **1.4.2 Volume des données correspondantes**

Les données présentées dans ce travail correspondent à **60916 PST**. Leur distribution en pathologies professionnelles, environnementales et ni professionnelles ni environnementales est précisée sur la Figure 9 ci-dessous, ainsi que le volume de problèmes complémentaires, si l'on considère les comorbidités comme indépendantes (choix limité à certaines analyses de fouille de données). Les PST ayant pour nature « interrogatoire professionnel » ont été intégrés aux fichiers « pathologies professionnelles » (PP) si  $\text{imputabilité} \geq 1$ , ou au fichier « pathologies ni professionnelles ni environnementales » (PNPNE) si l'imputabilité associée était nulle. Ces données correspondent à une extraction faite en juillet 2008, tandis que certaines données 2007 n'avaient pas été entièrement exportées par 5 centres.

**Figure 9. Nombre d'observations ou PST (RNV3P 2001-2007) pour les fichiers pathologies professionnelles (« PP »), pathologies professionnelles et environnementales (« PP+PE»), pathologies ni professionnelles ni environnementales (« PP+PE+PNPNE »).**



### 1.4.3 Principales caractéristiques des données et effet centre

Si la majorité des analyses présentées portent sur des données transversales cumulées, il est important de bien mesurer qu'elles sont le fruit du rassemblement de données locales extrêmement diverses.

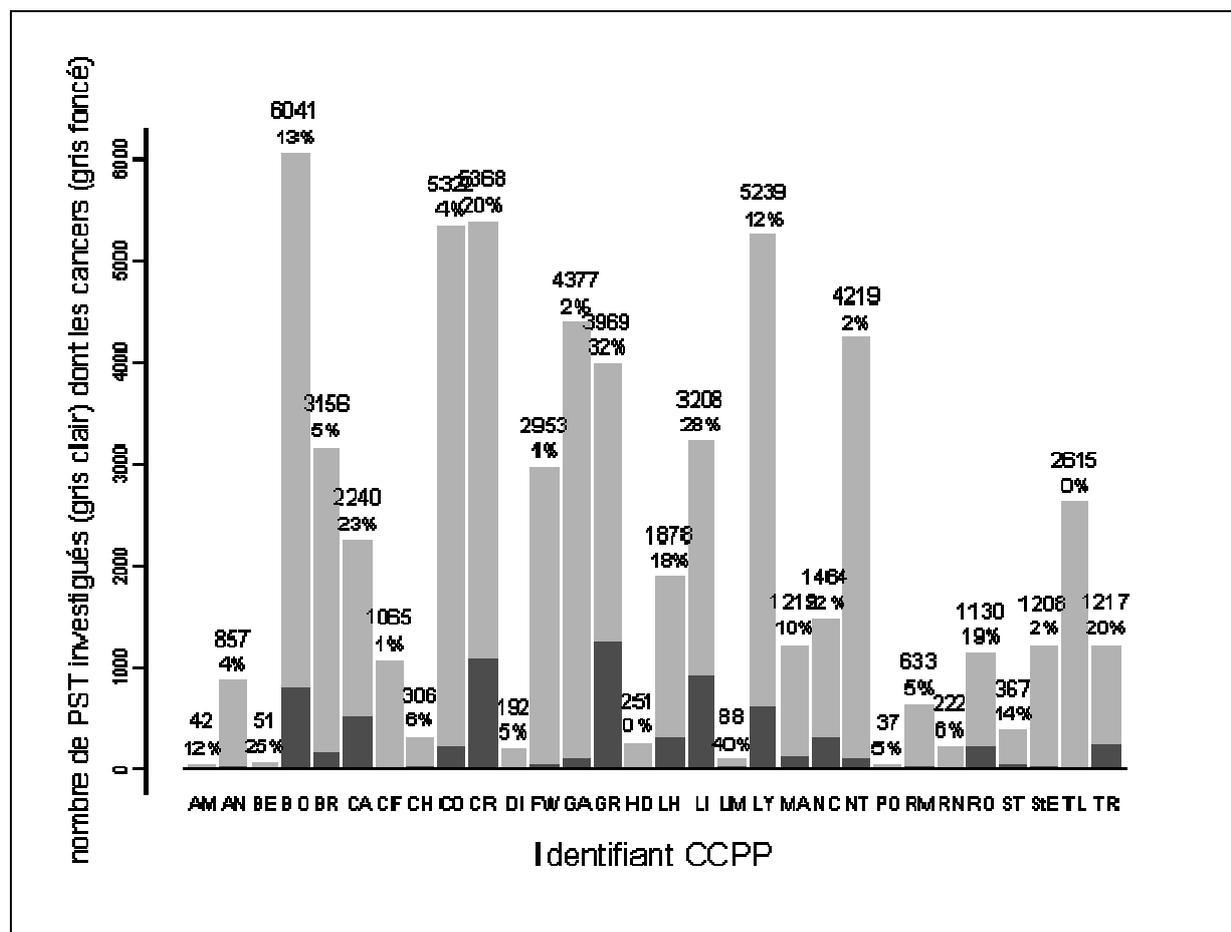
En effet, les différents CCPP se caractérisent par un « *effet-centre* » très important. Ce dernier est d'abord quantitatif, et résulte de la taille du centre et de son degré de participation au réseau. Il s'exprime aussi par un *recrutement différentiel* des patients lié à des orientations prioritaires qui peuvent être différentes selon les principaux domaines d'expertise des centres, mais aussi lié aux créneaux de consultations ouverts en fonction du type de pathologies qui font parfois appel à des cliniciens différents (ex : pneumologie, dermatologie, TMS, risques psychosociaux, etc). Cet effet centre dépend également très largement des réseaux de chaque CCPP qui déterminent le recrutement des patients, de programmes de recherche spécifiques avec recherche active de patients, et *in fine* du tissu industriel propre au bassin de recrutement de chaque centre.

S'il n'est pas dans l'objet de ce travail de caractériser de façon exhaustive l'ensemble de ces composantes, il a semblé important d'en signifier l'importance de façon quantitative (ce qui n'avait jamais été fait auparavant), ce paramètre ayant des implications directes et fondamentales dans *l'interprétation* des données.

### **Volume de cas par centre**

La Figure 10 ci-dessous présente le volume de PST investigués et enregistrés de 2001 à 2007 au sein du RNV3P par chacun des CCPP participants, ainsi que la part relative aux cancers. Le volume de certains centres ayant rejoint plus tardivement le RNV3P se trouve de fait diminué. 7 centres ont un volume compris entre 4000 et 6000 cas pour 7 (par ordre décroissant : Bordeaux, Créteil, Cochin, Lyon, Garches, Nantes, Grenoble), suivis par 5 centres dont les effectif sur l'ensemble de la période dépassent les 2000 observations (Lille, Brest, Fernand Widal, Toulouse, Caen), et 7 centres dont l'effectif des consultations est compris entre 1000 et 2000 cas (Le Havre, Nancy, Tours, Marseille, St Etienne, Rouen, Clermont-Ferrand). L'effectif des 11 centres résiduels est compris entre quelques centaines de cas (7 centres) et quelques dizaines de cas.

**Figure 10. Nombre d'observations (PST) investiguées dans chaque centre de consultation de pathologies professionnelles (RNV3P 2001-2007)**



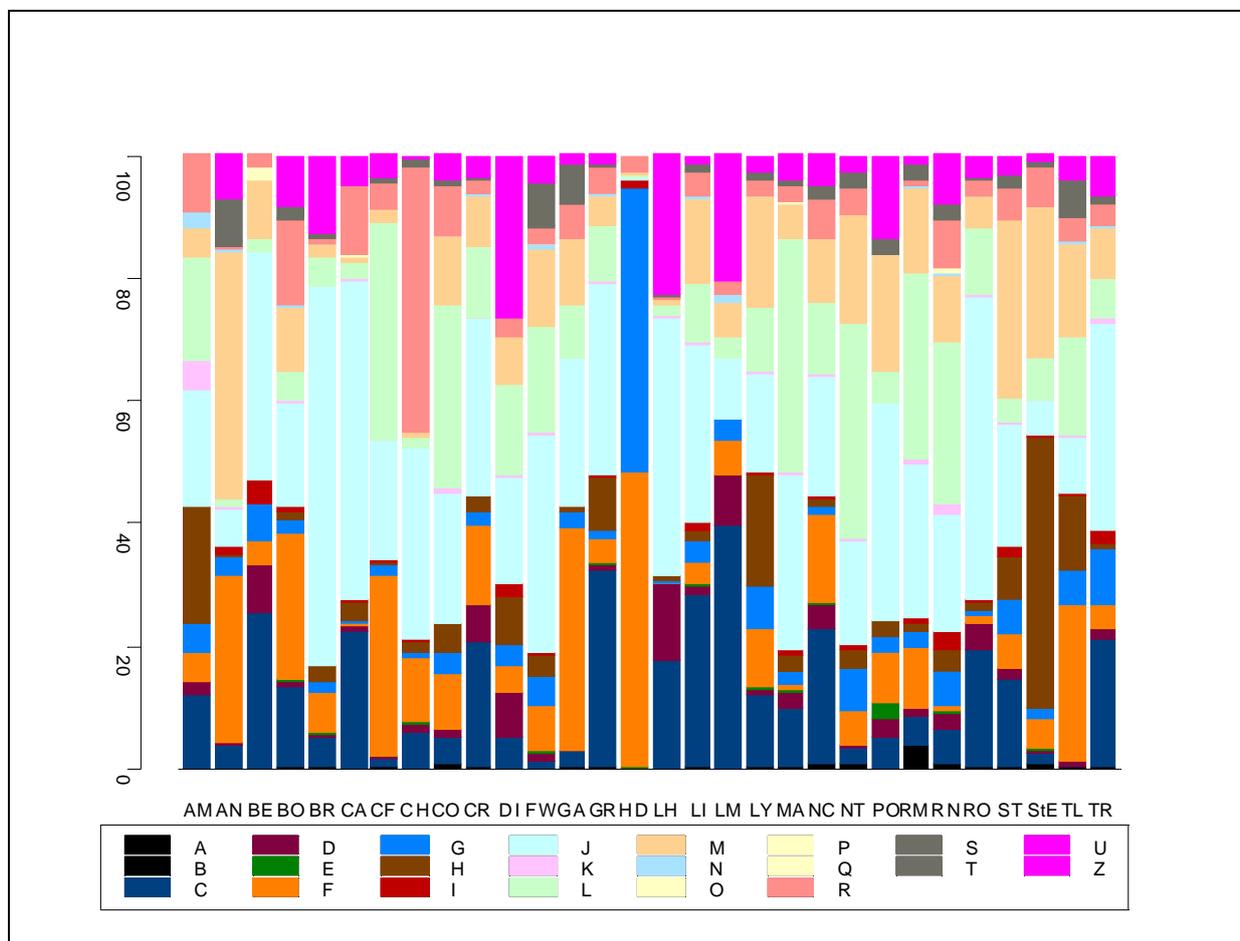
Légende : les nombres figurant au dessus de chaque histogramme représentent de haut en bas le nombre de PST exportés par chaque centre, et la part de cancers. Les centres, en abscisse, sont identifiés par leur abréviation en deux lettres : AM (Amiens), AN (Angers), BE (Besançon), BO (Bordeaux), BR (Brest), CA (Caen), CF (Clermont-Ferrand), CH (Cherbourg), CO (Cochin, Paris), CR (Créteil), DI (Dijon), FW (Frenand Widal, Paris), GA (Garches), GR (Grenoble), HD (Hôtel Dieu, Paris), LH (Le Havre), LI (Lille), LM (Limoges), LY (Lyon), MA (Marseille), NC (Nancy), NT (Nantes), PO (Poitiers), RM (Reims), RN (Rennes), RO (Rouen), ST (Strasbourg), StE (Saint Etienne), TL (Toulouse), TR (Tours)

### ***Distribution des pathologies par centre***

Outre le nombre de cas, la distribution des pathologies est différente selon les centres. Des spectres de pathologies par centre peuvent ainsi être étudiés à différents niveaux de précisions. La répartition selon la 1<sup>ère</sup> lettre CIM-10 est présentée ci-dessous (Figure 11). Cette figure nous montre que les principales spécialités concernées par les consultations sont la cancérologie, la psychiatrie, la pneumologie, la dermatologie et la rhumatologie, dans des proportions très variables selon les centres. Ainsi, le CCPP d'Angers, reconnu pour son expertise vis-à-vis des troubles musculo-squelettiques, consacre près d'un quart de son activité clinique à ces pathologies à la différence de l'ensemble des autres centres. Autre exemple, le pourcentage de consultations réalisées pour une problématique cancéreuse peut être voisin d'un quart des PST pour certains

centres (ex : Grenoble «GR», Lille «LI»), et être quasiment absent d'autres centres (ex : Toulouse «TL», Angers «AN»).

**Figure 11. Illustration de l'effet centre au travers de la distribution des pathologies selon le 1er digit du code CIM-10.**



Légende :

Les centres sont signifiés par leur abréviation à deux lettres,

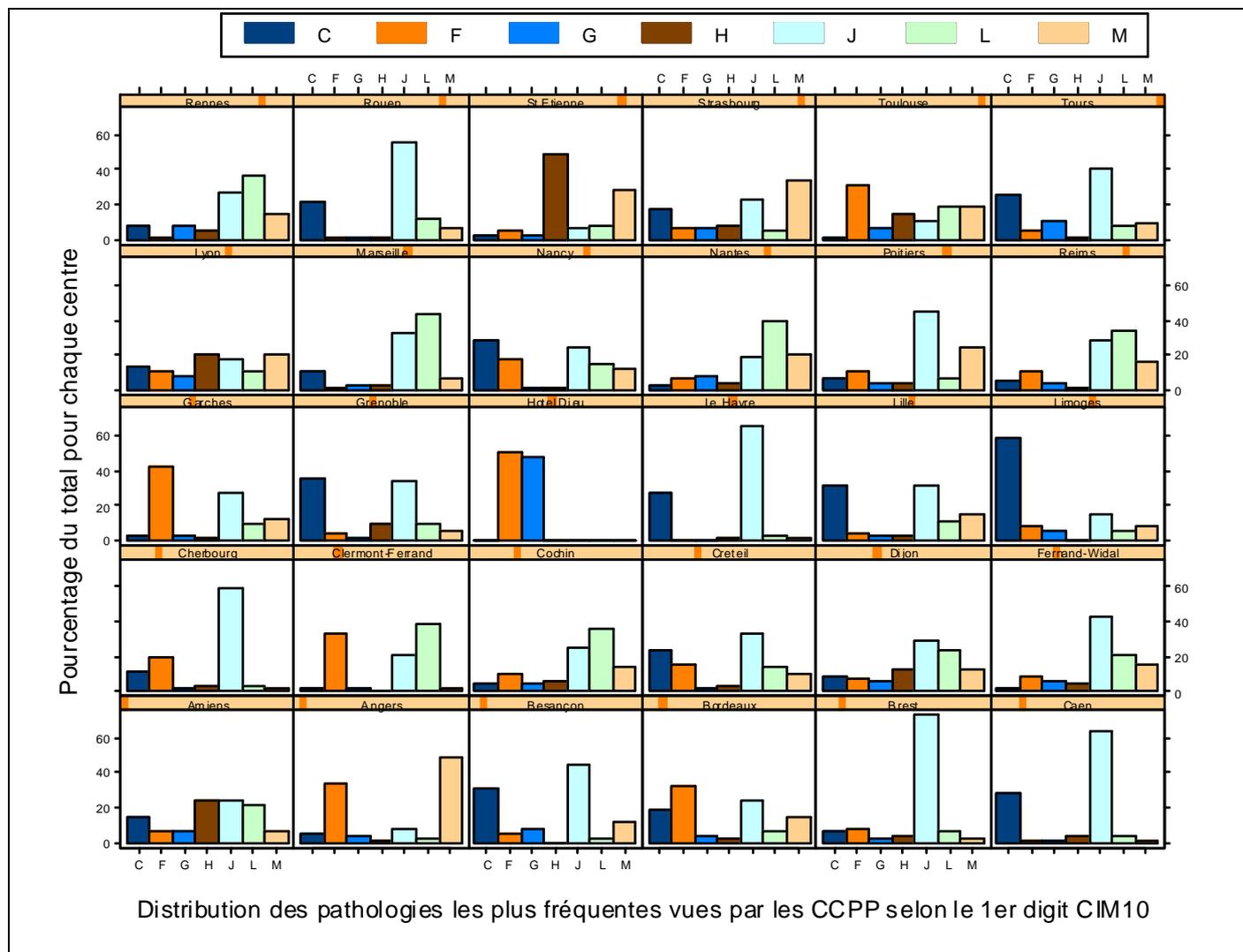
Les racines CIM-10 correspondent aux appareils ou pathologies suivantes : A&B : infectieux, C : cancers, D : tumeurs bénignes et pathologies hématologiques bénignes principalement, E : endocrinologie, F : psychiatrie, G : neurologie périphérique (dont radiculalgies) et centrale, H : ORL-ophtalmo, I : appareil circulatoire, J : pneumologie, K : appareil digestif, L : dermatologie, M : rhumatologie, N : néphro-urologie, O&P&Q :obstétrique, malformations congénitales, R : symptômes ou anomalies d'examens paracliniques sans diagnostic précis retenu, S&T : traumatismes, U&Z : divers

La traduction de l'effet centre en fonction des principaux cadres pathologiques est précisé sur les deux figures 12 et 13 suivantes, à nouveaux en pourcentage, mais aussi en nombre absolu, sous la forme d'un « spectre » des ces 6 principaux types de pathologies investiguées par les CCPP : cancers (C), psychiatrie (F), neurologie (G), pneumologie (J), dermatologie (L) et rhumatologie (M) ; le même code couleur est conservé pour faciliter la lisibilité. Les spécificités de recrutement des centres sont ainsi clairement mises en évidence.

Ainsi, il existe des situations très particulières comme Saint Etienne, dont l'activité est dominée par des consultations ORL, ou Paris Hôtel-Dieu, dont la consultation est dominée par des pathologies relevant des codes CIM10 de neurologie et de psychiatrie.

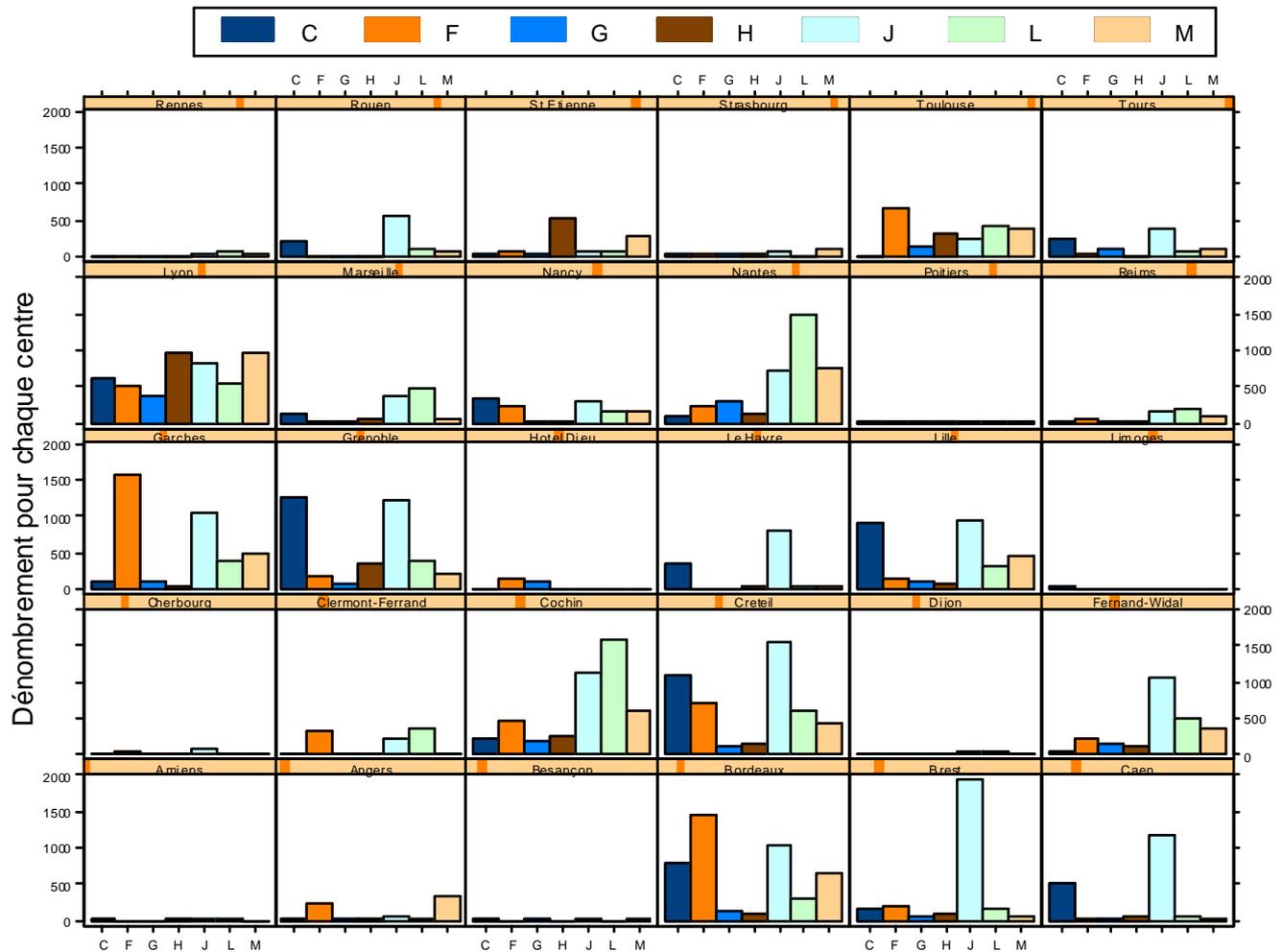
La part de la pneumologie est très variable, majeure dans certains centres comme Brest, Caen, le Havre, Cherbourg, Rouen. La part des consultations réservée à la psychiatrie est également éminemment variable, avec un quart des centres ayant un recrutement important dans le domaine. Certains profils sont équilibrés entre ces différentes pathologies, comme celui du CCPP de Lyon, qui ne présente pas réellement de dominante. Il faut toutefois relativiser l'importance de ces profils exprimés en pourcentage de l'activité d'un centre, relativement à la contribution quantitative de chacun de ces spectres à l'ensemble de la base (Figure 13).

**Figure 12. Spectre des 6 principaux types de pathologies vues par les centres : part relative exprimée en pourcentage (RNV3P 2001-2007)**



Légende et couleurs identiques à la figure précédente : C : cancers, F : psychiatrie, G : neurologie périphérique et centrale, H : ORL-ophtalmo, J : pneumologie, L : dermatologie, M : rhumatologie

**Figure 13. Spectre des 6 principaux types de pathologies vues par les centres : nombre absolu d'observations (RNV3P 2001-2007)**



Distribution des pathologies les plus fréquentes vues par les CCPP selon le 1er digit CIM10

Légende et couleurs identiques aux deux figures précédentes : C : cancers, F : psychiatrie, G : neurologie périphérique et centrale, H : ORL-ophtalmo, J : pneumologie, L : dermatologie, M : rhumatologie

### ***Distribution des métiers et secteurs d'activité par centre***

On obtient également des spectres de métiers et de secteurs d'activité très différents selon les centres qui sont dans une certaine mesure le reflet de l'effet centre (« biais de recrutement »), mais aussi celui du tissu économique local, dans des proportions qui à ce jour n'ont pas été étudiées, bien qu'elles offrent des perspectives intéressantes en termes d'interprétation des données.

A titre d'illustration, concernant les secteurs d'activité, on remarque la forte proportion de patients provenant de l'administration publique à St Etienne (41%), à la différence des autres CCPP. On remarque également que l'ensemble des CCPP situés en région parisienne (Fernand Widal, Garches, Creteil, Hôtel-Dieu, Cochin) recrutent beaucoup moins de patients travaillant dans les industries manufacturières (racine « D » du code NAF) que les CCPP de province, à l'exception de Rennes et St Etienne, seuls CCPP de Province à présenter une aussi faible proportion de patients issus de ce type d'industrie.

Toutefois, il ne rentre pas dans l'objet de ce travail de réaliser un « atlas » complet de la distribution des métiers et secteurs d'activité du RNV3P, et ces analyses ne seront pas détaillées davantage au sein de ce travail.

Au total, la caractérisation des observations du RNV3P incluses au sein de ce travail montre un volume de données dépassant les 60 000 PST (n=60,916), dont l'une des caractéristiques principales et l'importance de l'effet centre qui interfère de manière très importante sur chacune des variables d'intérêt : distribution des pathologies (et donc des caractéristiques démographiques des patients), mais aussi des métiers et des secteurs d'activité. Il s'agit d'un élément essentiel pour toute interprétation future des données.

### ***1.5 Analyse descriptive des couples (ou associations) « pathologie- exposition » et comparabilité avec les bases de pharmacovigilance***

Notre objectif d'analyse systématique des données nous a conduit à ne pas nous limiter à des analyses descriptives ayant pour entrée soit le champ des pathologies, soit celui des nuisances. En particulier, il nous a amené à considérer l'ensemble des **couples « pathologie x exposition », au premier rang desquels les couples « pathologie x nuisance »**. Un travail analogue a été réalisé pour les couples « pathologie x métier » et « pathologie x secteur d'activité ».

#### **1.5.1 Caractérisation des couples « pathologie x nuisance »**

##### ***Sans prise en compte des comorbidités***

Nous avons donc réalisé en premier lieu une table des associations « diagnostic principal x nuisance » (P x N) en prenant en compte l'ensemble des nuisances notifiées pour chaque PST. Ainsi, un PST notifiant 3 nuisances générera 3 associations « diagnostic principal x nuisance ». Chaque association est dénombrée, ainsi que l'effectif marginal de la nuisance (nombre de fois où la nuisance en question est rapportée dans la base), l'effectif marginal de la pathologie (nombre de fois où la pathologie est rapportée dans la base), et la distribution des imputabilités rapportées dans le cadre de ce couple.

Au total, après une agrégation de codes considérés comme synonymes et qui sera explicité ci-dessous, 1026 codes nuisances distincts et 742 codes pathologies distincts ont été utilisés. Ce qui fait en théorie  $1026 \times 742 = 761,292$  couples possibles. Parmi ces couples théoriques, 1.2% (n=9,142) ont effectivement été rapportés.

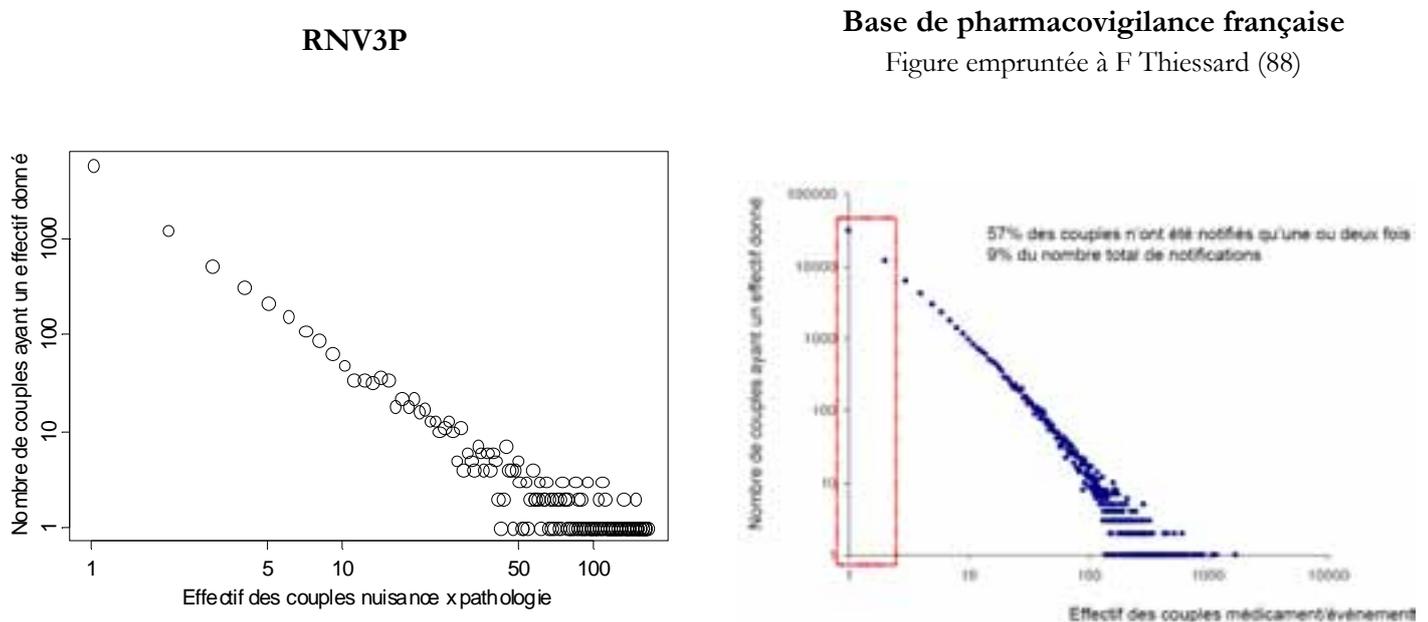
Ces données ont été comparées à celles décrivant la structure des bases de notifications d'événements indésirables de pharmacovigilance qui utilisent également ce principe de

dénombrement de l'effectif de couples « pathologie-exposition », l'exposition étant dans ce cadre un médicament. Le Tableau 10 présente la comparaison des données du RNV3P avec celle de la base de pharmacovigilance française. La Figure 14 présente ensuite pour ces deux entités la distribution de l'effectif des couples « pathologie-nuisance ».

**Tableau 10. Comparaison de la base RNV3P et de la base française de notifications spontanées d'évènements indésirables médicamenteux : nombre de codes distincts pathologies et « exposition » (nuisance professionnelle ou médicament), nombre de couples « pathologie x exposition » théoriques et réellement rapportés**

		RNV3P	Base de pharmacovigilance française (88)
Nombre total d'observations		<b>60,916</b> (2001-2007)	Plus de 300,000 (depuis les années 1980)
Nombre de codes réellement utilisés	- pathologie	<b>742</b>	(données non disponibles)
	- exposition (nuisance ou médicament)	<b>1,026</b>	3 critères «exposition» : principe actif : 2,997 code ATC complet : 1,690 code ATC à 5 caractères : 635
Nombre de couples	- théoriques possibles	761,292	(données non disponibles)
	- effectivement rapportés	<b>9,142</b>	selon le critère « exposition » : 157,880 135,917 75,981
Pourcentage de remplissage de la matrice théorique « pathologie x exposition »		<b>1.2%</b>	selon le critère « exposition » : 4.0% 6.3% 14.9%
Pourcentage de couples notifiés	- une seule fois	<b>63%</b> (n=5765 couples) qui ne représentent que 9% des observations	41% qui ne représentent que 5 % du nombre total de notifications
	- une ou deux fois	<b>76 %</b> (n=6994 couples) qui ne représentent que 11% des observations	57% qui ne représentent que 5 % du nombre total de notifications

**Figure 14. Comparaison du RNV3P et de la base française de notifications spontanées d'évènements indésirables médicamenteux : distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie x exposition rapportées**



**Attention !** Les abscisses et les ordonnées sont en coordonnées logarithmiques ; du fait d'un plus petit nombre de cas dans le RNV3P, l'étendue des échelles est différente !

Au total, il s'agit dans les deux cas de matrices creuses (plus creuse encore pour le RNV3P dont l'antériorité est moindre, et le codage de la multi-exposition encore peu développé), avec un pourcentage très élevé de couples rapportés une seule fois. Ces données sont similaires à celles obtenues des autres bases de données internationales de pharmacovigilance, et collectées au début de ce travail : taux de remplissage de 2.1% pour la base USA Medwatch (1.07% si l'on se restreint aux cellules dont l'effectif est au moins de 2), 1.57% pour la base néerlandaise Lareb (1.07% en se restreignant aux cellules dont l'effectif est au moins de 2), 2.22% pour la base Vigibase de l'OMS, voire 3.56% en incluant les médicaments concomitantes (respectivement 1.00 et 2.02 % pour les cellules dont l'effectif est au moins de 2).

« *Two important characteristics of spontaneous reporting systems databases are size and sparsity* » résumant Hauben et Bate (81).

**Avec prise en compte des comorbidités**

La table prise en compte concerne les associations « diagnostic principal ou comorbidités x nuisance » (P x N)

Une seconde table similaire ajoute les associations « pathologie x nuisance » générées par les comorbidités. Elle permet, dans un second niveau d'analyse, de repérer la plus-value informative amenée par l'information comorbidité.

En pratique, la prise en compte de cette information peut permettre de recruter des cas supplémentaires d'une association donnée, mais elle peut également induire la création de nouveaux couples. Ces derniers sont essentiellement responsables d'un « bruit de fond » sans rapport avec des associations pathologie x nuisances qui pourraient être causales. En particulier, les comorbidités apportent 89 codes pathologies distincts supplémentaires dont la majorité signale des pathologies qui sont des facteurs explicitant le terrain voire constituant un facteur de risque supplémentaire.

**ILLUSTRATIONS des pathologies supplémentaires apparaissant lors de la prise en compte des comorbidités** : codes en Q notant des malformations congénitales, codes en I relatifs au terrain cardio-vasculaire notant des insuffisances valvulaires, des troubles du rythme cardiaque ou de la conduction, l'existence d'une myocardiopathie, ou bien d'autres codes signifiant l'existence d'un déficit immunitaire, l'existence d'une démence, d'une hémiplégie.

D'autres signalent des lésions qui auraient pu faire l'objet d'un signalement en diagnostic principal, comme un 2<sup>e</sup> cancer.

Aussi, afin que les comorbidités puissent être analysées au niveau collectif, il a été décidé à la dernière école de codage du RNV3P que leur emploi (hors problématique d'aptitude) était réservé aux pathologies ayant une même physiopathologie ou appartenant au même tableau de maladie professionnelle (c'est-à-dire présentant également un lien de causalité avec la ou les nuisances mentionnées). Tout facteur individuel déterminant dans la genèse de la pathologie devra être précisé dans la zone de texte libre.

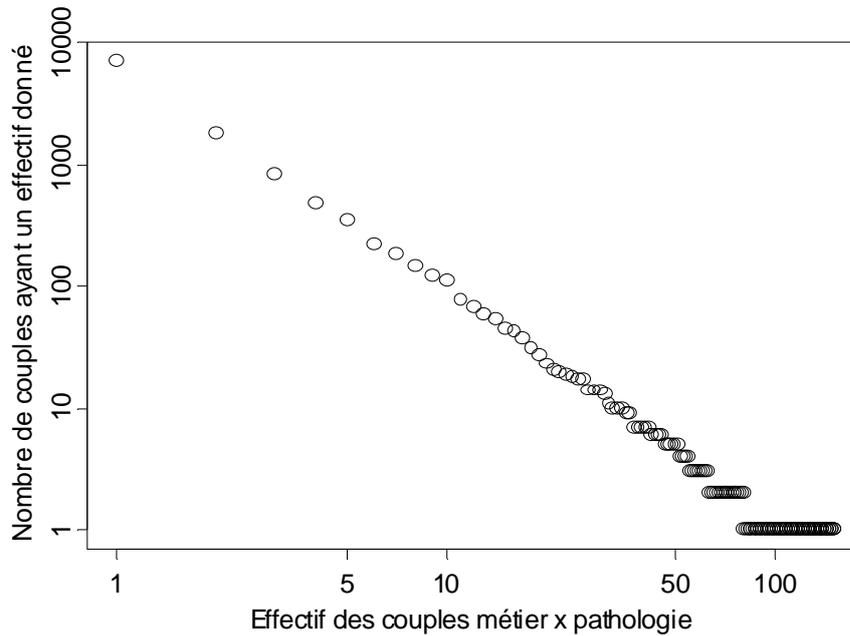
Les caractéristiques de cette table sont les suivantes : 831 codes pathologies distincts (contre 742 précédemment), une matrice « nuisance x pathologie » comprenant 855099 cellules théoriques, 11 976 associations réellement rapportées (contre 9142 précédemment), soit un pourcentage de remplissage de la matrice théorique de 1.4%, peu différent du précédent. Le pourcentage de couples notifiés une seule fois est identique (63%, n=7498)

### **1.5.2 Caractérisation des couples « pathologie x métier » et « pathologie x secteur d'activité »**

#### **Couples « pathologie x métier »**

Sur les 60,916 observations, 59,414 renseignent le code métier. Ces observations génèrent 12,240 couples « pathologie x métier », soit un taux de remplissage de 4.0% de la matrice des couples « pathologie x métier » théoriquement possible. Seuls 5,146 couples sont rapportés au moins deux fois et la courbe de distribution de leurs effectifs présente une forme similaire à celle des couples « pathologie x nuisance », comme le montre la Figure 15 ci-dessous.

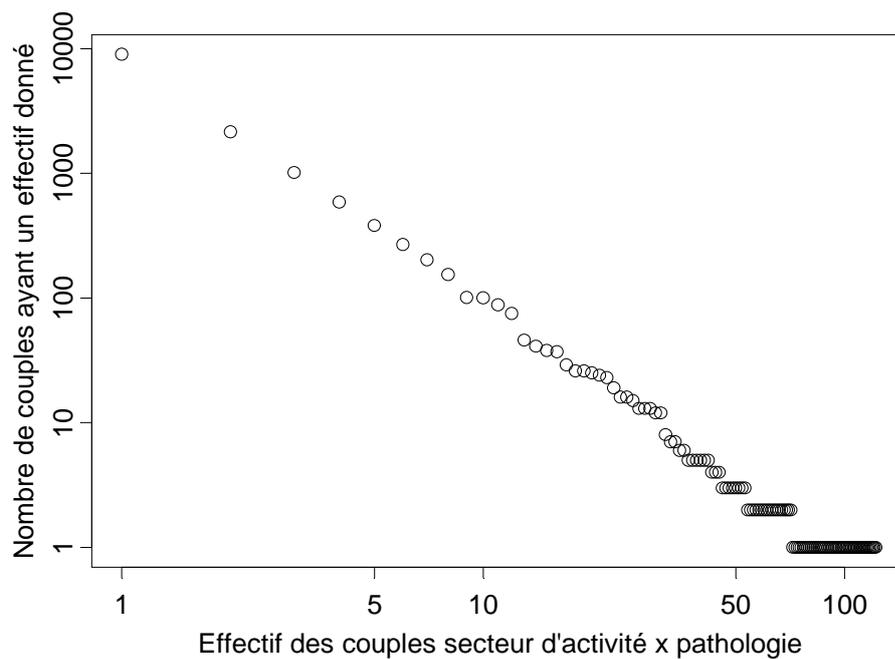
**Figure 15. RNV3P : Distribution du nombre d'occurrences des associations « pathologie x métier »**



**Couples « pathologie x secteur d'activité »**

Les 54,184 observations renseignant le code secteur d'activité génèrent 14,713 couples, soit un taux de remplissage de 2.4%. Seuls 5740 couples sont rapportés plus de 2 fois. La distribution de leurs effectifs est présentée ci-dessous (Figure 16).

**Figure 16. RNV3P : Distribution du nombre d'occurrences des associations « pathologie x secteur d'activité »**



### 1.5.3 Distribution des couples « pathologie - nuisance » en fonction de leurs effectifs marginaux nuisance et pathologie

L'usage de méthodes de disproportion utilisées en pharmacovigilance implique des calculs portant sur les effectifs marginaux pathologie et nuisance. Aussi il est important d'être attentif à l'étendue de ces effectifs, et à leur distribution comparée.

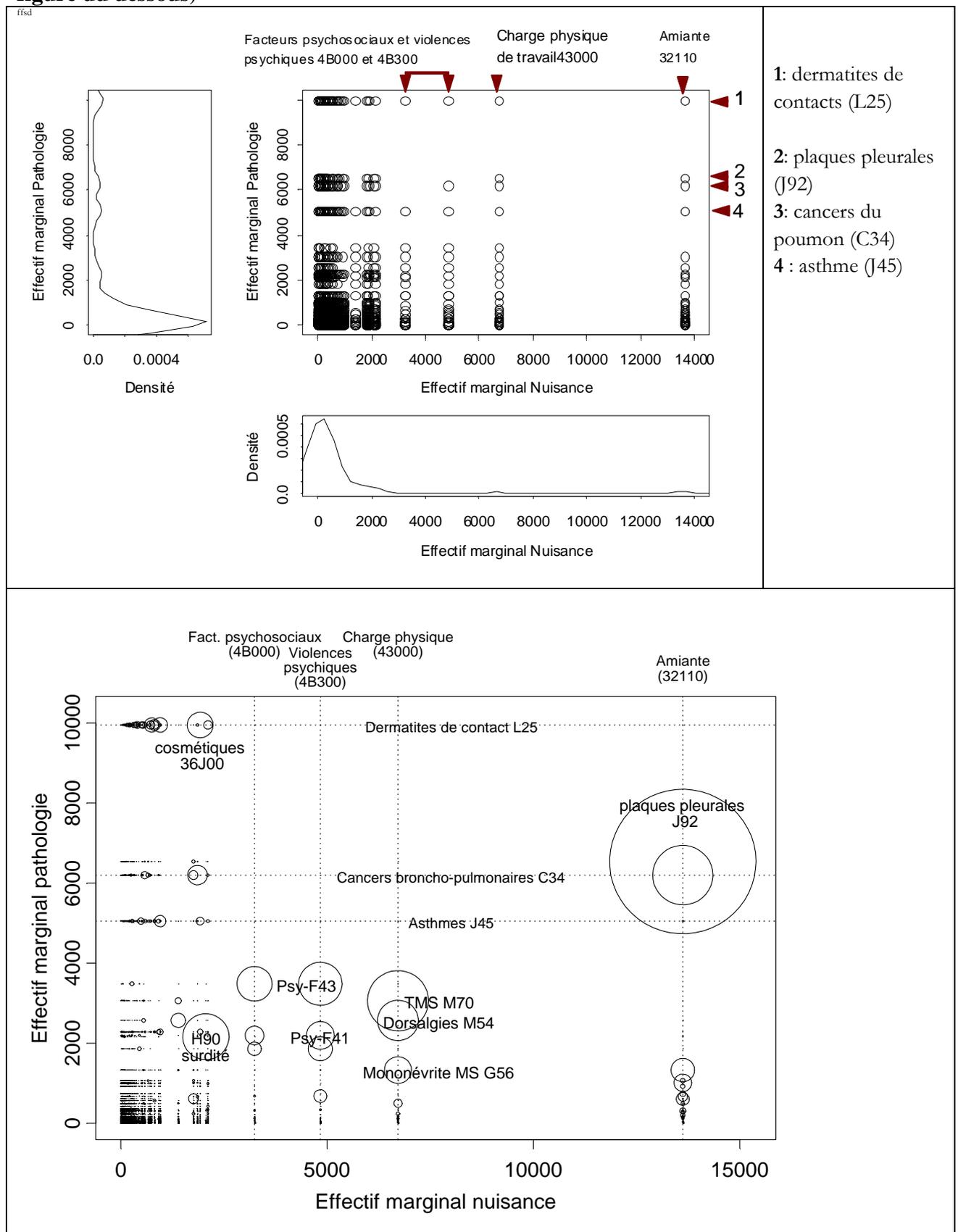
L'effectif marginal nuisance *maximal* correspond à l'amiante (code 32110), rapportée près de 14,000 fois. D'autres nuisances très fréquemment rapportées correspondent aux « mouvements répétitifs » (43000), et aux « facteurs de risques psychosociaux » (4B000 et 4B300), toutes rapportées plusieurs milliers de fois. Il existe également plusieurs codes pathologies représentés plusieurs milliers de fois dans la base, dont les principaux sont, par ordre décroissant : les dermatites de contact (L25, après agrégation des codes L23 à L25 dont l'effectif marginal est proche de 9000), les plaques pleurales, les cancers du poumon et les asthmes.

Ces nuisances et pathologies extrêmes par leur fréquence ne doit pas faire oublier que la majorité des autres codes pathologies et nuisances sont rapportés un faible nombre de fois. *Ainsi, les effectifs des pathologies ou nuisances peuvent varier d'un facteur proche de 10E4 au sein de la base.* C'est ce que tente de montrer la Figure 17 ci-dessous qui projette l'ensemble des couples « pathologie x nuisance » en fonction de leurs effectifs marginaux pathologies et nuisance. La plus forte densité de couples se situe dans le coin inférieur gauche de la figure, là où les effectifs marginaux sont les plus faibles. Les pathologies et nuisances « sur-représentées » décrites ci-dessus, sont identifiées.

Il manque toutefois à ce premier graphique une indication concernant l'effectif réel de ces couples. Un couple dont les effectifs marginaux pathologie et nuisance sont très élevés, peut n'être rapporté qu'un petit nombre de fois. En effet, si l'association « amiante x dermatite de contact » est présente au sein de la base, elle n'est présente que 4 fois sur plus de 60,000 enregistrements (soit au niveau du « bruit de fond »), c'est à dire de façon bien moindre que d'autres associations signifiant l'amiante comme les associations « amiante x plaques pleurales » (n=6,002), « amiante x cancer broncho-pulmonaire » (n=2,470), ou « amiante x mesothéliome » (n=533). La figure présentée dans la partie inférieure ajoute cette dimension, en représentant les couples sous la forme de cercles proportionnels à leur effectif.

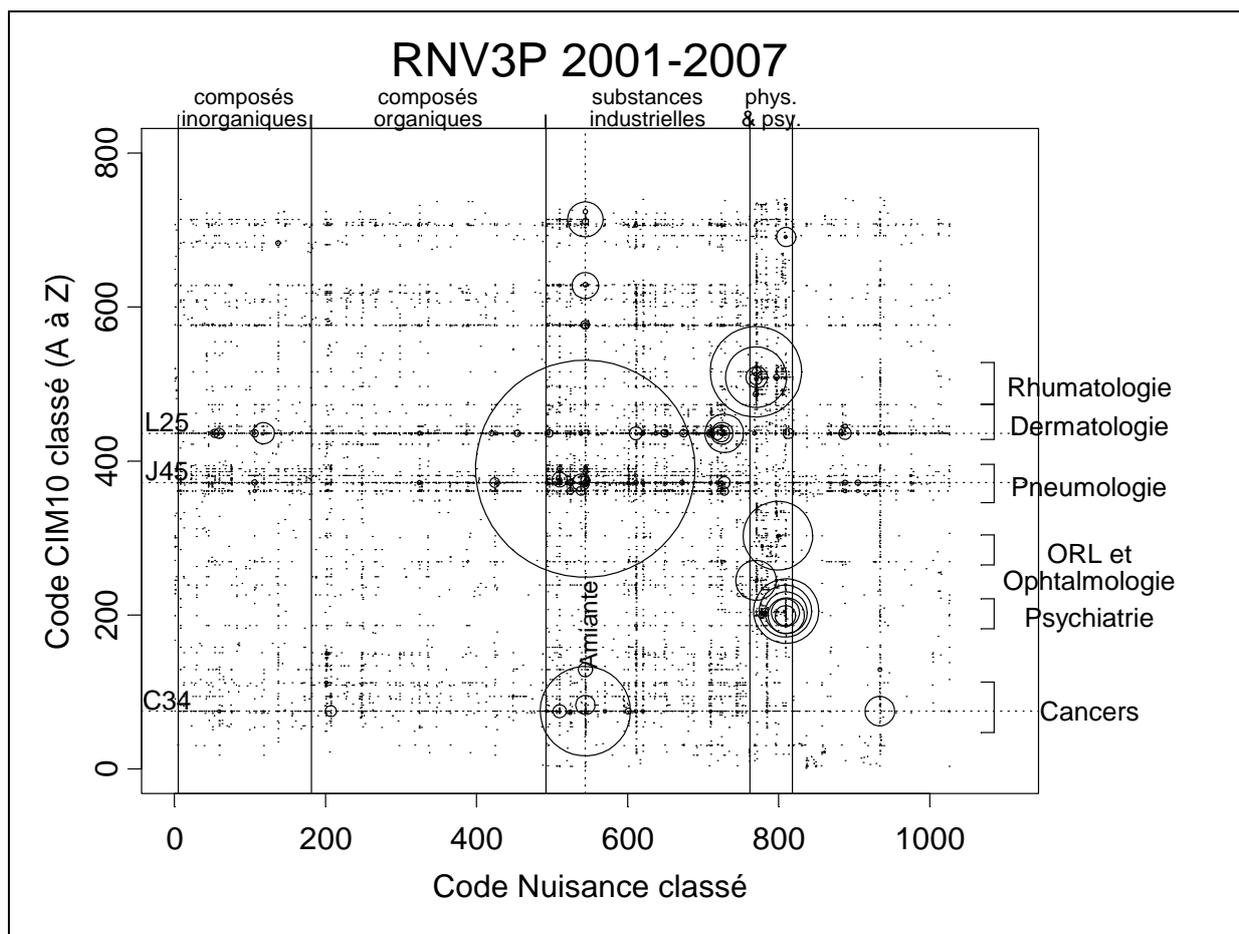
Cette dernière figure permet de voir clairement se dégager les couples représentés de façon « disproportionnée » au sein du réseau, très largement dominés par le couple « amiante x plaque pleurale ». Elle montre à l'inverse que si les dermatites de contact sont extrêmement nombreuses dans la base (effectif marginal maximal), elles sont rapportées avec une multitude de nuisances différentes, et aucun des couples n'a une taille réellement importante, par rapport aux couples dont l'étiologie et le codage sont consensuels comme les divers TMS reliés aux mouvements répétitifs, ou bien les diverses pathologies psychiatriques (troubles de l'adaptation, anxiété, dépression, etc) reliés aux risques psychosociaux.. Elle permet de visualiser enfin, que la majorité des couples pathologie-nuisance sont rapportés un petit nombre de fois (cercles ponctiformes, et densité maximale proche de l'origine).

**Figure 17. Distribution des couples « nuisance x pathologie » en fonction des effectifs marginaux nuisances (abscisse) et des effectifs marginaux pathologie (ordonnée), ainsi que, de l'effectif du couple (taille du cercle proportionnel au nombre de cas rapportés pour la figure du dessous)**



Enfin la projection des couples, et de leur effectif, en fonction, non plus des effectifs marginaux pathologies et nuisances, mais de l'arborescence de ces codes, permet de montrer les secteurs pathologiques ainsi que les familles d'expositions les plus représentés. La Figure 18 ci-dessous, montre ainsi sur l'axe des abscisses l'étendue des codes nuisances « *composés organiques* » et « *composés inorganiques* » utilisés, alors même que l'effectif des couples correspondants (proportionnel au diamètre des cercles) reste très faible. A l'inverse, l'usage des codes « *nuisances industrielles* » - parmi lesquelles les fibres d'amiante-, celui des nuisances physiques et des nuisances psychosociales conduit à des couples beaucoup plus « consensuels » en termes de codage. L'axe des ordonnées signale les différents types de pathologie selon les codes CIM-10 classés par ordre alphabétique. On remarque les « lignes » L25 (dermatites de contact), J45 (asthme) et C34 (cancers du poumon) qui signalent que ces pathologies sont représentées avec de nombreux codes nuisances différents. On note au passage la diversité des codes psychiatriques rapportés pour la même nuisance « facteurs psychosociaux » (cercles concentriques), dont le nombre et le diamètre augmente avec les années.

**Figure 18. Distribution des couples « Pathologie x Nuisance » en fonction des codes nuisances et des codes pathologies, la taille des cercles étant proportionnelle au nombre d'occurrences du couple au sein de la base RNV3P**



Ainsi, outre une description « statique » des données transversales cumulées, ce type de figure permet de visualiser une association qui croît de façon importante (augmentation de la taille du

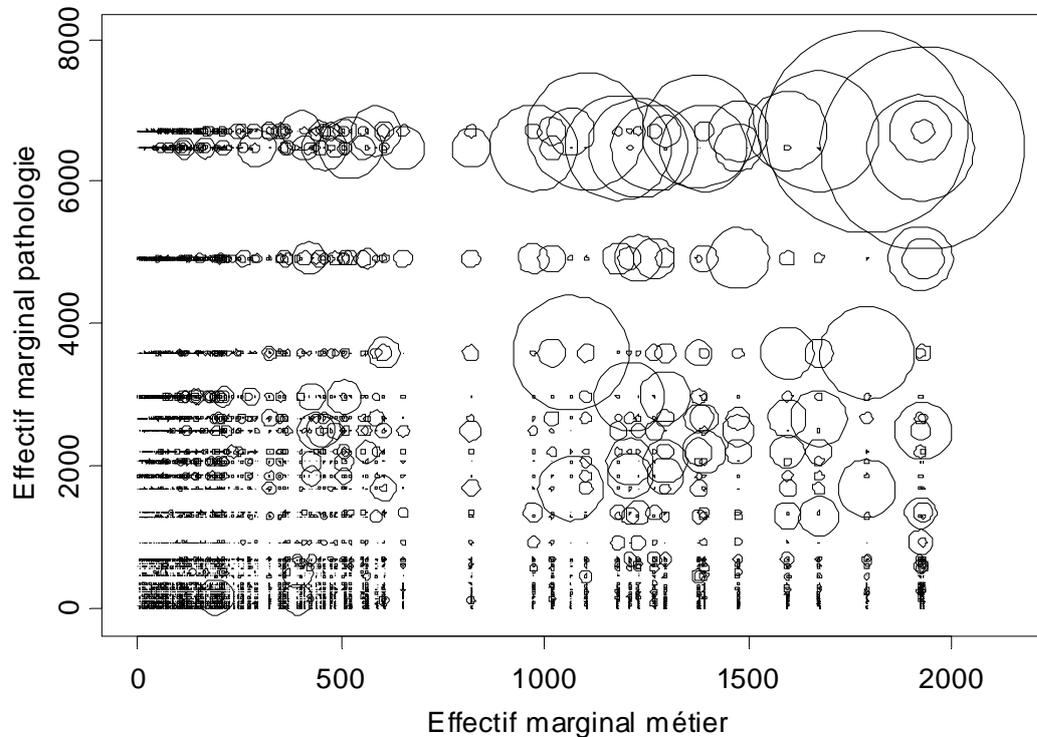
cercle, voire translation vers le coin supérieur droit de la figure si les axes ont trait aux effectifs marginaux). En revanche, si toute nouvelle association apparaît sous la forme d'un nouveau point, il ne sera pas visible spontanément, sauf à travailler sur des sous-échantillons (la pneumologie, etc).

Au total, il existe plus de 9 000 couples « pathologie x nuisance » distincts ( $n=9142$ ), voire plus de 11 000 si l'on prend en compte les comorbidités ( $n=11976$ ). Près des 2/3 ne sont rapportés qu'une fois, tandis qu'un petit nombre de couple peut avoir été rapporté plusieurs centaines, voire milliers de fois. Ces codes correspondent à des associations à la fois fréquentes et dont le codage est consensuel (ex « plaque pleurale x amiante », « trouble de l'adaptation x facteurs psychosociaux »). Le recours aux experts pour ces associations extrêmement fréquentes est facile à suivre dans le cadre de la surveillance programmée, et n'a pas d'intérêt dans le cadre de la recherche de pathologies émergentes (nouvelles associations). La recherche de pathologies émergentes concerne essentiellement la majorité des associations distinctes, rapportées un petit nombre de fois, c'est-à-dire représentées sous la forme de points au sein des 2 figures précédentes. L'application au RNV3P des mesures de disproportions utilisées en pharmacovigilance, présentée dans le chapitre suivant, sera d'isoler parmi ces très nombreuses associations, celles qui sont représentées de façon supérieure à ce que voudrait le bruit de fond propre à la base.

#### **1.5.4 Distribution des couples « pathologie x métier »**

Les mêmes analyses ont été réalisées afin de visualiser les couples « pathologie x métier » et la distribution de leurs effectifs en fonction des effectifs marginaux pathologie et métier. Elles sont présentées ci-dessous, Figure 19. Les observations relatives à une même pathologie sont donc représentées en ligne (horizontale) avec de haut en bas, les pathologies classées par ordre décroissant de fréquence au sein de la base RNV3P. Ce classement est explicité au sein du Tableau 11 ci-dessous.

**Figure 19. Distribution des couples « métier x pathologie » en fonction des effectifs marginaux métier (abscisse), des effectifs marginaux pathologie (ordonnée), et de l'effectif des couples (taille du cercle)**



**Tableau 11. Dix pathologies les plus fréquemment rapportées au sein du RNV3P, avec leur effectif, classées par ordre décroissant**

Code CIM-10	Libellé	Effectif (après agrégations de codes)
L25	Dermites de contact (agrégation L23, L24, L25)	6703
J92	Plaques pleurales	6467
C34	Cancers du poumon	4913
J45	Asthmes	3584
F43	Réaction à un facteur de stress sévère et troubles de l'adaptation	2969
M70	Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation	2666
H90	Surdité de transmission et neurosensorielle	2490
M54	Dorsalgies	2195
F41	Autres troubles anxieux	2057
F32	Episodes dépressifs	1853

Les observations relatives à une un même métier sont représentées sous la forme de lignes verticales ; les métiers les plus fréquentes sont rappelées dans le Tableau 12 ci-dessous. Ces deux tableaux fournissent les coordonnées permettant d'identifier les couples dont les effectifs sont les plus importants (cf Illustration ci-dessous).

**Tableau 12. Métiers renseignés plus de 1000 fois au sein de la base RNV3P, classés par ordre décroissant**

Code CITP-88	Libellé	Effectif
7213	Tôliers-chaudronniers	1930
7231	Mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteurs	1924
5141	Coiffeurs spécialistes des soins de beauté	1792
9132	Aides et nettoyeurs dans les bureaux, hôtels et autres établissements	1674
9131	Aides de ménage et nettoyeurs domestiques	1597
7122	Maçons	1476
9333	Manutentionnaires	1392
5132	Aides-soignants en institution	1379
5220	Vendeurs et démonstrateurs en magasin	1297
7212	Soudeurs et oxycoupeurs	1270
7136	Plombiers et tuyauteurs	1230
4115	Secrétaires	1210
7137	Electriciens du bâtiment et assimilés	1181
3231	Personnel infirmier	1102
7412	Boulangers pâtisseries et confis	1065
7141	Peintres en bâtiment et poseurs de papiers peints	1019

#### Illustrations.

**a)** Les **tôliers-chaudronniers** (7213) et les **mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteurs** (7231) représentent les deux professions les plus représentées dans la base RNV3P sur la période considérée. Ils font l'objet respectivement de 1930 et 1924 observations. Du fait de la proximité de ces effectifs marginaux « métier », ils sont représentés au sein de la figure ci-dessus par deux verticales quasiment confondues situées à l'extrême droite de la figure. Ces verticales représentent les 136 couples « métier de tôlier-chaudronnier x pathologie » et les 150 couples « métier de mécanicien et ajusteurs de véhicules à moteurs x pathologie ». Chaque couple est représenté par un cercle dont le rayon est proportionnel à l'effectif de ce couple (c'est-à-dire au nombre d'observations signalant ce couple). La majorité des couples est représentée par des points car rapportés deux fois ou moins dans la base (c'est le cas de 62% des couples « tôliers-chaudronniers x pathologie », et 61% des couples « mécaniciens x pathologie »).

Inversement, certains couples sont très largement rapportés, et sont donc représentés par des cercles dont le rayon est plus important. Pour les tôliers-chaudronniers, les 10 couples les plus représentés, par ordre décroissant, font appel aux codes pathologies suivants : plaques pleurales -J92- (n=772), les surdités -H90- (n=217), les cancers du poumon -C34-(n=154), les dermatites de contact -L25- (n=83), les « mises en observations et examen médical pour suspicion de pathologies » -Z03-(n=76), les asthmes -J45- (n=62), les tumeurs respiratoires à évolution inconnue -D38 » (n=35), certains TMS -M70- (n=34), les mésothéliomes -C45- (n=33), anomalies radiologiques du poumon -R91- (n=30)

Pour les mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteur, il s'agit essentiellement des mêmes pathologies, dans un ordre légèrement différent : plaques pleurales (n=404), cancers du poumon

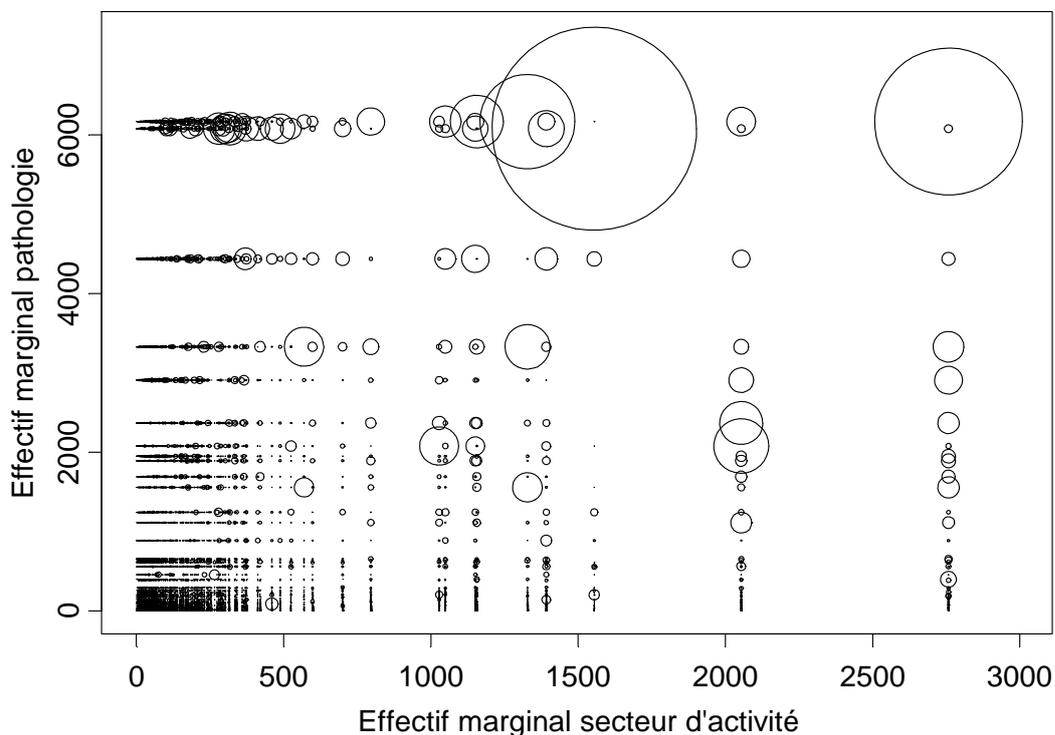
(n=243), dermatites de contact (n=232), « mises en observation et examen médical pour suspicion de pathologies » (n=118), anomalies radiologiques du poumon (n=96), surdité (n=75), anomalies de la respiration -R06- (n=56), dorsalgies (n=46), TMS issus de la racine M70 (n=44), toux -R05- (n=43), asthmes (n=36).

b) Les **coiffeurs**, sont ensuite largement représentés (n=1792 observations) au sein de 89 couples «profession de coiffeur x pathologie ». Les principales pathologies sont les dermatites de contact (n=769), les asthmes (n=352), les rhinites (n=219), les TMS issus de la racine M70 (n=46), les toux n'ayant pas conduit à un diagnostic plus précis (n=42), les mononévrites du membre supérieur dont les syndromes du canal carpien (n=26), etc.

### 1.5.5 Distribution des couples « pathologie x secteur d'activité »

Enfin, les mêmes analyses ont été réalisées pour les couples « pathologie x secteur d'activité » (Figure 20). En ordonnée, les pathologies sont évidemment les mêmes. Les principaux secteurs d'activité représentés sont explicités dans le Tableau 13 ci-dessous.

**Figure 20. Distribution des couples « secteur d'activité x pathologie » en fonction des effectifs marginaux secteur d'activité (abscisse), des effectifs marginaux pathologie (ordonnée), et de l'effectif des couples (taille du cercle)**



**Tableau 13. Secteurs d'activité renseignés plus de 500 fois au sein de la base RVN3P, classés par ordre décroissant**

Code NAP	Libellé	Effectif
851A	Activités hospitalières	2758
751A	Administration publique générale	2054
351C	Réparation navale	1555
45	Construction ( <i>non précisé davantage</i> )	1392
930D	Coiffure	1328
85	Santé et action sociale ( <i>non précisé davantage</i> )	1156
452B	Construction de bâtiment divers	1151
502Z	Entretien et réparation de véhicules automobiles	1049
75	Administration publique ( <i>non précisé davantage</i> )	1028
747Z	Activités de nettoyage	796
27	Métallurgie ( <i>non précisé davantage</i> )	700
454J	Peinture	598
158C	Boulangerie	569
283C	Chaudronnerie-tuyauterie	525

**Illustrations.**

- a) **Le secteur hospitalier** (851A) est de loin le secteur d'activité le plus représenté. 179 pathologies lui sont associées, avec par ordre de fréquence décroissant les pathologies suivantes : dermite de contact (n=886), l'asthme (n=185), les réactions à un facteur de stress sévère et troubles de l'adaptation (n=168), les rhinites (n=129), les TMS codés sous la racine M70 (n=128), les urticaires -L50- (n=95), les dorsalgies (n=84), les troubles anxieux (n=83).
- b) **Le secteur de la réparation navale** (351C), a une représentation très particulière au sein du RVN3P. Bien que représenté dans 1555 observations, seules 40 pathologies lui ont été associées, dont 27 rapportées deux fois ou moins. La pathologie la plus fréquente, représentée par le cercle de diamètre le plus important sur la figure ci-dessus, représente le couple « plaque pleurale x réparation navale », qui totalise 1225 observations. La 2<sup>e</sup> pathologie la plus fréquemment rapportée est le cancer du poumon (n=88, soit 14 fois moins fréquemment rapportée), puis viennent les mises en observations pour suspicion de maladie inconnue (n=44), les tumeurs d'évolution imprévisible (n=31), les mésothéliomes (n=20), les asbestoses -J61- (n=15).

## 2. Méthode de test de sept mesures de disproportions empruntées à la pharmacovigilance

On rappelle que l'objectif est de mettre en lumière des informations « cachées » au sein de la masse de données, chaque année plus importante du RNV3P (en particulier parmi les nombreux couples rapportés un faible nombre de fois), dont certaines pourraient représenter le signal précoce de pathologies professionnelles non préalablement identifiées, qualifiées, pour cette raison, d'émergentes.

La revue des méthodes utilisées par les différentes vigilances sanitaires (humaines et animales) a permis d'isoler les méthodes de disproportion utilisées en pharmacovigilance qui semblaient pertinentes dans notre contexte (Partie 1). L'analyse comparée de la base du RNV3P et des bases de pharmacovigilance a montré (Partie 2, chapitre précédent), la similitude de distribution des effectifs des couples : couples « pathologie x nuisance » pour le RNV3P et couples « pathologie x médicament » pour les bases de pharmacovigilance. Il semble donc approprié de tester la capacité de ces méthodes de disproportion à repérer, au sein de la base RNV3P, de façon automatique et *sans a priori*, des couples « pathologie x nuisance », « pathologie x métier », « pathologie x secteur d'activité », présents de façon suffisamment importante pour générer un signal, et qui n'auraient pas été repérés de façon spontanée par les cliniciens du réseau. Aucune méthode de disproportion n'a réellement prouvé sa supériorité, et ce malgré certains avantages montrés par la méthode BCPNN sur des jeux de données simulées (moindre taux de faux-positifs parmi les associations présentant le plus fort signal : cf Partie 1, chapitre 3.2). Il a donc été décidé de tester la quasi-totalité des méthodes présentées dans la Partie 1.

L'étape de la détection automatique de signal ne constitue qu'une « recherche d'indices », qui ne prendra de sens que lorsqu'une investigation experte (humaine), complète et raisonnée de ces signaux aura permis de retenir ceux qui semblent les plus pertinents. Aussi une méthode globale de détection et d'investigation est proposée. Les résultats des méthodes seront comparés quantitativement (nombre de signaux générés, recouvrement des signaux selon les principales méthodes), mais également qualitativement à partir de signaux générés pour certains cadres pathologiques définis.

Ce travail a été réalisé sous SPlus 6.0, à partir d'extractions de la base RNV3P, la dernière datant de l'été 2008 et portant sur les données 2001-2007. Seule l'informaticienne du réseau a réalisé des extractions directement depuis l'entrepôt de données RNV3P. Toutes les analyses réalisées dans ce travail ont été conduites à partir de ces fichiers .txt importés sous SPlus.

## **2.1 Etapes préalables au test de ces méthodes**

### **2.1.1 Création d'une table des couples pathologie x nuisance (couples ou associations PxN)**

La première étape préalable a consisté à créer une table des couples PxN à partir de l'ensemble du fichier des observations (PST). Les principales caractéristiques de ces couples ont été présentées en amont.

### **2.1.2 Identification des couples PxN déjà connues (ou couples « indemnisables »)**

La seconde étape a consisté à identifier les associations connues, afin de pouvoir trier, parmi les signaux générés, ceux en mesure d'apporter une information potentiellement nouvelle. N'ayant pas de base de référence comme le Vidal ou le Martindale's utilisés en pharmacovigilance, **nous avons pris la décision de considérer comme « connues » les associations PxN « reconnues » en maladie professionnelle indemnisable en France.** Il s'agit certes d'une base légale, fruit d'un compromis social fondé sur des données scientifiques et politiques, et non d'une base uniquement scientifique. Néanmoins, la prise en compte de ce référentiel trouve plusieurs justifications. Il s'agit tout d'abord d'un référentiel consensuel directement disponible. D'autre part, cela permet de générer des signaux pour des associations connues scientifiquement mais parfois oubliées ou non suivies statistiquement (par exemple une association comme poussières de cuir et cancer des sinus, bien que connue scientifiquement, ne fait pas l'objet d'un tableau de maladie professionnelle ce qui contribue à faire qu'elle reste oubliée des préventeurs) (89). De telles associations méritent aussi d'être « extraites » et mises en lumière.

En pratique, cette étape a été extrêmement chronophage car nécessitant de réaliser d'immenses tables comportant les codes pathologies et nuisances et leurs synonymes utilisés à la fois par la CNAM et par les codeurs du RNV3P pour coder ces maladies connues répertoriées dans la centaine de tableaux de maladies professionnelles. La difficulté majeure a été de trancher face aux nombreux synonymes nuisances dont la signification était souvent trop large, incluant pour partie seulement un code nuisance reconnu comme responsable de la pathologie. Ce travail devant par ailleurs servir à des procédures de qualité, il a été mené distinctement pour chaque alinéa de chaque tableau. Ce travail considérable mené conjointement avec Lynda Larabi, assistante informaticienne du réseau, et donné pour validation à l'animatrice médecin du RNV3P, a conduit à construire un fichier comprenant plus de 105 000 lignes portant sur 14 044 couples nuisance x pathologie.

**Illustration.** A titre d'exemple, pour les tableaux 16 (A et B) et 16 bis (A,B et C) du régime général concernant les affections liées aux goudrons, huiles et brais dérivés de la houille, 2561 lignes listent les quintuplés : « régime (général) \* tableau (16 ou 16 bis) \* Alinéa (A,B,C ou X=non précisé) \* code pathologie accepté \* code nuisance accepté », et définissent ainsi 389 couples nuisance x pathologie codée à 3 digits différents.

Au total, sur les 9142 associations pathologies nuisances, 1280 correspondent à des couples « indemnisables » et 7862 à des couples non indemnisables.
--

### **2.1.3 Programmation des méthodes de pharmacovigilance**

Parmi les méthodes présentées précédemment (Partie 1, chapitre 3), sept ont été programmées (Chi2, PRR, ROR, Yules'Q, Poisson, SPRT2, BCPNN). Seule la méthode MGPS (également appelée EBS, EBAM ou méthode de DuMouchel) n'a pas été programmée du fait d'un niveau de complexité plus important.

## ***2.2. Méthodologie proposée afin de tester ces méthodes au sein du RNV3P***

### **2.2.1 Traitement des données**

En particulier, vérifier que les agrégations de codes pertinentes ont été réalisées.

### **2.2.2 Application des méthodes**

Chronologiquement, elles ont d'abord été appliquées uniquement sur les couples « pathologie x nuisance principale » (1ere publication jointe en annexe), puis sur les couples « pathologie x nuisance » en prenant en compte toutes les nuisances, « pathologie x métier », « pathologie x secteur d'activité » (analyses présentées ci-dessous et dont l'illustration portant sur la pathologie « sclérodémie systémique » a été décrite au sein de la publication n°2 jointe en annexe).

### **2.2.3 « Elimination » des associations PxN indemnisables**

Afin de simplifier le travail d'interprétation, les couples PxN correspondant à des associations indemnisables sont éliminés grâce au filtre créé précédemment.

### **2.2.4 Investigations à partir des données internes à la base**

Les programmes ont été conçus de sorte que l'application de ces méthodes créer des fichiers avec les associations générant un signal, les codes et libellés correspondants, leur effectif, les effectifs marginaux pathologies et nuisances, les résultats des différents tests, mais aussi la distribution des imputabilités, le nombre de centres différents ayant rapporté ces observations, les noms de ces centres, ainsi que les identifiants nécessaires pour pouvoir, retourner aux observations ayant généré ce couple, voire à leur dossier médical.

Le retour aux observations permet d'accéder à la zone texte libre qui peut augmenter très nettement la valeur informative de chaque observation codée, si toutefois elle est (bien) remplie. Elle permet de préciser les métiers et secteurs d'activité en cause, si on s'intéressait aux couples « pathologie x nuisance », de préciser les codes nuisances et métiers si on s'intéressait aux couples « pathologie x secteur d'activité », etc.

### **2.2.5 Investigations à partir de données externes**

L'étude de la pertinence des associations générant un signal, tout comme l'évaluation à terme de l'intérêt de ces méthodes nécessitent de concevoir une investigation des signaux extraits. Cette investigation complémentaire passe par l'analyse des données scientifiques portant sur l'analyse de la relation entre la pathologie et la nuisance (voire le métier). Il s'agit de réaliser un état de l'art sur la question à partir de données humaines (cas cliniques et études épidémiologiques), mais aussi de données expérimentales (études toxicologiques). Un algorithme a été proposé afin de

résumer ces investigations externes. Il s'agit d'une version V1 qui pourra être améliorée dans le futur avec toutefois le souci de rester simple pour être utilisable. Cet algorithme s'inspire de la classification du CIRC dans sa façon de séparer les données humaines, des données d'expérimentation ainsi que des 9 critères de causalité de Bradford Hill. Il est présenté Tableau 14.

Un travail collaboratif avec d'autres membres du réseau et une analyse des classifications proposées dans le cadre de l'evidence based medicine, et de la collaboration Cochrane, permettrait sans doute d'améliorer encore l'outil.

**Tableau 14. Algorithme proposé afin de coter le niveau de preuve de la relation entre une exposition et une pathologie.**

<b>Etudes épidémiologiques</b>	<b>niveau</b>	<b>Données Toxicologiques</b>	<b>niveau</b>
Absence d'étude recherchant ce lien de causalité dans la bibliographie	<b>EX</b>	Absence de données toxicologiques disponibles en faveur d'une relation	<b>TX</b>
Etudes épidémiologiques convergentes et négatives	<b>E0</b>	Données toxicologiques animales cohérentes et négatives <b>OU</b> pour les cancers : tests de génotoxicité ou cancérogénicité négatifs	<b>T0</b>
Rapport(s) de cas <b>OU</b> études dont les conclusions divergent, sans étude de bonne qualité suggérant un lien significatif	<b>E1</b>	Absence de données cohérentes en faveur d'une relation. <b>OU</b> effets similaires de molécules apparentées ou ayant des groupements chimiques identiques (cf QSARS) <b>OU</b> pour les cancers : substance mutagène ou cancérogène sur un autre organe	<b>T1</b>
Etudes aux conclusions divergentes, avec au moins une étude de bonne qualité avec lien statistiquement significatif	<b>E2</b>	Données toxicologique en faveur d'une association : études animales plutôt cohérentes sans élément de preuve emportant la conviction <b>OU</b> Forte parenté structurale avec une molécule reconnue pour donner la même pathologie <b>OU</b> substance cancérogène pour l'organe étudié	<b>T2</b>
Etudes épidémiologiques convergentes et positives, <b>OU</b> méta-analyse en faveur d'un lien significatif <b>OU</b> étude de très bonne qualité avec lien significatif et relation dose-effet ou durée-effet	<b>E3</b>	<b>Données toxicologiques animales cohérentes et positives</b> <b>OU</b> pour les cancers plusieurs études positives sur l'organe considéré avec relation dose-effet ou mutation spécifique sur tumeur humaine	<b>T3</b>

## 2.2.6 Synthèse de la méthode proposée

Cette méthode a pour but de détecter automatiquement les couples « PxN », « P x Métier », « P x secteur d'activité » générant un signal de disproportion, d'éliminer automatiquement les couples « PxN » indemnisables, de réaliser une investigation interne dont la première partie est automatique (nombre de cas, nombre de centres d'où proviennent les cas, distribution de l'imputabilité). Cette investigation interne doit être poursuivie de façon manuelle par l'analyse des zones texte libre qui permet, si elle est remplie de vérifier que le codage est correct, et de compléter l'information sur les expositions. Enfin, elle doit s'accompagner d'investigations externes bibliographiques que l'on propose de résumer sous la forme d'un code simple selon l'algorithme ci-dessus. L'ensemble de ces éléments vise à apporter aux experts des éléments sur la pertinence de ce signal, afin de les éclairer sur les éventuelles décisions à prendre.

## 3. Résultats de l'application des 7 mesures de disproportion

Le chapitre 3.1 présentera d'abord les *résultats quantitatifs*, c'est-à-dire la comparaison des résultats des différentes méthodes :

- en fonction du nombre de couples générant un signal
- en fonction du degré de recouvrement des couples générant un signal avec les différentes méthodes, par rapport à ceux générant un signal avec la méthode PRR prise comme référence.
- en fonction du comportement des différentes méthodes selon l'effectif des couples.

Le chapitre 3.2 explorera la *valeur qualitative des signaux* générés par les différentes méthodes. Il n'existe cependant pas de *Gold-Standard* permettant de définir ce qu'est un vrai positif et un vrai négatif, et qui permettrait ainsi de classer les méthodes en fonction de leur spécificité et de leur sensibilité. La valeur qualitative des signaux sera donc étudiée à partir d'illustrations des résultats concernant d'abord une pathologie (la sclérodémie systémique, chapitre 3.2.1), puis un ensemble de pathologies (les hémopathies malignes, chapitre 3.2.2).

### ***3.1 Résultats quantitatifs sur l'ensemble de la base de données***

Ces premiers éléments sont donnés d'après le fichier ne prenant pas en compte les comorbidités.

#### **3.1.1 Méthode PRR**

##### **Intervalle de définition**

Le PRR n'est pas défini pour 21 des 3377 couples dont l'effectif est supérieur à 2. En effet, sa formule et le tableau de contingence 2x2 (Tableau 4, présenté Partie 1 chapitre 3.1), nous montrent que si  $c=0$ , sa formule impliquerait une division par 0.

### Dénombrement des couples générant un signal

La distribution des 3356 couples pour lequel le PRR est défini est décrite au sein du Tableau 15 ci-dessous, précisant d'une part si le couple génère ou non un signal avec la méthode PRR, selon le critère précisé, et selon son caractère indemnisable ou non.

On observe que la méthode PRR génère un signal avec le critère composite (critère  $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $Chi \geq 4$ ) pour **1167** associations pathologie x nuisance dont 725 non indemnisables et pour **1833** associations dont 1266 non indemnisables avec le 2<sup>nd</sup> critère.

Parmi ces associations, celles qui sont potentiellement émergentes sont celles non indemnisables et qui génèrent un signal. On voit que le nombre de ces associations à analyser varie de façon très importante selon le critère de seuil choisi, en l'occurrence leur nombre augmente de 75% lorsque l'on considère le critère de la borne inférieure de l'intervalle de confiance.

Le premier critère est plus restrictif, puisque tout couple générant un signal avec ce critère en génère un avec le second. La méthode PRR avec le 2<sup>e</sup> critère (« PRR<sub>2</sub> ») identifie par contre 666 couples supplémentaires générant un signal dont 541 non indemnisables.

### **Tableaux 15. Distribution de l'ensemble des couples « Pathologie x Nuisance » dont l'effectif est supérieur ou égal à 2, en fonction de leur caractère indemnisable et de leur aptitude à générer un signal avec la méthode PRR**

- Selon le critère  $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $Chi \geq 4$

Signal	Caractère indemnisable de l'association		total
	-	+	
-	1778	411	2189
+	<b>725</b>	442	1167
total	2503	853	3356

- Selon le critère  $LI95\%(PRR) > 1$

Signal	Caractère indemnisable de l'association		total
	-	+	
-	1237	286	1523
+	<b>1266</b>	567	1833
total	2503	853	3356

### Identification et caractérisation des couples générant un signal avec l'un seulement des deux critères proposés pour le PRR

Une analyse des 666 associations générant un signal avec seulement le 2<sup>ème</sup> critère, montre que ces associations sont caractérisées majoritairement par un effectif égal à 2 (n=566 cas), ces cas étant exclus du critère n°1.

Néanmoins, parmi les 100 autres couples générant un signal uniquement avec le critère 2, 43 ont un effectif supérieur ou égal à 10, et 4 associations un effectif supérieur à 100. Elles sont

caractérisées par leurs effectifs marginaux élevés impliquant une mesure de disproportion trop faible (62 ont un Chi2 inférieur à 4, et 44 un PRR inférieur à 2).

**ILLUSTRATION.** C'est le cas de 23 couples concernant l'association d'une dermatite de contact (effectif marginal 9948) avec des nuisances différentes, 2 couples concernent des plaques pleurales (effectif marginal 6537), 13 des cancers du poumon (effectif marginal 6198), 17 des asthmes (effectif marginal 5049), etc. Parmi ces associations on retrouve par exemple :

- 46 cas de rhinite allergique en lien avec les produits d'entretien (J30 x 36H00, effectifs marginaux de 2282 et 724, Chi2 à 12.6 et PRR à 1.7, tandis que la limite de l'intervalle de confiance du PRR pour ce couple est de 1.3)
- 94 cas d'asthmes avec ces mêmes produits d'entretien (J45 x 36H00, effectifs marginaux de 5049 et 724, Chi2 à 18.9, PRR à 1.6 et LIPRR à 1.3)
- 90 cas d'asthmes liés aux désinfectants (J45 x 36H50, effectifs marginaux de 5049 et 818, Chi2 à 7, PRR à 1.3 et LIPRR à 1.1)

Ces 3 associations génèrent un signal avec l'ensemble des autres méthodes (à l'exception de la méthode SPRT2 pour l'association n°2).

### 3.1.2 Comparaison du nombre de signaux générés par les sept méthodes testées, et recouvrement des signaux avec ceux générés par le PRR pris comme référence

Le Tableau 16 ci-dessous présente le nombre de signaux générés par chaque méthode, pour l'ensemble des couples, et pour les sous-ensembles couples indemnisables ou non indemnisables.

La proportion (et le nombre) de signaux générée n'est qu'un premier indicateur de comparaison des méthodes, car si la proportion est identique entre deux méthodes, les couples générant un signal peuvent être différents. Aussi ce tableau identifie également le recouvrement des signaux entre chaque méthode et la méthode PRR, prise comme méthode de référence, successivement avec chacun de ces deux critères de génération de signal : le critère « composite » (critère  $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $\chi^2 \geq 4$ , également appelé  $PRR_1$ ), puis le critère  $LI_{95\%}(PRR) > 1$  ou  $PRR_2$ .

Ce tableau montre une première tendance forte sur la proportion de couples à même de générer un signal au sein du RNV3P selon les différentes mesures de disproportions :

- la méthode Chi2, les méthodes fréquentistes ( $PRR_2$  avec le critère  $LI_{95\%}(PRR) > 1$ , ROR, et Yules), et la méthode BCPNN génèrent un signal pour un 5° de l'ensemble des couples ( $20 \pm 1\%$ ), soit pour un peu plus de la moitié ( $55 \pm 3\%$ ) des couples dont l'effectif est supérieur ou égal à deux. En pratique  $PRR_2$  génère un total de 1833 signaux et BCPNN un total de 1953 signaux. Le nombre de signaux correspondants à des couples non indemnisables est respectivement de 1266 et 1363.

- les méthodes  $PRR_1$  (critère composite) et surtout SPRT2 sont beaucoup plus « restrictives » et génèrent beaucoup moins de signaux.

- la méthode Poisson est par contre plus « permissive », générant des signaux pour près d'un quart de l'ensemble des couples, soit près des 2/3 de ceux dont l'effectif est supérieur à deux (le qualificatif de « sensible » ne peut être utilisée dans son acceptation épidémiologique car il faudrait être en mesure d'authentifier les couples qui sont des vrais positifs, et ceux qui sont des faux positifs).

Le deuxième paramètre important à considérer est le taux recouvrement. Ainsi si l'on compare  $PRR_2$  et BCPNN, BCPNN génère 32 signaux en moins (1.7%), et 152 en plus (8.3%). Les paramètres conditionnant ces différences de recouvrement seront analysés dans le chapitre suivant.

**Tableau 16. Nombre de signaux générés par les différentes méthodes de disproportions appliquées à la base RNV3P 2001-2007, et description du recouvrement des signaux entre chaque méthode et la méthode PRR prise comme référence (successivement avec ses deux critères de génération de signal)**

	Couples « pathologie x nuisance » générant un signal avec les différentes mesures de disproportion						Recouvrement avec les signaux générés par PRR <sub>1</sub> critère $LI_{95\%}(PRR) > 1$						Recouvrement avec les signaux générés par PRR <sub>1</sub> critère $a \geq 3$ & $PRR \geq 2$ & $\chi^2 \geq 4$						Recouvrement avec les signaux générés par PRR <sub>1</sub> critère $LI_{95\%}(PRR) > 1$					
	Nombre absolu			Pourcentage			Nombre de signaux			Nombre de signaux			Nombre de signaux			Nombre de signaux			Nombre de signaux			Nombre de signaux		
	total	I	NI	total	I	NI	total	I	NI	total	I	NI	total	I	NI	total	I	NI	total	I	NI	total	I	NI
<b>PRR<sub>1</sub></b>	1167	442	725	35	13	22	13	5	8	-	-	-	0	0	0	666	125	541	0	0	0	666	125	541
<b>PRR<sub>2</sub></b>	1833	567	1266	55	17	38	20	6	14	666	125	541	0	0	0	666	125	541	0	0	0	666	125	541
<b>ROR</b>	1771	551	1220	53	17	37	19	6	13	611	113	498	7	4	3	611	113	498	4	2	2	66	18	48
<b>Yules</b>	1915	577	1338	57	17	40	21	6	15	756	139	617	1	0	1	756	139	617	115	20	95	33	10	23
<b>Poisson</b>	2162	633	1529	64	19	45	24	7	17	995	191	804	0	0	0	995	191	804	329	66	263	0	0	0
<b>BCPNN</b>	1953	590	1363	58	17	40	21	6	15	789	148	641	3	0	3	789	148	641	152	29	123	32	6	26
<b>SPRT2</b>	637	321	316	19	10	9	7	4	3	20	12	8	550	133	417	2	0	2	2	0	2	1198	246	952
<b>Chi2</b>	1917	558	1359	57	17	40	21	6	15	750	116	634	0	0	0	750	116	634	259	26	233	175	35	140

Légende : PRR<sub>1</sub> signifie utilisation du critère  $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $\chi^2 \geq 4$  pour la génération de signal ; PRR<sub>2</sub> signifie utilisation du critère  $LI_{95\%}(PRR) > 1$ .

Ces résultats s'entendent sur l'étendue de définition des méthodes. Ainsi PRR est défini sur 3356 associations et ROR et Yules sur 3331 (le PRR n'est pas défini si  $c=0$ , ROR et Yules ne sont pas définis si  $b=0$  ou  $C=0$ ).

### 3.1.3 Distribution comparée des valeurs et des rangs attribués à chaque couple par ces mesures de disproportions

#### *Distribution comparée des valeurs*

On s'aperçoit d'après les tableaux précédents, du comportement très voisin des 2 méthodes fréquentistes PRR et ROR qui présentent un taux de recouvrement important. La méthode de Yules, dérivée du ROR ( $Yules'Q = (ROR-1)/(ROR+1)$ ) génère par contre 6% de signaux supplémentaires.

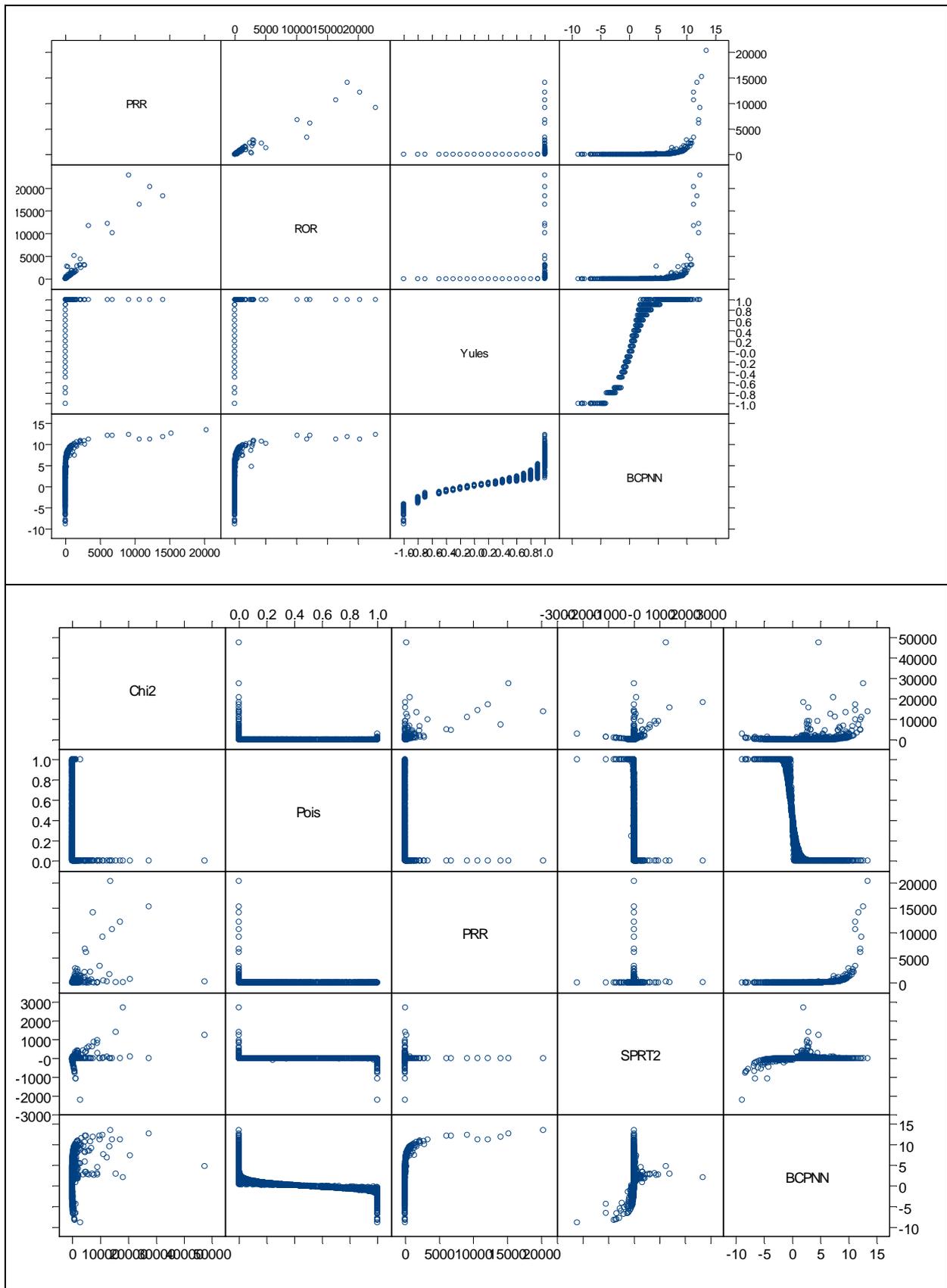
La comparaison graphique (Figure 21) des valeurs prises par PRR versus ROR pour les mêmes couples montre que l'on s'approche d'une droite  $y=x$ , avec des valeurs plus élevées pour PRR concernant les « outliers » pour lesquels les valeurs du PRR deviennent très élevées.

La méthode de Yule's, construite comme un quotient dont la valeur est comprise entre -1 et +1, est par contre beaucoup plus discriminante pour les valeurs faibles à moyennes, tandis qu'elle tend rapidement vers sa limite supérieure (on notera que si elle conduit à de nombre ex-aequo, c'est du fait de résultats arrondis à un chiffre significatif après la virgule).

La méthode BCPNN semble plus discriminante encore, l'étendue des valeurs possibles étant utilisée pour toute l'étendue des couples.

Enfin, la comparaison des distributions de PRR et de Poisson, montre le coté très peu discriminant de la méthode Poisson.

**Figure 21. Comparaison des distributions des valeurs prise par les méthodes de disproportion pour l'ensemble des couples (RNV3P 2001-2007)**



### *Distribution comparée des rangs, en fonction du nombre d'occurrence des couples*

Une analyse plus fine montre que le comportement des méthodes diffère selon le nombre d'occurrences des couples (nombre de fois où les couples sont rapportés). Ainsi le rang obtenu par chaque couple avec la méthode PRR, prise en référence, est comparé avec le rang obtenu par chacune des autres méthodes successivement, en précisant l'effectif de chacun des couples. Cette comparaison est réalisée graphiquement (Figure 22), avec les rangs obtenus par le PRR en abscisses (du signal le moins fort au signal le plus fort), et par la méthode faisant l'objet de la comparaison en ordonnée (également du signal le moins fort au signal le plus fort). Ainsi les signaux les plus faibles sont proches de l'origine, et les signaux les plus forts proches du coin supérieur droit de la figure.

Cette figure montre à nouveau les comportements voisins de PRR et de **ROR**, qui attribuent des rangs similaires aux couples, et qui ne sont pas affectés de manière différentielle par l'effectif des couples.

On voit que la méthode **BCPNN** est en mesure de donner des rangs plus élevés à des couples dont l'effectif est moindre (confirmant sa plus forte « sensibilité » que l'on verra au travers des illustrations qui seront présentées), tandis que le PRR, méthode fréquentiste, est plus « sensible » aux effectifs élevés.

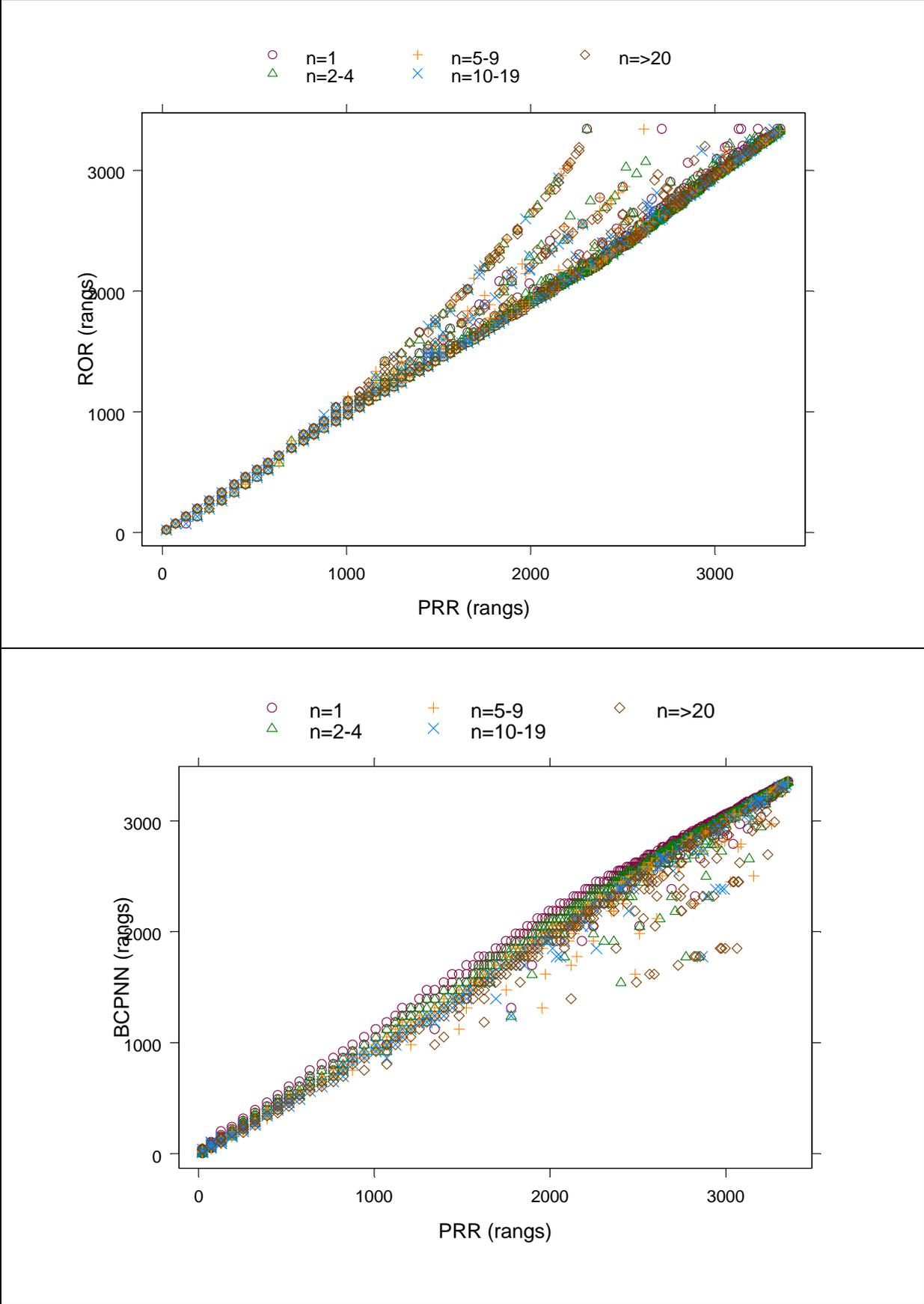
Toutefois les différences majeures de comportement selon l'effectif des couples sont constatées pour le **Chi2**, la méthode **SPRT2** et la méthode de **Poisson**. La distribution des rangs obtenus par la méthode de **Chi2** comparés aux rangs obtenus par le PRR est biphasique : elle présente d'une part une extrême sensibilité pour les effectifs élevés qui sont tous au dessus de la bissectrice ( $y=x$ ), mais est également en mesure de prendre des valeurs très importantes pour des couples rapportés un très petit nombre de fois, lorsque ce nombre est égal ou voisin à l'un des effectifs marginaux

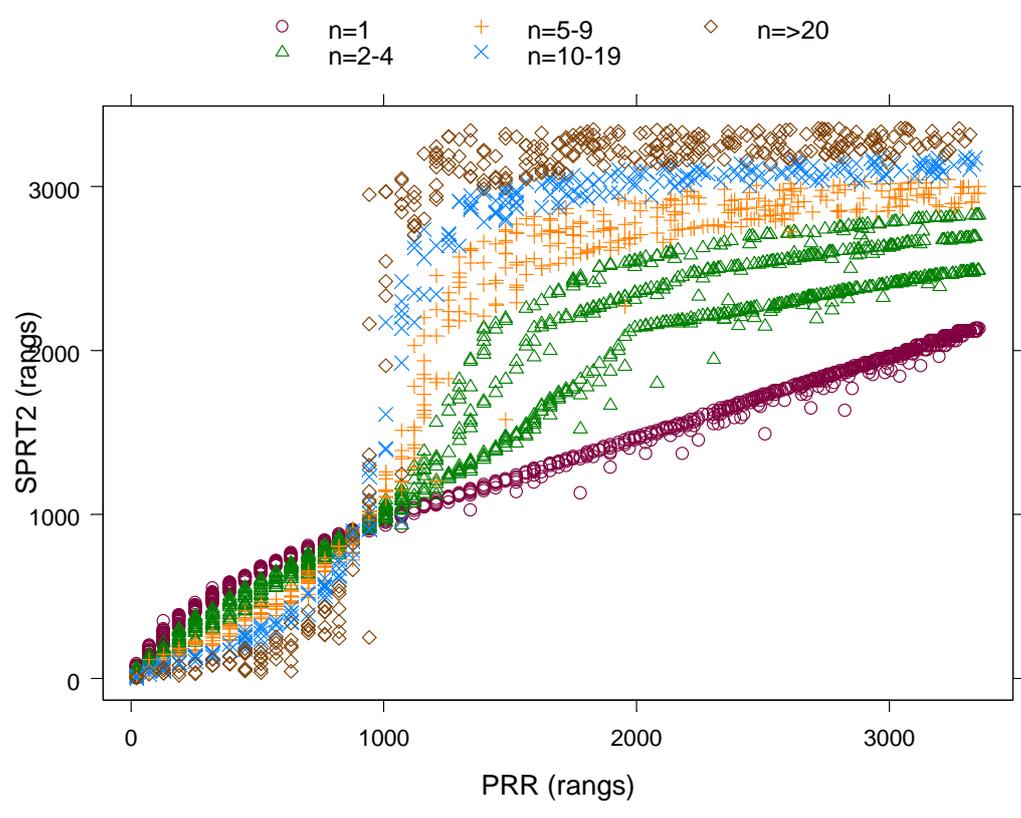
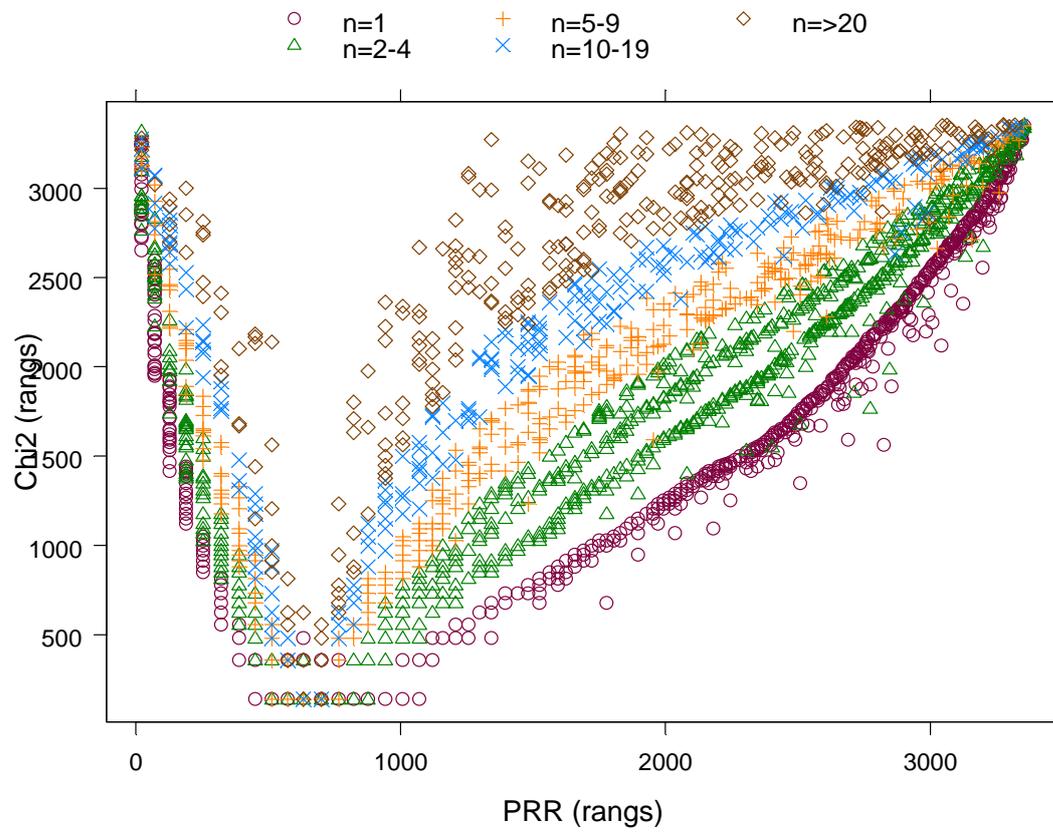
La distribution des rangs selon **SPRT2**, comparés à ceux obtenus avec le PRR est très particulière, avec une convergence en un point et des comportements opposés de part et d'autre (sensibilité préférentielle pour les faibles occurrences d'abord puis pour les nombres d'occurrences élevés).

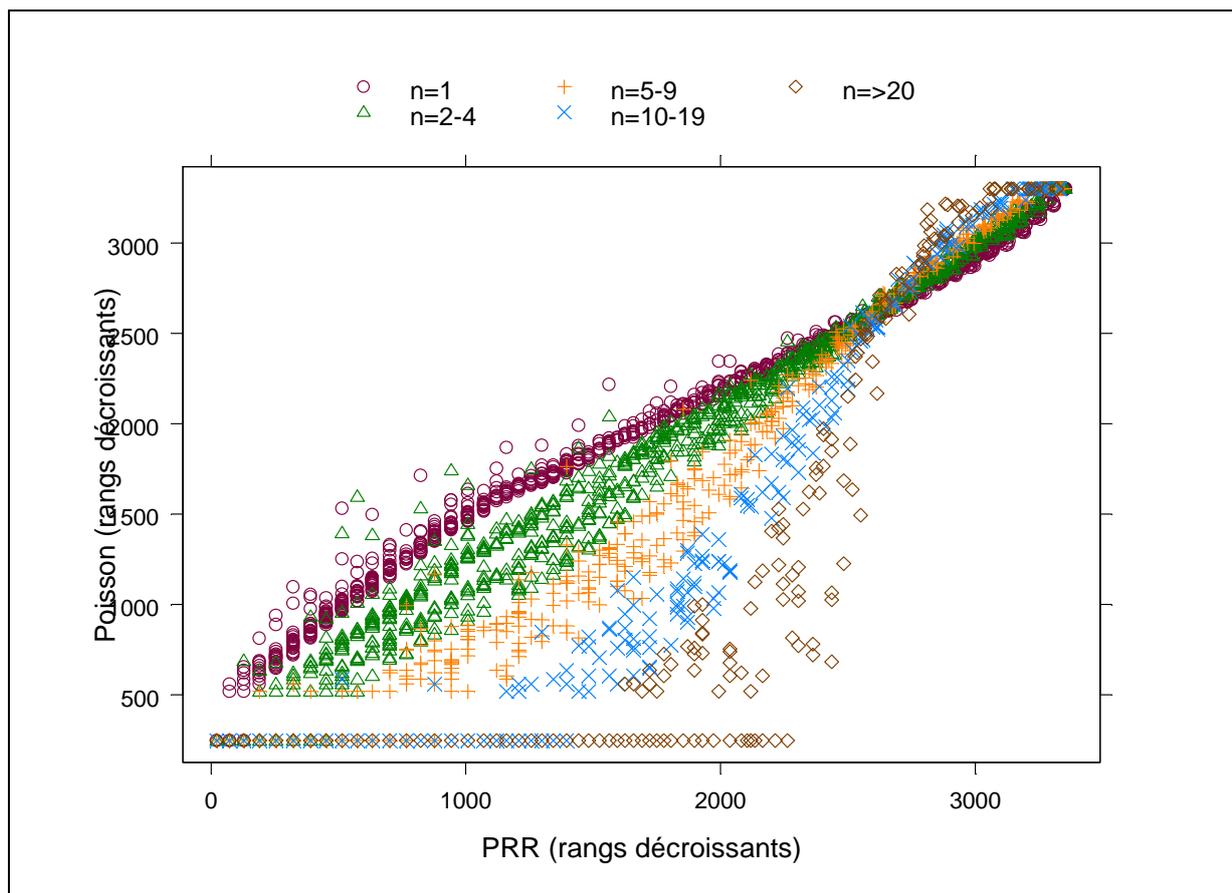
Concernant la distribution de **Poisson**, le signal étant d'autant plus fort qu'il est proche de 0, la figure a été inversée avec des rangs décroissants pour le PRR afin que les signaux les plus forts soient du même côté des ordonnées (proches de l'origine). Cette figure montre à nouveau un comportement différentiel vis-à-vis du nombre d'occurrences de chaque couple, au profit des couples rapportés un faible nombre de fois.

Ainsi, on voit que le fait de prioriser l'analyse des signaux en fonction de leur rang donnerait des résultats relativement similaires par les méthodes PRR, ROR et BCPNN, mais très différents pour les méthodes Chi2, Poisson et SPRT2
--

**Figure 22. Comparaison des rangs obtenus pour chaque couple par la méthode PRR (en abscisse) et par une méthode alternative (en ordonnée), en précisant l'effectif de chaque couple par un code couleur.**





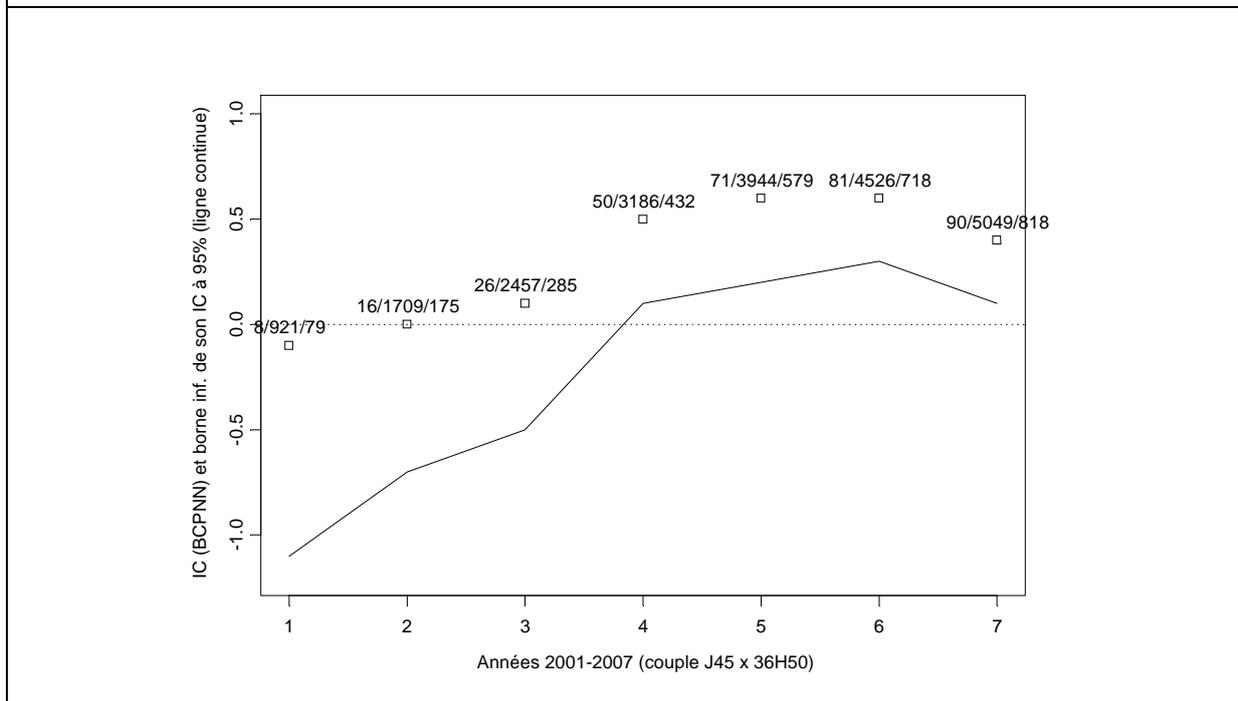
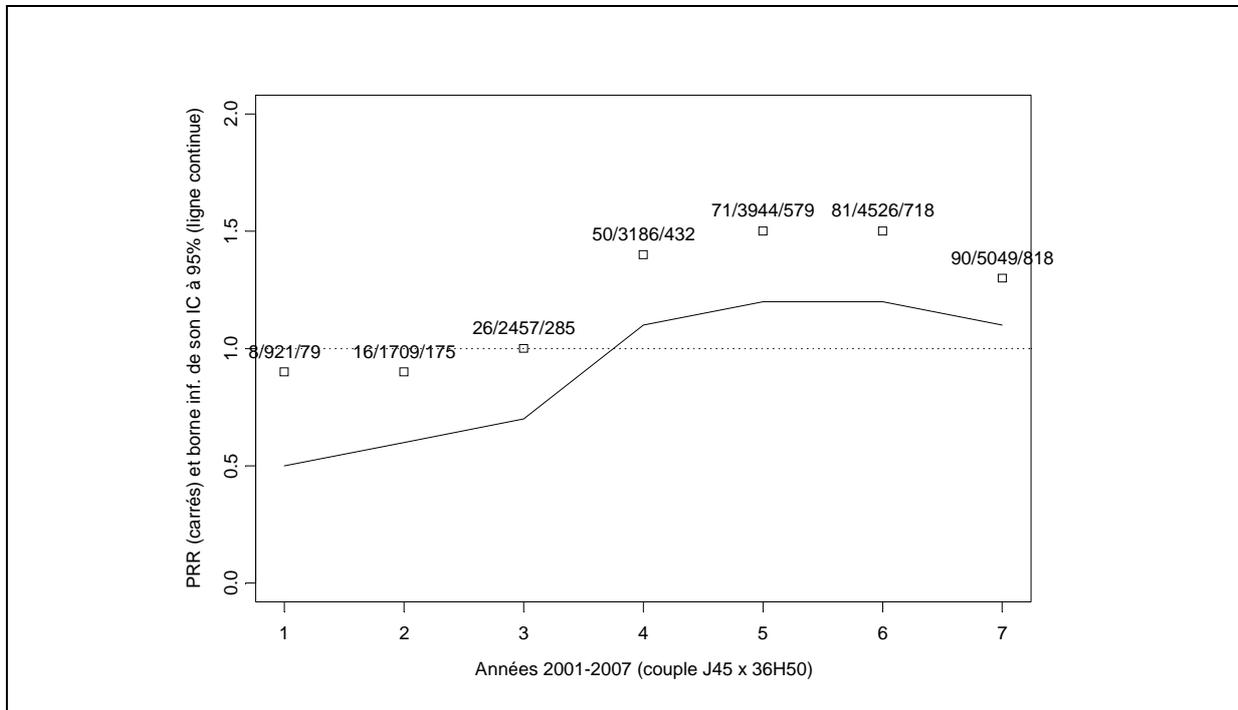


### 3.1.4 Comparaison de l'évolution temporelle des signaux selon les méthodes PRR et BCPNN à partir de quelques exemples

Si l'on considère le couple « asthme (J45) x désinfectants (36H50) », on constate qu'il génère un signal à compter de 2004, que ce soit avec la méthode PRR (critère  $LI_{95\%IC} > 1$ ) ou la méthode BCPNN (critère  $LI_{95\%IC} > 0$ ) comme le montre la Figure 23 ci-dessous. On remarque également que la valeur du signal tend à diminuer avec les deux méthodes à compter de 2007. L'augmentation du nombre de cas du couple étant proportionnellement moins importante que l'augmentation des effectifs marginaux pathologie et nuisance.

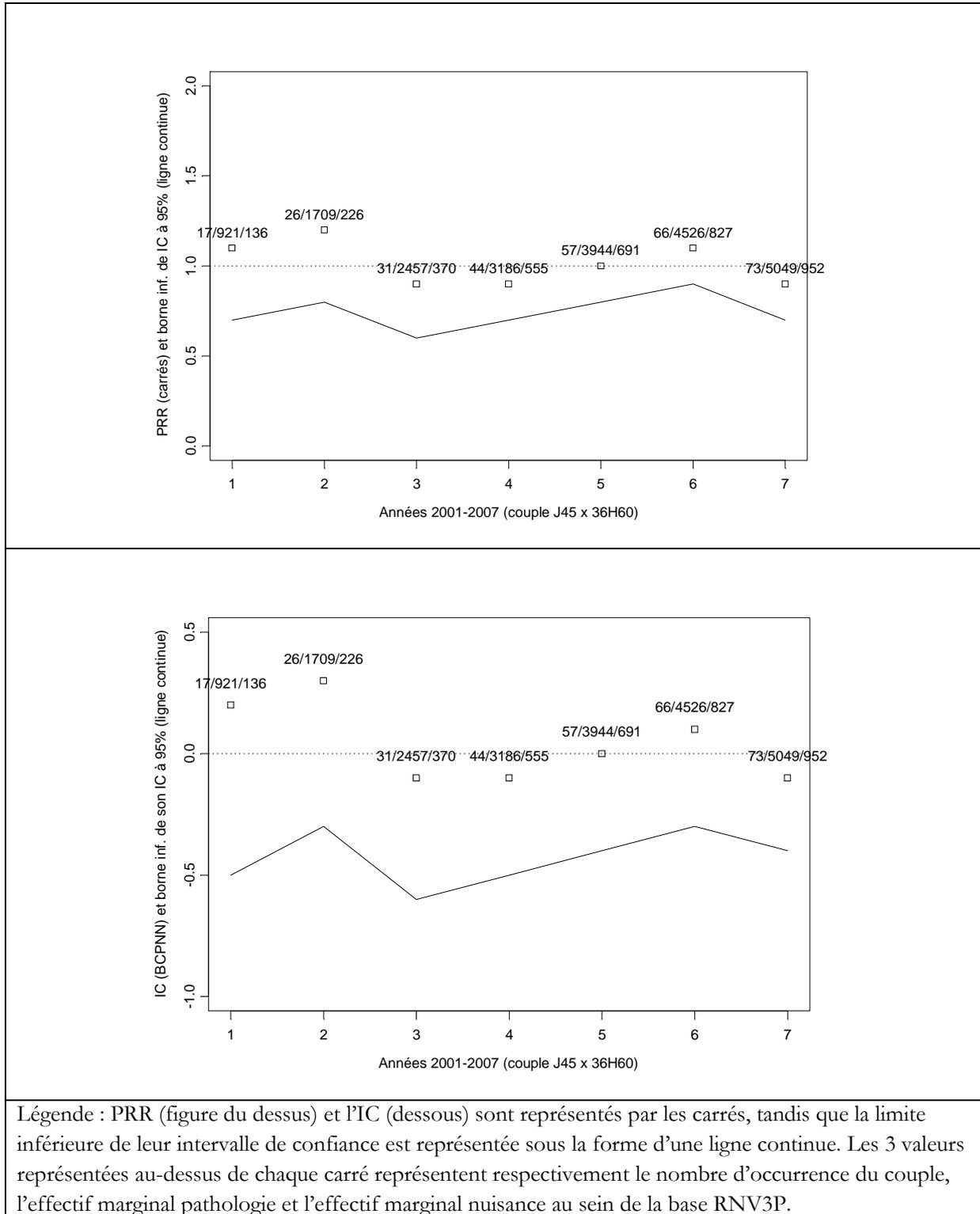
De la même façon, on remarque une évolution parallèle de la valeur du PRR et de l'IC pour le couple « asthme (J45) x détergents (36H60) », avec deux pics en 2002 et 2006, qui ne suffisent toutefois pas à générer un signal, les valeurs des limites inférieures de l'intervalle de confiance de ces mesures restant inférieures au critère de génération de signal (Figure 24). Bien que l'association soit très fréquemment rapportée ( $n=73$  en 2007), le fait que l'effectif marginal nuisance soit très élevé fait que l'association est considérée comme faisant partie du bruit de fond par ces méthodes (les asthmes représentent moins de 2% des cas de l'utilisation de cette nuisance dans la base, tandis qu'il existe de nombreuses dermatites de contact associées dont le nombre croît plus vite). Il s'agit de l'une des limites essentielles de ces méthodes qui sera discutée ultérieurement.

**Figure 23. Couple « asthme (J45) x désinfectants (36H50) » : évolution temporelle comparée des valeurs de PRR, de l'Information Component (IC méthode BCPNN), et de la borne inférieure de leur intervalle de confiance**



Légende : PRR (figure du dessus) et l'IC (dessous) sont représentés par les carrés, tandis que la limite inférieure de leur intervalle de confiance est représentée sous la forme d'une ligne continue. Les 3 valeurs représentées au dessus de chaque carré représentent respectivement le nombre d'occurrence du couple, l'effectif marginal pathologie et l'effectif marginal nuisance au sein de la base RNV3P.

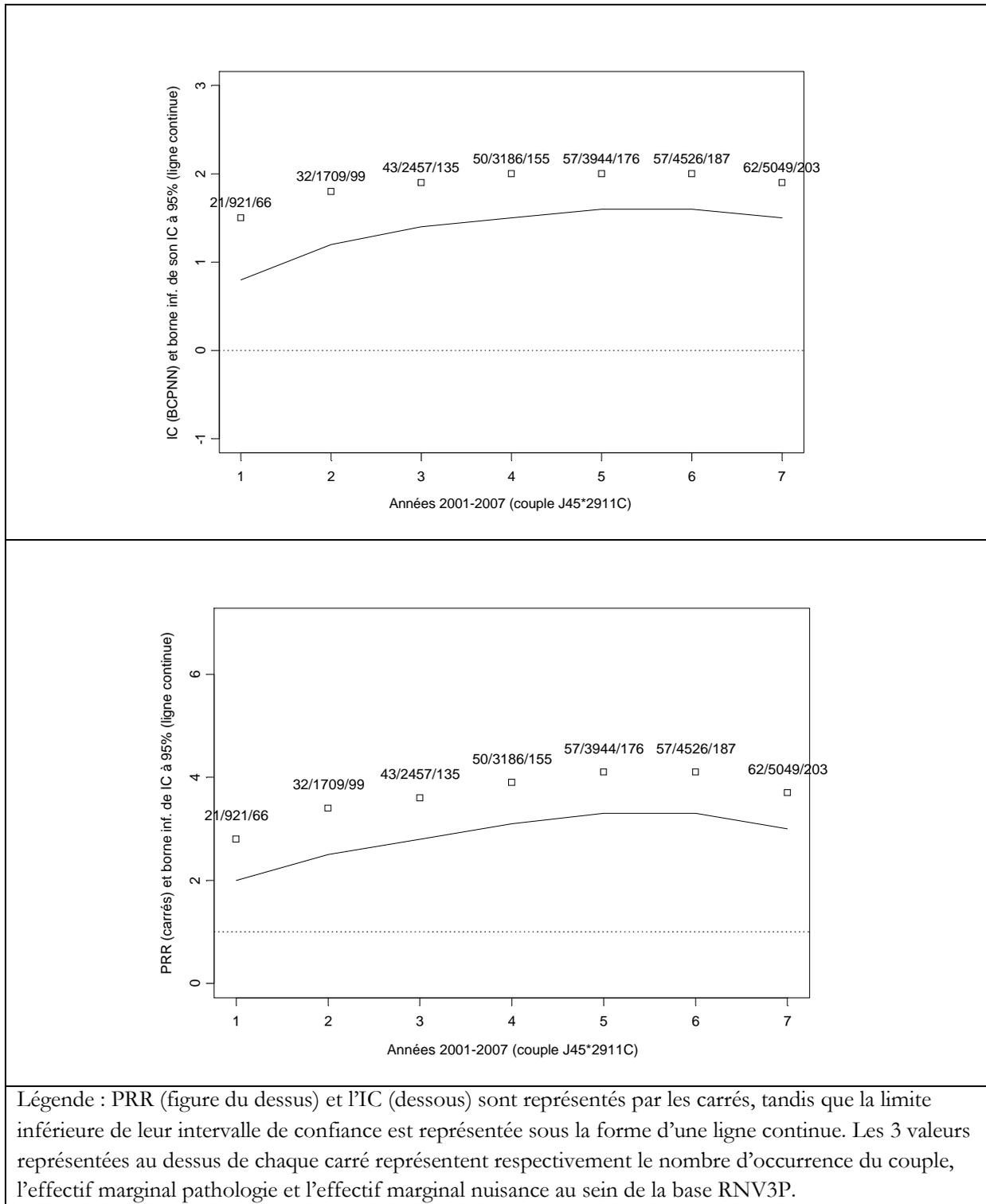
**Figure 24. Couple « asthme (J45) x détergents (36H60) » : évolution temporelle comparée des valeurs de PRR, de l'Information Component (IC méthode BCPNN), et de la borne inférieure de leur intervalle de confiance**



A l'inverse, l'association « asthme (J45) x *glutaraldéhyde* (2911C) », dont la pathologie représente en moyenne un tiers des citations de la nuisance dans la base RNV3P, a toujours généré un signal

avec les méthodes PRR et BCPNN. Les valeurs de ces méthodes fléchissent légèrement au même moment, à compter de 2006 (Figure 25).

**Figure 25. Couple « asthme (J45) x glutaraldéhyde (2911C) » : évolution temporelle comparée des valeurs de PRR, de l'Information Component (IC méthode BCPNN), et de la borne inférieure de leur intervalle de confiance**



### ***3.2 Analyse des signaux générés à propos d'une pathologie isolée, puis d'une famille complexe de famille de pathologies***

Deux exemples sont proposés, l'un concernant la Sclérodémie Systémique, maladie rare dont plusieurs étiologies environnementales et professionnelles sont connues ou évoquées ; l'autre concerne un groupe de pathologies plus complexes avec des physiopathologies différentes : les hémopathies myéloprolifératives et lymphoprolifératives (également appelées ci-dessous « hémopathies malignes »).

#### **3.2.1 Sclérodémie systémique (code CIM-10 : M34)**

##### **Associations sclérodémie systémique x nuisance**

La sclérodémie systémique est une pathologie auto-immune rare, pour laquelle il existe une susceptibilité génétique (90), et des facteurs de risques « environnementaux ». En l'occurrence des facteurs de risque professionnels ont été identifiés : si la silice est connue de longue date (et indemnisable en France en tant que maladie professionnelle), le rôle causal des solvants, en particulier chlorés, a été mis en évidence plus récemment par l'épidémiologie (91, 92). De nombreuses autres hypothèses ont été formulées, soit à la suite de travaux épidémiologiques (93, 94, 95, 96), souvent caractérisées par un faible nombre de patients ou une estimation assez fruste des expositions, soit à la suite de cas cliniques ou de clusters (97). Certaines études essaient de corréler exposition et stigmates d'auto-immunité (98). Néanmoins, aucune conclusion définitive n'est en mesure d'être portée sur ces « nouvelles » hypothèses du fait d'un défaut de convergence. Pour ces raisons, la sclérodémie systémique peut constituer une illustration intéressante pour étudier qualitativement, l'intérêt de ces méthodes.

Les 107 PST avec pour **diagnostic principal** la sclérodémie systémique, génèrent 66 associations « sclérodémie x nuisance », dont 36 ont été rapportées au moins deux fois et 17 génèrent un signal (Tableau 17a). L'association « sclérodémie systémique x silice cristalline », la seule correspondant à une maladie professionnelle indemnisable, est celle qui a été rapportée le plus grand nombre de fois (n=36). Le couple sclérodémie x solvants sans précision a été rapporté 24 fois, tandis que d'autres associations précisent soit l'emploi de ces solvants (dégraissants, n=4), soit leur type (trichloréthylène, n=5, hydrocarbures aromatiques n=2). On remarque également une association « sclérodémie x fumées de soudage » rapportée 5 fois.

Ces couples sont présentés dans le Tableau 17a ci-dessous, avec leur effectif (nombre de fois où le couple est rapporté), le nombre de centres distincts dont ils proviennent, la distribution de leurs imputabilités, et les résultats des différentes méthodes de génération de signaux présentés de façon binaire (1 : génération de signal ; 0 : absence de signal).

**La prise en compte des PST mentionnant la sclérodémie systémique en comorbidité** apporte 7 observations supplémentaires. 2 nouveaux couples génèrent alors un signal. Le premier correspond au couple « sclérodémie systémique x métaux durs, carbures métalliques frittés (31146) » (n=3), le second concerne l'association « sclérodémie systémique x fibres synthétiques (32400) ».

**L'analyse des PST mentionnant la sclérodermie cutanée (L940 et L941) en pathologie principale** (pathologie jamais mentionnée en comorbidité) révèle 6 couples générant un signal (Tableau 17b) dont seul le couple « résines époxy » (n=2) est nouveau par rapport à la sclérodermie systémique.

Enfin, le **fait d'agréger ensemble sclérodermies systémiques et cutanés** fait apparaître le couple « pathologie x résine époxy » (n=3).

**Tableaux 17. Caractérisation des couples « sclérodémie systémique x nuisance », puis « sclérodémie localisée x nuisance », générant un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées**

**Tableau 17a. Caractérisation des couples « sclérodémie systémique (M34) x nuisance »**

P	Couple pathologie (P) x nuisance (N)		Centres distincts			Distribution de l'imputabilité			Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)								
	Code	Nuisance Libellé	Effectif	Ind.	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN
M34	1CL60	Hypochlorites inorganiques nca	79	2	2	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1
M34	21300	Hydrocarbures aromatiques	58	2	2	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
M34	22224	Trichloréthylène	233	5	5	0	2	0	3	0	1	1	1	1	1	0	1
M34	25200	Dérivés halogénés des phénols	9	3	1	0	0	0	3	0	1	1	1	1	1	0	1
M34	26110	Ethers	12	2	2	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1	0	1
M34	31110	Chantier (poussières)	171	2	1	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1	0	1
M34	31160	Silice, sable (poussières)	1037	36	16	1	17	9	5	5	1	1	1	1	1	1	1
M34	31162	Silice amorphe	101	4	3	0	2	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
M34	32110	Amiante (fibres)	14930	3	3	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
M34	34100	Fumées de soudage	771	5	5	0	0	1	3	1	0	1	0	0	0	0	1
M34	35110	Solvants et diluants organiques	2346	24	11	0	1	3	12	8	1	1	0	1	1	1	1
M34	36910	Encres	221	2	2	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1
M34	36H40	Dégraissant	157	4	3	0	0	0	2	2	1	1	1	1	1	0	1
M34	36R00	Produits à usage agricole de jardinage et de traitement des bois	209	3	3	0	0	0	2	1	1	1	1	1	1	0	1
M34	43000	Charge physique / manutention	61	2	2	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1
M34	48000	Ambiance thermique	5	5	5	0	1	0	1	3	1	1	1	1	NA	NA	1
M34	49000	Vibration	25	4	4	0	1	2	1	0	1	1	1	1	1	1	0
Nouveaux signaux générés en prenant en compte les 7 observations supplémentaires signalant M34 en comorbidité																	
M34	31146	Métaux durs carbures métalliques	289	3	2	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
M34	32400	Fibres synthétiques	34	2	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1

Légende : 107 observations génèrent 66 couples (36 avec un effectif  $\geq 2$  dont 17 générant un signal), l'effectif marginal de la pathologie est de 170. La prise en compte des comorbidités ajoute 7 observations supplémentaires, et induit 2 signaux supplémentaires (marge pathologie augmentée à 186).

Effectif marginal : pour chaque couple P x nuisance, « effectif marginal » de la nuisance, c'est-à-dire nombre de fois où celle-ci est rapportée dans la base RNV3P (60,916 observations 2001-2007 analysées). Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions. Effectif : nombre de fois où le couple P x nuisance a été rapporté au sein de la base RNV3P. Centres distincts : pour chaque couple P x nuisance, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés.

Ind. : maladies professionnelles indemnisables (1 : oui, 2 : non) ; Nca. : non classé ailleurs

**Tableau 17b.** Caractérisation des couples « sclérodermie localisée (*Morpheé*) ou linéaire (L940 et L941) x nuisance »

P	Couple pathologie (P) x nuisance (N)		Distribution de l'imputabilité				Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)										
	Nuisance Libellé	Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN
L94	31160 Silice, sable (poussières)	1037	3	3	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
L94	31162 Silice amorphe	101	2	1	0	2	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1
L94	35110 Solvants et diluants organiques	2346	4	4	0	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
L94	36410 Résines epoxydiques	397	2	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
L94	36H40 Dégraissant	157	2	2	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1
L94	49000 Vibration	25	2	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	1

Légende :

14 observations génèrent 19 couples (7 avec un effectif  $\geq 2$  dont 6 générant un signal), l'effectif marginal de la pathologie est de 29

Effectif marginal : pour chaque couple P x nuisance, « effectif marginal » de la nuisance, c'est-à-dire nombre de fois où celle-ci est rapportée dans la base RNV3P (60,916 observations 2001-2007 analysées). Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions.

Effectif : nombre de fois où le couple P x nuisance a été rapporté au sein de la base RNV3P

Centres distincts : pour chaque couple P x nuisance, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés

Ind : maladies professionnelles indemnisables (1 : oui, 2 : non)

On remarque le recouvrement complet des signaux selon les méthodes fréquentistes (PRR<sub>2</sub>, ROR, Yules), le caractère très restrictif de PRR<sub>1</sub> (qui ne peut générer un signal que si le nombre de cas est au moins égal à 3) et de SPRT2, et un nombre de signaux générés légèrement supérieur pour Chi2, Poisson et BCPNN.

**ILLUSTRATION.** Chaque association peut être détaillée davantage avec les données internes à la base. En l'occurrence, les observations concernant **sclérodermie et métaux durs** ont été rapportées par 2 CCPP différents (Grenoble et Lille) et concernent trois hommes de 69 ans, 56 ans et 50 ans. Cette nuisance avait été mentionnée une seule fois en nuisance principale, et deux fois en connaissance de la silice qui avait été placée en nuisance principale. Aussi, il est peu vraisemblable que cette association ait été perçue sans l'utilisation de ces méthodes de fouille de données.

La lecture de la zone texte libre nous apprend les données suivantes sur ces 3 patients :

- « Fibrose pulmonaire et sclérodermie aux poussières de carbures de tungstène-cobalt chez un technicien de production de produits frittés ».
- « Graphitose déclarée par le médecin traitant chez un rectifieur affuteur exposés aux poussières de graphite, silice et de métaux divers ».
- « sclérodermie systémique compliquée de fibrose pulmonaire, exposition intense à la silice, aux poussières de métaux, aux vibrations (hydrocureur) et exposition potentielle aux huiles de coupe, CMI 25 A3 faite »

Cette illustration nous montre le degré maximal d'information accessible directement au sein de l'entrepôt de données RNV3P. Pour plus d'information, il faut retourner aux dossiers en interrogeant les centres localement, ce qui est rendu possible grâce aux identifiants. En particulier, les précisions portaient sur le 2<sup>e</sup> cas nous incitent à vérifier le diagnostic.

**ILLUSTRATION.** L'association « **sclérodermie (sytémique et localisée) x résines époxy (36410)** », n'aurait vraisemblablement pas été non plus mise en évidence sans les méthodes de fouille de données. En effet, les 3 cas proviennent de 3 centres différents (Bordeaux, Lyon, Grenoble), cette nuisance n'a jamais été renseignée comme nuisance principale (n°1), et l'imputabilité associée a toujours été faible (0 ou 1). L'investigation de ces observations nous apprend les données suivantes:

- Le premier cas est un maçon de 40 ans, diagnostiqué avec une sclérodermie systémique, exposé à la silice et aux résines époxy (zone texte libre non complétée)
- Le second cas est un homme de 40 ans, exposé aux solvants et aux résines époxy dans le cadre de l'imprégnation de tissu, diagnostiqué avec une sclérodermie localisée
- Le troisième cas est un chirurgien dentiste de 67 ans, dont les codes nuisances signalent les expositions « mercure », « silice », « résines époxy », « thermoplastiques polyacryliques ou polyméthacryliques » et « poussières métalliques ». La zone texte libre précise les expositions : « sclérodermie localisée chez un chirurgien dentiste exposé à la silice lors de la réfection des prothèses (pâte abrasive) -mais aucun micronodule à la TDM-. Forte exposition au mercure initialement. Métal associé expérimentalement à...(dépassement du nombre de caractère maximal autorisé !) ». Un retour au dossier (CCPP Grenoble) permet de préciser la réalité des expositions ci-dessous et montre l'étendue de l'information qualitative non retranscrite par le codage. Exemple : « utilisation d'amalgames dentaires (mercure, argent, zinc, étain ± cuivre), utilisés sans protection particulière dans les années 1960. En effet, les composés de l'amalgame étaient mélangés dans un mortier manuellement et mis dans une peau de chamois qui était essorée à main nue afin d'épurer le mercure en excès. Ensuite, à partir des années 1970, les produits étaient disponibles sous forme de capsules pré-dosées ; les mélanges étaient alors réalisés de façon mécanique à l'intérieur d'un vibreur. Le patient a également été utilisé des résines à base d'acrylates (polyméthacrylates) ainsi que des résines composées (les « composites »). Il cite

*notamment la résine de Bowen qui est une résine époxy-méthacrylique. Ces résines comportaient différentes charges minérales, notamment de la silice et des silicates, etc... ».* Le dossier précise également les modalités d'exposition aux vibrations avec les différents outils utilisés, la nature des aérocontaminants métalliques lors de la rectification des prothèses, la nature des abrasifs, l'exposition aux rayonnements ionisants, etc. (Dossier W070426)

- On remarque un 4<sup>ème</sup> cas mentionnant l'utilisation de résine non précisée (code racine 36400) chez un patient de 44 ans présentant une sclérodémie systémique. Un retour au dossier pourrait être réalisé pour préciser la nature de ces résines chez ce patient « mécanicien réparateur d'instruments de précision (7311) » (code qui englobe les prothésistes dentaires...) exerçant dans le secteur « de la fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie (33) »

### **Associations sclérodémie systémique x secteur d'activité**

Les mêmes méthodes appliquées à la matrice pathologie x secteur d'activité, montre un nombre de secteurs représentés égal à 61 (ou à 46 si l'on considère les agrégations de codes proposées a priori). Parmi ceux-ci, 3 génèrent un signal : « 14 : autres industries extractives » (depuis 2006), « 452B : construction de bâtiments divers (depuis 2007) », et un secteur inattendu « 453F Installation d'équipements thermiques et de climatisation ». Pour mémoire, le secteur « 502Z : Entretien et réparation de véhicules automobiles » a généré un signal uniquement en 2005.

Cette analyse engendre une première remarque concernant le niveau de précision utilisé. En effet, l'analyse précédente réalisée au plus fin montre qu'un quart de ces secteurs (n=12), concerne le BTP (racine 45). Il n'y a peut être pas lieu de séparer construction de bâtiments divers de construction de maisons individuelles, etc. Cela implique soit qu'il faut regarder les codes voisins lors de l'interprétation, soit que l'analyse doit être refaite à un niveau de précision différent, soit mieux, en ayant réalisé des regroupements de codes au cas par cas.

Bien entendu, il convient d'explorer toute association inattendue répertoriée de la sorte car pouvant révéler un phénomène émergent.

**ILLUSTRATION 1.** L'association M34 x 502Z (Entretien et réparation de véhicules automobiles) est forte de 4 cas, rapportés par 4 centres différents (9,22,26,20), concernant 4 hommes de 34, 47, 53 et 44 ans. Les professions exercées sont les suivantes :

L'analyse de la zone texte libre nous apporte les données suivantes :

1. « Sclérodémie systémique chez un carrossier peintre automobile dans un garage, exposé depuis 27 ans, à des solvants organiques. »
2. « Sclérodémie chez un carrossier exposé aux peintures, diluants et mastics »
3. « Sclérodémie localisée type Morphée, du membre supérieur droit chez un nettoyeur de véhicule, manipulant des hydrocarbures aromatiques. »
4. « Sclérodémie systémique chez un mécanicien automobile sans origine professionnelle retrouvée. »

Le fait qu'une sclérodémie localisée soit codée M34 au lieu de L94 est une erreur et invite de ce fait à faire une recherche en couplant les deux codes.

**ILLUSTRATION 2.** L'association M34 x 453F (Installation d'équipements thermiques et de climatisation) est également forte de 4 cas provenant de 4 centres différents (Nancy, Cochin, Nantes, Lyon), dont le premier est étiqueté « couvreur-zingueur 7131 » et les trois autres exercent la profession de plombier-tuyauteur (7136). Il s'agit de 4 hommes de 52, 51, 51 et 53 ans. L'interrogation de la zone texte libre nous apprend les informations suivantes :

1. « Sclérodémie systémique chez un plombier chauffagiste multi exposé : charbon, suie de combustion, amiante, silice, activités de soudage, de perçage de murs de bâtiments anciens. »
2. « Patient présentant une sclérodémie dans le cadre de son poste de chauffagiste et couvreur. pas d'exposition professionnelle retrouvée. »
3. « Sclérodémie systémique chez un plombier chauffagiste ayant été exposé au trichloréthylène et à l'amiante. »
4. « Sclérodémie chez un plombier »

Les nuisances précisées sont toutes différentes (silice, solvants, dégraissants, décapants, trichloréthylène, fumées de soudage). Cet agrégat n'aurait pu être mis en évidence sur les seules associations pathologie x nuisance. Un retour vers ces 4 dossiers semble nécessaire afin de préciser quelles ont pu être les expositions communes. Cet agrégat vient de s'enrichir par le cas d'un jeune patient de 28 récemment recruté par le CCPP de Nancy, présentant une sclérodémie systémique avec atteinte pulmonaire (candidat à la transplantation), technicien de climatisation depuis la fin de son apprentissage en 2001. L'ensemble des hydrofluorocarbones auxquels il a été exposé sont listés dans le dossier médical, mais les codes adéquats n'existent pas, montrant à nouveau le côté réducteur du codage pour la détection de couples PxN potentiellement émergents.

### ***Associations sclérodémie systémique x métier***

Sur un code métier non recodé, 4 associations génèrent (n=3) ou ont généré (n=1) un signal. L'utilisation d'un code avec les agrégations décidées *a priori* montrent que sur les 30 codes métiers représentés, 6 génèrent ou ont généré un signal (3 et 3 respectivement). Le métier de « maçons (7122) » génère un signal depuis 2007, celui de « plombiers est tuyauteurs (7136) » a généré un signal entre 2003 et 2006 inclus, celui de « Conducteurs de machines à travailler les métaux et les produits minéraux (821) » a généré un signal en 2006, celui de « Conducteurs de machines pour la fabrication de produits en caoutchouc et en matières plastiques (823) » génère un signal depuis 2004 ; enfin, le métier « Conducteurs de véhicules à moteur (832) » a généré un signal uniquement en 2006, et celui de « Personnel du service d'immeuble laveurs de vitres et assimilés depuis (914) » 2007. Les deux derniers ne généraient pas de signaux sur le code métier brut.

**ILLUSTRATION.** Le dernier exemple cité ci-dessus provient de 4 centres différents (Lyon, Garches, Lille, Saint Etienne), concerne 4 hommes de 53, 52, 43, 53 ans, dont le dernier correspond au 3<sup>ème</sup> cas présenté pour le secteur « 502Z entretien et réparation de véhicules automobiles ». Les autres travaillent dans les secteurs 702A, 801Z et 803Z. La zone texte nous renseigne comme suit :

1. « Homme de 43 ans, adressé par Médecine Interne pour recherche éventuelle origine professionnelle à sa sclérodémie »
2. « - »
3. « Sclérodémie: exposition aux détergents (Article de Maitre et al) »
4. « Sclérodémie localisée type Morphée, du membre supérieur droit chez un nettoyeur de véhicule, manipulant des hydrocarbures aromatiques. »

On notera que les zones texte libre ne sont informatives que dans la mesure où elles apportent une information plus complète que celle traduite par les codes, ce qui n'est pas le cas des 3 premiers.

Enfin, le dernier permet de faire une correction diagnostique, il s'agit à nouveau d'une forme localisée.

### **Explorations externes**

Il ne rentre pas dans le cadre de ce travail de thèse de faire la revue de la littérature sur chacune de ces hypothèses. Outre les éléments précisés en introduction, certaines de ces hypothèses trouvent leur écho dans la littérature (résines époxy, fumées de soudage), d'autres non (hydrofluorocarbones ou HFC). Cette discussion est détaillée dans la publication n°2 jointe en annexe.

Ce type de signaux invite également à préciser de façon prospective ces différentes expositions de façon pointue (degré d'exposition à la silice, aux vibrations, à des résines pour les maçons ; exposition aux HFC chez les plombiers travaillant dans l'installation de climatisations, etc).

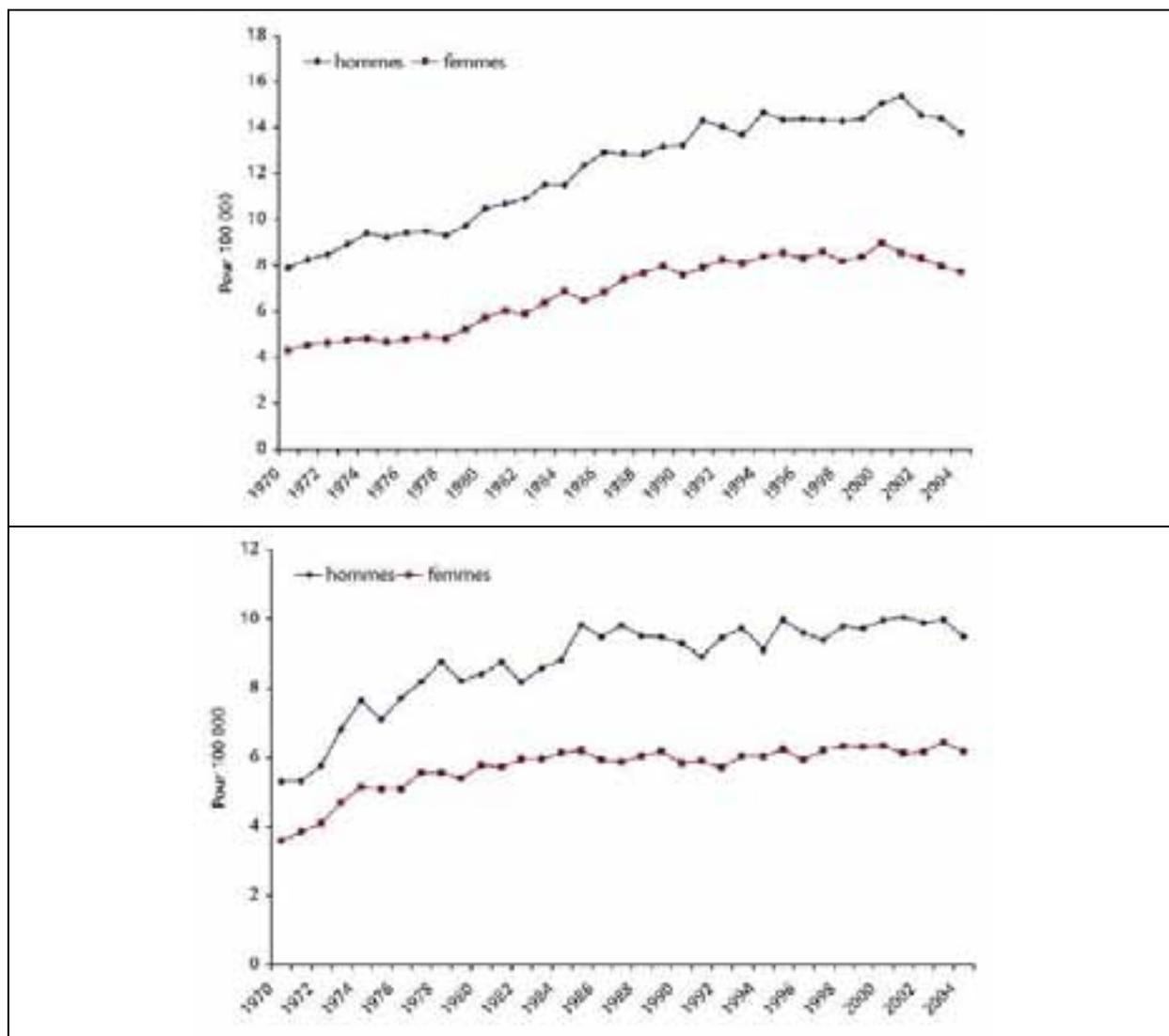
### 3.2.2 Hémopathies myéloprolifératives et lymphoprolifératives

#### Intérêt porté à ces pathologies dans le champ santé-travail, santé-environnement

Les hémopathies malignes sont un sujet d'intérêt dans le domaine professionnel et environnemental à double titre.

Tout d'abord, l'épidémiologie a montré l'augmentation de l'incidence de certaines de ces pathologies sur le long terme (99), en particulier les hémopathies lymphoïdes (Figure 26), dont les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) qui représentant les hémopathies malignes les plus fréquentes de l'adulte (plus de 10000 nouveaux cas par an en France).

**Figure 26. Taux standardisés de mortalité par hémopathies lymphoïdes (partie supérieure) et myéloïdes (partie inférieure), France métropolitaine. Source : Atlas de la mortalité par Cancer (INCA 2008) (99)**



De plus, à côté de facteurs de risques infectieux avérés ou probables (virus EBV, HIV, HTLV1, HHV8, bactéries *Helicobacter Pylori*, *Borrelia Burgdorferi*) (100), le rôle de certains facteurs professionnels et environnementaux est également établi dans la genèse d'hémopathies malignes : en particulier, l'exposition au benzène et rayonnements ionisants seraient responsables de 4 à 10% des leucémies seraient d'origine professionnelle (101).

Il existe également de fortes présomptions concernant un lien entre hémopathies malignes et exposition à d'autres substances comme le 1,3 butadiène, ou l'éthylène oxyde et des doutes sont émis, toujours au sein de la littérature scientifique, concernant certaines familles de substances comme les solvants (102) -en dehors de toute contamination par le benzène-, ou les pesticides(103, 104, 105, 106) . Enfin, certaines expositions professionnelles ou environnementales sont fortement suspectées d'être des facteurs de risque de lymphomes comme les dioxines (107, 108), le pentachlorophénol(109), voire certains solvants chlorés, en particulier le trichloroéthylène (110, 111, 112). Dès lors, il est intéressant de se pencher sur les expositions des patients adressés aux CCPP (nuisances, métiers et secteurs d'activité).

Pour des raisons physiopathologiques, les hémopathies sont aujourd'hui volontiers regroupées par les hématologues en hémopathies myéloprolifératives (HM) d'une part et hémopathies lymphoprolifératives (HL) d'autre part (100) :

- **Les hémopathies myéloprolifératives (HM)** correspondent à la prolifération de cellules souches au niveau de la moelle osseuse. Elles incluent des syndromes myéloprolifératifs « chroniques » (leucémie myéloïde chronique ou LMC, Polyglobulie de Vaquez, thrombocytemie essentielle, etc...), des syndromes « myélodysplasiques » caractérisés par une prolifération de cellules souches associée à une anomalie de la différenciation, ainsi que les leucémies myéloïdes aiguës qui correspondent à une prolifération associée à un blocage complet de la maturation de ces cellules souches.
- **Les hémopathies lymphoprolifératives (HL)** correspondent, elles, aux proliférations des cellules lymphoïdes B et T au niveau du tissu lymphatique (dont les ganglions), c'est à dire principalement les leucémies lymphoïdes aiguës ou chroniques, les lymphomes, les myélomes et plasmocytomes, etc...

**Les hémopathies non précisées (ex C959 leucémie sans précision), seront identifiées comme « hémopathies indifférenciées » (HI).**

### **Etapes préalables à l'application des méthodes de pharmacovigilance aux PST dont la maladie est une hémopathie maligne**

#### ***Elimination des doublons***

Une première caractérisation des données a permis de repérer 2 doublons partageant la même clé unique (« identifiant centre » x « identifiant patient » x « numéro de problème »), et donc le même code pathologie, avec deux autres PST. Il s'agit de deux patients venus chacun à deux reprises, à deux ans d'intervalle, sans comorbidité, et pour lequel le 2ème codage a été identifié comme un 2ème problème au lieu d'être considéré comme une simple actualisation du premier problème.

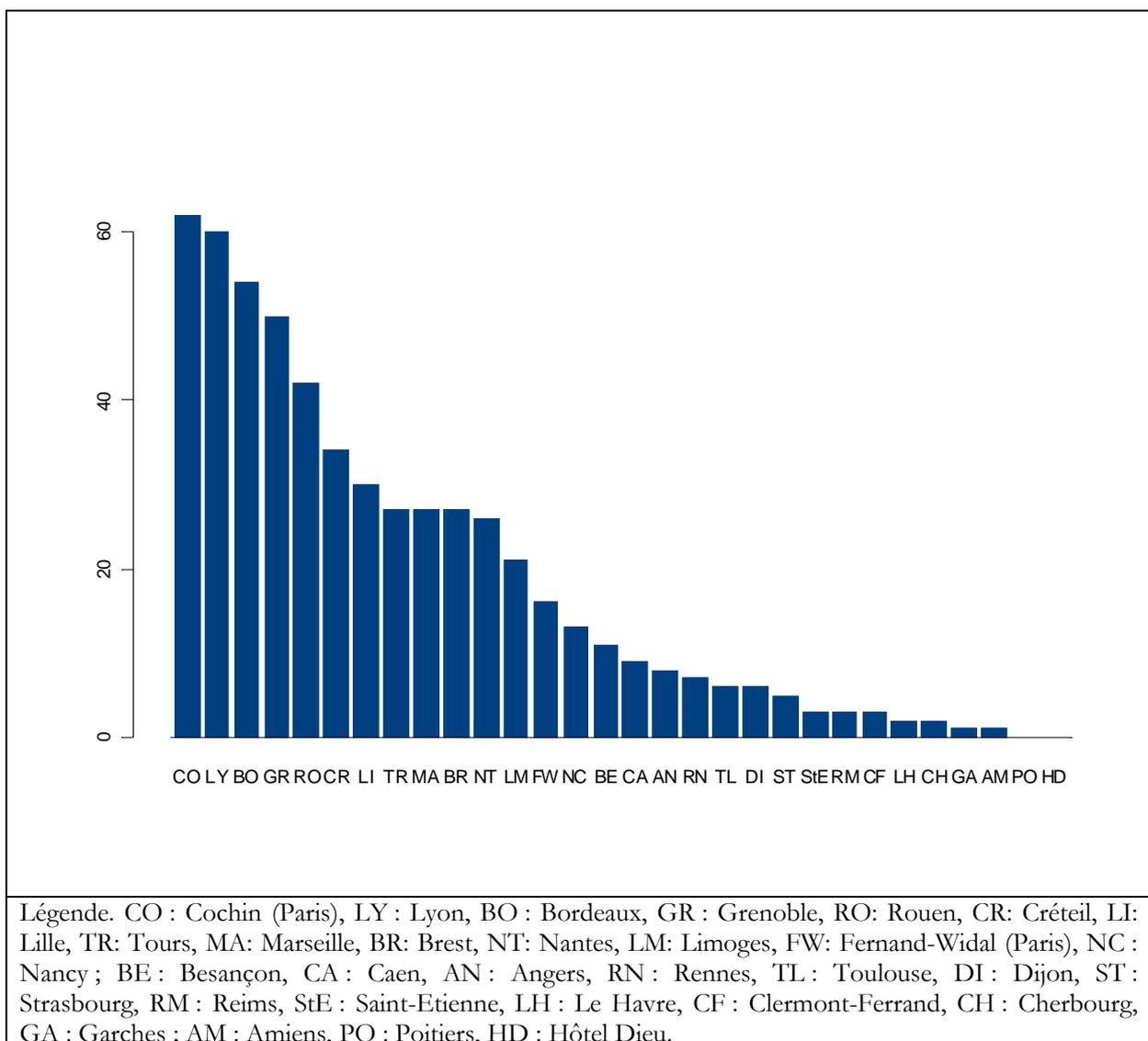
Ces doublons ont donc été éliminés afin d'éviter de compter à plusieurs reprises de façon induite des couples pathologie x nuisance.

**Dénombrement des observations (PST) correspondant à ces pathologies et effet centre**

Sur la période 2001-2007, **556 observations** (PST) concernant des pathologies hématologiques prolifératives ont été rapportés par 28 centres (1 à 62 observations par centre). Pour mémoire, la prise en compte des comorbidités augmenterait ce nombre de 23 cas supplémentaires, mais ferait ajouter le risque de prendre en compte des codages d'exposition non pertinents.

Comme pour les autres pathologies, il existe un effet centre important comme le montre la Figure 27 ci-dessous. Douze CCPP ont rapporté plus de 20 cas sur les données cumulées 2001-2007, les cinq premiers ayant rapporté chacun plus de 40 cas (Cochin : 62, Lyon : 60, Bordeaux : 54, Grenoble : 50, Rouen : 42).

**Figure 27. Nombre d'hémopathies malignes investiguées par les CCPP et enregistrées au sein du RNV3P sur la période 2001-2007.**



### ***Distribution des diagnostics bruts (code CIM-10 4 digits)***

Les 556 observations se répartissent entre 56 codes CIM10 distincts (provenant de 16 racines CIM10 à 3 digits). Le nombre de codes CIM-10 distincts à 4 digits serait porté à 65 avec la prise en compte des comorbidités. Parmi ces codes figurent de nombreuses leucémies de types non précisés (code C959), qui regroupent des leucémies myéloïdes aiguës (LMA) et chroniques (LMC) et des leucémies lymphoïdes aiguës (LLA) et chroniques (LLC). Le fait de ne pas préciser le type de leucémie répondait aux consignes initialement données dans le cadre du RNV3P, qui étaient de coder au sein d'une liste simplifiée, permettant de faciliter les analyses ultérieures. Malheureusement, ce regroupement de leucémies myéloïdes ou lymphoïdes ne semble plus pertinent aux hématologues (100), qui préconisent désormais comme précisé ci-dessus de rassembler pour des raisons physiopathologiques, les pathologies myéloprolifératives d'une part, et les pathologies lymphoprolifératives d'autre part (leucémies lymphoïdes, lymphomes et myélomes principalement). La consigne a désormais été donnée de coder au plus précis, sachant que les agrégations nécessaires pourront ensuite se faire au niveau des analyses.

### ***Travail de recodage afin d'augmenter la précision de l'information.***

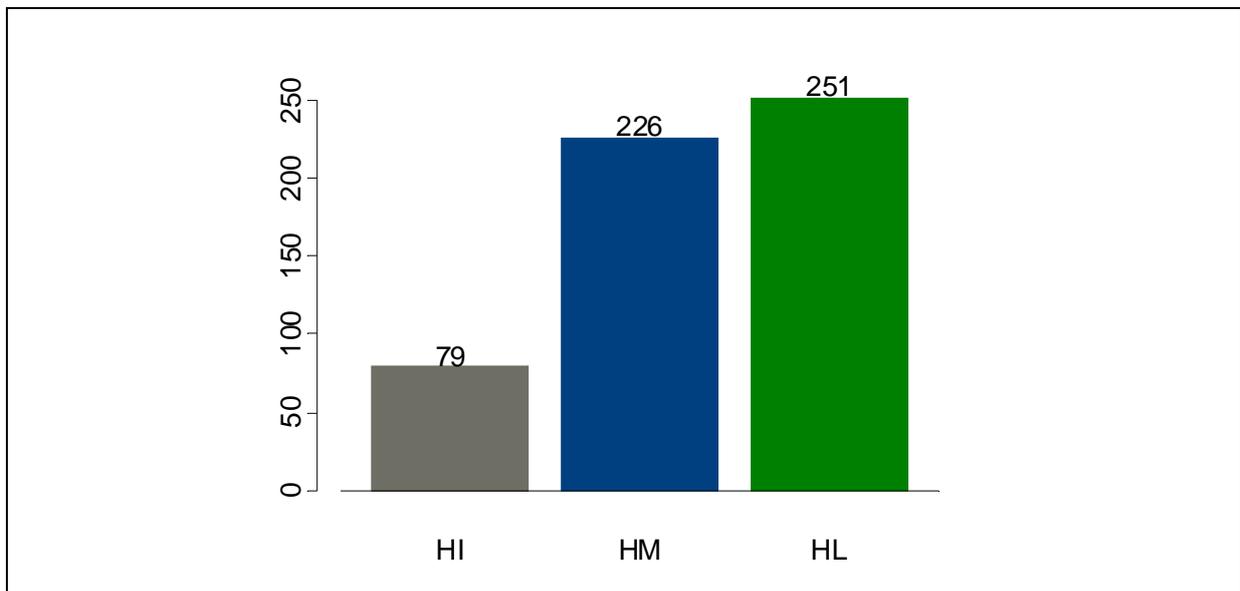
Les informations disponibles au sein des zones texte libre (« mémo »), ont permis de recoder de façon plus précise 72 des 143 leucémies codées « sans précision »

En l'occurrence, il s'agissait de 30 leucémies lymphoïdes, 38 leucémies myéloïdes, 1 leucémie monocyttaire, 1 leucémie non précisée, tandis que 2 myélomes qui avaient été codés « leucémie sans précision » ont pu être réaffectés au code C90.

Ces leucémies ont été recodées au plus fin lorsque l'information était possible : ainsi 5 leucémies à tricholeucocytes (C914) (113) ont été identifiées et pourront être utilisées pour des analyses ultérieures. Cette information peut être précieuse, sachant que le lien avec un facteur environnemental (et en particulier les pesticides) a déjà été soulevé pour ce sous-type rare de leucémie.

La distribution des codes pathologies, au niveau CIM-10 3 digits, après cette opération de recodage, est précisée dans la Figure 28 ci-dessous.

**Figure 28. Distribution des 556 observations d'hémopathies prolifératives (après optimisation du codage) en hémopathies myéloprolifératives (HM), lymphoprolifératives (HL) et non précisées (« indifférenciées » : HI).**



**Distribution des différents types d'hémopathies malignes qui seront analysées avec les méthodes de pharmacovigilance**

Le Tableau 18 ci-dessous précise la distribution des codes CIM-10 au sein de ces grandes familles (HL, HM, HI) ainsi que leur répartition par centre de consultation de pathologies professionnelles.

**Tableau 18. Distribution des hémopathies malignes investiguées au sein du RVN3P 2001-2007 : diagnostics principaux (après recodage des leucémies « C959 » pour les PST précisant cette information au sein de la zone texte libre) et catégorisation en hémopathies myéloïdes, lymphoïdes et indifférenciées**

Cadre diagnostique	CIM-10	Description (codes CIM-10 4 digits inclus)	Nombre d'observations (PST)	Nombre de centres distincts	Nombres min et max d'observations par centre
Hémopathies Lymphoprolifératives (HL)	C82	Folliculaire (nodulaires) : à petites cellules encochées (C820), à grandes cellules (C822), etc	15	9	1-4
	C83	Diffus : à petites cellules (C830), à grandes cellules (C833), lymphoblastiques (C835), etc	11	7	1-3
	C84	Périphériques et cutanés à cellules T	7	7	1-1
	C85	LNH autres (lymphosarcomes, lymphomes à cellules B non précisés, etc) et LNH non précisés (C859)	110 dont 96 C859	21	1-14
	C88	Dont macroglobulinémie de Waldenström (C880), maladies des chaînes lourdes alpha ou gamma (C881 et C882), etc	1	1	1-1
	C90	Myélome multiple (C900), leucémie à plasmocytes (C901), plasmocytome extramedullaire (C902), etc	34	13	1-6
	C91	Lymphoïdes (aiguës C911, chroniques C912, subaiguës C922, à prolymphocytes C913, à tricholeucocytes C914, à cellules T C915, etc)	73	22	1-13
	Sous-total	Σ	Tous	251	

Cadre diagnostic		CIM-10	Description (codes CIM-10 4 digits inclus)	Nombre d'observations (PST)	Nombre de centres distincts	Nombres min et max d'observations par centre
Hémopathies myéloïdes (HM)	Leucémies myéloïdes	C92	Myéloïdes (aiguës C920, chroniques C921, subaiguës C922, promyélocytaire aiguë C924, myélomonocytaire, C925 etc)	107	20	1-17
		C93	Monocytaire	1	1	1-1
	Leucémies myéloïdes	C94	« autres leucémies à cellules précisées » incluant d'autres syndromes myéloprolifératifs dont les polyglobulies primitives, les myélofibroses aiguës, etc	10	7	1-3
		D45	Polyglobulie essentielle (Vaquez)	9	8	1-2
	Syndromes myélodysplasiques	D46	Diverses entités (anémies réfractaires, etc)	36	14	1-6
		D752	(considérée par défaut comme un codage possible de la thrombocytonémie essentielle D 473)	5	4	1-2
	Autres tumeurs des tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et apparentés	D47	Syndromes myéloprolifératifs (D471), gammopathies monoclonales (D472), thrombocytonémie essentielle (D473)	58	19	1-7
			Autres tumeur non précisées (D477 et D479)			
	Sous-total	Σ	Tous	226		
	Hémopathies Indifférenciées (HI)	Leucémies à cellules non précisées	C95	Leucémies à cellules non précisées : aiguës (C950), chroniques (C951), subaiguës (C952) ou sans précision (C959)	71 dont 67 C959 résiduels	18
Divers			C 967, C969, D477, D479, D758, D759	8	6	1-2
Autres tumeurs malignes des tissus lymphoïdes, hématopoïétiques non précisées		Σ	Tous	556	29	1-63
<b>Total</b>						

### Application des méthodes de pharmacovigilance aux hémopathies malignes

Les méthodes sont successivement appliquées, comme dans l'exemple précédent de la sclérodermie, aux couples associant ces différentes pathologies aux nuisances, puis aux métiers, puis enfin aux secteurs d'activité.

#### *Associations pathologies hématologiques malignes x nuisance*

Les 556 PST génèrent, en prenant en compte l'ensemble de leurs nuisances, 100 couples « nuisance x HM certaines » 126 couples « nuisance x HL certaines » et 43 couples « nuisance x hémopathies indifférenciées (HI) » dont la distinction selon la nature myéloïde ou lymphoïde n'a pu être précisée plus avant par les informations présentes en texte libre.

Afin de ne pas méconnaître les 79 PST correspondant aux hémopathies indifférenciées résiduelles (dont 71 leucémies), des analyses complémentaires sont réalisées en les considérant tour à tour comme myéloïde puis comme lymphoïde, afin de pouvoir mettre en évidence précocément un signal. Ces analyses sont traduites dans les tableaux par « hémopathies myéloïdes par excès » (HM+HI), et « hémopathies lymphoïdes par excès » (HL+HI), afin que le doute profite successivement à chaque entité.

Le nombre de signaux générés selon ces différentes alternatives, avec chacune des 7 méthodes de pharmacovigilance, est présenté dans le Tableau 19 ci-dessous.

**Tableau 19. Nombre de signaux générés avec les différentes mesures de disproportion pour les couples « hémopathie myéloïde (HM) x nuisance » et « hémopathie lymphoïde (HL) x nuisance »**

Pathologie	Nb couples P x N		Nombre de signaux générés									
	total	eff. $\geq 2$	$\geq 1/8$	Chi2	Pois	PRR1	PRR2	ROR	Yules	SPRT2BCPNN		
<b>HM</b>	certaines	100	43	<b>33</b>	27	31	14	27	27	29	8	29
	par excès	+16	+7	<b>+3</b>	+4	+3	+1	+2	+2	+2	+2	+2
<b>HL</b>	certaines	126	51	<b>38</b>	25	36	15	26	26	28	8	32
	par excès	+14	+6	<b>+4</b>	+5	+4	+0	+4	+4	+6	+2	+5

Légende :

- « HM par excès » : regroupement des hémopathies indifférenciées (HI) avec les hémopathies myéloïdes (HM).
- « HL par excès » : regroupement des hémopathies indifférenciées (HI) avec les hémopathies lymphoïdes (HM).
- « eff.  $\geq 2$  » : nombre de couples « pathologie x nuisance » rapportés au moins deux fois (effectif des couples  $\geq 2$ )
- «  $\geq 1/8$  » : nombre de couples générant un signal avec au moins l'une des 8 méthodes, incluant la méthode PRR avec ses deux critères de génération de signaux (PRR<sub>1</sub> réfère au critère composite  $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $Chi2 \geq 4$  ; tandis que PRR<sub>2</sub> réfère au critère  $LI_{05\%}(PRR) > 1$ )

Ce premier tableau de résultats montre qu'une trentaine d'associations « HM x nuisance » ou « HL x nuisance » génèrent un signal avec au moins l'une des méthodes testées (33 et 38 respectivement pour les HM et HL pures, avec 3 et 4 cas supplémentaires lors de la prise en compte des hémopathies indifférenciées).

On retrouve, de façon cohérence avec ce qui a été présenté précédemment, des comportements très voisins des méthodes PRR2, ROR, Yules et BCPNN, avec un nombre de signaux générés légèrement supérieur pour BCPNN. Nous verrons ci-dessous que le recouvrement des signaux générés par ces méthodes est important, et que BCPNN est légèrement plus « sensible » avec une tendance à générer le signal un peu plus tôt que le PRR (différence minime).

Nous constatons à nouveau que c'est la méthode de Poisson qui génère le nombre le plus important de signaux, plus « sensible » encore que BCPNN aux disproportions. A contrario, les méthodes PRR1 (critère composite) et SPRT2 génèrent 2 à 4 fois moins de signaux respectivement, que les méthodes PRR, ROR ou BCPNN. On constate enfin, comme démontré

précédemment lors de la comparaison des méthodes, que le Chi2 est très sensible aux grands nombres (c'est la seule méthode à générer un signal de disproportion avec l'amiante (code 32110), rapportée 11 fois certes, mais avec un effectif marginal de près de 15 000 !

Les deux tableaux suivants présentent successivement le détail des couples « hémopathies myéloïdes x nuisance » et « hémopathies lymphoïdes x nuisance » qui génèrent un signal. Ces signaux sont classés selon la hiérarchie des codes nuisances afin de présenter successivement un code racine et ses codes dérivés (par exemple hydrocarbures aromatiques monocycliques, benzène, toluène, xylènes, styrène), plutôt que par ordre décroissant de la valeur des signaux.

### **Couples « hémopathies méyloïdes (HM) x nuisance »**

Le Tableau 20 nous montre les 33 associations « HM x nuisances » générant un signal. Les seules donnant droit à une réparation sont l'association « HM x benzène », l'association « HM x carburants » (contenance de benzène) et l'association « HM x rayonnements ionisants », qui figurent parmi les plus fortement représentées avec respectivement 64, 16 et 51 cas. Parmi les autres expositions très largement représentées figurent les solvants (46 cas), les peintures (12), et certains hydrocarbures aromatiques homologues supérieurs du benzène comme le toluène (11), le xylène (3 cas), le styrène (3), voire non précisés (code générique 21310, 2 cas).

Les époques d'exposition ne sont pas directement disponibles et ne permettent pas de savoir si les expositions « solvants » pouvaient contenir des traces de benzène (en particulier jusqu'au tout début des années 1980). L'analyse de l'âge des patients pourrait servir de proxy -imparfait- pour estimer le début d'exposition avant, si besoin, un retour aux dossiers médicaux individuels.

**Tableau 20. Caractérisation des couples « hémopathie myléoïde (HM) x nuisance » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées**

P	Couple pathologie (P) x nuisance (N)			Distribution de l'imputabilité							Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)								
	Code	Libellé	Nuisance	Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN
HM	21100	Hydrocarbures aliphatiques		36	2	2	0	0	0	2	0	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	21300	Hydrocarbures aromatiques		58	3	3	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	21310	Hydrocarbures aromatiques monocycl.		33	2	2	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	21311	Benzène		283	69	18	1	26	20	16	7	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	21312	Toluène		117	11	7	0	0	2	7	2	1	1	0	1	1	1	1	1
HM	21313	Xylènes		65	3	2	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	21316	Styrène		54	3	2	0	0	0	3	0	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	22127	1.1.1trichloroethane		7	2	2	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	22224	Trichloréthylène		233	6	3	0	0	0	4	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	22225	Tetrachloroethylene		127	2	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
HM	22240	Dérives iodes des hydrocarbures aliphatiques insaturés		8	2	2	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	26200	Ethers de glycols		71	2	2	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
HM	2810E	Epichlorhydrine		5	2	2	0	0	0	2	0	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	2A111	Acétone		94	7	5	0	0	0	3	4	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	312B0	Suie		35	2	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	32110	Amiante (fibres)		14,930	9	7	0	1	0	2	6	1	0	0	0	0	0	0	0
HM	33200	Gaz d'échappement		109	4	4	0	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	35100	Vapeurs ou liquides organiques		30	2	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	35110	Solvants et diluants organiques		2,346	46	20	0	2	8	24	12	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	36200	Peintures, vernis, laques, mastics		799	12	9	0	1	3	6	2	1	1	0	1	1	1	1	1
HM	36400	Résines		88	2	2	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	1
HM	36910	Encres		221	4	4	0	1	0	2	1	0	1	0	1	1	1	0	1
HM	36B00	Carburants		57	16	9	1	4	2	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	36C20	Huiles et graisses lubrifiantes		207	3	3	0	0	0	0	3	0	1	0	1	0	0	0	0
HM	36H40	Dégraissant		157	3	3	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1

Couple pathologie (P) x nuisance (N)		Nuisance				Centres distincts		Distribution de l'imputabilité			Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)								
		Code	Libellé	Effectif marginal	Effectif	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN	
HM	36R00	Produits a usage agricole de jardinage et traitement des bois	209	8	5	0	0	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	
HM	36R10	Engrais	23	2	2	0	0	0	2	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1
HM	36R20	Insecticides	101	4	4	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	36R24	Insecticides organophosphorés	42	4	3	0	0	0	1	0	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	36R40	Herbicides	67	3	3	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	36R50	Fongicides	47	4	3	0	0	0	3	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	47100	Radiations ionisantes	338	51	15	1	17	4	19	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	99999	Pas de nuisance identifiée	2,934	6	6	0	X	X	X	X	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Légende :

Effectif marginal : pour chaque couple PxN, « effectif marginal » de la nuisance N, c'est-à-dire nombre de fois où celle-ci est rapportée dans la base RNV3P (60,916 observations 2001-2997 analysées). Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions.

Effectif : nombre de fois où le couple PxN a été rapporté au sein de la base RNV3P

Centres distincts : pour chaque couple PxN, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés

Ind. : caractère indemnisable (1) ou non (0) du couple pathologie x nuisance au sens de la législation française

Imputabilité : force du lien entre la nuisance et la pathologie estimée par l'expert selon une variable qualitative ordinaire à 4 modalités (3: forte, 2: moyenne, 1 : faible, 0: nulle).

**Dans une perspective de fouille de données, il est intéressant de regrouper les HI avec les HM afin de se donner la chance de voir apparaître un signal plus précocement.**

Les analyses relancées avec ce nouveau regroupement confirment en premier lieu les signaux déjà mis en évidence. A titre d'exemple, le couple « HM x benzène » passe de 64 à 104 cas, le couple « HM x carburants » de 16 à 21 cas, le couple « HM x rayonnements ionisants » de 51 à 58 cas, le couple « HM x solvants » de 46 à 61 cas, et le couple peintures de 12 à 17 cas.

On aperçoit, pour certains couples, un basculement vers un signal positif des méthodes les moins sensibles avec l'ajout de cas supplémentaires. C'est notamment le cas pour le couple « HM x 1,1,1 trichloroéthane » qui passe de 2 à 3 cas (provenant de 3 centres différents) et qui génère alors un signal avec la méthode PRR1, alors que 6 autres méthodes étaient déjà positives. C'est aussi le cas pour le couple « HM x trichloréthylène » qui passe de 6 à 7 cas (provenant de 3 centres) ce qui fait basculer la méthode SPRT2, la seule qui ne générerait pas encore de signal pour ce couple. C'est enfin le cas pour le couple « HM x insecticides organophosphorés » qui passe de 4 à 6 cas (provenant de 5 centres différents) et pour le couple « HM x dégraissant » qui passe de 3 à 4 cas provenant à l'inverse tous d'un seul centre.

Toutefois, le fait de prendre en compte plus de cas modifiant l'effectif marginal de la pathologie, peut amener à négativer certains signaux si l'effectif de l'association augmente proportionnellement moins vite que l'effectif marginal de la pathologie. C'est ce qui est observé pour la méthode PRR1 qui se négative pour certaines associations... y compris les associations « HM x benzène » et « HM x carburants » ! **Ces données confirment le fait que le critère de génération de signal composite ( $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $Chi^2 \geq 4$ ) n'est pas le plus pertinent pour le PRR.**

Un point important à noter est que la plupart des associations « HM x nuisance » se réfèrent à un code nuisance générique (solvants, pesticides, etc) ou un code racine (hydrocarbures aromatiques sans précisions, etc) posant des difficultés d'interprétation car regroupant des molécules très diverses. Certaines associations utilisent des codes plus précis (1,1,1 trichloroéthane, insecticides organophosphorés, etc) renforçant la possibilité d'investigations ultérieures précises. Les couples codés précisément ont souvent des effectifs égaux à 1 et restent pour l'instant au niveau du bruit de fond sans pouvoir générer de signal tant qu'ils restent uniques.

**Réflexions sur l'utilisation de ces méthodes en termes de génération d'hypothèses à partir d'illustrations tirées des résultats « HM x nuisance » présentés ci-dessus :**

#### **ILLUSTRATION**

a) L'association « **HM x trichloroéthane** », soulignée dans le tableau ci-dessus, représente le type d'association qui a de grandes chances de passer inaperçue sans l'utilisation de méthodes de fouille de données (faible nombre de cas, présence de co-expositions, exposition non nécessairement placée en nuisance principale, imputabilité faible, cas issus de centres différents).

Elle est a priori intéressante car 3 cas sont rapportés avec des HM par 3 centres différents (Grenoble, Lyon, Bordeaux), alors même que cette substance n'est rapportée que 7 fois sur les 60 916 enregistrements analysés. Le fait que l'imputabilité soit nulle dans les 3 cas, signifie indirectement que si les experts l'ont rapportée, ce n'était pas du fait d'une connaissance a priori

portant sur sa responsabilité potentielle dans la survenue d'hémopathies, mais bien parce qu'il s'agissait d'une exposition importante. Les 3 cas sont associés à des co-expositions, un seul avec un leucémogène connu (benzène). Les codes métiers et secteurs d'activité nous apprennent que ces cas concernaient un mécanicien sur appareil électrique, un technicien de fabrication de machines pour l'extraction et la construction, et un ouvrier de l'assemblage dans la fabrication de sièges. En l'occurrence les mémos sont soit inexistantes, soit non contributifs. Pour mémoire, sur les 4 autres observations concernant le 1,1,1 trichloroéthane, un 4<sup>ème</sup> cas concerne une hémopathie lymphoïde (LLC), signalée par un 4<sup>ème</sup> centre (Rennes) chez un ouvrier de l'assemblage dans la fabrication d'articles en caoutchouc (imputabilité à 2, seul cas sans co-expositions associées).

**C'est pour renseigner ce type d'association que les retours aux dossiers d'une part, et les investigations bibliographiques d'autre part seront les plus intéressantes.** Concernant le cas de Grenoble (retour au dossier et nouvelle consultation avec le patient), une co-exposition importante au benzène rend toutefois peu probable la responsabilité -au moins isolée- du trichloroéthane.

b) L'association « **HM x insecticides organophosphorés** », également soulignée dans le tableau ci-dessus, est également illustrative à plusieurs niveaux.

En regroupant HM et HI, elle a été rapportée un total de 6 fois par 5 centres différents (Rouen, Tours, Bordeaux, Brest, Cochin), avec des imputabilités se distribuant entre les valeurs 0 et 2. Le premier point fort est que la totalité de cette information a été rendue possible par le recodage des données et l'agrégation des codes 36R24 insecticides organophosphorés avec les codes 2G32\* qui permettent de coder également les insecticides de cette famille (en pratique c'est toujours le code racine 2G320 « pesticides organophosphorés » qui est celui utilisé, et non le détail des substances proposé). Ce couple génère initialement un signal avec 7 des 8 méthodes, puis avec 8/8 lors du regroupement HM + HI.

Les codes associés métiers, secteurs d'activité, nuisances éventuelles associées, ainsi que les données démographiques permettent de donner une première approximation des circonstances :

- homme de 69 porteur d'une LAM ayant travaillé en pépinière (le mémo nous renseigne sur une activité de pépiniériste pendant 40 ans)
- femme de 24 ans, conductrice de machine dans la fabrication de produits chimiques, également exposée aux solvants
- homme de 39 ans ouvrier d'une coopérative agricole, présentant « une thrombocytémie sans rapport avec les organophosphorés et des troubles du rythme [cardiaque] liés aux organophosphorés »
- femme de 42 ans, travaillant dans l'aviculture et porteuse d'une leucémie aiguë promyélocytaire, ayant utilisé des insecticides et des désinfectants (glutaraldéhyde et chlorure d'alkyl diméthyl benzyl ammonium)
- + homme de 54 ans ayant travaillé dans la culture céréalière présentant une leucémie de type non précisée
- + viticulteur de 69 ans présentant une leucémie de type non précisé.

Nous verrons également ci-dessous que, parmi les 36 autres observations du réseau mentionnant spécifiquement ces pesticides organophosphorés, 4 observations complémentaires concernent des hémopathies lymphoïdes (hommes de 37 à 66 ans exerçant ou ayant exercé les professions d'agriculteurs, viticulteur et menuisier)

**Au total, ces deux illustrations de couples « potentiellement émergents » montrent :**

1. que les méthodes de fouille de données utilisées permettent de faire ressortir des associations qui ne seraient pas rendues visibles par des analyses à l'œil nu (faible nombre de cas, provenant de plusieurs centres, souvent codées en co-nuisances, ou avec des imputabilités faibles)
2. qu'un travail de recodage préalable, basé sur une expertise médicale (par exemple la distinction hémopathies myéloïdes / lymphoïdes plutôt que l'usage de l'ensemble de l'éventail des codes CIM-10), mais aussi sur une expertise des expositions et sur une bonne

connaissance des codes utilisés est nécessaire afin de regrouper sous une même entité des situations semblables, distribuées de façon excessive, voire artificielle (cf codage des organo-phosphorés) en plusieurs entités distinctes.

3. enfin, l'investigation interne rendue possible par les autres variables codées demeure malheureusement assez fruste, et sa qualité est très dépendante de la zone texte libre « mémo ». Lorsque cette dernière est correctement complétée, il est souvent possible de cerner d'emblée la valeur ajoutée du signal. Ce dernier point sera explicité de façon plus remarquable avec l'illustration donnée pour les associations « pathologie x métier ».

L'étape suivante consiste à investiguer les données toxicologiques et épidémiologiques concernant ces associations.

### **Couples « hémopathies lymphoïdes x nuisance »**

Les résultats de l'application des différentes méthodes de détection de signaux sont présentées sur le Tableau 21 : On remarque, concernant les hémopathies lymphoïdes, qu'il existe un taux de recouvrement important avec les nuisances signalées dans le tableau précédent consacré aux hémopathies myéloïdes, en particulier le benzène, les solvants et les peintures, les rayonnements ionisants (soit au total 24 nuisances communes sur les 33, et 38 nuisances signalées respectivement dans les listes des couples « HM x nuisance » et « HL x nuisance » générant un signal.

Les points différents qui attirent notre attention sont la forte représentation du trichloroéthylène, davantage présent qu'avec les hémopathies myéloïdes (12 cas provenant de 9 centres), l'apparition du dichlorométhane (2 cas provenant de 2 centres différents, auxquels il convient d'ajouter un cas d'HM, sur 74 fois où la substance est mentionnée dans la base), des fumées de soudage (10 cas provenant de 8 centres qui génèrent uniquement un signal avec la méthode de Poisson la plus « sensible »), ainsi que l'apparition des adhésifs et des colles (détaillée dans l'illustration ci-dessous).

La situation est inverse pour le code dégraissant, qui, s'il génère un signal avec la quasi-totalité des méthodes à partir de 4 cas, ne provient que d'un seul centre (Grenoble). Se pose de fait la question de cette situation particulière : usage plus important des dégraissants (forte activité de décolletage), pratique de codage spécifique (là où d'autres équipes auraient peut être codé « solvants », ou privilégié l'un d'entre eux comme le trichloroéthylène ou le trichloroéthane), voire cluster (ce qui n'est pas le cas dans cet exemple précis).

**Tableau 21 . Caractérisation des couples « hémopathie lymphoïde (HL) x nuisance » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées**

P	Couple pathologie (P) x nuisance (N)				Distribution de l'imputabilité							Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)							
	Nuisance				Effectif	Centres distincts	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN
	Code	Libellé	Effectif marginal																
HL	1AS01	Arsenic	56	2	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	1U001	Uranium	43	2	2	1	0	2	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1
HL	21300	Hydrocarbures aromatiques	58	3	3	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	21310	Hydrocarbures aromatiques monocycliques	33	4	4	0	0	1	3	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	21311	Benzène	283	50	18	1	19	9	13	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	21312	Toluène	117	8	7	0	1	2	1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	21313	Xylènes	65	2	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
HL	21316	Styrène	54	2	2	0	0	2	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1
HL	21320	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	612	9	6	0	0	3	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0	1
HL	214B0	Dioxine et dérivés	7	2	2	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	1	1	0	1
HL	22122	Dichlorométhane	74	2	2	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
HL	22150	Dérivés halogénés mixtes des hydrocarbures aliphatiques saturés	27	2	2	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	1	1	0	1
HL	22224	Trichloréthylène	233	12	9	0	0	1	9	2	1	1	0	1	1	1	1	1	1
HL	22225	Tétrachloroéthylène	127	7	5	0	0	1	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	23111	Méthanol	20	2	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
HL	26200	Ethers de glycols	71	4	4	0	1	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	2F200	Esters de glycols	24	2	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
HL	32110	Amiante (fibres)	14930	20	10	0	1	0	3	16	1	0	0	0	0	0	0	0	0
HL	33200	Gaz d'échappement	109	3	3	0	0	0	2	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1
HL	334C0	Produits noirs (goudrons bitume asphalté)	132	5	5	0	1	0	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	34100	Fumées de soudage	771	10	8	0	0	1	5	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0

P	Couple pathologie (P) x nuisance (N)		Distribution de l'imputabilité			Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)											
	Code	Libellé	Effectif marginal	Centres distincts	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN
HL	35110	Solvants et diluants organiques	2346	16	0	3	8	31	25	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	36200	Peintures. Vernis. Laques. Mastics	799	8	0	0	0	6	5	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	36300	Adhésifs colles	329	5	0	0	1	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
HL	36400	Résines	88	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	36B00	Carburants	57	8	1	1	1	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	36C20	Huiles et graisses lubrifiantes	207	4	0	0	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	36H40	Dégraissant	157	4	1	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	36R00	Produits à usage agricole de jardinage ou de traitement des bois	209	15	7	0	3	4	6	2	1	1	0	1	1	1	1
HL	36R20	Insecticides	101	2	2	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
HL	36R24	Insecticides organophosphorés	42	4	3	0	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0
HL	36R40	Herbicides	67	4	2	0	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	0
HL	36R50	Fongicides	47	4	3	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	1	0
HL	47100	Radiations ionisantes	338	45	15	1	3	6	18	18	1	1	1	1	1	1	1
HL	70000	Virus	32	3	3	0	0	0	3	0	1	1	1	1	1	1	0
HL	99999	Pas de nuisance identifiée	2934	11	6	0	0	0	2	9	1	0	0	0	0	0	0
HL	C0000	Médicaments et drogues	97	2	2	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
HL	C1X00	Médicament antinéoplasique	21	2	2	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0

Légende :

Effectif marginal : pour chaque couple PxN, « effectif marginal » de la nuisance N, c'est-à-dire nombre de fois où celle-ci est rapportée dans la base RNV3P (60,916 observations 2001-2007 analysées). Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions.

Effectif : nombre de fois où le couple PxN a été rapporté au sein de la base RNV3P

Centres distincts : pour chaque couple PxN, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés

Ind. : caractère indémnisable (1) ou non (0) du couple pathologie x nuisance au sens de la législation française

Imputabilité : force du lien entre la nuisance et la pathologie estimée par l'expert selon une variable qualitative ordinaire à 4 modalités (3 : forte, 2 : moyenne, 1 : faible, 0 : nulle)

Comme pour les hémopathies myéloprolifératives ci-dessus, une nouvelle analyse a été relancée en regroupant les hémopathies indifférenciées aux hémopathies lymphoprolifératives.

Si les principaux signaux sont confirmés (à nouveau benzène, carburants, solvants, peintures, rayonnements ionisants), certains signaux reçoivent davantage de support (fumées de soudure, insecticides organophosphorés, trichloroéthylène, dégraissants, adhésifs et colles), et certains apparaissent le plus souvent basés sur un faible nombre de cas (mercure, thorium, 1,3-butadiène, 1,1,1-trichloroéthane, dérivés halogénés des phénols, amines aromatiques et dérivés, cosmétiques). Inversement, certains signaux disparaissent (HAP, acrylamide, résines, médicaments et drogues).

### **Réflexions sur l'utilisation de ces méthodes en termes de génération d'hypothèses à partir d'une illustration tirée des résultats « HL x nuisance » présentés ci-dessus**

**Illustration.** Cinq cas d'hémopathies lymphoïdes ont été signalés par 5 centres différents chez des patients exposés notamment aux colles. Cette association ne génère pour l'instant un signal qu'avec la méthode de Poisson, car l'effectif marginal de la nuisance reste important, les colles étant mentionnées 329 fois dans la base du fait de leur associations avec des phénomènes respiratoires et cutanés.

Il s'agit typiquement d'une nuisance signalée en 2<sup>ème</sup>, voire 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> position après les nuisances solvants ou peintures dans le cadre des pathologies hématologiques. Une simple analyse visuelle des cas, sans méthode de fouille de données conduit à ignorer cette information.

Il s'agit cette fois d'un code générique (famille de substance) dont l'interprétation n'est pas aisée sans données complémentaires. Les données internes à la base nous renseignent sur ces 5 cas d'hémopathies lymphoïdes ainsi que sur 3 cas supplémentaires d'hémopathies, une indifférenciée et deux myéloïdes chez des patients exposés aux colles :

- lymphome chez un patient de 61 ans, technicien en électricité exposé aux colles, solvants et métaux durs
- myélome chez un homme de 67 ans, ancien monteur en construction mécanique exposé à la colle Néoprene et à l'essence F entre 1967 et 1982 (précision grâce à la zone texte libre)
- myélome chez un patient de 49 ans (âge renseigné), chaudronnier-tôlier dans une mine de charbon avec des expositions diverses dont colles, huiles, solvants, peintures, fumées de soudage, poussières de métaux et poussières de charbon
- lymphome chez un plombier de 52 ans exposé aux solvants et aux colles
- leucémie (type non précisé) chez un conducteur de machines outils pour la fabrication de moteurs et de turbines
- réticulose de Sézary chez un ébéniste exposé à la pâte à bois, peintures et colles
- + syndrome myéloprolifératif (HM) chez un patient de 62 ans, menuisier depuis 39 ans, exposé aux colles, solvants, poussières de bois
- + leucémie aiguë myéloïde chez une jeune femme de 36 ans, peintre en bâtiment depuis 12 ans, exposée aux peintures et colles.

Ce type de requête invite à préciser ultérieurement dans la zone texte libre le type de colle utilisée, voire à joindre la FDS ou fiche de composition si le système d'information le permet afin de préciser les solvants présents. Elle invite également à rechercher de façon pro-active la composition des colles utilisées par les menuisiers, ébénistes, etc.

### **Analyse des couples « nuisance x hémopathies codées en CIM-10 à 3 et 4 digits ».**

Les tableaux ne sont pas présentés dans leur intégralité car trop longs (centaine de lignes chacun). Ces analyses pourraient être en théorie intéressantes pour des sous-groupes comme les myélomes, les leucémies à tricholeucocytes, les lymphomes périphériques ou à cellules T, etc. Néanmoins, en dehors du myélome, l'ensemble des couples générés avec les nuisances sont des

cas uniques, qui restent pour l'instant à l'état de bruit de fond. Le tableau des associations « myélome x nuisance » est présenté ci-dessous (Tableau 22). On retrouve, déclinées pour le myélome, les principales nuisances connues pour les HL (benzène, radiations ionisantes, solvants, peintures). On repère également des associations qui ne sont rapportées que deux fois (voire 3 fois pour les HAP), mais qui suffisent à générer un signal du fait des effectifs marginaux assez faibles de la pathologie : c'est le cas des résines époxydiques, des colles, et des fumées de soudage.

**Tableau 22. Caractérisation des couples « myélome multiple et tumeurs à plasmocytes (C90) x nuisance » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées**

P	Couple pathologie (P) x nuisance (N)		Distribution de l'imputabilité				Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)										
	Code	Libellé	Effectif	Centres distincts	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN
MM	36300	Adhésifs colles	329	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
MM	35110	Solvants et diluants organiques	2,346	7	0	0	0	5	2	1	1	1	1	1	1	0	1
MM	32110	Amiante (fibres)	14,930	4	0	1	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
MM	36200	Peintures, vernis, laques, mastics	799	3	0	0	0	2	1	0	1	0	1	1	1	0	1
MM	34100	Fumées de soudage	771	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
MM	36410	Resines époxydiques	397	2	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
MM	21311	Benzène	283	5	0	0	0	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1
MM	21320	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	612	3	0	0	1	0	2	1	1	1	1	1	1	0	1
MM	47100	Radiations ionisantes	338	9	0	0	0	4	5	1	1	1	1	1	1	1	1

Légende :

Effectif marginal : pour chaque couple PxN, « effectif marginal » de la nuisance N, c'est-à-dire nombre de fois où celle-ci est rapportée dans la base RNV3P (60,916 observations 2001-2007 analysées). Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions.

Effectif : nombre de fois où le couple PxN a été rapporté au sein de la base RNV3P

Centres distincts : pour chaque couple PxN, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés

Ind. : caractère indémnisable (1) ou non (0) du couple pathologie x nuisance au sens de la législation française

Imputabilité : force du lien entre la nuisance et la pathologie estimée par l'expert selon une variable qualitative ordinaire à 4 modalités (3 : forte, 2 : moyenne, 1 : faible, 0 : nulle)

### Associations pathologies hématologiques malignes x métier

La recherche de signaux a été conduite sur les 542 observations ayant un code métier suffisamment précisé ; le Tableau 23 présente ces résultats pour les HM et HL.

**Tableau 23. Nombre de signaux générés avec les différentes mesures de disproportions pour les couples « hémopathie myéloïde (HM) x métier » et « hémopathie lymphoïde (HL) x métier »**

Pathologie	Nb couples PxN		Nombre de signaux générés									
	total	eff. $\geq 2$	$\geq 1/8$	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2	BCPNN	
HM	certaines	101	52	<b>34</b>	20	34	11	25	25	29	3	32
	par excès	+22	+13	<b>+7</b>	+7	+6	+4	+2	+2	+5	+0	+5
HL	certaines	106	51	<b>30</b>	18	30	13	23	23	23	4	27
	par excès	125	64	<b>+6</b>	+2	+5	+1	+0	+0	+4	+2	+3

Légende :

- « HM par excès » : regroupement des hémopathies indifférenciées (HI) avec les hémopathies myéloïdes (HM).
- « HL par excès » : regroupement des hémopathies indifférenciées (HI) avec les hémopathies lymphoïdes (HM).
- « eff.  $\geq 2$  » : nombre de couples « pathologie x métier » rapportés au moins deux fois (effectif des couples  $\geq 2$ )
- «  $\geq 1/8$  » : nombre de couples générant un signal avec au moins l'une des 8 méthodes, incluant la méthode PRR avec ses deux critères de génération de signaux (PRR<sub>1</sub> réfère au critère composite  $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $Chi2 \geq 4$  ; tandis que PRR<sub>2</sub> réfère au critère  $LI_{95\%}(PRR) > 1$ )

Les 34 couples « hémopathies myéloïdes x métier » et les 30 couples « hémopathies lymphoïdes x métier » générant un signal avec au moins l'une des méthodes de pharmacovigilance en prenant en compte les hémopathies indifférenciées sont présentés dans les deux tableaux suivants (Tableaux 24a et 24b).

Ces deux listes de couples générant un ou plusieurs signaux sont majoritairement distinctes (23 sur 34 couples du premier tableau ne sont pas inclus dans le second, et 21 couples du second tableau sur 30 ne sont pas retrouvés dans le premier).

Ces tableaux ne comprennent pas de distribution de l'imputabilité, celle-ci étant affectée par les experts vis-à-vis de chaque nuisance et non vis-à-vis d'un métier ou d'un secteur d'activité. Enfin, le métier à lui seul ne permet pas de classer les couples en indemnisables ou non indemnisables.

La hiérarchie des codes métiers s'appuie davantage sur une typologie de métiers (ex : « professions intermédiaires ») que sur une communauté dans les expositions, à l'exception principalement du secteur agricole (code de racine 6), ou de la défense qui ne comprend qu'un seul code. Aussi, il a semblé plus pertinent de classer ces couples par valeur décroissante du signal afin de mettre en avant une information supplémentaire, à savoir les métiers pour lesquels la mesure de disproportion au sein du RNV3P est la plus forte. Ces couples ont été classés par valeur décroissante de LI95% BCPNN, critère qui a montré le plus de spécificité dans le classement des couples selon une étude de comparaison menées par les pharmacovigilants présentée dans le chapitre 3.2 de la Partie 1 (« 3e critère de comparaison »).

**Tableaux 24. Caractérisation des couples « hémopathies x métier » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportion testées (classements par LI95%(BCPNN) décroissant)**

**Tableau 24a. Couples « hémopathies myéloïdes (HM) x métier »**

P	Couple pathologie (P) x Métier		Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)											
	Code	Libellé	Métier	Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2BCPNN	
HM	2111	Physiciens et astronomes		42	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	8285	Assembleurs d'articles en bois et en matières similaires		25	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	7341	Compositeurs typographes et assimilés		154	7	5	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	8153	Conducteurs d'appareils de filtrage et de séparation chimique		31	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	6111	Agriculteurs et ouvriers qualifiés des cultures de plein champ et maraichage		144	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	8152	Conducteurs d'appareils de traitement thermique de la chimie		42	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	8340	Matelots de pont et assimilés		46	2	1	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	7346	Imprimeurs sérigraphes à la planche et sur textile		178	5	4	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	0110	Forces armées		194	5	5	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	6130	Agriculteurs et ouvriers qualifiés de polyculture et d'élevage		56	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	7232	Mécaniciens et ajusteurs de moteurs d'avions		105	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	2143	Ingénieurs électriciens		66	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	8161	Conducteurs d'installations de production d'énergie		112	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	2145	Ingénieurs mécaniciens		118	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	7343	Graveurs d'imprimerie et photographeurs		71	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	8155	Conducteurs d'installations de raffinage de pétrole et de gaz naturel		82	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	2221	Médecins		209	4	4	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	7141	Peintres en bâtiment et poseurs de papiers peints		1019	13	10	1	1	0	1	1	1	1	1
HM	8229	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits		156	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1

Couple pathologie (P) x Métier		Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)										
Métier												
	chimiques non classés ailleurs											
HM 2146	Ingénieurs chimistes	104	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HM 2211	Biologistes botanistes zoologistes et assimilés	105	2	1	0	1	0	1	1	1	0	1
HM 8282	Monteurs en appareillage électrique	108	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HM 3116	Techniciens en chimie industrielle	193	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM 8159	Conducteurs d'installations de traitement chimique non classés ailleurs	120	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HM 7123	Constructeurs en béton armé maçons râgréeurs et assimilés	130	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HM 8231	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits en caoutchouc	145	2	2	0	1	0	0	1	1	0	1
HM 3118	Dessinateurs industriels	155	2	2	0	1	0	0	0	1	0	1
HM 8223	Conducteurs de machines de traitement superficiel des métaux	149	2	2	0	1	0	0	1	1	0	1
HM 8251	Conducteurs de machines d'imprimerie	159	2	2	0	1	0	0	0	1	0	1
HM 3152	Inspecteurs de sécurité et d'hygiène et contrôleurs qualité	186	2	2	0	1	0	0	0	0	0	1
HM 3211	Techniciens des sciences de la vie	324	3	3	0	1	0	0	0	0	0	1
HM 8232	Conducteurs de machines pour la fabrication des produits en matières plastiques	325	3	3	0	1	0	0	0	0	0	1
HM 8122	Conducteurs de fours de deuxième fusion des métaux, couleurs de fonderie et conducteurs de laminoirs	210	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
HM 7231	Mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteurs	1,924	11	9	0	1	0	0	0	0	0	0

Légende :

Effectif marginal : pour chaque couple P x métier, « effectif marginal » du métier, c'est-à-dire nombre de fois où celui-ci est rapporté dans la base RNV3P (60,916 observations 2001-2007 analysées). Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions.

Effectif : nombre de fois où le couple P x métier a été rapporté au sein de la base RNV3P

Centres distincts : pour chaque couple P x métier, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés

**Tableau 24b.** Caractérisation des couples « hémopathies lymphoïdes (HL) x métier » ayant généré un signal avec au moins l'une des méthodes de pharmacovigilance testées (classements par  $LI_{95\%}$ , BCPNN décroissant)

P	Couple pathologie (P) x Métier		Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)										
	Code	Libellé	Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2BCPNN	
HL	8154	Conducteurs d'appareils de distillation et de réacteurs chimiques	33	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	6114	Agriculteurs et ouvriers qualifiés des cultures mixtes	35	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	6112	Arboriculteurs et ouvriers qualifiés de l'arboriculture	79	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	1237	Cadre de direction recherche-développement	36	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	3116	Techniciens en chimie industrielle	193	6	4	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	7442	Artisans et ouvriers de la chaussure et assimilés	88	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	2113	Chimistes	166	5	4	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	6130	Agriculteurs et ouvriers qualifiés de polyculture et d'élevage	56	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	3111	Techniciens des sciences chimiques et physiques	476	11	8	1	1	0	1	1	1	1	1
HL	9311	Manoeuvres des mines et des carrières	64	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	6111	Agriculteurs et ouvriers qualifiés des cultures de plein champ et maraichères	144	4	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	8159	Conducteurs d'installations de traitement chimique nca	120	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	3115	Techniciens en construction mécanique	653	11	7	1	1	0	1	1	1	1	1
HL	0110	Forces armées	194	4	4	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	7341	Compositeurs typographiques et assimilés	154	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	2221	Médecins	209	4	4	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	2211	Biologistes botanistes zoologistes et assimilés	105	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	8161	Conducteurs d'installations de production d'énergie	112	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	3112	Techniciens du génie civil	106	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	9133	Laveurs et repasseurs de linge à la main	206	3	3	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	2145	Ingénieurs mécaniciens	118	2	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	7142	Laqueurs vernisseurs et assimilés	606	7	6	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	7223	Régleurs et réglers-conducteurs de machines outils	449	5	4	1	1	1	1	1	1	0	1

Couple pathologie (P) x Métier		Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)											
P	Métier		Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2BCPNN	
	Code	Libellé											
HL	8283	Monteurs d'appareils électroniques	148	2	2	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	8251	Conducteurs de machines d'imprimerie	159	2	2	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	8229	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits chimiques nca (non classés ailleurs)	156	2	1	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	3113	Techniciens en électricité	157	2	2	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	7346	Imprimeurs sérigraphes à la planche et sur textile	178	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
HL	8232	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits en matière plastique	325	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0
HL	7222	Outils et assimilés	487	4	4	0	1	0	0	0	0	0	0

Légende :

Effectif marginal : pour chaque couple P x métier, « effectif marginal » du métier, c'est-à-dire nombre de fois où celui-ci est rapporté dans la base RNV3P (60,916 observations 2001-2007 analysées). Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions.

Effectif : nombre de fois où le couple P x métier a été rapporté au sein de la base RNV3P

Centres distincts : pour chaque couple P x métier, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés

## Quelles sont les principales données issues de ces analyses hémopathies x métier ?

Le recouvrement entre les listes des couples « HM x métier » et « HL x métier » générant un signal est moins important que le recouvrement observé avec les couples « HM x nuisance » et « HL x nuisance ». En l'occurrence, il existe 14 codes métiers communs pour un nombre de couples égal à 34 et 30 respectivement pour chacune de ces listes.

Le 2ème élément observé concerne le fait que plusieurs familles de professions sont largement représentées. Cela signifie qu'il s'agit d'un type de patients prioritairement adressés dans les CCPP pour ce type de pathologie. Il est utile de rappeler en effet que ces professions ne sont pas représentatives des professions de patients atteints de ces hémopathies. Elles seraient davantage représentatives des professions qui, dans ce contexte pathologique, génèrent un questionnement, que ce soit directement par l'un des médecins du patient, ou que la consultation soit l'expression du questionnement du patient, secondairement transmise par son médecin.

Il s'agit :

- **des professions du milieu agricole** (code métier 611\*, 612\*, 613\*). Ce sont au total 32 hémopathies investiguées chez des patients travaillant dans l'agriculture ou l'élevage (Tableau 25). Il existe pour ces couples un effet centre important. Si 12 CCPP ont investigué ces patients, le centre de Bordeaux en a répertorié 10, là où les autres centres n'ont investigué que de 1 à 3 cas. Il serait intéressant de bien comprendre le recrutement de ce centre et de savoir si une recherche active de cas est effectuée, en particulier dans le domaine de la viticulture (4 cas rapportés sous le code arboriculture qui comprend la viticulture). Les autres régions viticoles n'ont pas (ou très peu) rapporté de cas similaires

**Tableau 25. Distribution des hémopathies investiguées chez des agriculteurs ou ouvriers de l'agriculture au sein du RNV3P et aptitude de ces associations « hémopathie x métier » à générer un signal**

Métier		Distribution des hémopathies et génération de signal			Total
		HL	HM	HI	
Code	Libellé	HL	HM	HI	
6111	Agriculteurs et ouvriers des cultures de plein champ et maraîchères	4	5	0	9
6112	Arboriculteurs et ouvriers qualifiés de l'arboriculture (dont viticulteurs et ouvriers qualifiés de la viticulture)	5	1	0	6
6113	Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'horticulture et des pépinières [contient également les jardiniers... et les champignonistes]	1	3	2	6
6114	Agriculteurs et ouvriers qualifiés des cultures mixtes	3	0	2	5
612*	Eleveurs et ouvriers qualifiés de l'élevage	0	2	0	2
6130	Agriculteurs et ouvriers qualifiés de la polyculture et de l'élevage	2	2	0	4
Total	(Tous)	15	13	4	32

Légende. En grisé, figurent les associations présentées dans les tableaux précédents car générant un signal avec une ou plusieurs méthodes de disproportions

- **des professions de la mécanique.** Ce sont au total 84 cas qui ont été rapportés par 20 CCPP, selon la distribution présentée dans le Tableau 26 ci-dessous.

**Tableau 26. Distribution des hémopathies investiguées chez les mécaniciens au sein du RNV3P et aptitude de ces associations « hémopathie x métier » à générer un signal**

Métier		Distribution des hémopathies et génération de signal			Total
Code	Libellé	HL	HM	HI	
7231	Mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteur	10	11	6	27
7232	Mécaniciens et ajusteurs de moteurs d'avion	0	3	1	4
7233	Mécaniciens et ajusteurs de machines agricoles et industrielles	2	5	0	7
724*	Mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques et électroniques	1	2	3	6
3115	Techniciens en construction mécanique	11	4	3	18
7222	Outils et assimilés	4	2	0	6
7223	Régleurs et régulateurs conducteurs de machines outils	5	3	1	9
2145	Ingénieurs mécaniciens	2	3	0	5
3141	Officiers mécaniciens de navires	1	0	0	1
3143	Pilotes d'avions et assimilés (dont mécanicien navigant)	0	0	1	1
Total	(Tous)	36	33	15	84

Légende. En grisé, figurent les associations présentées dans les tableaux précédents car générant un signal avec une ou plusieurs méthodes de disproportions

- **des professions du secteur de l'imprimerie** (code métier 734\* et 8251), caractérisé notamment par une forte exposition aux encres et aux solvants. Ce sont au total 26 patients ont été référés vers 11 CCPP, celui de Lyon étant caractérisé par le plus gros recrutement (n=5), avec une prédominance d'hémopathies myéloïdes rapportées (Tableau 27).

**Tableau 27. Distribution des hémopathies investiguées chez des professionnels de l'imprimerie au sein du RNV3P et aptitude de ces associations « hémopathie x métier » à générer un signal**

Métier		Distribution des hémopathies et génération de signal			Total
Code	Libellé	HL	HM	HI	
8251	Conducteurs de machines d'imprimerie	2	2	0	4
7341	Compositeurs, typographes et assimilés	3	7	0	10
7342	Stéréotypeurs et clicheurs galvanoplastes	0	0	0	0
7343	Graveurs d'imprimerie et photogreveurs	1	2	1	4
(7344)	(Personnels de la photographie et assimilés)	0	0	0	0
(7345)	(Relieurs et assimilés)	0	0	0	0
7346	Imprimeurs sérigraphes à la planche et sur textile	2	5	1	8
Total		8	16	2	26

Légende. En grisé, figurent les associations présentées dans les tableaux précédents car générant un signal avec une ou plusieurs méthodes de disproportions

- **des professions du secteur de la chimie.** Toutefois, ce nom générique est peu exploitable comparativement à l'approche par nuisance. Ainsi, les conducteurs d'appareils de distillation et de

réacteurs chimiques, les techniciens en chimie industrielle, les chimistes, les techniciens des sciences chimiques et physiques, les conducteurs d'installations de traitement chimique, les conducteurs de machines pour la fabrication des produits en matières plastiques sont autant d'associations qui génèrent un signal.

Parmi les autres signaux forts, signalons les médecins (3 HM + 1 HI, avec le plus souvent exposition aux rayonnements ionisants), le couple « HL x artisans et ouvriers de la chaussure - 7442 » (3 HL provenant de 3 centres différents), le couple « HL x Laveurs et repasseurs de linge à la main 9133, qui réfère en fait essentiellement au nettoyage à sec ».

**De nouvelles analyses des couples « hémopathies x métier » ont été lancées sans réaliser les regroupements HM, HL et HI, c'est-à-dire en prenant en compte les codes pathologies à 3 voire 4 digits.**

Ces analyses génèrent respectivement 389 et 441 couples « hémopathies x métier », dont seuls 90 et 68 ont un effectif supérieur à 2 et dont finalement 68 et 51 génèrent un signal.

Il s'agit pour la quasi-totalité des couples vus précédemment dont l'effectif était important et dont le signal demeure en mesure d'être conservé pour des sous-ensembles de codes pathologie différents. A titre d'exemple, le métier « techniciens des sciences chimiques et physiques » génère un signal avec 4 entités pathologiques appartenant aux HL (C84 ou lymphomes périphériques et cutanés à cellules T, C85 ou lymphomes non hodgkinien de type non précisés, C90 ou myélome et C91 ou leucémies lymphoïdes).

Il est toutefois remarquable de noter que l'analyse avec le code CIM-10 à 3 digits permet de faire ressortir une association inattendue qui ne générerait pas de signal lorsque les codes HL étaient regroupés (et qui n'en génère pas non plus lors d'une analyse avec un code à 4 digits). Il s'agit de l'association « HL x aides et nettoyeurs dans les bureaux, hôtels et autres établissements ». Cet exemple est détaillé ci-dessous

### **Réflexions sur l'utilisation de ces méthodes en termes de génération d'hypothèses à partir d'une illustration tirée des résultats « hémopathies x métier » présentés ci-dessus**

**ILLUSTRATION.** L'analyse des associations pathologie (CIM10-3 digits) x métier permet surtout de faire ressortir l'association « **lymphome (C85) x personnel d'entretien des bureaux hôtels et autres établissements (9132)** » qui compte 6 cas, et qui ne génère pourtant un signal qu'avec les méthodes les plus sensibles (Poisson et Yules uniquement). En effet, l'effectif marginal est très important (n=1674), lié au fait que cette profession consulte beaucoup les CCPP, principalement pour des problèmes cutanés (33%), TMS (33%), respiratoires (13%), voire psychiques (7%). Cela explique que cette association ne générerait pas de cas précédemment.

On remarque que le métier « aides de ménages et nettoyeurs domestiques (9131) » est également associé à deux hémopathies lymphoïdes (un lymphome C85 et une leucémie lymphoïde C91). Au total, si l'on associe les deux codes précédents, et que l'on exclut le personnel du nettoyage à sec (9133), associé à des expositions très particulières, **ce sont au total 10 hémopathies qui ont été investiguées dans ce corps professionnel dont 8 hémopathies lymphoïdes** (7 NHL et 1 LLC), et une hémopathie de type non précisée en sus d'une hémopathie myéloïde (LMC). Elles sont **rapportées par 6 centres** (Lyon n=3, Cochin, n=3, Grenoble n=1, Créteil n=1, Le Havre n=1 et Rouen n=1). Il s'agit d'hommes et de femmes (sex-ratio proche de 1), dont les 2/3 ont un âge compris entre 51 et 54 ans.

**L'analyse des secteurs d'activité et des zones textes** permet de repérer deux hommes de 52 et 53 ans, rapportés par deux centres différents (Créteil, Cochin), affectés au nettoyage dans le secteur

des transports terrestres, et présentant une même forme rare de lymphome (lymphome T) dans un contexte d'exposition aux solvants, en particulier anti-graffitis. Cette précision concernant la tâche (nettoyage des graffitis) n'est disponible que pour l'un des deux dossiers (Cochin). Un retour et une comparaison des dossiers par les 2 CCPP concernés semblent indiqués.

On sait par ailleurs que ces produits anti-graffitis peuvent contenir du dichlorométhane... Or, l'association « dichlorométhane x HL » génère un signal comme montré ci-dessus. Le dichlorométhane a aussi été beaucoup utilisé dans l'industrie de la chaussure qui génère également un signal avec les hémopathies lymphoïdes dans le tableau ci-dessus. Par ailleurs, il est également retrouvé comme facteur d'exposition commun au sein d'un agrégat de lymphomes chez des soudeurs d'entreprises différentes actuellement investigués à la consultation du CCPP de Grenoble.

**Cet exemple illustre bien l'intérêt de ces méthodes à des fins de génération d'hypothèse. L'investigation des hypothèses à l'aide de la bibliographie constitue l'étape suivante.**

### *Associations pathologies hématologiques malignes x secteur d'activité*

La recherche de signaux a été conduite sur les 477 observations ayant un code activité suffisamment précisé ; le Tableau 28 présente ces résultats pour les HM et HL

**Tableau 28. Nombre de signaux générés avec les différentes mesures de disproportion pour les couples « hémopathie myéloïde (HM) x secteur d'activité » et « hémopathie lymphoïde (HL) x secteur d'activité »**

Secteur d'activité	Nb couples P x N		Nombre de signaux générés									
	total	eff. $\geq 2$	$\geq 1/8$	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT	BCPNN	
<b>HM</b>	certaines	111	32	<b>23</b>	20	23	13	21	21	22	3	22
	par excès	+21	+16	<b>+10</b>	+4	+10	+1	+6	+6	+6	+3	+8
<b>HL</b>	certaines	131	47	<b>32</b>	20	32	10	23	23	27	1	29
	par excès	+19	+16	<b>+12</b>	+6	+11	+2	+10	+9	+11	+5	+11

Légende :

- « HM par excès » : regroupement des hémopathies indifférenciées (HI) avec les hémopathies myéloïdes (HM).
- « HL par excès » : regroupement des hémopathies indifférenciées (HI) avec les hémopathies lymphoïdes (HM).
- « eff.  $\geq 2$  » : nombre de couples « pathologie x secteur d'activité » rapportés au moins deux fois (effectif des couples  $\geq 2$ )
- «  $\geq 1/8$  » : nombre de couples générant un signal avec au moins l'une des 8 méthodes, incluant la méthode PRR avec ses deux critères de génération de signaux (PRR<sub>1</sub> réfère au critère composite  $a \geq 3$  &  $PRR \geq 2$  &  $Chi2 \geq 4$  ; tandis que PRR<sub>2</sub> réfère au critère  $LI_{95\%}(PRR) > 1$ )

Les couples HM x secteur d'activité et HL x secteur d'activité sont présentés sur les deux tableaux suivants (Tableaux 29a et 29b).

**Tableaux 29. Caractérisation des couples « hémopathies x secteur d'activité » ayant généré un signal avec au moins l'une des méthodes de pharmacovigilance testées (classements par LI95%BCPNN décroissant)**

**Tableau 29a. Couples « hémopathie myéloïde (HM) x secteur d'activité »**

P	Couple pathologie (P) x Secteur d'activité		Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)											
	Code	Libellé	Secteur d'activité	Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2BCPNN	
HM	242Z	Fabrication de produits agrochimiques		30	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	241G	Fabrication d'autres produits organiques de base		146	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	23	Cokéfaction, Raffinage, Industries nucléaires		44	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	621Z	Transports aériens réguliers		88	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	222J	Autres activités graphiques		54	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	732Z	Recherche-développement en sciences humaines et sociales		61	2	1	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	291A	Fabrication de moteurs et turbines		68	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	246L	Fabrication de produits chimiques à usage industriel		67	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	222C	Autre imprimerie (labeur)		223	5	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	01	Agriculture, Chasse, Services annexes		112	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	752C	Défense		460	8	5	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	35	Fabrication d'autres Matériels de Transport		132	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	34	Industrie Automobile		196	4	4	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	252G	Fabrication d'articles divers en matières plastiques		155	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	233Z	Elaboration et transformation de matières nucléaires		91	2	1	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	285A	Traitement et revêtement des métaux		157	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	22	Edition, Imprimerie, Reproduction		176	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	454J	Peinture		598	7	7	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	731Z	Recherche-développement en sciences physiques et naturelles		240	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	24	Industrie chimique		253	3	3	0	1	0	1	1	1	0	1
HM	60	Transport Terrestres		166	2	2	0	1	0	0	0	1	0	1
HM	502Z	Entretien et réparation de véhicules automobiles		1049	8	8	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	401Z	Production et distribution d'électricité		412	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0

**Tableau 29b.** Couples « hémopathie lymphoïde (HL) x secteur d'activité »

P	Couple pathologie (P) x Secteur d'activité		Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)										
	Métier		Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRI2	BCPNN
	Code	Libellé											
HL	603Z	Transport par conduites	21	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	312B	Fabrication de matériel de distribution et de commande électrique pour haute tension	30	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	012A	Elevage de bovins	31	2	1	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	011G	Viticulture	82	4	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	731Z	Recherche-développement en sciences physiques et naturelles	240	8	3	1	1	1	1	1	1	1	1
HL	297A	Fabrication d'appareils électroménagers	55	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	111Z	Extraction d'hydrocarbures	55	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	930A	Blanchisserie - teinturerie de gros	62	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	732Z	Recherche-développement en sciences humaines et sociales	61	2	1	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	241G	Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base	146	4	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	011A	Culture de céréales ; cultures industrielles	64	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	01	Agriculture, Chasse, Services annexes	112	3	1	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	900C	Élimination et traitement des autres déchets	71	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	241E	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base	92	2	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HL	60	Transport Terrestres	166	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	452P	Construction de chaussées et sols sportifs	174	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	203Z	Fabrication de charpentes et de menuiseries	177	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	454F	Revêtement des sols et des murs	188	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	24	Industrie chimique	253	4	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	321B	Fabrication de composants électroniques passifs	112	2	1	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	222C	Autre imprimerie (labeur)	223	3	2	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	341Z	Construction de véhicules automobiles	341	4	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HL	50	Commerce et Réparation Automobile	374	4	3	0	1	0	1	1	1	0	1
HL	351A	Construction de bâtiments de guerre	281	3	1	0	1	0	0	0	1	0	1

Couple pathologie (P) x Secteur d'activité		Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)											
		Métier		Effectif	Centres distincts	Chi2	Pois	PRR <sub>1</sub>	PRR <sub>2</sub>	ROR	Yules	SPRT2BCPNN	
P	Code	Libellé	Effectif marginal										
HL	285A	Traitement et revêtement des métaux	157	2	2	0	1	0	0	0	1	0	1
HL	244C	Fabrication de médicaments	159	2	2	0	1	0	0	0	1	0	1
HL	25	Industrie du Caoutchouc et des Plastiques	170	2	1	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	602M	Transports routiers de marchandises interurbains	189	2	2	0	1	0	0	0	0	0	1
HL	453A	Travaux d'installation électrique	314	3	3	0	1	0	0	0	1	0	1
HL	851C	Pratique médicale	196	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
HL	752C	Défense	460	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0
HL	34	Industrie Automobile	196	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0

Légende :

Effectif marginal : pour chaque couple P x métier, « effectif marginal » du métier, c'est-à-dire nombre de fois où celui-ci est rapporté dans la base RNV3P. Cet élément est utilisé par les méthodes de disproportions.

Effectif : nombre de fois où le couple P x métier a été rapporté au sein de la base RNV3P

Centres distincts : pour chaque couple P x métier, nombre de centres différents d'où proviennent les cas rapportés

Le recouvrement entre les deux listes d'associations « HM x secteur d'activité » et « HL x secteur d'activité » générant des signaux est également moins important qu'observé avec les nuisances (10 secteurs d'activité communs pour des listes en contenant respectivement 23 et 32).

Outre les secteurs déjà sous-entendus par l'analyse des métiers (chimie, agriculture, imprimerie-reproduction, peinture, secteur de la mécanique), on note la présence du secteur des transports (transports terrestres, aériens), la fabrication de matériels de transport dont la construction automobile, ainsi que l'entretien automobile. Les effectifs restent cependant assez faibles pour chaque couple.

**On remarque quelques signaux inattendus qui justifient un retour vers les enregistrements. En l'occurrence ce retour montre que ces signaux ne sont pas pertinents, et qu'une investigation complémentaire ne semble pas justifiée.**

### ILLUSTRATIONS

- A titre d'exemple, 8 HL (et un total de 13 hémopathies) sont notifiées dans le secteur d'activité « recherche développement en sciences physiques et naturelles 731Z ». On s'aperçoit rapidement, qu'ils correspondent à des métiers divers (biologistes, chimistes, techniciens), et à des expositions variées (dont benzène, solvants, rayonnements ionisants), avec un fort effet centre (7 sur 13 vus par le CCPP de Cochin). Il semble donc exister, dans cet exemple, derrière une uniformité apparente de code métier, une diversité de situations. Par ailleurs, le fort effet centre fait que les méthodes de Data Mining ne sont pas, pour ce type d'exemple, le révélateur d'une situation qui n'ait déjà sa propre visibilité, au moins au niveau local.

- On note de façon plus inattendue encore l'investigation de 2 HM (+2 HL + 1 HI) chez des patients issus du secteur de la « recherche développement en sciences humaines et sociales » (732Z). L'analyse des métiers et expositions (rayonnements ionisants x 3, solvants x2 dont benzène) fait se poser la question d'une erreur de codage avec le code précédent. Par ailleurs, il s'agit d'entités médicales relativement différentes les unes des autres, ce qui n'est pas en faveur d'un signal pertinent.

- L'analyse du signal « construction de chaussées et de sols sportifs 452P » (3 HL issus de 2 CCPP) montre deux personnes exposées aux produits noirs, HAP et solvants, et un mécanicien. Ce signal ne rassemble pas non plus d'après les données disponibles d'éléments de pertinence.

### ***3.3 Investigations externes et conduites à tenir***

Il n'est pas dans l'objectif de ce travail de faire une revue de la littérature pour chacun des signaux générés dans les tableaux précédents. La méthode d'investigation externe proposée préalablement sera illustrée à partir de deux exemples mis en évidence au sein de ce chapitre consacré aux hémopathies malignes.

**L'association « HM x 1,1,1 trichloroéthane »** a été repérée par les analyses présentées ci-dessus (3 cas provenant de 3 centres différents, avec toujours une imputabilité nulle).

Le 1,1,1 trichloroéthane (CAS 71-55-6), également appelé « methylchloroform(e) », Baltane® ou « solvant 111 », n'est pas classé comme cancérigène, ni par le CIRC (Groupe 3), ni par l'Union Européenne, ni par d'autres institutions (Groupe D pour l'US-EPA) ; il n'est pas porté de conclusion définitive concernant d'éventuelles propriétés mutagènes. Par ailleurs, le 1,1,1-

trichloroéthane est commercialisé avec 5% de stabilisants, dont certains sont classés cancérigènes possibles (CIRC 2B).

Une revue de la littérature a été effectuée, prenant notamment en compte la base de toxicologie HSDB (actualisation de la littérature en 2008 pour ce composé), les informations du « Toxicological Profile » établi par l'ATSDR en 2006, ainsi qu'une actualisation des données disponibles par une recherche sur Pubmed conduite au printemps 2009 afin de classer le niveau d'évidence vis-à-vis du risque d'hémopathies en fonction des données épidémiologiques d'une part et expérimentales d'autre part.

Les données épidémiologiques sont limitées, du fait notamment des nombreuses co-expositions des travailleurs à d'autres substances. Deux cohortes ont montré un excès de risque de myélome, mais basées sur un nombre de cas très limité, ne permettant de tirer aucune conclusion (114). Une étude publiée en 2005 (115), retrouvait un excès de risque de leucémie de l'enfant chez un groupe de mères exposées ( $n=7/1$ ), avec un OR ajusté à 7.55 [0.92-61.97], c'est-à-dire une grande imprécision de la mesure (très large intervalle de confiance).

D'un point de vue toxicologique, les études d'inhalation réalisées chez l'animal montraient une absence de risque de cancer Animal. Une étude par gavage retrouvait un excès d'hémopathies malignes (13/80 dans le groupe traité vs 4/100 dans le groupe placebo)

En conclusion, les données épidémiologiques en mesure d'évaluer le risque « hémopathie x 1,1,1-trichloroéthane » sont très rares. Parmi celles-ci, quelques rares études peuvent faire suggérer un excès de risque, avec toutefois une absence d'étude suffisamment solide pour suggérer de façon très convaincante un lien de causalité. Les données animales par inhalation sont rassurantes, tandis qu'une seule étude par gavage note un excès d'hémopathie. Au total, la bibliographie est relativement silencieuse. Le code retenu est (EX)-E1 | (T0)-T1. Dans la mesure où la littérature n'élimine pas ce risque (absence de données convergentes excluant un excès de risque), **une recherche de cas similaires semble nécessaire afin de tester la robustesse du signal.**

**L'association « HL x fumées de soudage »** a été retrouvée avec 10 cas rapports provenant de 8 centres différents. Le tableau des associations « HL x nuisances » nous montre, que pour 9 de ces 10 cas, l'imputabilité retenue était nulle ou faible, suggérant que la nuisance était rapportée pour traduire la réalité d'une exposition importante et non en raison d'un danger *a priori* attribué à cette exposition et que les médecins auraient cherché à retrouver dans les expositions du patient (comme c'est le cas pour le benzène).

La littérature épidémiologique nous apprend que plusieurs études ont retrouvé un excès de risque d'hémopathies lymphoïdes chez les soudeurs, en particulier les études de Zheng en 2002 (OR=2.9[1.2-6.9] qui regroupait les lymphomes et les LLC) (116), de Fabbro-Peray en 2001 (l'activité journalière de soudage était associée à un OR de survenue de lymphome estimé à 2.5[1.2-5.0]) (117), et celle plus ancienne de Costantini en 1998 (OR=1.7[0.92-3.02] pour la survenue de lymphomes) (118). Ce probable excès de risque était rappelé dans une review publiée en 2007 par International Journal of Cancer (119). Toutefois, l'étiologie précise n'est pas identifiée, et si différentes hypothèses ont été envisagées (métaux, champs électro-magnétiques), aucune n'a à ce jour été retenue. Se pose donc la question d'un facteur de risque qu'il reste à identifier, qui pourrait être propre à certaines activités de soudure. Ainsi, des concentrations sériques élevées de dioxines ont été retrouvées fortuitement chez des soudeurs réalisant des

activités de ferrailage, et attribuées à la dégradation thermique de composés en PVC(120). Les soudeurs sont en effet exposés à différents produits de dégradation thermique si les pièces ne sont pas propres et sèches, ainsi qu'à des solvants s'ils doivent les dégraisser, voire à des produits techniques utilisés comme les sprays anti-grattons destinés à traiter la buse qui transmet le métal d'apport en technique MIG, et à prévenir l'adhésion des grattons (projections métalliques) sur les surfaces soudées. Il est intéressant de noter qu'un cluster de soudeurs présentant des lymphomes et ayant partagé cette exposition est actuellement investigué par le CCPP de Grenoble. Ces sprays contiennent du dichlorométhane, une autre substance qui génère un signal avec les méthodes de pharmacovigilance (cf 3 cas de «HL x dichlorométhane»), et pour lequel une étude épidémiologique italienne, multicentrique, retrouvait récemment un excès de risque de lymphomes(121).

**Il convient donc d'investiguer précisément les soudeurs présentant un lymphome en spécifiant précisément les tâches conduites, et en recherchant des expositions particulières, notamment celles de sprays anti-grattons contenant du dichlorométhane.**

### **Synthèse des informations apportées par ces analyses : limites et intérêts**

Au total, l'application de ces méthodes de fouille de données a été illustrée au travers de l'exemple d'une pathologie (la sclérodermie), puis d'un groupe de pathologies (hémopathies), pour lesquelles certains facteurs professionnels sont démontrés et d'autres suspectés.

Elles ont montré leur aptitude à révéler, aux cotés des associations connues et indemnisables, la présence d'autres associations ou couples (« pathologie x nuisance », « pathologie x métier », « pathologie x secteur d'activité ») présent(e)s au sein de la base en un nombre qui excède le bruit de fond des cas « attendus » d'après les effectifs marginaux de la pathologie, de la nuisance, du métier et du secteur d'activité. Cette approche par couple, indépendamment de la valeur des signaux, représente un premier niveau d'information intéressant sur les données de la base.

Du fait de l'absence de représentativité des consultants des CCPP, les associations « pathologie x métier » et « pathologie x secteurs d'activité », traduisent en premier lieu le type de patients adressés au sein des CCPP pour investigation de l'origine professionnelle. Les associations « pathologie x nuisance » sont actuellement basées sur la ou les rare(s) nuisance(s) mentionnée(s) par les experts, puisque la consigne donnée les premières années était d'utiliser un codage simplifié. Le choix de la nuisance identifiée procédait essentiellement, et jusqu'à très récemment, d'un choix a priori fait par l'expert au vu à la fois des expositions du patient et de sa connaissance des dangers des expositions (cf l'écrasante majorité des codes benzène, solvants, et rayonnements ionisants pour les leucémies, il en va de même pour d'autres couples comme cancer du poumon x amiante).

**Néanmoins, les quelques illustrations détaillées dans ce chapitre ont montré que ces méthodes avaient permis d'extraire des données plus « inattendues », utilement complétées par l'ensemble des informations disponibles par le codage, et surtout par la zone « texte libre » qualitative.**

**Comme il a été montré au travers des différentes illustrations, l'étude, pour un signal donné, de ces éléments, permet de rechercher des signes de pertinence du signal, ou au contraire d'éliminer un signal apparent qui reflète des réalités différentes derrière un codage uniforme.**

**Les signaux valides doivent ensuite être remis aux experts pour évaluation, et en particulier confrontation à la littérature** afin de voir s'il existe des données toxicologiques ou épidémiologiques en mesure d'appuyer cette hypothèse. En l'état actuel (zone texte libre réduite le plus souvent à sa plus simple expression si elle est renseignée), un retour aux dossiers semble également nécessaire afin de permettre un retour vers la richesse des informations collectées lors de la consultation.

**Au total, l'efficacité de ces méthodes sera augmentée autant par la qualité des enregistrements que par l'accroissement des données au fil des ans.** Cette qualité repose sur l'enregistrement plus large des expositions (y compris de celles pour lesquelles l'imputabilité est nulle), car elles permettent à la fois de « laisser la porte ouverte » à la mise en évidence d'un risque jamais évoqué auparavant, et de créer un « bruit de fond nécessaire » au bon fonctionnement de ces méthodes. Il est important de comprendre que ce « bruit de fond », appellation souvent négativement connotée, n'est pas une « pollution » de la base, puisque son objet est de transcrire plus fidèlement la réalité des expositions sans parti pris sur la relation causale. Le jugement de l'expert est bien sûr retranscrit, par une variable indépendante, l'imputabilité, affiliée à chaque nuisance rapportée. Rappelons l'adage proposé par les spécialistes de ces méthodes de disproportion fondées sur la détection d'un « signal » dépassant le « bruit de fond » d'une base de données : *« plus il y a de foin dans la botte, et plus il devient facile de trouver l'aiguille »* ! (cf Partie 1, chapitre 2.3.4)

Par ailleurs, les illustrations présentées montrent combien **il est important de réaliser au préalable des recodages pertinents** (tant sur la pathologie que sur les nuisances).

**Ces illustrations montrent également l'importance de la multiplicité des approches par le recherche de signaux concernant les couples « pathologie x nuisance », « pathologie x métier » et « pathologie x secteur d'activité »** (les couples « pathologie x métier » pouvant précéder l'isolation d'une nuisance causale définie), **et enfin l'intérêt des analyses à différents niveaux de précision** (depuis des regroupements de codes pathologies issues d'une même famille physiopathologique, à des analyses prenant en compte les pathologies à leur niveau de précision le plus fin).

**Si l'automatisation de ces méthodes est possible, un accompagnement humain est nécessaire tant en amont (travail sur le codage) qu'en aval de ces méthodes (interprétation des signaux).**

### ***3.4 Développement d'un logiciel pour l'automatisation de ces procédures***

#### **3.4.1 Objectif**

L'objectif était de concevoir une application informatique qui permette de lancer ces analyses via une interface simple, en choisissant un certain nombre de paramètres d'entrée (dates, centres, codes bruts ou recodages personnalisés, etc) et d'affichage (liste des couples générant un signal, listes des couples générant un signal et non indemnisables, historique de la génération de signaux, etc). Le choix *a priori* était de réaliser une application web qui pourrait être interrogée à distance, et s'incorporer à un nouveau système d'information du réseau.

#### **3.4.2 Méthode**

Une application web a donc été développée en collaboration avec une élève ingénieur, étudiante en technologies de l'information pour la santé, Elodie Quinzin. Elle utilise les technologies ASP.net et VB.net avec Visual Studio 2005 et SQL Server. Nous avons souhaité intégrer une version de prêt de SPlus Server, mais cela n'a pu être possible.

#### **3.4.3 Résultat**

L'application comprend 6 parties : importation des fichiers désirés (boutons « parcourir », menus déroulants, il est possible de personnaliser les recodages à effecteur), fouille systématique des données (comprenant la liste de tous les couples et leur tendance, et la méthode PRR), ainsi qu'un module d'« analyse ciblée » permettant de dénombrer les co-expositions 2 par 2 pour toute pathologie.

Cette application fonctionne aujourd'hui correctement et peut permettre de lancer la méthode sur des données paramétrables : années, centres, pathologies, nuisances, métiers, secteurs d'activité, codes recodés ou non. Elle permet de sortir les résultats et de les exporter sur fichiers Excel. Le critère de génération de signal composite avait alors été choisi (PRR<sub>1</sub>).

Une documentation a été produite avec une notice d'utilisation, et les spécifications de la base de données.

La Figure 29 ci-dessous reproduit l'écran de l'application permettant de choisir les paramètres d'entrée, tandis que la Figure 30 montre un exemple d'écran de résultats (en l'occurrence, l'historique de la génération de signaux pour les couples « lymphomes x nuisance »).

**Figure 29. Exemple d'écran de l'application informatique développée pour lancer les mesures disproportions à partir d'une interface web, sans contact direct avec la programmation : page permettant de choisir les paramètres d'entrée et d'affichage**

Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

Méthodes statistiques pour la recherche d'émergence de pathologies

Service de Médecine et Santé au Travail

Accueil Informations générales Filtrer Foudre systématique de données Analyse ciblée

Fouille systématique de données >> Pharmaco-Vigilance : Résultats par la méthode PPR

Paramètres d'entrée ( Attention, les calculs se sont effectués que sur les données issues de la sélection suivante)

Sélection temporelle :  Toutes les années  Période entre :  et

Sélection géographique :  Tous les centres  Le ou les centres :

Sélection du couple étudié :

Pathologie & Nuisances :  Toutes les nuisances :  La ou les nuisances :   Codes bruts  Recodage

Pathologie & Nuisances principales :   La ou les nuisances prin :   Codes bruts  Recodage

Pathologie & Professions :   Codes bruts  Recodage

Pathologie & Activités :   Codes bruts  Recodage

Pathologie & Activité-Profession :   Codes bruts  Recodage

Affichage

Sélection de la pathologie :  Toutes les pathologies  La ou les pathologies :   Codes bruts  Recodage

Affichage

Sélection de la pathologie :  Toutes les pathologies  La ou les pathologies :   Codes bruts  Recodage

Couples potentiellement émergents

Couples qui génèrent un signal depuis la dernière année sélectionnée

Historique des signaux

Couples générant un :   Signal -  Sans préférence

Non indemnitzables  Sans préférence

Affichage avec les :  Codes  Codes et libellés

**Figure 30. Exemple d'écran de l'application informatique développée pour lancer les mesures disproportions à partir d'une interface web : page résultat montrant l'historique des signaux générés par la méthode PRR ici dans le cadre des lymphomes**

code	nuisance	des types autres et non précisés	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
C85	21311	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Benzene	■	■	■	■	■	■	■
C85	21312	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Toluene						■	■
C85	21316	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Styrene							
C85	21320	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Hydrocarbures aromatiques polycycliques						■	■

Légende : Les couples sont présentés en lignes avec leur code pathologie et leur code nuisance, suivis de leur libellés. Les 7 colonnes adjacentes précisent pour chacune des années allant de 2001 à 2007, si chaque couple génère ou non un signal (la case prend la couleur rouge en cas de signal). Ainsi, le couple « C85 x 21311 » génère un signal sans discontinuer depuis 2002.

L'icône Excel permet une exportation des résultats vers un fichier .xls

### 3.3.4 Discussion

Cette application permet de lancer des analyses avec la mesure de disproportion  $PRR_1$ , à la demande, sur des données paramétrables, sans devoir passer par la programmation et d'exporter ces résultats sur des fichiers Excel. Elle est efficace pour afficher les résultats pour des sous-ensembles (ex : les hémopathies malignes).

Cette application mérite d'être optimisée compte tenu d'un certain nombre de contraintes liées au choix du web. Le problème majeur rencontré est un problème de durée de vie de variable. Ainsi, les calculs ne peuvent être faits en même temps pour toute la base contrairement à ce qui était fait avec SPlus, puisque dès que la durée de calcul est supérieure à une heure, l'absence de signal entraîne une cessation d'activité de la page web.

Il faudra également ajouter le choix du critère de signal fondé sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance du PRR.

L'objectif serait que cette application optimisée fasse partie d'un module analyses de données, intégré au futur système d'information, et accessible par le web, afin que tout partenaire du réseau puisse faire ses requêtes en temps réel.

#### 4. Conclusion de la Partie 2

Les limites et intérêts de ces méthodes ont été détaillés dans l'encart ci-dessus, et la place de ces méthodes, en routine, comme moyen supplémentaire d'analyse des données du RNV3P fera l'objet de la première Partie de la Discussion.

A ce stade, il convient de noter que, si ces mesures de disproportions prennent en compte l'intégralité de la base pour leur calcul, elles ne peuvent générer de signaux que pour des associations rapportées au moins deux fois (voire plus selon le critère de génération de signal utilisé). On pourrait dire que les cas uniques ne sont utilisés qu'en tant que bruit de fond, et dans l'attente de la survenue d'occurrences ultérieures.

Or cliniquement, certains cas très bien documentés peuvent être révélateurs de phénomènes émergents et méritent d'être pris en compte dès leur mise en évidence, sans attendre que « l'aiguille ne soit perdue dans la botte de foin ». L'isolement précoce de tels cas cliniques peut justement permettre la recherche active de cas identique. Cette seconde approche fait l'objet de la Partie n°3

# Partie 3



## PARTIE 3. Emergence clinique et articulation avec les méthodes de fouilles de données

### 1- Contexte, objectif, définition et principes de l'« émergence clinique »

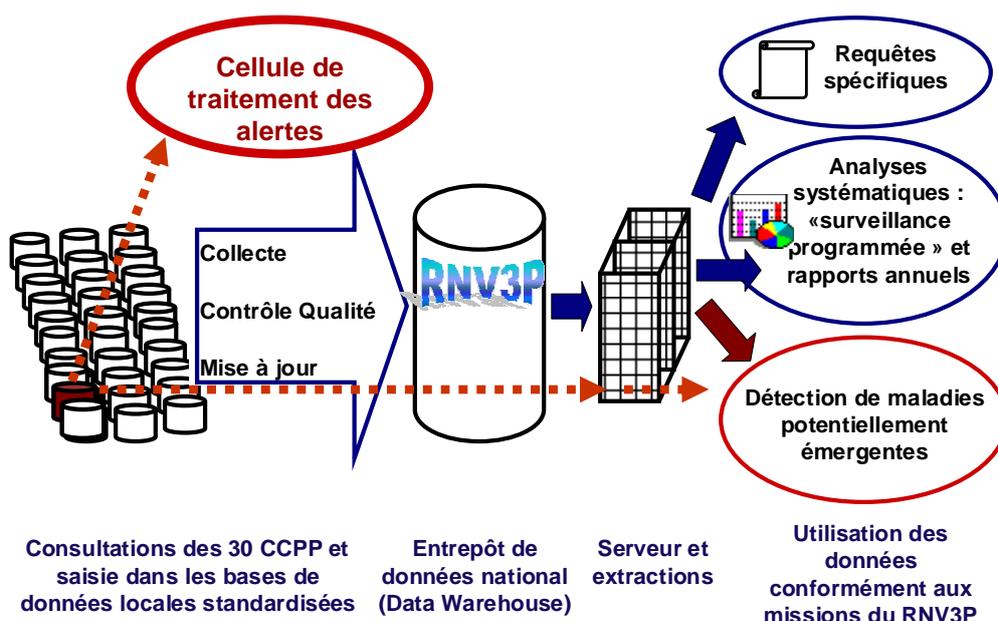
#### 1.1 Contexte

Nous avons vu précédemment que pour être détectée par les méthodes de pharmacovigilance, une pathologie potentiellement émergente devait se présenter comme un couple (« pathologie x nuisance identifiée », voire « pathologie x métier » ou « pathologie x secteur d'activité »), rapporté plusieurs fois et codé de façon homogène, ce qui constitue plusieurs limites et ne retranscrit que de façon limitée la richesse des dossiers médicaux des CCPP.

#### 1.2 Objectif

Aussi, il a semblé utile de développer un système complémentaire de mise en évidence de pathologies professionnelles potentiellement émergentes, qui court-circuite le codage, source de perte d'information, et s'appuie directement sur l'expertise du clinicien spécialiste de la discipline, en lui proposant de soumettre cette information, structurée et argumentée, au niveau national à une cellule de traitement des alertes cliniques (Figure 31 ci-dessous). Un groupe de travail, co-présidé par l'auteur, a été mis en place afin de réaliser cet objectif.

**Figure 31. Place de la procédure « émergence clinique » au sein de l'architecture opérationnelle du RNV3P en termes de vigilance**



### ***1.3 Définition d'une pathologie émergente repérée cliniquement***

Le point de départ est l'**identification**, au cours de son **activité de consultation spécialisée**, par un **clinicien sénior** du réseau, **de l'une des deux situations** décrites ci-dessous :

1. soit un couple associant une pathologie bien définie à une exposition bien documentée\*, avec une évidence forte pour l'expert (en particulier sur la base d'un critère chronologique fort, de l'existence d'un agrégat spatio-temporel, etc.), *pour laquelle la bibliographie est silencieuse ou non concluante\*\*.*
2. soit un couple pathologie x exposition *connu de la bibliographie, mais observé dans une situation de travail différente* (nouveau trinôme pathologie x nuisance x situation de travail)

\* « exposition bien documentée » : soit une ou des nuisance(s), voire, soit, si le sénior n'a pas les moyens de préciser davantage les nuisances en cause, une situation de travail bien précisée

\*\* les critères permettant de conclure que la bibliographie est silencieuse ou non concluante reposent sur ceux proposés dans la Partie 2 : la bibliographie est silencieuse dans le cas EX (quel que soit le niveau de preuve toxicologique), et non concluante dans le cas E1.

## **2- Procédure de gestion de l'émergence clinique**

### ***2.1 Envoi d'un dossier argumenté par un clinicien d'un CCPP***

La première étape est l'envoi d'un dossier (anonymisé) parfaitement argumenté, reprenant les éléments médicaux, d'exposition, l'argumentaire portant sur la causalité, les résultats de la recherche bibliographique (avec la méthode de recherche), ainsi que la justification de sa soumission dans le cadre de cette procédure, la plausibilité physiopathologique. Il est demandé autant que possible que le dossier ait été présenté localement au sein d'un staff pluridisciplinaire afin d'éliminer les diagnostics différentiels. Il est demandé au médecin de rechercher des cas similaires au sein du RNV3P et de proposer deux noms d'experts pour l'évaluation de ce dossier (il est suggéré que l'un d'entre eux soit un spécialiste d'organe hors de la communauté des CCPP, voire que l'un d'eux soit un spécialiste de la nuisance considérée).

### ***2.2 Réception du signal par le centre de traitement des alertes***

Le Centre de Traitement des Alertes (CTA) est une émanation du groupe de travail émergence clinique. C'est une structure fonctionnelle composée de membres permanents (les présidents du GT, un médecin et une assistante de l'Afset, un ingénieur conseil de la CNAM ou d'une CRAM) et de membres invités (le médecin porteur du dossier et deux experts proposés pour étudier le dossier). De fait, la composition du CTA est liée au type de dossier qu'il traite (cf. tableau ci-dessous). Le CTA permanent suit l'instruction du dossier, choisit les experts et formule les décisions. Le CTA élargi, composé des membres permanents et invités, analysent le dossier.

Le CTA est donc un lieu de traitement (vérification que le dossier correspond au standard requis, sollicitation des experts) et de décision. Il joue un rôle d'expertise collective.

### 2.3 Prise de décision

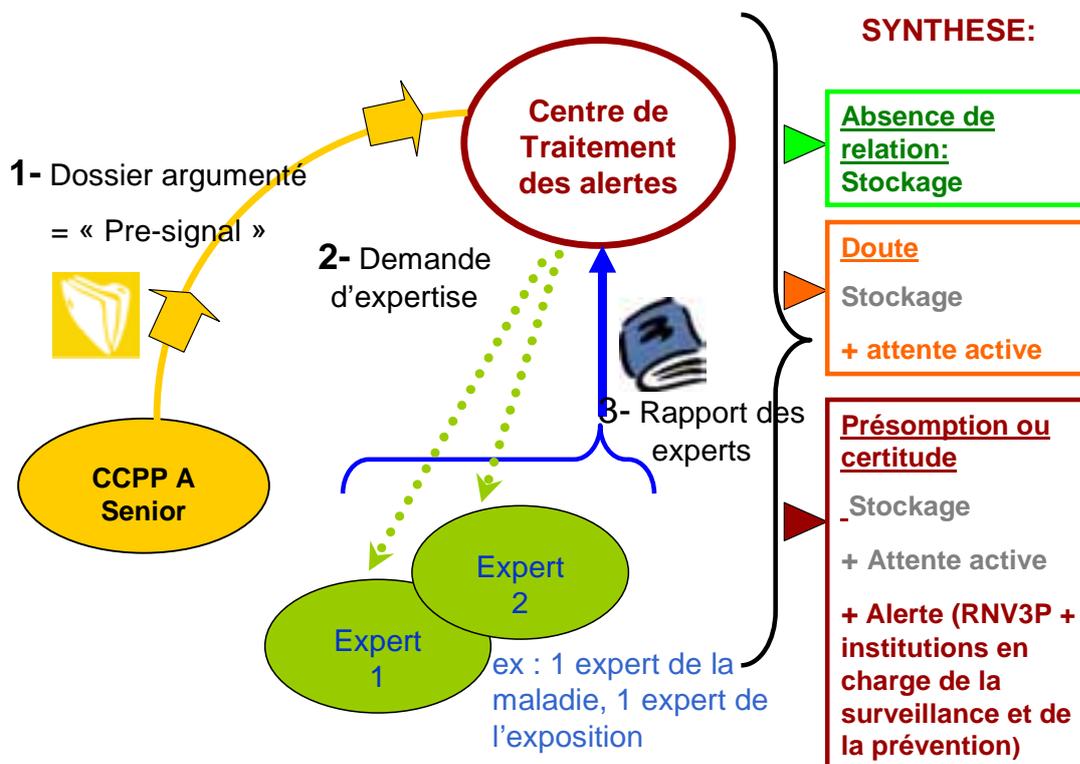
Il est demandé aux experts d'évaluer le dossier selon l'une des trois catégories suivantes : absence de lien (hypothèse non plausible), doute, présomption ou certitude.

Trois niveaux d'action ont été évoqués : stockage, vigilance ou attente active, et alerte qui sont déployés en fonction du classement du dossier selon les catégories précédentes, comme précisé sur la Figure 32 ci-dessous.

L'attente « active » implique en particulier le suivi du cas, une recherche de cas similaires, notamment par les autres CCPP, une demande au médecin du travail de l'entreprise concernée de rechercher d'autres cas possibles etc.

Quant à l'alerte, elle serait déclenchée par la direction de l'agence auprès des acteurs en santé au travail suivants : comité de pilotage du RNV3P et CCPP, Direction Générale du Travail (médecins inspecteurs du travail et de la main d'œuvre), Département Santé Travail de l'Institut de Veille Sanitaire, Direction des Risques Professionnels de la CNAM-TS, voire d'autres institutions en fonction des personnes soumises au risque.

**Figure 32. Procédure de l'émergence clinique, telle que mise en place en janvier 2009**



## 3- Illustration

### ***3.1 Présentation du premier cas soumis au centre de traitement des alertes RNV3P/AFSSET***

Un premier cas diagnostiqué par l'auteur a été soumis à la CTA. Il correspond au 1er cas décrit de pneumopathie d'hypersensibilité chez une prothésiste ongulaire, avec une très forte suspicion concernant la responsabilité de l'éthylméthacrylate.

*Ce cas est présenté ci-dessous sous la forme du dossier argumenté qui a été soumis à la CTA (8 pages), afin d'illustrer les éléments requis, plutôt que sous la forme de l'article qui a été soumis le concernant.*

Deux experts ont été proposés par l'auteur puis sollicités par l'AFSSET : le Pr. Jean Charles Dalphin, pneumologue spécialiste des pneumopathies d'hypersensibilité, et le Dr Nadine Rosenberg, spécialiste en allergologie professionnelle et auteur d'une revue de la littérature sur les effets immuno-allergiques attribuées aux acrylates et méthacrylates (cf Annexe 3).

L'actualité de ce dossier (discussion avec les experts, diffusion de l'information, et suites en termes de prévention) sera présenté dans le chapitre 3.2.

---

*Dossier reproduit tel que transmis à la cellule de traitement des alertes (1/8)*

**Patiente de 37 ans****Profession :** Prothésiste ongulaire (artisan)**Diagnostic final retenu :** pneumopathie d'hypersensibilité (J679)**Exposition professionnelle :** méthacrylates (2F17Z) en particulier le méthacrylate d'éthyle (CAS 97-63-2)**Éléments concourants au signalement à la CTA:** nouveau trinôme pathologie-exposition-activité professionnelle : 1er cas de PHS décrit dans cette activité a priori (absence d'autres cas signalés dans la littérature et dans le RNV3P).**CCPP :** Grenoble**Médecin :** Vincent Bonneterre**Référence dossier :** W 08 05 42**Parcours professionnel**

- CAP d'esthétique
- Salariée de 19 ans à 30 ans dans deux salons grenoblois avec activité quasi exclusive de pose de faux ongles en résine
- Artisan depuis 7 ans, activité identique

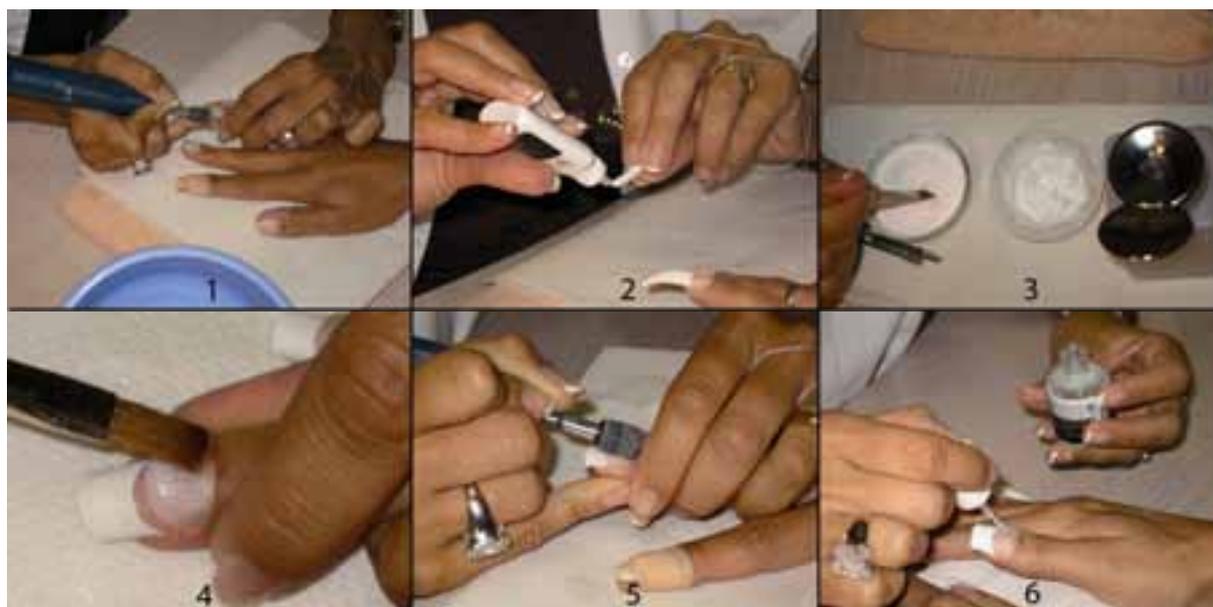
### **Activité et expositions professionnelles**

Travaille 3 voire 4 jours par semaine, avec une activité quasi exclusive de pose de faux ongles, selon 2 techniques faisant appel aux résine méthacryliques : après ponçage de l'ongle et des résidus de résine de l'application précédente, pose d'un support (colle cyanoacrylique), puis :

1. mélange au pinceau d'un prépolymère en poudre avec un monomère liquide contenant du méthacrylate d'éthyle (1 flacon de 240 ml/mois), application immédiate suivie d'une polymérisation spontanée quasi-instantanée (cf photos)
2. utilisation de gels, le plus souvent à base de pré-polymères d'uréthane et d'acrylate. Monomère acrylique moins volatile pour la majorité d'entre eux. Polymérisation sous UV.

Dans le cas 1 essentiellement, ponçage avec émission d'une phase particulière, absence de ventilation locale (ni même de la pièce : pas de ventilation mécanique contrôlée), absence d'équipement de protection individuelle efficace (utilisation masque chirurgical).

### **Etude de poste**



Légende :

- 1-ponçage de l'ongle (résidus de résine de l'application précédente)
- 2-pose d'une cuticule (plastique ABS) avec colle cyanoacrylate
- 3- Application d'un primer (comportant notamment glycérol diméthacrylate)
- 4- Mélange de la poudre (polymère + copolymère acrylique + accélérateur + silice) avec le liquide contenant les monomères
- 5- Application du mélange (poudre + liquide) qui polymérise spontanément sur l'ongle
- 6- Ponçage
- 7- Application de vernis

## **Eléments médicaux**

### **- Antécédents**

- Rhinite saisonnière
- Absence d'expositions extra-professionnelles particulières, pas d'oiseaux

### **- Motif de consultation**

- Adressée par un pneumologue libéral qui évoque un possible asthme professionnel

### **- Histoire de la maladie reconstituée lors de la 1ere consultation au CCPP (29/05/2008).**

Survenue progressive depuis l'été 2007 environ :

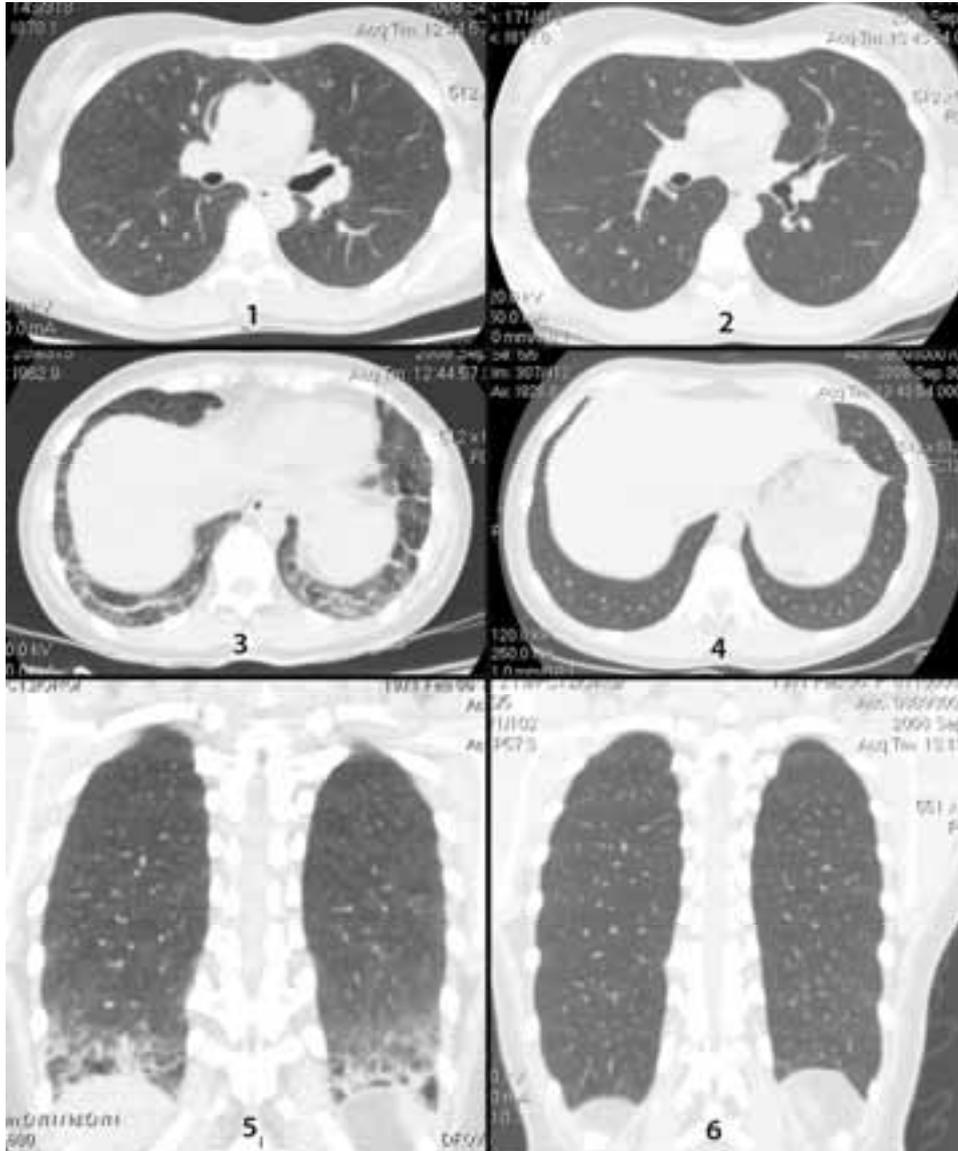
- De signes ORL à type de sensation d'irritation, symptômes disparaissant pendant les vacances
- La notion d'une crise dyspnéique unique (pas d'EFR per-critique) traitée comme une crise d'asthme par Bricanyl et Solupred. Depuis traitement par SERETIDE 250 (1-0-1) et NASONEX.
- On découvre également la survenue d'épisodes fébriles (T°39°C) survenant en soirée, de fréquence variable (jusqu'à deux par semaine) traités par AINS, avec asthénie le lendemain (non mentionnés par son pneumologue).
- Bilans antérieur : radiographie pulmonaire normale, scanner thoracique normal (10/2007), biologies normales.

### **- Bilan**

- 1ere EFR normale :  $VEMS/CV_{max}=2.47/2.96=84\%$  (attendues  $2.79/3.23=82\%$ ), sans effet des béta 2,  $DEM/CVF=93\%$ .
- Débitmétrie longitudinale : pas de chute du débit en période exposée
- Prick-tests négatifs (batterie acrylate et produits professionnels amenés par la patiente)
- Revue en période fébrile (épisode hyperthermique au retour des vacances après une journée chargée)
  - Cliniquement : à l'auscultation, crépitations de l'extrême base. SaO<sub>2</sub> 100% au repos, 90% après avoir arpenté plusieurs fois le couloir.
  - EFR : CVL à 2.25, soit 69% de l'attendu, et altération de la diffusion avec un DLCO à 50% et un KCO à 73%
  - BIO : 27.7 G/l, de polynucléaires dont 92% de neutrophiles, CRP à 60
  - TDM thoracique : infiltrat diffus en verre dépoli, infiltration plus importante des bases (images ci-dessous)
  - LBA : cellularité à 480,000 éléments/ml avec hyperlymphocytose alvéolaire (57%), peu de polynucléaires neutrophiles (8%), d'éosinophiles (3%), 32% macrophages. CD4 : 27%, CD8 : 26%, CD3 : 60%, Rapport CD4/CD8=1.04
- Revue à J10 après arrêt de travail et corticothérapie par Solupred 40mg/j
  - NF normale (en particulier PN 8.6G/l dont 57% PNN et 32% Lc), CRP : 0.5
  - EFR : KCO à 92%
  - TDM normale (images ci-dessous)

*Dossier reproduit tel que transmis à la cellule de traitement des alertes (4/8)*

**TDM thoracique de la patiente au décours de l'épisode fébrile (1,3,5), et coupes similaires (2,4,6) après cessation de l'exposition et corticothérapie**



### **Evolution**

- La patiente a arrêté la technique n°1.
- Poursuite de la technique n°2 en évitant soigneusement les gels contenant de l'éthylmethacrylate (autres monomères moins volatiles dont l'isobornyl methacrylate, le triméthylolpropane triméthacrylate, le carboéthyl acrylate, l'hydroxypropyl methacrylate, l'uréthanediméthacrylate).
- Disparition des odeurs dans son cabinet depuis que l'éthylmethacrylate n'est plus utilisé.
- Les consignes du NIOSH sur l'utilisation de tables aspirantes dans cette profession lui ont été remises avec explications. Ses proches lui ont déjà installé ce type d'aspiration sur sa table de travail (filtre simple et sortie extérieure).
- Un dossier est en cours avec la cellule de maintien dans l'emploi pour le co-financement d'un appareil supplémentaire avec bras aspirant et captation avec filtre charbon actif (« Fume cube » de Purex®).
- Surveillance rapprochée clinique et EFR par son pneumologue.
- Consultation à 4 mois au CCPP en l'absence de nouveaux signes cliniques, plus tôt sinon.
- Si récurrence : reconversion

### **Argumentation de la relation maladie / exposition**

- Chronologie professionnelle très nette.
- Peu d'expositions distinctes en dehors de la famille des méthacrylates.
- Le méthacrylate d'éthyle est l'élément le plus volatile parmi les produits utilisés (T° d'ébullition 119° contre 100.5° pour le méthacrylate, P° de vapeur 20.6 mmHg contre 38.5 mmHg pour le méthacrylate de méthyle). La participation d'une phase particulaire (ponçage) n'est cependant pas complètement exclue.
- Disparition de l'ensemble des symptômes (respiratoires + généraux) depuis la cessation de cette technique.

### **Présentation à un staff multidisciplinaire : oui**

- 24/09/2008, réunion de concertation pluridisciplinaire sur les pneumopathies interstitielles (aCCPP association pour la Complémentarité des Connaissances et des Pratiques en Pneumologie rassemblant pneumologues, radiologues, anatomopathologistes hospitaliers et libéraux région grenobloise et chambérienne, un représentant du CCPP grenoblois) -> Absence de diagnostic différentiel ou d'autre hypothèse étiologique évoquée lors de cette RCP.

### **Bibliographie**

#### Bases et Algorithmes

- PubMed avec les algorithmes suivants :
  - "Alveolitis, Extrinsic Allergic/chemically induced"[Mesh] AND ("Occupational Exposure"[Mesh] OR "Occupational Diseases"[Mesh])
  - "Acrylic Resins"[Mesh] AND "Lung Diseases"[Mesh]
  - Nails AND "Lung Diseases"[Mesh] AND ("Occupational Exposure"[Mesh] OR "Occupational Diseases"[Mesh])
- INRS
- NIOSHTIC 2 : avec mots nails, methacrylate, ethylmethacrylate
- Portail ChemIDplus : recherche ethylméthacrylate avec explorations des liens PubMed et HSDB (HSDB : last review 1999, last update 2002)

#### Resultats de la recherche bibliographique

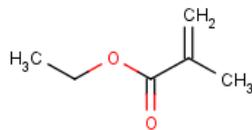
Recherche par la maladie (Pneumopathies d'hypersensibilité –PHS- également appelée alvéolite allergique extrinsèque –AAE-). Si les PHS sont préférentiellement liées à l'inhalation de poussières organiques animales ou végétales et leurs contaminants microbiologiques, l'implication possible de produits chimiques est connue de longue date (isocyanates et anhydrides d'acides). Les deux nouvelles étiologies professionnelles chimiques les plus récemment rapportées sont le méthacrylate de méthyle chez des assistantes dentaires (Scherpereel 2004) et le 1,1,1,2-Tétrafluoroéthane ou HFC-134a (Ishiguro 2007), avec démonstration par test de provocation (« challenge test of extrinsic allergic alveolitis »). Le dernier cas, survenu dans un cabinet d'esthétique avec épilation laser utilisant le HFC134a, est associé à une augmentation des éosinophiles (sang, LBA, infiltration d'éosinophiles dans la muqueuse bronchique).

#### Recherche par l'exposition

- 1- Famille des méthacrylates (et acrylates). Outre les problèmes d'eczémas et de rhinites et asthmes bien décrits avec les méthacrylates (Crepy 2001, Rosenberg 2001, + cas du RNV3P), notamment dans cette profession (Kanerva 1995, Sauni 2008), il est aussi décrit avec ces résines, dans d'autres contextes professionnels, des cas de réactions avec signes généraux s'intégrant dans les contextes suivants :

- Pneumopathie d'hypersensibilité chez deux assistantes dentaires de 20 et 24 ans avec le méthylméthacrylate (Scherpereel 2004). Aucune autre publication retrouvée sur le thème (meth) acrylates et PHS
- Contexte rappelant des fièvres d'inhalation sans éléments rapportés à l'époque en faveur d'une PHS (Raymond 1996, exposition au butylméthacrylate lors de la réparation de machines à facsimile)
- Pneumopathie à éosinophiles au décours de travaux de sérigraphie utilisant les acrylates suivants : isobutylméthacrylate, 1,6 hexanediol diacrylate, triacrylate triméthylpropane (De Arellano 2006)

■ 2- Molécule Ethylméthacrylate (EMA)



- Le monomère principal de l'activité ongles artificiels. Aux USA, le MMA a été banni des formulations pour ongles artificiels par la FDA en 1974 suite aux symptômes présentés par les clientes (onycholyse, irritations). Le NIOSH rapporte qu'il est encore utilisé de façon illégale dans les salons de beauté utilisant des résines acryliques à bas prix. En effet le MMA est beaucoup moins cher que EMA (NIOSH, 2006)... il adhérerait spontanément moins bien sur l'ongle, mais le résultat final serait plus résistant (Cosmetic Ingredient Review Expert panel 2002). Quelques autres utilisations (même référence).
- Une revue de sa toxicité a été publiée en 2002 (Cosmetic Ingredient Review Expert panel 2002) : toxicité expérimentale et clinique dans le cadre de la fabrication de faux ongles.
  - La polymérisation du mélange sur l'ongle a été étudiée (50% de polymérisation dans les 5 premières minutes, moins de 1% de monomère n'ayant pas réagi au bout d'une heure, réaction légèrement exothermique avec T° max atteinte 43°C). Les auteurs signalent que l'utilisation fréquente de lampes de table peut être responsable d'une montée en T° supérieure.
  - Aux USA, ce type de produit serait utilisé directement par des consommateurs (home-use artificial fingernails), avec des concentrations moindres d'ethylméthacrylates, et des recommandations précises d'utilisation.
  - Des cas de dermatose allergique ont été rapportés chez des professionnels (mains et aéroportée, également rares. Dans une série de dermatoses chez des professionnels, 14 patients sur 22 avaient un patch-test positif à l'éthyl méthacrylate. Il existe également des réactions croisées avec d'autres méthacrylates uni ou plurifonctionnels, ainsi qu'avec une colle cyanoacrylique. Par ailleurs, quelques rares atteintes des ongles et des dermatoses chez quelques consommateurs.
  - Il n'est pas rapporté d'allergie respiratoire clinique dans cette review. Des atteintes respiratoires ne sont signalées qu'au niveau expérimental en toxicité aigue avec des quantités considérables.
  - Conclusions du groupe d'experts : « *Based on the available data on the formulation of nail products containing ethyl methacrylate, the CIR expert Panel concludes that this ingredient is safe as used when application is accompanied by directions to avoid skin contact because of the sensitizing potential of Ethyl Methacrylate* ».

### **Remarque**

- Discussion avec l'ingénieur CRAM de l'opportunité d'une étude action avec mesure des pics d'éthylméthacrylates (au sein d'instituts comprenant des prothésistes ongulaires salariées, ainsi que d'instituts de formation privés). En effet, les expositions moyennes au méthacrylate de méthyle dans la pose de faux ongles sont retrouvées par l'INRS entre 10 et 30 mg/m<sup>3</sup> pour une valeur guide moyenne qui doit rester <410 mg/m<sup>3</sup> (100ppm) (Beaumont 2008). Or, ce sont vraisemblablement les pics d'exposition qui sont responsables de la sensibilisation. En d'autres termes, les mesures sur 6 ou 8 heures sont faussement rassurantes.
- Seule une étude NIOSH aurait fait des mesures de pics. Elle retrouve des concentrations moyennes comprises entre 10 et 14mg/m<sup>3</sup>, mais des valeurs pics jusqu'à 10 fois plus élevées 128 mg/m<sup>3</sup> (7mn) et 79 mg/m<sup>3</sup> (14mn). L'étude conclue toutefois à l'absence de risque (Cosmetic Ingredient Review Expert panel 2002).
- Une autre étude NIOSH, avec table de ventilation adaptée rapporte des concentrations moyennes d'éthylméthacrylate aux alentours de 0.7+/-2.0 en cas d'utilisation d'un système de ventilation adapté, soit 10 fois moins qu'en l'absence de ventilation (9.4+/-1.4). Cf recommandations du NIOSH pour cette activité

### **Eléments de discussion concernant l'intérêt d'une alerte**

- Ce premier cas de PHS dans cette profession vient s'ajouter aux cas de pathologies déjà connues, présentant parfois des critères de gravité. Au sein de notre consultation, une prothésiste ongulaire a déclenché une crise d'asthme grave à J5 d'une formation de pose d'ongles en résine (Gêne depuis J3, hospitalisation à J5). L'une de nos patientes assistantes dentaires a déclaré deux mois après avoir débuté cette profession un asthme de novo et un eczéma de novo reliés à ces molécules (chronologie professionnelle frappante, pricks-tests positifs au diuréthane-méthacrylate présent dans la résine utilisée) qui ont continué à s'aggraver après cessation d'exposition (traitement de l'eczéma par Methotrexate...). D'autres formes cliniques sont d'apparition chronique, mais non réversibles (ex TVO non réversibles sous bêta 2 chez un homme fabricant des prothèses orthopédiques, réalisation de mélange méthacrylates multiples dont méthacrylate de méthyle dans un bol ouvert sans protection).

### **Eléments de discussion sur les modalités d'une intervention ultérieure**

- Prothésistes ongulaires : à quel niveau porter l'information ? Au niveau de la branche, ou lors de la formation ? Pas de diplôme d'état pour cette profession. Le CAP +/- BEP d'esthétique ne sont pas obligatoires. Les formations sont parfois réalisées au sein d'instituts privés qui coopèrent directement avec les principaux fournisseurs (Beautynails, Peggy Sage, Franchise l'onglerie, etc). Les informations d'hygiène et sécurité seraient absentes de ces formations.
- Autres professions exposées ? (assistantes dentaires, etc...).

### **Propositions d'experts (en dehors de la CTA)**

- Spécialiste d'organe
  - Pr JC Dalphin, pneumologue CHU Besançon, spécialiste des PHS.
  - Dr Scherpereel, pneumologue CHU Lille, auteur des deux premiers cas décrits de PHS avec les méthacrylates.
- Communauté des CCPP
  - Dr Rosenberg, auteur de la mise au point DMT allergies respiratoires aux acrylates, méthacrylates et cyanoacrylates, consultant CCPP Fernand Widal Paris.

## Références retenues

- Rosenberg N. Allergies respiratoires aux acrylates, methacrylates et cyanoacrylates. Documents pour le médecins du travail n°88, 2001, p411-418. Ref 88TR28. [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)
- Crepy MN. Dermatoses professionnelles aux résines polyacrylates et polymethacrylates. Documents pour le médecins du travail n°87 Ref 87TA63. [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)
- Beaumont et al. Evaluation et prévention des risques chez les prothésistes ongulaires. Documents pour le médecins du travail 2008 Ref TC117 [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)
- Sauni R, Kauppi P, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Tuppurainen M, Hannu T. Occupational asthma caused by sculptured nails containing methacrylates. *Am J Ind Med.* 2008 Aug 13.
- Kreiss K, Esfahani RS, Antao VC, Odencrantz J, Lezotte DC, Hoffman RE. Risk factors for asthma among cosmetology professionals in Colorado. *J Occup Environ Med.* 2006 Oct;48(10):1062-9.
- Kanerva L, Lauerma A, Estlander T, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by photobonded sculptured nails and a review of (meth) acrylates in nail cosmetics. *Am J Contact Dermat.* 1996 Jun;7(2):109-15.
- Scherpereel A, Tillie-Leblond I, Pommier de Santi P, Tonnel AB. Exposure to methyl methacrylate and hypersensitivity pneumonitis in dental technicians. *Allergy.* 2004 Aug;59(8):890-2
- Raymond LW. Pulmonary abnormalities and serum immunoglobulins in facsimile machine repair technicians exposed to butyl methacrylate fume. *Chest.* 1996 Apr;109(4):1010-8.
- Reig Rincón de Arellano I, et al. Occupational asthma due to acrylates in a graphic arts worker. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006 Jan-Feb;34(1):32-6. Links
- Spencer AB, Estill CF, McCammon JB, Mickelsen RL, Johnston OE. Control of ethyl methacrylate exposures during the application of artificial fingernails *Am Ind Hyg Assoc J.* 1997 Mar;58(3):214-8
- NIOSH. Controlling chemical Hazards during the application of artificial fingernails. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 2001;16(5):509-511 et <http://www.cdc.gov/niosh/hc28.html>.
- NIOSH, The Nail Salon next door, NALBOH Newsbrief 2006 Aug7
- Ishiguro T, Yasui M, Nakade Y, Kimura H, Katayama N, Kasahara K, Fujimura M. Extrinsic allergic alveolitis with eosinophil infiltration induced by 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFC-134a): a case report. *Intern Med.* 2007;46(17):1455-7.
- Estill-CF; Jones-JH; Lushniak-BD; McCammon-JB, Hazards of ethyl methacrylate, *Am J Contact Dermat* 2000 Jun; 11(2):119-120
- Cosmetic Ingredient Review Expert panel. Amended final report on the safety assessment of ethyl methacrylate. *Int J Toxicol.* 2002;21 Suppl 1:63-79. Review. [http://pdfserve.informaworld.com/695125\\_751319677\\_713936535.pdf](http://pdfserve.informaworld.com/695125_751319677_713936535.pdf)

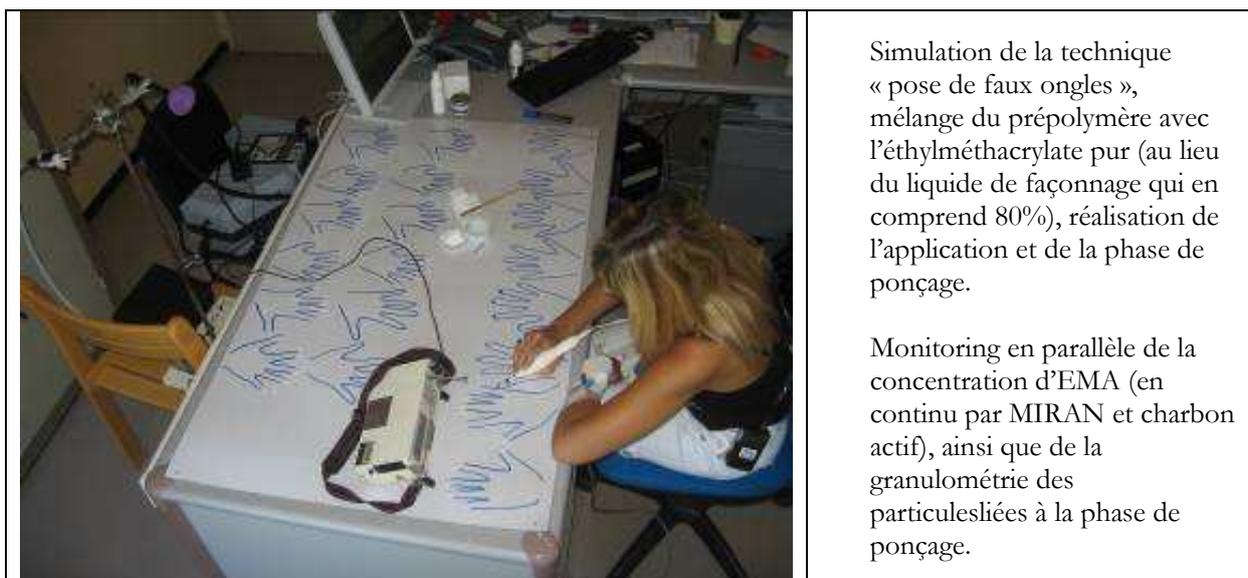
### 3.2 Suites données à ce dossier

#### 3.2.1. Discussion de la causalité avec les experts (et les reviewers de l'article soumis)

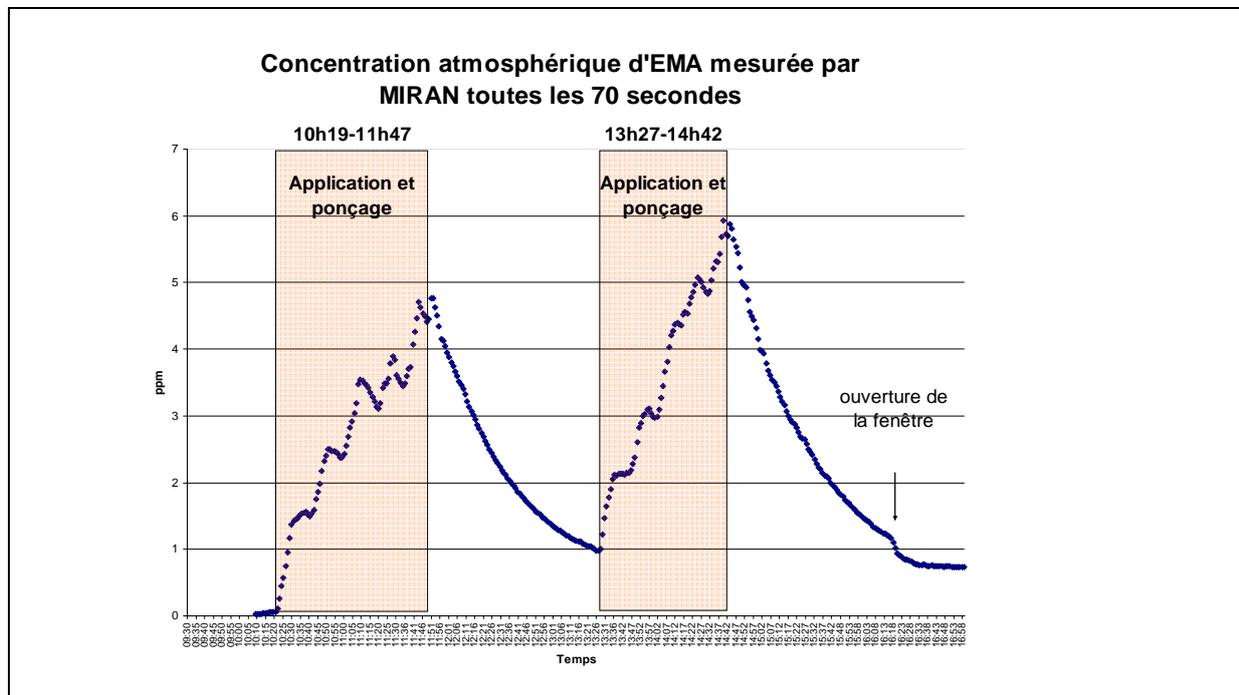
Depuis, la soumission de ce dossier à la CTA, l'exploration de la causalité se poursuit ainsi que les échanges avec les experts sollicités durant l'été 2009 et les reviewers. Le diagnostic et l'origine professionnelle sont retenues, la question porte sur les éléments de présomption ou de certitude concernant la responsabilité de l'éthylméthacrylate. L'exploration du cas est donc poursuivie :

- des contacts sont en cours afin d'essayer de réaliser un extrait antigénique EMA-albumine humaine pour la réalisation de précipitines (ceci surtout afin de répondre aux reviewers de l'article, car mêmes positives, les IgG -classiquement retenues comme l'un des éléments diagnostics- seraient davantage un marqueur d'exposition qu'un marqueur spécifique de la responsabilité de l'EMA.).
- deux tests de provocation réalistes à l'éthylméthacrylate ont été réalisés en hospitalisation avec monitoring des expositions, surveillance clinique et EFR avec contrôle de la diffusion en particulier (Figure 33 ci-dessous). Ce test met d'abord en évidence, dans les conditions expérimentales, l'élévation des concentrations d'une valeur moyenne d'une ppm à chaque nouvelle application, puis la lente décroissance de la concentration ambiante (Figure 34). Ces tests n'ont pas permis d'entraîner la récurrence des signes généraux ni une altération de la diffusion chez la patiente. Il peut s'agir pour ce type de pathologie, caractérisée par un effet seuil de l'exposition, de faux négatifs liés à la faible exposition cumulée. Il ne semble pourtant pas légitime de réaliser de nouveaux tests de provocation avec des expositions supérieures (balance bénéfiques / risques pour la patiente).

**Figure 33. Exploration de la relation de causalité dans le cadre du dossier soumis au centre de traitement des alertes : réalisation du test de provocation réaliste**



**Figure 34. Exploration de la relation de causalité et évaluation de l'exposition dans le cadre du dossier soumis au centre de traitement des alertes : Monitoring de la concentration d'éthylméthacrylate (EMA) par absorption infra-rouge (MIRAN) au décours du test de provocation**



### 3.2.2. Diffusion de l'information

En parallèle, une information à propos de ce cas, et des pathologies respiratoires au sein de cette profession, a été faite auprès des **médecins** pouvant être confrontés à de tels cas : médecins du travail (Journées Franco-Suisse de médecine du Travail, Chambéry Juin 2009), pneumologues hospitaliers et libéraux Isère et Savoie (au cours d'une réunion pluri-disciplinaire), confrères spécialistes de pathologies professionnelles au sein d'autres centres, notamment européens à l'occasion du séminaire MODERNET de septembre 2009 (programme joint en Annexe). Ce type d'information peut favoriser le recrutement de cas similaires (*signal strengthening*).

Un signalement a également été fait auprès de l'**AFSSAPS** qui possède un département de cosmétovigilance. Ces produits ne sont actuellement pas soumis à restriction, et ce bien que le *méthylméthacrylate* ait été interdit par la FDA (1974), et que les producteurs de méthacrylates eux-mêmes fassent du lobbying *contre* l'utilisation de ces produits non polymérisés directement sur la peau ou les phanères !

« *The Methacrylate Producers Association, Inc. (MPA) believes that methacrylic acid and its esters (including methyl methacrylate, ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate, isobutyl methacrylate, lauryl methacrylate, and 2-ethylhexyl methacrylate) in unreacted monomeric liquid form are not appropriate for use in cosmetics. The known corrosive properties of the acid and skin sensitization properties of the esters, as underscored by recent reports of injury due to their use in some nail products, indicates their use in cosmetics should be restricted* » (125)

### 3.2.3. Prévention

Du fait des pathologies respiratoires rencontrées dans cette profession qui se développe, de la méconnaissance complète des risques par les artisans ou salariés de ces très petites entreprises, de l'absence de recommandations françaises les concernant, et de la mauvaise évaluation des pics d'exposition qui favorisent la sensibilisation, les actions suivantes ont été actées :

- Un projet d'étude visant à évaluer, au sein de groupes homogènes d'exposition, les pics d'exposition à l'éthylméthacrylate dans cette profession, et les efficacités des différents systèmes de ventilation (collaboration CCPP Grenoble / CRAM Rhône Alpes / RSI des Alpes).
- Une étude visant à estimer la prévalence des troubles respiratoires au sein de cette profession (collaboration CCPP Grenoble / RSI des Alpes).

L'objectif à terme est de pouvoir proposer des recommandations en termes de prévention, en agissant le plus en amont possible (au niveau des branches d'activité, lors de la formation, etc), voire au niveau de la réglementation concernant la composition de ces produits (signalement à l'AFSSAPS).

### 3.2.4. Synthèse de l'apport de l'émergence clinique

Cette illustration montre la forte plus-value qualitative du réseau d'expert, pour chaque cas individuel, qui peut parfois être directement utilisée pour la génération d'alerte.

## 4- Intégration de l'émergence clinique dans une procédure globale d'émergence au sein du RNV3P

Cette procédure vise à prendre en compte les cas cliniques émergents directement identifiés au décours de la consultation, en exploitant directement la richesse de l'information avant qu'elle ne soit résumée voire altérée par le codage. Elle permet également d'utiliser la valeur supplémentaire des cas uniques.

Bien que ces cas restent exceptionnels, il conviendra de les « marquer » (ajout d'une étiquette – *flag*- ou d'une pondération), afin qu'ils soient surveillés automatiquement lors des futures analyses de données par les méthodes systématiques présentées dans la Partie 2, en particulier pour les cas jugés douteux qui pourraient retomber dans l'oubli.

Enfin, le renforcement du signal par la recherche de cas analogues gagnerait à être réalisé au niveau international.

# Discussion



## Discussion

Le RNV3P constitue l'une des sources pertinentes d'information concernant les maladies professionnelles en France, et au niveau international. Cette information concerne la surveillance des pathologies professionnelles d'une part, et la génération d'hypothèses et la détection de nouvelles pathologies professionnelles d'autre part.

Le système d'information du réseau des CCPP, qui constitue un « système de recours aux soins », ne maîtrise pas sa population source et le réseau d'expert seul ne prétend pas produire des indicateurs épidémiologiques classiques de surveillance du type calculs d'incidence ou de prévalence. Néanmoins, en termes de surveillance, il peut s'appuyer sur la description des expositions des patients adressés au réseau des CCPP pour les différentes pathologies afin de décrire des situations professionnelles à risque en France. Les variations du recours aux experts pour les différents types de pathologies peuvent également être porteuses d'informations pertinentes pour la veille (ex : augmentation du recours aux CCPP pour les pathologies liées aux risques psychosociaux, diminution du recours aux CCPP pour les asthmes professionnels hors produits d'entretien et cosmétiques, etc). Ces deux points concernent la « veille programmée » qui n'est pas abordée dans cette thèse.

La plus value qualitative du RNV3P est d'avoir un rôle de vigie concernant la détection de nouvelles pathologies professionnelles, et ce, quels que soient les appareils ou les expositions concernées. Ces « nouvelles pathologies professionnelles » recouvrent les nouvelles associations « pathologie x exposition(s) », les nouveaux lieux d'expression de pathologies connues (dans d'autres contextes professionnels), voire de nouvelles formes d'expression clinique de phénomènes physiopathologiques connus. En ce sens, il peut aider à la génération de nouvelles hypothèses sur les déterminants des pathologies professionnelles.

L'objectif de ce travail de thèse était de conduire une réflexion autour de la détection de ces maladies professionnelles émergentes par le RNV3P, d'explorer les méthodes qui semblaient pertinentes compte tenu de la nature du réseau et de sa base de données, de les tester, de contribuer de façon active à la mise en place de certaines des méthodes retenues, mais aussi de soumettre aux groupes de travail, au comité de pilotage et au comité scientifique du réseau des propositions visant à renforcer la performance du système en termes de détection d'évènements émergents.

### **Cette discussion va comporter deux étapes :**

- tout d'abord résumer la place qui nous semble revenir aux deux méthodes de détection d'évènements émergents mises en place et testées au sein des Parties 2 et 3,
- puis prendre le recul nécessaire sur le travail présenté au préalable en montrant, pour chaque étape, depuis la survenue d'un phénomène de santé émergent (dans le sens de nouveau et non connu préalablement) en santé au travail, jusqu'à sa prise en charge en termes de prévention, quelles sont les points forts et les limites du RNV3P, et proposer des pistes d'amélioration, ces différents éléments étant synthétisés au sein du Tableau 30 après avoir été explicités dans le texte.

Cette mise en forme provenant d'une personne impliquée à la fois dans « l'entrée des données » (codage des PST), et dans la « sortie des informations » (analyse de données) pourra sans doute apporter quelques éléments de lisibilité sur la capacité du RNV3P à détecter des phénomènes émergents. A coté des nombreux points forts du RNV3P, 10 limites en mesure de retarder voire d'empêcher la mise en évidence d'un évènement émergent, ou de limiter sa prise en compte pour la prévention ont été identifiées. Des préconisations sont proposées en regard afin d'initier une discussion nécessairement collective. Ces préconisations gagneront bien entendu à être augmentées et modifiées par l'ensemble des utilisateurs et partenaires du réseau, et en particulier par le comité de pilotage qui en est le lieu d'expression.

## 1. Discussion autour de mesures de disproportions

### 1.1 Place des mesures de disproportion dans l'analyse des données du RNV3P

**Nous proposons que l'usage en routine d'une mesure de disproportion complète les méthodes habituelles utilisées pour analyser les données du RNV3P, car ces méthodes présentent l'avantage de mettre en lumière des associations provenant de plusieurs centres et que les différents cliniciens n'auraient pas forcément identifiées comme pouvant représenter un phénomène émergent (c'est-à-dire lorsqu'associées avec d'autres nuisances, lorsque les imputabilités associées sont faibles, etc).**

**Elles ne se conçoivent toutefois qu'associées aux éléments suivants :**

- **Evaluation qualitatives du signal**, sans laquelle ces méthodes resteraient dénuées de sens. Pour reprendre une métaphore signalée dans plusieurs articles ces méthodes réalisent un travail de détective (recherches d'indices), qui doit être ensuite soumis aux juges qui évalueront et décideront de leur pertinence, en fonction de critères permettant d'analyser la relation causale, comme ceux de Austin-Bradford Hill (122)
- Recherche de cas analogues et suivi du signal
- Prise de mesures adéquates management du signal

**L'usage de la méthode PRR avec le critère de génération fondé sur la limite inférieure de son intervalle de confiance ( $LI_{95\%}$  PRR) nous semble pouvoir être conseillé en routine pour les raisons suivantes :**

- Les méthodes fréquentistes donnent des résultats similaires, la méthode PRR étant de plus définie pour certains cas particulier ou ROR ne l'est pas.
- Les méthodes SPRT2 et PRR avec le critère composite semblent trop restrictives
- La méthode de Chi2 est non adaptée
- La méthode de Poisson est trop « permissive », pour notre type de matrice avec un très faible taux de remplissage
- La méthode BCPNN n'a pas montré sur nos données de réelle plus-value par rapport à la méthode PRR, bien qu'elle soit considérée comme plus pertinente par certains travaux

réalisés sur des jeux de données simulées (Partie 1, chapitre 3.2.1) dès lors que l'on s'intéresse à la valeur du signal. De plus, elle repose sur des bases théoriques plus complexes (statistiques bayésiennes), ainsi que des lois de probabilités peu communes (fonction digamma et trigamma), qui renforcent l'effet « boîte noire » de ces méthodes, et qui représenteront une difficulté supplémentaire lors de la communication des résultats, alors que cela n'est justifié par aucun bénéfice tangible démontré sur nos données. Son usage en routine pour déterminer les associations qui génèrent un signal de disproportion n'est donc pas recommandé, sauf dans une perspective de poursuite de la validation de ces méthodes avec davantage de données (années de recueil supplémentaires), notamment vis-à-vis de la comparaison des rangs des signaux, ou bien sauf si nous jugions utile de tester la fonction associée de réseaux de neurones.

- Enfin, aucune de ces méthodes ne saurait faire oublier que l'importance capitale réside dans l'analyse systématique de ces associations par des experts.

**La démarche retenue est donc celle proposée Partie 2 chapitre 2, avec la méthode PRR, à savoir :**

- Utilisation d'agrégations de codes pertinentes
- Détection automatique des couples « Pathologie x Nuisance », « Pathologie x Métier », « Pathologie x Secteur d'Activité » générant un signal de disproportion
- Elimination automatique des couples « Pathologie x Nuisance », indemnisables
- Investigation interne automatique : nombre de cas, nombre de centres d'où proviennent les cas, distribution de l'imputabilité.
- Compléter l'investigation interne par l'analyse complète des observations incluant les zones texte libre qui permettent de porter un premier jugement sur la pertinence du signal. Aucun signal ne doit être analysé plus avant ni communiqué, sans que les zones textes n'aient été étudiées.
- Pour les signaux jugés pertinents (homogénéité des situations), investigations externes bibliographiques que l'on propose de résumer sous la forme d'un code simple selon l'algorithme présenté. L'ensemble de ces éléments vise à apporter aux experts des éléments sur la pertinence de ce signal, afin de les éclairer sur les éventuelles décisions à prendre (recherche de cas analogues, conduite d'une étude épidémiologique ciblée pour investiguer la relation de causalité en bonne et due forme, etc).

### ***1.2 Génération d'hypothèse « aveugle » et améliorations possibles***

Le premier élément essentiel à rappeler est que ces méthodes de génération d'hypothèses travaillent à partir de logiques de dénombrement de cas enregistrés, plus ou moins élaborées, indépendamment de considérations physiopathologiques.

On peut envisager à termes une pondération par divers indicateurs d'imputabilité enregistrés pour chaque cas individuel. Ces méthodes peuvent être optimisées en ajoutant des critères de tri indépendants comme celui utilisé visant à séparer les cas indemnisables des autres. D'autres critères classiquement proposés sont la valeur de la mesure, son évolutivité (ex doublement entre deux analyses annuelles), la gravité de la pathologie, le fait que le couple ait été rapporté par plusieurs centres différents ; on pourrait y ajouter le fait que l'un des cas ait été étiqueté « cas

clinique intéressant pour échange avec les autres cliniciens », ou qu'il ait été repéré dans le cadre de l'émergence clinique qui sera présentée en partie 3.

Néanmoins, seul un retour vers les experts, et une analyse systématique de ces associations peut permettre de conclure sur leur pertinence.

### 1.3 Mono-exposition et Multi-exposition

La 2<sup>ème</sup> limite est que ces méthodes se fondent sur une analyse binaire de l'exposition à une nuisance qui entraînerait une pathologie. Cela induit deux commentaires.

Tout d'abord, dans les circonstances où la prévalence de l'exposition à la nuisance sera élevée et le risque relatif associé faible, ces méthodes seront peu pertinentes pour la détection de signal.

Ensuite, ces méthodes ignorent l'origine souvent multi-factorielle de nombreuses pathologies (BPCO, cancers, etc). En effet, pour réaliser ce type d'analyse *avec ces méthodes*, il faudrait que ces données soient correctement renseignées, et qu'elles soient beaucoup plus nombreuses (il y a déjà une majorité de cas uniques, le fait de segmenter encore les couples en fonction des subdivisions est peu réaliste avec ce type de méthode). La nécessité de prise en compte de la multi-exposition sera reprise au sein des préconisations.

### 1.4 Faut-il exclure les associations sur-représentées ?

Les méthodes de disproportion étant très sensibles aux marges, la question de l'impact de celles-ci en termes de *capacité à différencier un signal* dans les cas extrêmes peut être posée. L'exemple ci-dessous est basé sur la pathologie dont l'effectif marginal pathologie est le plus important (plaques pleurales). Afin de voir apparaître avec ce type de méthode, une nuisance différente de l'amiante à même de générer des plaques pleurales, il faudrait qu'elle soit rapportée un nombre de fois élevé que nous allons calculer. Nous prendrons comme exemple de nuisance la *silice amorphe* (31162), rapportée par certains auteurs comme pouvant entraîner des anomalies pleurales sans lésions parenchymateuses, chez des patients non exposés à l'amiante (123). On peut se demander si cette association a été rapportée dans le RNV3P, et compter le nombre de cas nécessaires pour générer un signal.

**ILLUSTRATION.** Sachant que la silice amorphe a été rapportée 85 fois dans la base (avec 29 pathologies différentes dont les plaques pleurales à 3 reprises avec imputabilité faible ou douteuse), et que les plaques pleurales ont été rapportées 6537 fois, le tableau de contingence nécessaire au calcul des tests de pharmacovigilance peut être construit.

	plaques pleurales	autres pathologies	MARGE
silice amorphe	a= 3	b=82	85
autres nuisances	c=6534	d=54297	60831
MARGE	6537	54379	<b>60916</b>

Des éléments de ce tableau, on déduit la valeur du PRR (0.33), la limite de l'intervalle de confiance à 95% du PRR (0.11) et la valeur du Chi2 avec correction de Yates (3.88). Aussi l'association ne

génère pas aujourd'hui de signal avec la méthode PRR quel que soit le critère retenu ( $LI95\%(PRR) > 1$  ou  $(a \geq 3)$  ET  $(PRR \geq 2)$  ET  $(Chi2 \text{ Yates } 1 \text{ ddl} \geq 4)$ ), ni avec les autres méthodes dont BCPNN ; seul le Chi2 est égal à la valeur seuil.

Il faudrait en fait 20 cas supplémentaires « plaque pleurale x silice amorphe », (sans augmentation parallèle de la marge nuisance liée à d'autres pathologies) pour générer un signal avec la méthode PRR par le critère composite ( $a=23$ ,  $Chi2=12.5$ ,  $PRR=2.04$ ) et 17 pour le second critère ( $LI95\%(PRR)=1.04$ , le PRR est alors de 1.6), c'est-à-dire une augmentation du nombre de cas de respectivement 700% ou 600%.

Cette illustration « du pire des cas » donne une estimation du nombre de cas supplémentaires nécessaires pour générer un signal lorsque l'un des deux effectifs marginaux est très élevé. On peut se demander dès lors s'il ne faudrait pas exclure les associations sur-représentées présentes au sein de la base et représentées sous la forme de larges cercles dans les Figures 17 et 18. Bien que la question ait été posée en pharmacovigilance, ce choix qui consiste à enlever du bruit de fond n'a jamais été fait à notre connaissance. Des simulations pourraient être faites afin de comparer par exemple les signaux générés au sein des couples « cancer du poumon x nuisance », avec et sans la prise en compte de la nuisance amiante.

### ***1.5 Faut-il exclure certaines nuisances ?***

Ces méthodes sont utilisées pour révéler d'éventuelles associations « cachées » et leur application est plus pertinente sur le versant de la toxicologie. Le champ des nuisances psychosociales et celui des mouvements répétitifs n'apporte par grand-chose à ces analyses.

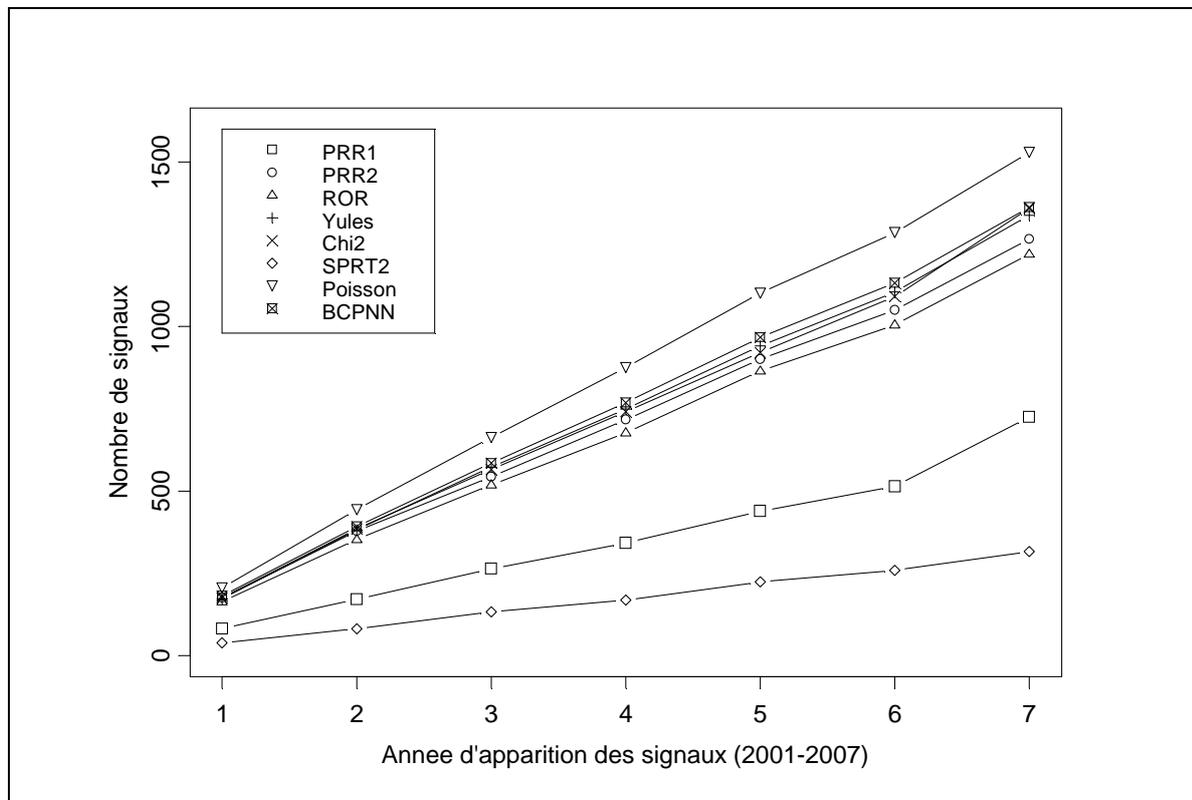
### ***1.6 Analyses stratifiées***

Des analyses stratifiées sur des covariables (sexe, âge, co-exposition, etc) ont fait l'objet de tests. Il en ressort que l'ajustement sur plusieurs variables (sexe, classe d'âge, pays d'origine) engendre une perte de sensibilité très importante lorsque certaines strates sont peu peuplées (124). Elles ne sont donc pas réalisables sauf exception au sein du RNV3P, alors que les effectifs des couples nuisance x pathologie sont aujourd'hui encore peu élevés. Seul un exemple du type signaux générés par les couples cancers du poumon x nuisance, en ajustant sur le sexe et/ou la co-exposition amiante pourrait être réalisé. Cela supposerait néanmoins que les co-nuisances soient suffisamment renseignées.

### ***1.7 Charge de travail liée à l'interprétation des résultats***

Le nombre de signaux générés étant très important, la charge de travail liée à l'interprétation est grande initialement. Néanmoins, une fois les nombreux signaux investigués sur données transversales cumulées, il ne restera plus à investiguer à chaque nouvelle analyse (par exemple annuelle), que les nouveaux signaux moins nombreux (actuellement 200 par an en moyenne comme le montre la Figure 30 ci-dessous).

**Figure 35. Année d'apparition des signaux de couples pathologies x nuisances non indemnisables présents en 2007, selon les différentes méthodes de mesures de disproportion**



## 2. Discussion autour de l'émergence clinique

L'émergence clinique représente, à l'inverse des méthodes précédentes très sensibles et peu spécifiques, un volet hautement qualitatif et hautement spécifique permettant de mettre en évidence une pathologie émergente à partir de cas bien documentés, fussent-ils uniques.

Cette procédure est particulièrement bien adaptée à un réseau d'expert. Elle contourne l'ensemble des limitations inhérentes au codage et offre la possibilité d'utiliser directement la richesse d'un dossier.

Le « revers de la médaille » est son absence totale de sensibilité, puisque cette procédure est basée sur l'idée même que l'un des experts ait posé l'hypothèse d'une pathologie professionnelle émergente, et ce de façon suffisamment argumentée.

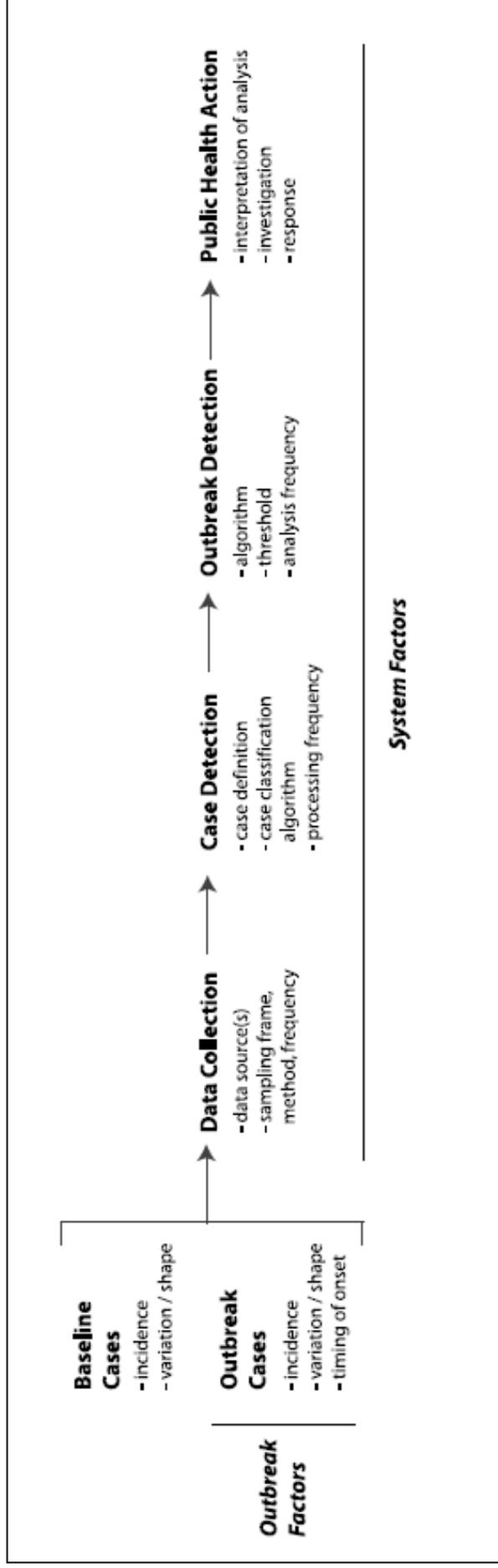
Elle demande pour le médecin signalant un cas un travail important, mais en parfaite cohérence avec sa fonction d'universitaire, dont l'un des objectifs est de participer à la création de connaissance dans son domaine d'expertise. On peut estimer que tout cas franchissant cette procédure avec succès est un cas publiable. Cela rappelle le commentaire ajouté au codage « B0 » de l'imputabilité en pharmacovigilance (Partie 1, chapitre 2.3.3).

### 3. Positionnement de ce travail dans la continuité entre la survenue d'un phénomène de santé émergent en santé au travail à sa prise en charge en termes de prévention

Cette progression reprend les étapes clés identifiées comme responsables de la détection « d'épidémies » (au sens de la surveillance syndromique) par des méthodes automatiques de surveillance (126). Malgré cette différence de contexte, la prise en compte de cette progression permet de penser notre problématique au travers du cadre systémique suivant (Figure 36, page suivante) :

- « **Outbreak factors** » : correspond pour notre analyse aux facteurs responsables de la survenue d'un phénomène de santé émergent dans le champ santé travail
- « **Data Collection** » : correspond aux modalités de recrutement des cas, à la capacité du réseau à collecter les cas intéressants pour son rôle de vigie, et à la caractérisation des informations enregistrées pour chaque cas individuel
- « **Case Detection** » : mise en évidence d'un / de cas émergent(s)
- « **Outbreak Detection** » : mise en évidence de cas similaires (« signal strengthening ») et établissement d'une information précisant les caractéristiques de ce phénomène émergent
- « **Public Health Action** » : conduite d'une action préventive visant à prévenir la survenue de cas analogues

Figure 36. Éléments concourants à la mise en évidence d'un événement de santé émergent (« épidémie » au sens de la surveillance syndromique) selon Buckeridge 2007 (126)



### ***3.1 « Outbreak Factors » : facteurs responsables de la survenue d'un phénomène de santé émergent dans le champ santé travail***

L'apparition de cas d'une nouvelle pathologie professionnelle est précédée de facteurs responsables de cette émergence, qui peuvent être l'apparition de nouveaux produits ou de nouvelles technologies, la diffusion de l'utilisation de certaines substances dans de nouveaux secteurs d'activité, des changements de processus, etc.

Le RNV3P ne mesure aucun de ces aspects, qui relèvent davantage du champ du « *risk monitoring* » présenté dans la première partie de ce travail (Partie 1, chapitre 1). Le RNV3P, basé sur une logique de cas, participe à la description des risques uniquement en tant qu'ils sont associés à des pathologies attribuées au travail.

Si les différents centres conduisent ou participent, le plus souvent à titre individuel, à des études portant sur la caractérisation d'expositions et de risques spécifiques dans le cadre de travaux épidémiologiques, ces travaux sont indépendants du RNV3P.

### ***3.2 « Data collection » : modalités de recrutement des cas, capacité du réseau à collecter les cas intéressants pour son rôle de vigie, caractérisation des informations enregistrées pour chaque cas individuel***

#### **3.2.1 Modalités de recrutement des cas et capacité du RNV3P à collecter les cas intéressants pour son rôle de vigie**

##### **Points forts du RNV3P**

Les atouts majeurs sont la pérennité du système, le réseau d'experts sur lequel il repose et sa capacité à étayer les diagnostics et les expositions professionnelles, la répartition nationale des centres participants, son ouverture à toutes les catégories de travailleurs et aux retraités, et à toutes les catégories de médecins adressants, son indépendance par rapport aux problématiques d'indemnisation, et le fait qu'il n'exerce pas son activité vis-à-vis d'un cadre limité de pathologies ou de nuisances. Pour l'ensemble de ces raisons, le RNV3P est une structure experte à même de jouer ce rôle d'observatoire, de vigie vis-à-vis de la survenue des pathologies professionnelles.

##### **Limite n°1. Méconnaissance du RNV3P par les professionnels de santé de terrain (médecins généralistes et spécialistes libéraux, en dehors du secteur de la pneumologie)**

Un phénomène nouveau, non préalablement décrit, ne pourra être détecté par un système de surveillance, que si celui-ci repose sur une base de recueil très large, en mesure de recruter quelques-uns de ces cas (vraisemblablement rares dans la majorité de ces pathologies professionnelles non préalablement identifiées). Cela suppose en pratique que les différents professionnels de santé aient connaissance du RNV3P et de sa mission de détection de pathologies émergentes afin qu'ils pensent à lui adresser des « cas non élucidés ». Or la très large

majorité des cas du RNV3P proviennent des médecins du travail, ou des confrères spécialistes hospitaliers (principalement CHU), démontrant la large méconnaissance du réseau par les médecins libéraux (généralistes et spécialistes hors pneumologues) qui constituent pourtant le maillage médical le plus proche de la population. Ainsi, seuls 6% des patients du RNV3P sont adressés par leur médecin généraliste (4% à Grenoble). Or le nombre de médecins du travail déclinant de façon importante, les CCPP auront de plus en plus besoin des médecins généralistes pour leur signaler les patients présentant de possibles pathologies professionnelles.

Cette méconnaissance de l'existence et du rôle du CCPP par les médecins généralistes a été confirmée à Grenoble par les expériences d'enseignements post-universitaires menées en direction des médecins généralistes qui ont révélé que la majorité des médecins généralistes ignoraient l'existence même des CCPP en tant que service de recours. Une analyse rétrospective des patients ayant été adressés par des médecins généralistes au CCPP de Grenoble en 2005 et 2006 (127), montre par ailleurs que près de la moitié des patients (sur un total de 60 dossiers retenus) était adressée pour des problématiques qui ne portaient pas sur l'exploration d'un lien entre une pathologie et des expositions professionnelles (31% des patients étaient adressés pour réalisation d'une surveillance post-professionnelles, 11% pour des conseils d'ordre médico-légal ou administratifs, 7% pour une question relative à l'aptitude bien qu'elle soit d'abord du ressort du médecin du travail). Ainsi, seuls 52% des patients étaient adressés pour diagnostic d'une origine professionnelle, alors que ce pourcentage était sur la même période de 68% pour les autres catégories de médecins adressants ( $p < 0.01$ ).

### **Limite n°2. Triple sélectivité des pathologies rapportées dans le réseau**

Il semble exister une sélection de type « poupées russes » des pathologies recrutées par le réseau : avec une sélection opérée par les médecins adressants concernant d'abord l'appareil concerné, puis une sélection de la pathologie au sein de l'appareil, puis une sélection portant sur les expositions du patient pour chaque type de pathologie. Ces éléments sont explicités ci-dessous.

Tout d'abord, si la forte orientation pneumologique du réseau est l'un de ses points forts, elle s'est peut être faite au dépens d'autres spécialités. On peut citer de nombreux exemples, comme la quasi-absence de cas relatifs à l'investigation des troubles de la fertilité, ou relatifs à l'investigation d'expositions professionnelles de patientes dont le nouveau-né présente une malformation inexpliquée, etc.

Le deuxième niveau est relatif à une sélection des pathologies au sein de chaque spécialité. En pneumologie (hors cancérologie), ce sont essentiellement les plaques pleurales (preuve de la part encore prégnante du champ de l'indemnisation pour les médecins adressants), les asthmes, les pneumoconioses et les pneumopathies d'hypersensibilité qui sont investigués. Le champ des fibroses pulmonaires dites idiopathiques reste relativement peu exploré. On peut ainsi constater pour chaque discipline, une distribution des pathologies investiguées très liée aux pathologies professionnelles les plus classiquement retenues et indemnisées (cf le faible nombre de tumeurs du cerveau adressés, etc).

Enfin, le 3e niveau de sélection a trait à l'exposition, avec un premier filtre des patients adressés par le médecin demandant la consultation. Ainsi les carcinomes de l'ethmoïde sont presque exclusivement des adénocarcinomes chez des personnes exposées aux poussières de bois. Bien que la poussière de cuir représente une autre étiologie retenue, avec une fraction de risque attribuable estimée aux alentours de 2.4-3% en France (89, 128), un seul cas est rapporté dans le RNV3P entre 2001 et 2007, alors même que le nombre de cas annuel attendu en France est estimé à 11. Cet exemple nous montre qu'un premier filtre est réalisé en amont du recrutement par les CCPP. De la même façon, l'analyse des cas de sclérodermie contenus dans la base montre que les cas adressés aux CCPP ne sont absolument pas comparables avec les cas survenant en population générale. Si l'âge moyen des patients lors de leur première consultation ( $52 \pm 10.4$  ans) est semblable à l'âge au diagnostic retrouvé par des études épidémiologiques réalisées en France ( $50.2 \pm 14.7$ ,  $n=104$ ) (129), le sex-ratio au sein du RNV3P (F/H=0.5) est diamétralement opposé à celui décrit en population générale ( $3 < F/H < 9$ ) (93, 129). Ces données suggèrent que seuls les patients ayant une exposition particulière nous sont adressés par les internistes (en particulier la distribution de l'exposition à la silice est très dépendante du genre). Un autre élément de discussion, qui ne suffit pas à expliquer cette différence, serait que le risque relatif serait plus élevé chez les hommes, ce qui a été retrouvé par une méta-analyse analysant le risque de sclérodermie attribué aux solvants (91).

**► Propositions d'amélioration relative aux limites 1 et 2 : Augmenter la notoriété de la fonction de vigie du RNV3P auprès des médecins généralistes et spécialistes libéraux.**

Pour le RNV3P, il s'agirait de diffuser les deux messages forts suivants :

1. Toute pathologie (quel que soit l'appareil concerné, de survenue aiguë ou chronique), dont la cause n'est pas élucidée, et survenant dans un contexte d'expositions professionnelles ou environnementales particulières, peut justifier *a priori* d'une consultation au sein du CCPP référent, à des fins de vigilance ; les missions de ce dernier ne se résument pas à la documentation de pathologies professionnelles connues à des fins d'indemnisation.
2. Dans cette optique de vigilance vis-à-vis de risques non préalablement identifiés, il n'y a pas lieu de réaliser un pré-filtre systématique en fonction des étiologies connues et de leur possibilité de reconnaissance.

A titre d'exemple, une fibrose pulmonaire dite idiopathique, survenant chez un patient exposé à des aérocontaminants quels qu'ils soient (poussières, gaz, fumées, etc), mérite une consultation dans un CCPP, indépendamment du fait que cette maladie ne donne pas droit à une indemnisation au titre des maladies professionnelles indemnifiables.

La présentation du RNV3P avec une emphase spécifique faite à ce message, et au rôle clé des médecins généralistes dans la vigilance en santé au travail, en tant que médecin adressant de ces non élucidés, survenant dans des contextes d'expositions professionnelles particulières, pourrait faire l'objet d'un article dans l'une des revues de référence des médecins généralistes. D'autres réseaux dont les objectifs sont comparables, comme celui des Centres Anti-Poison ou

Phyt'attitude, bénéficient d'« articles princeps » dans les revues de référence des médecins généralistes comme La Revue du Praticien (17, 49).

Une même information pourrait être adressée progressivement à d'autres spécialités, en y ajoutant un descriptif des données déjà disponibles au sein du réseau, tant en termes de veille programmée que de génération d'hypothèses, concernant les pathologies dont ils sont spécialistes. Un premier article pourrait par exemple être rédigé en direction des hématologues en s'appuyant pour partie sur le travail présenté ici.

Un autre mode d'information possible est la programmation d'actions de FMC concertées conjointement entre la SFMT, et les organismes de FMC des médecins généralistes ainsi que les sociétés d'autres disciplines, comme c'est déjà le cas avec la SPLF (société de pneumologie de langue française).

### **3.2.2 Caractérisation des informations enregistrées pour chaque cas individuel**

La qualité (fiabilité et précision) de l'information extraite à des fins de vigilance, dépend directement de la qualité de l'encodage de chaque observation individuelle concernant la pathologie d'une part et les différentes variables d'expositions d'autre part : nombre de nuisances encodé et degré de correspondance avec la réalité des expositions (voire données quantifiant l'exposition dans la zone texte libre), informations concernant le métier et le secteur d'activité.

#### **Points forts du RNV3P**

Le codage des dossiers sur une même application au niveau national, l'édition d'un guide de codage, et la réalisation d'écoles de codage régulières sont des points forts incontestables du RNV3P qui tendent à limiter les sources d'erreur induites par le codage.

Un autre point fort essentiel est la possibilité d'un retour au dossier médical garanti par un système d'identifiants intégré à la base de données. Cette possibilité n'est pas acquise dans la majorité des autres systèmes de vigilance en santé au travail, comme celui de THOR en Grande Bretagne. Il est donc possible de retourner vers la richesse de l'information du dossier, voire si besoin était de recontacter un patient, ou de le reconvoquer en consultation afin de préciser certains aspects. Par ce retour possible au patient et à son médecin traitant, le pronostic d'une affection peut être évaluée (évolution clinique, nécessité d'adaptation ou de changement de poste, séquelles, etc).

#### **Limite n°3 : Le codage des variables d'intérêt**

Bien sûr, le codage est par nature une approximation de la réalité, et un facteur limitant en termes d'exhaustivité et de précision de l'information avec lequel il faut composer, pour le RNV3P comme pour tout autre système d'information.

Quatre limites ont été identifiées à ce sujet au sein des enregistrements du RNV3P. Malgré les efforts déployés pour le codage, l'information codée reste aujourd'hui limitée à plusieurs niveaux :

- La première limite est inhérente au choix réalisé jusqu'alors -car en adéquation avec les objectifs initiaux du réseau- de simplifier le codage en utilisant d'une part des thésaurus simplifiés nuisances et pathologies, et en optant pour le codage d'une nuisance unique (3/4 des PST de la période 2001-2007). Cette nuisance unique représente en quelque sorte le choix *a priori* du médecin consultant, désignant la nuisance présumée responsable, du fait de l'exposition du travailleur d'une part mais aussi du poids de la relation de causalité avec la pathologie au sein de la littérature d'autre part (il s'agit le plus souvent d'une nuisance précisée dans les tableaux des maladies professionnelles). L'imputabilité associée ne différenciant pas la part intrinsèque (liée à l'exposition et à la temporalité de survenue pour le PST concerné), de l'imputabilité extrinsèque (connaissance scientifique), il n'est pas possible de préciser ce qui a prévalu dans ce choix a priori de la nuisance principale. On peut citer, à titre d'illustration, le fait que la silice soit très fréquemment rapportée, sans co-exposition, dans les cas de sclérodermies, et ce dans de multiples professions, y compris celles qui ne sont pas nécessairement caractérisées par une exposition majeure à cette nuisance. A l'inverse l'analyse de certains PST correspondants à des personnes partageant le même métier, le même secteur d'activité et la même maladie (ex plombiers en charge de l'installation de systèmes de chauffage et de climatisation atteints de cette même maladie), montre que ces cas font référence à des expositions différentes, sans aucun recouvrement (silice / trichloroéthylène/...), ce qui fait évoquer, à nouveau, l'idée d'un choix a priori parmi l'ensemble des expositions. Cette pratique de codage héritée du système d'indemnisation (une exposition → une maladie) contraste avec la multi-exposition à laquelle les travailleurs sont soumis sur le terrain, chaque produit commercial étant lui-même constitué d'un mélange de plusieurs substances, etc.
- La seconde limite est liée au fait que, le codes métier, le code profession, et certains codes nuisances sont saturés, comme cela a été démontré précédemment (Partie 2, chapitre 1.3). L'usage de la totalité des codes disponibles ne permet toutefois toujours pas un niveau de précision en adéquation avec les besoins en termes de vigilance.
- Une autre limitation, tout aussi importante, est conditionnée par le bordereau de saisie utilisé qui ne permet de préciser les informations que dans une certaine mesure, relativement peu appropriée pour les pathologies chroniques chez des travailleurs ayant exercés plusieurs professions (ex : seuls un métier et un secteur d'activité sont notés, absence de données sur la durée, l'intensité et la fréquence des expositions).
- Enfin, l'analyse de l'ensemble des couples « pathologie x nuisance » conduite dans le cadre de ce travail a permis d'isoler, outre des cas potentiellement émergents, des couples inattendus qui sont à l'évidence des erreurs de codage (ex : myélome ou mélanome codés avec l'amiante comme seule nuisance avec une imputabilité moyenne ou forte, traduisant une vraisemblable erreur de codage avec mésothéliome). Ce type de

données, bien que rares, montre que le codage n'a parfois pas été supervisé par un médecin. Or lorsque des codes inappropriés ont été utilisés, le codage devient une source d'erreurs d'autant plus préjudiciable que les analyses cherchent à isoler les cas peu nombreux susceptibles de représenter des étiologies non préalablement identifiées.

### ► *Améliorations proposées concernant le codage*

L'évolution du bordereau de saisie ainsi que des codes fait l'objet de groupes de travail (GT), en particulier du « GT nomenclature » dont le rôle est essentiel, puisque toute l'information utilisable repose sur la pierre angulaire du codage de l'information. Des rapprochements sont en cours avec d'autres utilisateurs de codages expositions, métiers, nuisances dans le domaine de la santé au travail (InVS, CISME, etc). Un code « poste de travail » se rapprochant davantage de la tâche que le CITP-88 est utilisée par la CNAM et l'INRS pour la base COLCHIC qui recense l'ensemble des données d'expositions professionnelles recueillies dans les entreprises françaises par les CRAM et l'INRS (actuellement plus de 600,000 mesures concernant plus de 600 agents), et qui devrait bientôt enregistrer également les résultats des mesures réalisées par les laboratoires privés agréés (condition future pour l'agrément). Il semble qu'une actualisation de ce code soit en cours. Une communauté de codes, ou une « inter-opérabilité » permettrait aux CCPP de mieux préciser les expositions correspondant aux postes de travail de leurs patients. L'optimisation du codage représente une piste d'amélioration considérable. Il reste cependant à trouver un compromis, le plus favorable possible, entre un enregistrement suffisamment précis pour être en adéquation avec l'objectif *d'information* (et non d'indexation) utile pour la vigilance, et une charge de travail qui soit réaliste pour l'ensemble des CCPP.

### ► *Préconisations d'ordre général*

- **Penser le codage de façon dynamique, avec la possibilité d'ajouter des codes et de les faire valider régulièrement par le code nomenclature** (pertinence, valeur du code, et son intégration dans la structure des codes). Cette préconisation vise à donner l'adaptabilité nécessaire au réseau pour prendre en compte une situation non prévue. Cette notion d'adaptabilité du système, définie comme sa « capacité à continuer d'être efficace dans une situation qui ne correspond pas exactement à ce qui a été prévu et organisé » (2), est essentielle en termes de détection d'événements émergents. A titre d'illustration ce travail est actuellement fait pour les risques psychosociaux par un GT spécifique.

- **Introduire un marquage spécifique (« flag ») « cas non élucidés » sur le bordereau afin de permettre une extraction thématique de ces cas.** C'est ce que propose par exemple le système FarmFile dans le champ de l'épidémiologie animale (présenté en Annexe). Il existait préalablement la possibilité de marquer les « cas intéressants pour échange entre cliniciens », mais le motif d'intérêt n'était pas précisé et ce marquage a été utilisé abondamment en raison de considérations extrêmement diverses. Il faudrait pour ces cas rendre obligatoire de joindre en pièce attachée une copie du courrier anonymisé, s'agissant par essence de cas devant être abordés de façon systémique, et dans toute leur complexité.

- **Introduire un critère de « qualité » des PST, comme le fait le centre de pharmacovigilance affilié à l'OMS (Uppsala Monitoring Centre).** Il s'agit d'une variable ordinale à 4 modalités, dont la valeur est attribuée a posteriori, et qui permet d'avoir une idée de la justesse du signal (130).

► *Préconisations relatives au code nuisance : modifications mineures*

- Penser le codage de façon dynamique, revient à proposer au niveau du code nuisance, comme c'est le cas en toxicovigilance, des codes « ouverts » permettant d'ajouter un code manquant (ex éthylméthacrylate au lieu de « autre méthacrylate », « shii-také » ou « pleurote » au lieu du code racine « champignons –moisissures », etc), et les faire valider régulièrement par le code nomenclature (à la fois leur pertinence, la valeur du code, et son intégration dans les différentes hiérarchies).
- Il semble préférable de **ne pas limiter a priori le nombre de codes exposition** (actuellement seules 5 « nuisances » peuvent être enregistrées, obligeant parfois à faire des choix peu rationnels). A titre d'exemple, la pharmacovigilance ne limite pas le nombre de médicaments qui peuvent être renseignés.
- **Pouvoir sélectionner par un menu déroulant des dates de début et fin d'exposition, ainsi qu'un indicateur de probabilité et d'intensité de l'exposition.**
- **Développer la hiérarchie des classes d'usage professionnelles** : huiles de coupe, référence d'alliages métalliques, produits d'entretien, etc. Actuellement les biocides sont composés de nombreux codes différents dépendant de plusieurs racines. Cette hiérarchie pourrait être à la fois un moyen de trouver facilement le bon code à saisir, mais aussi de fournir une agrégation statistique par catégorie d'agent causal qui soit reproductible au fil des analyses

► *Préconisation relative au code nuisance : modifications majeure*

- **Offrir la possibilité de pouvoir sélectionner des produits commerciaux dans le cadre d'une interopérabilité avec les banques référençant ces produits dans le domaine de la toxicovigilance et de l'hygiène et sécurité (Banque Nationale des Produits et Compositions ou BNPC gérée par les CAP-TV et base SEPIA de l'INRS).** Les médecins seniors des CCPP pourraient également implémenter ces listes lorsqu'ils disposent de la fiche de composition (voire simplement de la fiche de données de sécurité) de produits non enregistrés préalablement. Cette mise en commun des données, bien sûr soumise à confidentialité, permettrait une approche plus simple de la multi-exposition, éviterait de construire des bases partiellement redondantes non interopérables, et permettrait des analyses à différents niveaux, notamment en isolant, par exemple, tous les PST reliés aux produits commerciaux comportant une même molécule principale, un même stabilisant, un même colorant, et ce indépendamment du type d'activité professionnelle.

L'exemple ci-dessous (Figure 37) s'appuie sur le cas décrit en Partie 3 et montre deux produits commerciaux utilisés par cette prothésiste ongulaire, de deux marques différentes, mais présentant deux molécules en commun. Chaque produit commercial peut être considéré comme une liste comprenant plusieurs champs de nature différente (adresse fabricant, présentation, ingrédients, propriétés physico-chimiques, dangers associés, date de mise sur le marché, évolution de la composition). Cette structuration des données permettrait de faire apparaître automatiquement ces deux produits à partir d'une requête cherchant à identifier la présence d'éthylméthacrylate dans les PST enregistrés au sein du RNV3P.

**Figure 37. Présentation du type d'information contenues pour chaque produit dans la base BNPC, afin d'illustrer leur intérêt en vigilance dans le domaine des pathologies professionnelles**

Liquide de façonnage de Peggy Sage®		Gel UV Magic Brillant de Beauty Nails®	
Adresse fabricant....		Adresse fabricant....	
Présentations.....		Présentations.....	
Ingrédients		Ingrédients	%
Ethyl methacrylate	X <sub>1</sub> %	Oligomère polyurethane-acrylate	X <sub>1</sub> %
Hydroxypropyl methacrylate	X <sub>2</sub> %	<b>Tetraethylene glycol dimethacrylate</b>	X <sub>2</sub> %
Glycerol dimethacrylate	X <sub>3</sub> %	<b>Ethyl methacrylate</b>	X <sub>1</sub> %
<b>Tetraethylene glycol dimethacrylate</b>	X <sub>4</sub> %	Hydroxycyclohexyl phenylcetone	X <sub>4</sub> %
dimethyltolylamine	X <sub>5</sub> %	Violet 2 CI 60725	X <sub>5</sub> %
2-hydroxyphenyltriazine	X <sub>6</sub> %		
p-hydroxyanisole	X <sub>7</sub> %		
CI 60725	X <sub>8</sub> %		
Propriétés physico-chimique....		Propriétés physico-chimique....	
Dangers associés		Dangers associés	
Effets irritants et sensibilisants, phrase risque et étiquetage, etc		Effets irritants et sensibilisants, phrase risque et étiquetage, etc	
Date de mise sur le marché, évolution de la composition, etc		Date de mise sur le marché, évolution de la composition, etc	
<i>NB : ingrédients disponibles sur l'étiquetage du produit, la composition précise n'a pas été reportée pour des raisons de confidentialité (secret industriel)</i>		<i>NB : ingrédients disponibles sur l'étiquetage du produit, la composition précise n'a pas été reportée pour des raisons de confidentialité (secret industriel)</i>	

► *Préconisations relatives aux codes métiers et secteurs d'activité*

- **Donner la possibilité de saisir plusieurs périodes professionnelles**, en particulier pour les maladies chroniques, avec des nuisances spécifiques pour chacune d'elles.
- **Pouvoir préciser le codage métier ou secteur d'activité avec un digit supplémentaire** (ex lettre de A à Z) qui prendrait en compte l'item correspondant le mieux à la situation donnée dans la liste descriptive proposée par chacun des codes, serait une première réponse à la saturation des codes mise en évidence dans le premier chapitre de la Partie 2.

► *Préconisations relatives au codage des circonstances de survenue de l'événement de santé*

Certaines maladies peuvent être considérées « nouvelles » du fait de formes cliniques non décrites préalablement (par exemple extrême gravité). **D'autres marquages (« flags ») pourraient ainsi être utilisés utiles tant pour la recherche de pathologies émergentes, que pour la surveillance programmée.** Ils reposeraient sur des variables descriptives comme les critères suivants :

- « gravité », utilisant les critères objectifs très simples de l'OMS (ex : hospitalisation, décès) et « sévérité », plus subjectif, mais permettant de coder la sévérité de tout effet de santé,

même s'il ne met pas en jeu le pronostic fonctionnel ou vital. Ces critères sont utilisés en pharmacovigilance.

- critère de « pronostic » : décès / séquelles / guérison / en cours de guérison / inconnu ou en attente).
- « évitabilité » : permettant de sélectionner les observations signalant un défaut de prévention (défaut qui pourrait être précisé dans la zone texte libre, ou par des items à cocher comme l'absence d'un EPI, sa mauvaise utilisation, un défaut d'organisation du travail, de signalement d'un danger, etc comme pour Phyt'attitude)
- « population générale » afin de cibler des cas de pathologies connues au niveau professionnel survenant dans un contexte de loisir (ex bricolage) et qui seraient susceptibles de représenter un phénomène émergent (nouvelle circonstance d'exposition). Le fait de pouvoir les isoler serait un élément de prévention intéressant et permettrait de participer à des saisines communes avec les CAP-TV (cf par exemple la saisine des CAP-TV concernant l'exposition aux isocyanates en population générale).
- « partage PST avec communauté des experts » : offrir la possibilité de marquer les cas que le médecin rapporteur souhaite discuter avec des membres du réseau experts de tel ou tel appareil (dermatologues, rhumatologues, etc). On pourrait imaginer que le médecin qui souhaite partager un cas puisse joindre un courrier anonymisé reprenant l'ensemble des éléments, et que le système d'information implémente un forum (voir ci-dessous). Ce dernier pourrait envoyer un email automatique informant la communauté des experts en question de cette mise à jour des cas intéressants répertoriés pour cet appareil

#### **Limite n°4 : A propos de la valeur informative précise des enregistrements, au-delà des éléments d'indexation fournis par les codes des variables principales**

Une limite importante est le non renseignement, ou le renseignement très partiel et parfois sans valeur ajoutée de la zone texte libre dite « mémo », en lien avec l'absence de standardisation requise pour cette zone.

En effet, cette zone potentiellement très informative, car libérée du carcan imposé du codage, n'est remplie que dans 61% des PST, et dans un format compatible avec le bordereau, c'est-à-dire de 2 lignes au maximum.

Lorsque cette zone est remplie, elle n'est pas toujours utilisée pour ajouter une information qui a une plus-value informative vis-à-vis des variables déjà renseignées. A titre d'illustration, voici un exemple de « mémo » non informatif : « *patient de 52 ans adressé par le Dr X pour avis sur une origine professionnelle éventuelle de son cancer du poumon* ». Le motif de consultation, les données démographiques et la pathologie sont des données codées par ailleurs pour lesquelles le texte libre n'apporte pas d'information supplémentaire ; le nom du médecin adressant n'apporte aucune information utile pour la vigilance au niveau national. Le « mémo » aurait par contre pu préciser l'histologie du cancer, la présence de facteurs de risque non professionnels qui ne peuvent être actuellement codés (quantification du tabagisme), ainsi que des données précisant la réalité et l'importance des expositions aux dangers mentionnés dans les codes nuisances. Cela aurait permis, sans nécessité de retourner au dossier patient, de comparer ce cas avec d'autres PST aux codages similaires, et responsables de la génération d'un signal.

En effet, les analyses réalisées préalablement ont montré la grande utilité de la zone « mémo » qui peut permettre de préciser les spécificités de chaque cas, et de se rendre compte, au niveau collectif, si les couples générant un signal répondent à des situations similaires (cf illustration des lymphomes T chez des patients réalisant du nettoyage avec des solvants, notamment anti-graffiti dans le domaine des transports, présentée Partie 2 chapitre 3.2.2 dans la section associations « hémopathie x métier »).

### ► **Préconisations**

Si le choix d'évolution du bordereau devait rester cantonné à des évolutions mineures, la modification qui apporterait sans doute le meilleur rapport coût/ efficacité serait de proposer, comme c'est le cas en pharmacovigilance, une **zone texte libre permettant une description résumée et surtout structurée du cas** (cf annexe). Ce changement permettrait de passer d'un simple système d'indexation à un réel système d'information (ex distinguer agranulocytose de neutropénie codées sous le même code, ou encore champignons, shii-také et pleurotes tous agrégés sous un même code), les conditions d'expositions, etc).

#### *Préconisation supplémentaire*

Offrir la possibilité supplémentaire de **joindre le courrier anonymisé du patient, résumant l'ensemble des éléments diagnostics et d'exposition, voire une étude de poste ou des photos de son poste de travail, en pièce jointe** ; ceci afin de renforcer la plus value informative du système. A titre d'information des communications de courriers de patients concernant les patients atteints de sclérodémie ont commencé entre les centres de Grenoble et Nantes afin de prendre connaissance d'informations importantes ne transparaissant pas au travers des codages.

### **3.3 « Case detection » : mise en évidence d'un / de cas émergent(s)**

Une fois les cas recrutés par le réseau des CCPP, la capacité à mettre en évidence un / des cas potentiellement émergent(s), dépend de l'expertise du consultant d'une part qui peut saisir directement la cellule de traitement des alertes, et de la génération de signaux par les méthodes de fouille de données présentées préalablement d'autre part.

#### **Points forts du RNV3P**

##### ***Expertise clinique***

Le niveau d'expertise est le potentiel principal du RNV3P. Il est bien sûr conditionné par la supervision systématique des consultations réalisées par des médecins qui ne sont pas des spécialistes universitaires en pathologies professionnelles (internes, vacataires, etc). Nous avons en effet plusieurs exemples de patients vus en consultation -donc « capturés » par notre CCPP- dont la situation présentait les caractéristiques de cas potentiellement émergents, et qui n'avaient pas été identifiés comme tels initialement, avant la supervision par un senior universitaire de la discipline.

La procédure d'alerte clinique récemment mise en place (développée en Partie 3) est un nouveau point fort permettant de signaler à la communauté des CCPP un cas potentiellement émergent validé par la cellule de traitement des alertes après avis de deux experts. Elle peut devenir un volet hautement qualitatif de l'arsenal déployé par le RNV3P pour la mise en évidence de phénomènes émergents dans le champ santé-travail.

### ***Utilisation de méthodes de fouille de données***

Leur intérêt a déjà été largement débattu en amont. Nous n'avons pas connaissance d'autre base de données en santé travail, au niveau international, qui utilise dans son arsenal de méthodes d'analyses, des méthodes de fouille de données. Ces méthodes fouillent la base de données sans aucun *a priori*. Leur sensibilité importante s'effectue au prix d'une très faible spécificité comme décrit dans la Partie 2, c'est-à-dire les propriétés inverses de ce que propose la procédure d'émergence clinique.

### **Limite n°5 : temps humain nécessaire pour l'expertise accompagnant l'investigation des cas potentiellement émergents**

Il est possible que l'énergie nécessaire pour la procédure d'émergence clinique décourage certains de s'engager dans cette procédure. Enfin, les méthodes de génération de signaux nécessitent également du temps d'expert pour l'investigation des signaux ainsi générés. Néanmoins ces méthodes se mettent en place actuellement, et leur intérêt doit être communiqué et débattu avec l'ensemble des partenaires du réseau en fonction des évaluations qui devront être réalisées régulièrement à partir des résultats apportés par ces méthodes.

### **► *Préconisation***

La question du temps nécessaire doit être traitée comme un problème de priorisation des multiples activités auxquelles sont susceptibles de répondre les CCPP dont les ressources humaines sont malheureusement souvent très limitées.

La notion de dynamique de renforcement de *l'expertise commune* pourrait être affichée comme l'un des objectifs prioritaires du RNV3P, de la même façon que le réseau européen Modernet ambitionne de devenir un « *intelligence centre* » de référence sur les pathologies professionnelles. Il s'agirait de développer les échanges et l'interactivité au sein du réseau de compétence formé par les CCPP. Cela peut se faire dans le cadre existant (réunions physiques semestrielles réalisées à Paris, avec échanges à propos des consultations, sans traçabilité des échanges permettant de construire une connaissance cumulée et partagée des cas intéressants). Le développement de la compétence commune peut aussi se faire en utilisant à bon escient les nouveaux moyens de communication. La création d'un forum d'échanges pourrait être l'expression d'une communication plus directe et en temps réel des consultants des différents CCPP (notamment pour recherches de cas similaires au décours d'une consultation). En l'état actuel, la liste de diffusion des enseignants de médecine du travail est parfois utilisée avec plusieurs difficultés inhérentes : ce volet « partage de cas » n'est pas l'objectif prioritaire de cette liste, l'option « répondre à tous » complexifie les échanges, aucune synthèse du cas et des conclusions n'est réalisée (absence de webmaster comme pour un forum), enfin, il n'est gardé aucune trace des échanges. Il serait intéressant de s'inspirer du forum utilisé en dermato-allergologie (Gerda) qui assure une traçabilité des échanges. Cette traçabilité des informations peut permettre de

reprendre une discussion lors de l'ajout de nouveaux cas, à plusieurs mois, voire années d'intervalle. Enfin les cas pertinents, argumentés par une discussion au niveau national, pourraient être transmis au réseau européen Modernet, afin de compléter l'expertise clinique. Inversement les cas intéressants des partenaires de Modernet pourraient être inclus dans le forum.

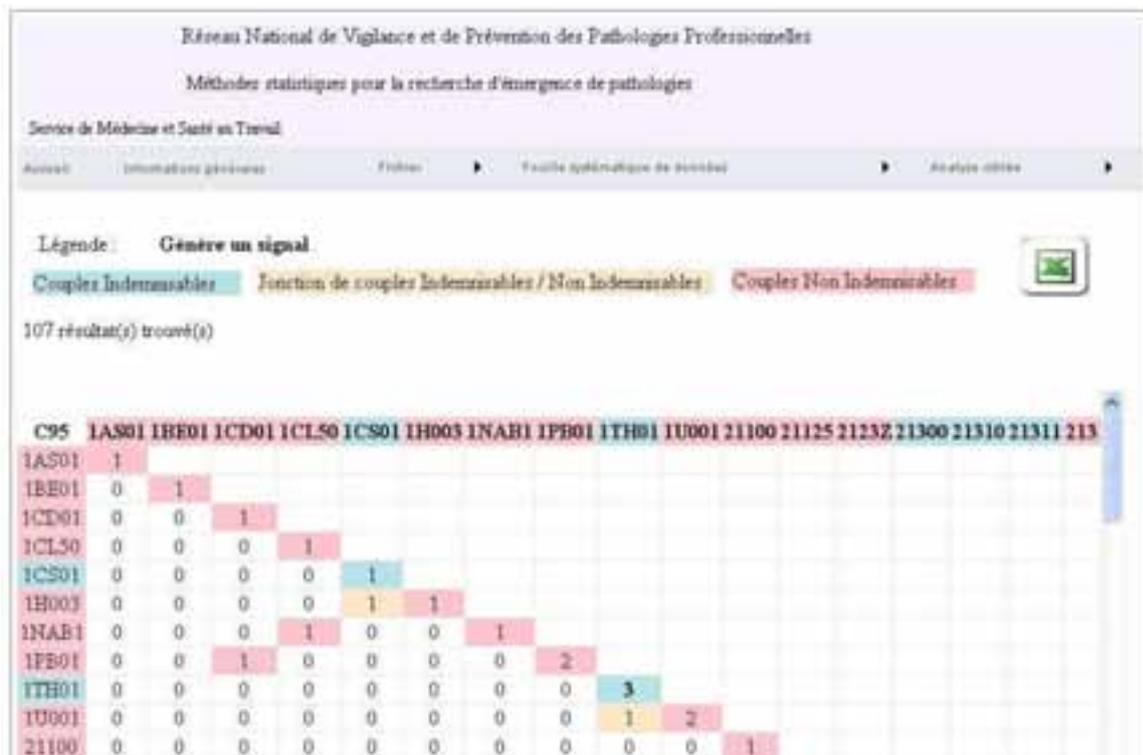
**Limite n°6 : absence de prise en compte de la multi-exposition**

Il a déjà été signalé au niveau du codage que les 3/4 des PST ne renseignaient qu'une seule nuisance. Une limite des méthodes de pharmacovigilance telles que présentées est de ne pas rendre compte des expositions multiples et des interactions, bien que celles-ci jouent un rôle important en réalité.

**► Préconisation**

La génération automatique des couples « pathologie x nuisance *i* x nuisance *j* » et de leurs effectifs est une fonctionnalité qui a été incluse dans l'application informatique développée, comme illustré par le Figure 38 ci-dessous.

**Figure 38. Application informatique développée : affichage de la matrice des co-expositions pour une pathologie donnée (ici leucémie matrice diagonale C95 x N1 x N2)**



Légende : il s'agit d'une matrice diagonale de taille 107x107. Tous les cases en dehors de la diagonale dont l'effectif est différent de 0 représentent des cas de co-expositions qui sont dénombrés.

Néanmoins, il ne s'agit que d'une première approche purement descriptive et non reliée aux critères de génération de signaux. Cette approche doit être complétée par des méthodes plus

complètes dont les rendus sont plus facilement visualisables et analysables, ce qui fait l'objet d'une thèse de sciences qui est conduite en parallèle par Laurie Faisandier au sein du laboratoire EPSP-TIMC (131, 132) et dont l'approche est illustrée dans l'un des deux articles en annexe (*Bonneterre, Faisandier, Bicot et al, 2009*). L'une des difficultés rencontrées et le peu d'informations existantes sur les interactions, et donc la difficulté de valider ces méthodes vis-à-vis d'un Gold Standard.

**Limite n°7 : défaut de formalisation des liens avec d'autres partenaires pouvant aider les CCPP à investiguer les cas**

L'investigation de la pertinence d'un cas à des fins de mise en évidence de pathologies professionnelles émergentes, *et donc de risque professionnel nouveau ou non préalablement identifié*, nécessite souvent des actions complémentaires d'évaluation des risques qui peuvent se heurter à divers blocages du fait de l'absence de formalisation de cette mission du RNV3P auprès des organismes qui peuvent répondre à ces attentes.

**ILLUSTRATION.** Le CCPP de Grenoble a investigué le cas d'un patient présentant de multiples tumeurs urothéliales vésicales récidivantes (4 lésions réséquées remplacées par 6 puis une dizaine de nouvelles lésions), contrastant avec un faible tabagisme (<10 PA), chez un patient ayant réalisé pendant 22 années, du ressemelage de ski, exposé aux fumées de dégradation du polyéthylène utilisé pour cette opération. La littérature étant silencieuse sur les émissions d'HAP et la réalité de ce risque dans la profession, le CCPP de Grenoble a souhaité réaliser des tests d'émission d'HAP en conditions expérimentales en reproduisant la tâche du patient (cette activité n'étant plus réalisée aujourd'hui dans l'entreprise dans les mêmes conditions). Une demande a été faite auprès de l'INRS en joignant les fils de polyéthylène utilisés récupérés auprès de l'entreprise et des fournisseurs. La demande venant d'un CCPP, les correspondants de l'INRS ont avant tout perçu le fait qu'il s'agissait de rechercher des éléments visant à appuyer, d'un point de vue médico-légal, le dossier de maladie professionnelle d'un patient, alors qu'il s'agissait tout autant de confirmer ou d'infirmer la réalité d'un risque non préalablement identifié. Malgré de nouveaux échanges, cette demande n'a pu aboutir.

► **Préconisation**

Formaliser les échanges avec les institutions ressources qui peuvent aider les CCPP à investiguer le volet exposition des cas pathologiques, permettrait d'augmenter la puissance du réseau pour mettre en évidence des pathologies émergentes. Ces institutions doivent être informées que l'une des missions des CCPP est d'investiguer des pathologies professionnelles potentiellement émergentes et donc d'identification *a posteriori* de risques professionnels nouveaux ou non préalablement identifiés cohérentes avec leurs propres missions. Des procédures de coopération pour certains cas bien définies pourraient être envisagées.

**Limite n°8 : absence de recherches pro-actives de cas à partir des alertes internationales, en particulier celles du CDC**

Il est par contre un point « volontairement » non pris en compte par le RNV3P. Il a été affiché plusieurs fois au sein du réseau que tout problème potentiellement émergent partait

nécessairement d'un cas correspondant à un consultant reçu, examiné et enquêté au sein du réseau. Aussi, rien n'est formalisé pour la recherche active de cas au décours d'alertes effectuées par d'autres institutions. Pourtant cette approche peut s'avérer fructueuse, et permet de faire profiter la prévention de l'avance prise par d'autres scientifiques au niveau international.

**ILLUSTRATION.** Les néerlandais ont repéré des bronchiolites oblitérantes chez des ouvriers du popcorn après avoir réalisé une recherche active de cas suite à une alerte du CDC. Ils ont également recherché (cette fois en vain) s'ils trouvaient les maladies neurologiques chez les ouvriers des abattoirs de porcs après l'alerte faite par le CDC.

Aucune action pro-active de ce type n'est conduite de façon structurée dans le cadre du RNV3P. Ce point rejoint dans une certaine mesure la distinction entre « risk monitoring » et « health monitoring », avec une conception du « health monitoring » réduite à l'investigation de cas adressés, sans action pro-active pour les recruter

#### ► **Préconisation**

Les travaux de veille bibliographique concernant les nouvelles pathologies professionnelles pourraient être partagés entre différents centres, notamment ceux participants à Modernet qui réalisent déjà pour certains une veille à leur propre compte. Des actions communes de recherche pro-active de cas pourraient être coordonnées avec l'aide d'institutions comme la CNAM ou l'INRS qui ont la maîtrise des expositions (... des risques) en amont de l'identification des pathologies.

### ***3.4 « Outbreak detection » : mise en évidence de cas similaires (« signal strengthening ») et établissement d'une information précisant les caractéristiques de ce phénomène émergent***

#### ***Points forts du RNV3P***

##### ***Mise en évidence de cas similaires et étape de renforcement du signal (« signal strengthening »)***

La recherche de cas similaires correspondant à un phénomène potentiellement émergent identifié, étape qualifiée de renforcement du signal (« signal strengthening ») peut être conduite au sein du RNV3P à la fois grâce à des échanges directs entre cliniciens (recherche rétrospective et prospective), et par une interrogation ciblée de la base de données du RNV3P qui permet de décrire l'évolution temporelle du phénomène ainsi que les centres ayant rapporté les cas.

##### ***Investigation de la pertinence des signaux***

Cette investigation a été formalisée pour l'alerte clinique et procède d'un travail d'investigation du cas et de la bibliographie par le médecin porteur du signal clinique, suivi par une double expertise du cas, et finalement d'une décision de la cellule de traitement des alertes. Concernant l'investigation des signaux statistiques, une procédure d'investigation du niveau de preuve présent

dans la littérature à la fois épidémiologique et expérimentale a également été proposée. Dans les deux cas l'investigation bénéficie d'un possible retour au dossier, élément déjà précisé ci-dessus.

### ***Points non encore concrétisés***

Il reste à améliorer la pertinence des requêtes, à concrétiser la gestion et le suivi des signaux, ainsi qu'à développer des méthodes de présentation et visualisation des résultats directement accessibles pour les non initiés, et les décideurs.

Il reste également à développer les échanges internationaux qui peuvent être source d'enrichissement tant pour le renforcement du signal, la génération d'autres hypothèses, et la validation des alertes cliniques.

#### **► *Préconisations***

Il serait pertinent de pouvoir réaliser des **recherches sur la zone texte libre** qui permettraient de pallier au défaut de précision de certains codes et de rechercher des cas similaires et favoriser le suivi d'associations dont l'un au moins des codes est pris en défaut (ex : agranulocytoses, etc).

**Concernant la gestion et le suivi des signaux, il semblerait légitime que les centres ayant rapporté le plus grand nombre de cas de telle ou telle association soient impliqués dans l'investigation du signal et son suivi**, et puissent ensuite publier sur le sujet avec l'ensemble des autres cliniciens ayant rapporté des cas similaires.

Enfin, des **techniques de visualisation** sont nécessaires afin de leur rendre la clarté et la transparence nécessaires à la transmission de l'information à des non spécialistes. En particulier la notion de décision, sous-entend fréquemment celle de « tableau de bord », c'est-à-dire d'une représentation globale des principaux paramètres d'intérêts (souvent des indicateurs construits), sous forme directement accessible en particulier graphique, dans un espace limité afin qu'ils puissent être appréhendés de façon « holistique ». Au mieux, il peut s'agir d'une interface qui permet de lancer de façon simple des analyses paramétrables afin de tenter de comprendre tel ou tel signal. Le monde médical commence à s'intéresser à ces techniques de visualisation. En l'occurrence, il faudrait travailler dans le cadre du RNV3P sur les représentations graphiques de données hiérarchiques. C'est ce que proposent les Treemaps(133), qui sont testés en pharmacovigilance (88). C'est l'un des aspects de recherche appliquée qui pourrait être abordé dans le cadre d'une interface avec les pharmacovigilants.

#### **► *Préconisations relatives aux échanges internationaux***

La coopération dans le cadre de Modernet pourrait être formalisée à la fois concernant la génération d'hypothèses et le signal strengthening, voire dans le cadre d'une participation à l'expertise des cas signalés au travers de la procédure d'« émergence clinique ».

**ILLUSTRATION.** Lors de la dernière réunion de Modernet (Paris, 21-22 septembre 2009), la 2<sup>ème</sup> journée a été consacrée à l'échange de cas cliniques potentiellement émergents afin de partager ces informations avec les autres centres et de rechercher des cas analogues dans d'autres pays

(cf Annexe). De nouvelles pathologies professionnelles ont été décrites (pneumopathie d'hypersensibilité chez une prothésiste ongulaire, asthme lié à l'enzyme collagénase chez un doctorant de pharmacologie). Des hypothèses ont été formulées quant à de possibles facteurs de risques non identifiés préalablement (rôle du dichlorométhane dans la génération de lymphomes, en particulier chez les soudeurs, rôle de certains durcisseurs de résines époxy dans la survenue de tumeurs cutanées, etc). Enfin des cas similaires ont été recherchés à travers les différents réseaux (recherche de pathologies professionnelles liées au champignon shii-také, classiquement décrites en Asie et dont quelques rares cas ont été publiés en Europe ou répertoriés par nos réseaux).

### ***3.5 « Public Health action » : développement d'une action de prévention ciblée et pertinente***

Le RNVPP a récemment été renommé RNV3P, afin que le champ de la prévention soit clairement réaffirmé comme étant l'une de ses finalités. Il s'agit en effet de la finalité du système, et de la raison de l'implication de la CNAM.

#### **Points forts du RNV3P**

Les échanges des différents CCPP avec les ingénieurs de prévention CRAM, la participation de la CNAM et de l'AFSSET avec leurs ressources propres sont autant de points qui peuvent permettre de passer d'une information acquise et validée dans le champ du « *health monitoring* », à une action de prévention (Cf exemple Partie 3, chapitre 3.2.3).

#### **Limite n°9. Défaut de visibilité des actions de prévention secondaires à des informations générées par le RNV3P**

Le nombre d'actions concertées entre les CCPP et les CRAM ayant réellement conduit à des actions de prévention, qui peuvent être décrites, voire qui ont été évaluées, n'est pas consigné à notre connaissance, ou n'a pas à ce jour de visibilité suffisante.

#### **► *Préconisation***

Un état des lieux des actions de prévention conduites en synergie avec les organismes préventeurs pourrait être tenu à jour et disponible pour les partenaires internes et externes. Il permettrait de donner une visibilité sur ces actions et d'en stimuler la réalisation.

#### **Limite n°10. Défaut de partenariat avec les principaux acteurs de la prévention en France, en dehors des CRAM**

En particulier, l'Institut National de Recherche et Sécurité (INRS), l'un des principaux effecteurs de la prévention dans le champ de la santé au travail, va devenir un partenaire identifié du RNV3P. Il pourrait, au travers de ses leviers multiples (études, édition de supports d'informations, assistance pour résoudre les problèmes de prévention) prendre en compte les informations émanant du RNV3P, tant celles concernant les pathologies professionnelles

émergentes, que celles concernant l'identification des situations professionnelles à risque identifiées par le réseau. L'INRS est également un puissant relais vers les employeurs qui composent pour partie son conseil d'administration paritaire.

Il n'y a pas non plus d'échanges avec l'INERIS (Institut National de l'Environnement industriel et des Risques) dont la mission est de réaliser des études et des recherches permettant de prévenir les risques que les activités économiques font peser sur la sécurité des personnes et des biens. Certaines priorités affichées par l'INERIS concernant les effets toxicologiques des substances chimiques pourraient être l'occasion d'un rapprochement avec le RNV3P: « *Progresser dans la compréhension des effets sur la santé et l'environnement associés à certains risques émergents (perturbateurs endocriniens, particules ultrafines, champs électromagnétiques...)* » (134).

Les différentes perspectives de collaboration envisageables pour le RNV3P afin de renforcer ses capacités de surveillance et de prise en compte par les préventeurs des informations générées en termes de pathologies émergentes sont reprises dans le tableau 31 ci-dessous.

### ***3.6 Remarque sur la nécessaire adaptabilité du système***

Il est intéressant de noter qu'un grand nombre des préconisations vise à plus de souplesse au réseau, afin d'augmenter son adaptabilité, essentielle pour la mise en évidence d'éléments nouveaux.

D'après Dufour et al (2), à propos de l'épidémiologie animale, les actions nécessaires pour renforcer l'adaptabilité sont :

- la « *décentralisation de la prise de décision* » donnant aux acteurs de terrain « *le pouvoir d'influer sur l'organisation du réseau et une part de responsabilité dans l'organisation des investigations* ». La procédure d'émergence clinique offre justement cette opportunité au médecin de CCPP de porter un cas au niveau national tout en restant l'acteur principal de son investigation, encadrée par la cellule de traitement des alertes. La capacité de créer des nouveaux codes en tant que besoin, secondairement soumis au GT nomenclature va également dans ce sens.
- « *exploiter les données non formalisées afin de les mettre en cohérence et de les transformer en indicateurs précoces porteurs de signification* ». La structuration des zones « mémo » afin de renseigner les signaux et d'être accessibles à des requêtes texte libre, etc sont autant d'éléments visant à exploiter les données non formalisées, dont l'information n'est pas (ou pas correctement) enregistrée par les variables principales
- « *Mettre en place des outils de communication qui permettent une réelle mise en réseau (et pas seulement des systèmes de communication verticaux et hiérarchisés)* », développer les outils permettant d'exploiter ces données et des groupes d'experts pluridisciplinaires pour les interpréter et proposer des investigations complémentaires. Les préconisations visant à développer l'interactivité des CCPP via un forum, tout comme la mise en place de groupes pour analyser les signaux générés par les méthodes de pharmacovigilance répondent à ces besoins.

**Tableau 30. Synthèse des points forts et limites du RNV3P vis-à-vis des étapes déterminantes pour la mise en évidence d'une pathologie professionnelle émergente, puis sa prise en compte par les préventeurs**

(page 1 / 3)	Points forts	Limites	Préconisations
<p>« <b>Data Collection</b> » &amp; Recrutement des cas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réseau d'experts avec capacité à étayer diagnostics et expositions.</li> <li>- Pérennité du réseau</li> <li>- Répartition nationale des CCPP.</li> <li>- Ouverture à toutes les catégories de travailleurs et retraités.</li> <li>- Ouverture à toutes les catégories de médecins adressants.</li> <li>- Indépendance vis-à-vis des problématiques d'indemnisation.</li> <li>- Possible rôle de vigie sur l'ensemble des pathologies et l'ensemble des expositions.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méconnaissance du RNV3P et de sa fonction de vigie par les médecins de terrains : généralistes et médecins libéraux (hors pneumologues).</li> <li>- Triple sélectivité des pathologies rapportées dans le réseau (en fonction de l'appareil, puis de la pathologie, puis au sein de la pathologie selon les expositions).</li> </ul>	<p>Diffuser auprès de ces médecins, par exemple grâce à un article princeps dans la revue de leur spécialité les messages suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ils peuvent jouer un rôle essentiel dans la vigilance des pathologies professionnelles, en connaissant le rôle de vigie du RNV3P, et en adressant au CCPP correspondant les cas « non élucidés » survenant dans des contextes d'expositions professionnelles atypiques (travailler sur les critères justifiant la consultation pour chaque discipline).</li> <li>2) ne pas réaliser de pré-filtre systématique en fonction des étiologies connues et des possibilités d'indemnisation, avant d'adresser un patient au CCPP correspondant.</li> </ol>
<p>« <b>Data Collection</b> » &amp; Caractérisation de l'information, et retour à l'information source</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Même système de codage au niveau national.</li> <li>- Ecoles de codage pour améliorer l'homogénéité des pratiques.</li> <li>- Possible retour aux dossiers médicaux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Codes fermés.</li> <li>- Codes CIP-88 et NAF saturés, Code CNAM imparfait.</li> <li>- Objectifs initiaux de codage et thésaurus simplifiés.</li> <li>- 75% de nuisance unique, choix a priori de l'expert plutôt que traduction de l'exposition.</li> <li>- Codage inadapté pour les pathologies chroniques (pas de cursus laboris).</li> <li>- Aucun élément quantitatif sur les expositions.</li> <li>- Zone texte libre non obligatoire, non structurée et limitée en nombre de caractères</li> </ul>	<p>Les propositions ci-dessous visent à faire du RNV3P un système d'information plutôt qu'un système d'indexation des cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poursuite de la réflexion sur le choix des codes, étudier en particulier les codes tâches utilisés par COLCHIC pour lesquels des données d'exposition sont disponibles</li> <li>- Préciser les codes métiers ou secteurs d'activité avec un dicit supplémentaire en s'appuyant sur leur définition qui apparaît déjà dans le thésaurus</li> <li>- Penser les codes de façon dynamique et évolutive</li> <li>- Marquer les « cas non élucidés » et à ajouter d'autres marquages « gravité », « sévérité », « évitabilité », « population générale », ainsi que « partage avec la communauté des experts ».</li> </ul>

	Points forts	Limites	Préconisations
<p>(page 2/3)</p> <p>(Suite)</p> <p>« <b>Data Collection</b> »</p> <p>&amp;</p> <p>Caractérisation de l'information, et retour à l'information source</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Introduire un critère de qualité des PST.</li> <li>- Ne pas limiter <i>a priori</i> les codes expositions (nuisances, métier, secteurs d'activité)</li> <li>- Pouvoir sélectionner par un menu déroulant des dates de début et fin d'exposition ainsi qu'un indicateur de probabilité et d'intensité de l'exposition, au moins pour les pathologies chroniques.</li> <li>- Développer la hiérarchie des classes d'usage professionnel.</li> <li>- Pouvoir sélectionner les produits commerciaux dans le cadre d'une interopérabilité avec les bases BNPC et SEPIA de l'INRS.</li> <li>- Pouvoir joindre des pièces attachées (courrier anonymisé, photo du poste, etc).</li> <li>- Prévoir une zone texte libre obligatoire et structurée.</li> </ul>
<p>« <b>Case Detection</b> »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Expertise des cliniciens</li> <li>- Procédure d'émergence clinique</li> <li>- Méthodes de fouille de données</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de recherche pro-active des cas, notamment absence de recherches de cas suite aux alertes NIOSH.</li> <li>- Temps humain nécessaire pour construire les dossiers d'émergence clinique et investiguer les signaux.</li> <li>- Non prise en compte de la multi-exposition.</li> <li>- D défaut de formalisation des relations avec les organismes pouvant aider les CCPP à évaluer un risque non préalablement identifié, en particulier INRS et INERIS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Développer une veille bibliographique et rechercher les cas de façon active (ce point concerne également le recrutement, mais il s'agit ici d'un recrutement spécifique à la recherche de cas émergents suite à une publication ou une alerte lancée, par exemple, par le NIOSH).</li> <li>- La séniorisation des consultations permet de repérer les cas potentiellement émergents.</li> <li>- Développer la prise en compte de la multi-exposition dans la recherche de cas émergents.</li> <li>- Développer les liens avec INRS et INERIS.</li> </ul>

	<b>Points forts</b>	<b>Limites</b>	<b>Préconisations</b>
<p>(page 3 / 3)</p> <p>« <b>Outbreak Detection</b> »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echanges entre cliniciens (actuellement liste de diffusion des enseignants et réunions CCPP semestrielles)</li> <li>- Recherche au sein de la base RNV3P</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Points non concrétisés : la visualisation des données, la gestion et le suivi des signaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Développer les échanges en interne (forum avec webmaster et traçabilité des échanges sur le modèle du Gerda), afin de construire une expertise collective. Ceci afin que le RNV3P ne soit pas une simple base de données, mais un « intelligence centre » national sur les pathologies professionnelles.</li> <li>- Envisager des techniques de visualisation automatique de nos données hiérarchisées permettant de détecter plus facilement les modifications dynamiques des données</li> <li>- Développer les échanges internationaux (Modernet).</li> <li>- Prévoir la possibilité de requêtes sur les zones texte libre pour rechercher des cas identiques</li> </ul>
<p>« <b>Public Health Action</b> »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echanges locaux CCPP-CRAM.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défaut de visibilité des actions de prévention secondaires aux informations générées par le RNV3P.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Développer les partenariats au niveau national pour que la découverte d'une nouvelle pathologie, ou d'information pertinente profite à tous.</li> <li>- Développer les liens avec l'INRS pour la communication autour du risque, le retour vers la branche professionnelle et les employeurs, ainsi que l'assistance technique en termes de prévention.</li> </ul>

**Tableau 31. Perspectives de collaborations envisageables pour le RNV3P afin de renforcer ses capacités de surveillance et de prise en compte par les préventeurs des informations générées en termes de pathologies émergentes**

Médecine Générale et spécialistes libéraux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Développer les collaborations avec les médecins généralistes et spécialistes libéraux afin d'augmenter le recrutement de cas pouvant être d'origine professionnelle, ce d'autant que le nombre des médecins du travail diminue de façon importante et continue.</li> </ul>
Pharmacovigilance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Collaborations méthodologiques possibles sur l'imputabilité, les méthodes de disproportions utilisées pour la génération de signaux, les techniques de visualisation de résultats</li> </ul>
Toxicovigilance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interopérabilité de la base de données BNPC (banque nationale des produits et compositions)</li> <li>- Etudier la possibilité de réponse commune à des saisines, en identifiant au sein du RNV3P les (rares) cas relatifs à des expositions non professionnelles (exposition du grand public à des produits professionnels par exemple). Ce type de réponse permettrait de compléter les données d'un système de notification par celles d'un système reposant sur des consultations.</li> </ul>
CRAM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poursuite du dépistage des situations à risque localement à partir des dossiers discutés au cours des réunions CCPP - ingénieurs CRAM correspondant, en développant toutefois la visibilité des actions de prévention réalisées au décours de ces échanges.</li> <li>- Formaliser le retour sur le terrain et les investigations qui pourraient être réalisées au niveau national lorsqu'une pathologie potentiellement émergente est décrite (identification des salariés exposés, etc)</li> </ul>
INRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formaliser les interactions dans le cadre du retour vers la profession lorsqu'un nouveau risque est mis en évidence (diffusion de l'information vers les employeurs et les branches, assistance pour la prévention, etc).</li> <li>- Voir dans quelles circonstances, et dans quelles mesures le plateau technique de l'INRS pourrait venir en aide aux CCPP dans le cadre de l'investigation d'un cas émergent (mise en évidence d'un risque non préalablement identifié : cf l'exemple des tests d'émissions)</li> </ul>
INERIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voir dans quelles circonstances, et dans quelles mesures le plateau technique de l'INERIS pourrait venir en aide aux CCPP dans le cadre de l'investigation d'un cas émergent (même exemple)</li> </ul>
MODERNET	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Collaboration pour la génération d'hypothèse, la recherche de cas identiques (signal strengthening), voire association au processus d'expertise dans le cadre de « l'émergence clinique », collaboration pour le développement de méthodes d'analyses innovantes.</li> </ul>
INVS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maximiser les échanges d'informations avec le département santé travail sur les hypothèses en cours. Possibles études épidémiologiques conjointes afin d'investiguer les hypothèses les plus sérieuses.</li> </ul>

Remarque : Liste est collaborations possibles et propositions non exhaustives



# Conclusion



## Conclusion

La valeur ajoutée du RNV3P en termes de Santé Publique repose en premier lieu sur sa capacité à décrire des situations professionnelles à risque de survenue de pathologies professionnelles identifiées (veille programmée). Elle repose également sur sa capacité à *générer des hypothèses* concernant de nouvelles pathologies professionnelles, voire à *identifier* ces pathologies émergentes lorsque l'ensemble des éléments nécessaires à l'établissement de la relation de causalité sont réunis (comme cela peut être le cas, par exemple, avec les pathologies immuno-allergiques).

Cette thèse a exploré ce deuxième aspect de la valeur ajoutée potentielle du RNV3P, qui n'avait jamais été abordé au préalable. Ce travail a d'abord permis de suggérer la pertinence des méthodes de disproportions utilisées en pharmacovigilance avant de les tester et de les comparer. Leur intérêt est présenté à travers plusieurs illustrations des signaux mis en évidence, dont certains, qui n'auraient pu être identifiés autrement, semblent très pertinents. L'auteur suggère une méthode globale de détection puis d'investigation de ces signaux reposant sur des données internes au RNV3P et des données externes fondées sur le niveau de connaissance au sein de la littérature internationale. Cette méthode de détection pourrait être intégrée au futur système d'information afin de compléter les outils d'analyses descriptives habituellement utilisés. Une première maquette d'une application informatique a ainsi été réalisée. Il a également été montré que des couples « pathologie x nuisance » potentiellement émergents pouvaient ne pas être détectés par ces méthodes (nécessité de plusieurs cas codés de façon uniforme). Aussi, ce travail a aussi contribué, dans le cadre d'un groupe de travail co-présidé par l'auteur, à la mise en place d'un volet clinique hautement qualitatif, baptisé « émergence clinique », qui a été validé par le comité de pilotage.

L'utilisation des méthodes de disproportion n'a toutefois de sens que si certaines étapes sont respectées et/ou améliorées à la fois en amont de l'utilisation de ces méthodes (étapes relatives au recrutement des cas, à l'encodage des données, et aux agrégations de codes préalables aux analyses), ainsi qu'en aval de leur utilisation (étapes nécessaires à l'investigation de ces signaux, puis à la prise en compte en termes de prévention).

Ce travail ne peut donc être envisagé que comme l'un des éléments au sein d'une continuité comprise entre la survenue d'un phénomène de santé émergent et sa prise en compte en termes de prévention. C'est en ce sens qu'a été construite la discussion de ce travail qui a tenté d'identifier les points forts et limites actuelles du RNV3P à chacune de ces étapes avant de faire des préconisations qui visent à servir de base à une discussion collective des acteurs et partenaires du réseau, et à optimiser son futur système d'information dans un objectif de veille sanitaire, et plus précisément de détection d'émergence.



## Références

1. Spreeuwers D, et al. Characteristics of national registries for occupational diseases: international development and validation of an audit tool (ODIT). Accepted in BMC Health Services Research. 2009.
2. Dufour B, Hendriks P, Toma B. Élaboration et mise en place de systèmes de surveillance épidémiologique des maladies à haut risque dans les pays développés. Revue scientifique et technique Office International des Epizooties. 2006;25:187-198.
3. Dejours C, directeur. Conjurer la violence - Travail, violence et santé. Paris: Payot 2007.
4. Lesage M. Work-related diseases and occupational diseases: the ILO international list. In: International Labour Office. The encyclopaedia of occupational health and safety. 4th ed. Geneva: International Labour Office; 1998.
5. EUROGIP. Enquête sur la sous-déclaration des maladies professionnelles en Europe. Paris: Eurogip; 2002:28.
6. InVS. L'alerte sanitaire en France. Principes et organisation. Rapport d'un groupe de travail de l'InVS. St-Maurice: InVS;2005.
7. Lowry LK, Frank AL. Exporting DBCP and other banned pesticides: consideration of ethical issues. International journal of occupational and environmental health. 1999;5:135-141.
8. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. International journal of occupational and environmental health. 1999;5:116-122.
9. SCENHIR. Emerging Issues and the Role of SCENHIR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Position Paper. adopted at the SCENHIR 28th plenary on 19 January 2009
10. Imbernon E, Goldberg M. Surveillance épidémiologique des risques professionnels : pourquoi et comment ? Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2006;46-47:356-357.
11. European Agency For Safety and Health at Work. Monitoring occupational safety and health in the European Union, Combining data systems. Proceedings of a workshop held in Bilbao. Bilbao:OSHA; 2002:12.
12. De Clavière C, Larabi L, Philippe S. RNV3P : rapport d'activité 2006. Maisons-Alfort: AFSSET; 2007:68.
13. Aptel M, Gonon S, Larabi L, Bonnetterre V. RNV3P : rapport d'activité 2007. Maisons-Alfort: AFSSET; 2009:106.

14. Spreeuwers D, de Boer A, Verbeek J, et al. Time trends and blind spots: What employers, employees and policymakers want to know about occupational diseases. *Policy and practice in health and safety*. 2008;6:65-78.
15. Kauppinen T, Saalo A, Pukkala E, Virtanen S, Karjalainen A, Vuorela R. Evaluation of a national register on occupational exposure to carcinogens: effectiveness in the prevention of occupational cancer, and cancer risks among the exposed workers. *Annals of occupational hygiene*. 2007;51:463-470.
16. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occupational and environmental medicine*. 2003;60:136-141.
17. Dupupet JL, Berson-Vigouroux N, Jacquet-Libaude F, Cathala M. Phyt'attitude: le réseau de toxicovigilance en agriculture. *Rev Prat*. 2007;57 (11suppl):20-24.
18. Caisse Centrale de la MSA. Bilan synthétique des observations du 2e semestre 2005 et année 2006. Paris: CCMSA; 2007:44.
19. Valenty M, Chevalier A, Homère J, et al. Surveillance des maladies à caractère professionnel par un réseau de médecins du travail en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2008;281-284.
20. McDonald JC, Beck MH, Chen Y, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of work-related skin diseases in the United Kingdom, 1996-2001. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2006;56:398-405.
21. McDonald JC, Chen Y, Zekveld C, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occupational and environmental medicine*. 2005;62:836-842.
22. Meyer JD, Chen Y, Holt DL, Beck MH, Cherry NM. Occupational contact dermatitis in the UK: a surveillance report from EPIDERM and OPRA. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2000;50:265-273.
23. Chen Y, McDonald JC, Cherry NM. Incidence and suspected cause of work-related musculoskeletal disorders, United Kingdom, 1996-2001. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2006;56:406-413.
24. Cherry NM, Chen Y, McDonald JC. Reported incidence and precipitating factors of work-related stress and mental ill-health in the United Kingdom (1996-2001). *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2006;56:414-421.
25. Meyer JD, Chen Y, McDonald JC, Cherry NM. Surveillance for work-related hearing loss in the UK: OSSA and OPRA 1997-2000. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2002;52:75-79.
26. European Agency For Safety and Health at Work. Monitoring occupational safety and health in the European Union, combining data systems. Bilbao: OSHA; 2004. Disponible en téléchargement : [http://osha.europa.eu/publications/forum/11/index.htm?set\\_language=en](http://osha.europa.eu/publications/forum/11/index.htm?set_language=en).
27. Infante PF, Petty SE, Groth DH, Markowitz G, Rosner D. Vinyl chloride propellant in hair spray and angiosarcoma of the liver among hairdressers and barbers: case reports. *International journal of occupational and environmental health*. 2009;15:36-42.

28. ECETOC, European Centre for Ecotoxicology of Chemicals. Technical report n°89. (Q)SARS: evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications. Brussels: ECETOC; 2003.
29. Jarvis J, Seed MJ, Elton R, Sawyer L, Agius R. Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds. *Occupational and environmental medicine*. 2005;62:243-250.
30. Seed MJ, Agius RM. Prediction of asthma hazard of thiamine. *Allergy*. 2006;61:648.
31. Seed MJ, Cullinan P, Agius RM. Methods for the prediction of low-molecular-weight occupational respiratory sensitizers. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008;8:103-109.
32. van Rooy FG, Rooyackers JM, Prokop M, Houba R, Smit LA, Heederik DJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176:498-504.
33. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute pesticide poisoning associated with pyraclostrobin fungicide--Iowa, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;56:1343-1345.
34. From the Centers for Disease Control and Prevention Pesticide-related illnesses associated with the use of a plant growth regulator--Italy, 2001. *JAMA*. 2001;286:2804-2805.
35. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pesticide-related illnesses associated with the use of a plant growth regulator--Italy, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:845-847.
36. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: hydrogen cyanamide-related illnesses--Italy, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:405-408.
37. Schep L, Temple W, Beasley M. The adverse effects of hydrogen cyanamide on human health: an evaluation of inquiries to the New Zealand National Poisons Centre. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2009;47:58-60.
38. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Investigation of progressive inflammatory neuropathy among swine slaughterhouse workers--Minnesota, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:122-124.
39. Eurosurveillance editorial team. Progressive inflammatory neuropathy (PIN) among swine slaughterhouse workers in Minnesota, United States, 2007-2008. *Euro Surveill*. 2008; 13(8). pii: 8047
40. Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Archives of environmental health*. 2003;58:229-232.
41. Biggeri A, Pasetto R, Belli S, et al. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2004;30:249-252.
42. Bruno C, Comba P, Zona A. Adverse health effects of fluoro-edenitic fibers: epidemiological evidence and public health priorities. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1076:778-783.

43. Richard S, Carrette MN, Beroud C, et al. High incidence of renal tumours in vitamins A and E synthesis workers: a new cause of occupational cancer? *International journal of cancer*. 2004;108:942-944.
44. Iwatsubo Y, Imbernon E, Goldberg M, Garras L, Boutou O. Agrégat de cancers du rein dans l'entreprise ADISSEO de Commentry (Allier). Etat d'avancement en juin 2004 Saint-Maurice: InVS; 2004:24 p.
45. Parmet AJ. Bronchiolitis in popcorn-factory workers. *New England journal of medicine*. 2002;347:1980-1982; author reply 1980-1982; discussion 1980-1982.
46. Parmet AJ, Von Essen S. Rapidly progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers: a new occupational pulmonary illness? *Journal of occupational and environmental medicine*. 2002;44:216-218.
47. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry--California, 2004-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:389-393.
48. Galbraith D, Weill D. Popcorn lung and bronchiolitis obliterans: a critical appraisal. *International archives of occupational and environmental health*. 2009;82:407-416.
49. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *Revue du praticien*. 2008;58:825-831.
50. Kupferschmidt H, Bateman D, Hantson P. An EAPCCT Pilot Project for Europe-Wide Common Data Collection in Poison Centres. *Clinical Toxicology* 2007;45: abstract 94 p 355.
51. Watson WA, Litovitz TL, Belson MG, et al. The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005;207:604-610.
52. Comité de Coordination de Toxicovigilance, CCTV. Risques liés à l'utilisation de préparations contenant du diisocyanate de diphenylméthane (MDI) par la population générale. Données des centres antipoison et de toxicovigilance français (1999-2007). 2008:15. [www.centres-antipoison.net/CCTV/rapport MDI CCTV MDI 1999 2007.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/rapport_MDI_CCTV_MDI_1999_2007.pdf)
53. WHO, The Uppsala Monitoring Center. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products. Geneva: WHO; 2002:52
54. Code de la santé publique. Section 13 : Pharmacovigilance. version en vigueur au 10 juillet 2009.
55. Code de la santé publique. Pharmacovigilance. Section 13. Article R5121-151. Code de la santé publique (France), Partie réglementaire, Cinquième partie : Produits de santé, Livre I : Produits pharmaceutiques, Titre II : Médicaments à usage humain, Chapitre I : Dispositions générales; 2009 (version en cours en juillet 2009).
56. Code de la santé publique. Pharmacovigilance. Section 13. Articles R5121-154, R5121-155, R5121-159, R5121-170, R5121-171. Code de la santé publique (France), Partie réglementaire, Cinquième partie : Produits de santé, Livre I : Produits pharmaceutiques, Titre II : Médicaments à usage humain, Chapitre I : Dispositions générales; 2009 (version en cours en juillet 2009).
57. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf*. 2005;28:731-740.

58. Code de la santé publique. Pharmacovigilance. Section 13. Article R5121-167. Code de la santé publique (France), Partie réglementaire, Cinquième partie : Produits de santé, Livre I : Produits pharmaceutiques, Titre II : Médicaments à usage humain, Chapitre I : Dispositions générales; 2009 (version en cours en juillet 2009).
59. Code de la santé publique. Pharmacovigilance. Section 13. Article R5121-168. Code de la santé publique (France), Partie réglementaire, Cinquième partie : Produits de santé, Livre I : Produits pharmaceutiques, Titre II : Médicaments à usage humain, Chapitre I : Dispositions générales; 2009 (version en cours en juillet 2009).
60. Lindquist M. Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2004;27:857-870.
61. Uppsala Monitoring center. Uppsala reports n°45. Uppsala: UMC; April 2009:24
62. Johansson K, Olsson S, Hellman B, Meyboom RH. An analysis of Vigimed, a global e-mail system for the exchange of pharmacovigilance information. *Drug Saf.* 2007;30:883-889.
63. Begaud B, Evreux J, Jouglard G, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie.* 1985;40:111-118.
64. Arimone Y, Miremont-Salame G, Haramburu F, et al. Inter-expert agreement of seven criteria in causality assessment of adverse drug reactions. *British journal of clinical pharmacology.* 2007;64:482-488.
65. Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *British journal of clinical pharmacology.* 2004;57:127-134.
66. Lindquist M, Edwards IR, Bate A, Fucik H, Nunes AM, Stahl M. From association to alert--a revised approach to international signal analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 1999;8 Suppl 1:S15-25.
67. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2002;25:459-465.
68. Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32:99-110.
69. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European journal of clinical pharmacology.* 1998;54:315-321.
70. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997;17:374-389.
71. Pariente A, Daveluy A, Laribiere-Benard A, Miremont-Salame G, Begaud B, Moore N. Effect of date of drug marketing on disproportionality measures in pharmacovigilance: the example of suicide with SSRIs using data from the UK MHRA. *Drug Saf.* 2009;32:441-447.
72. Gregoire F, Pariente A, Fourier-Reglat A, Haramburu F, Begaud B, Moore N. A signal of increased risk of hypoglycaemia with angiotensin receptor blockers caused by confounding. *British journal of clinical pharmacology.* 2008;66:142-145.

73. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2002;11:3-10.
74. Roux E, Thiessard F, Fourrier A, Begaud B, Tubert-Bitter P. Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2005;9:518-527.
75. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2001;10:483-486.
76. Spiegelhalter D, Grigg O, Kinsman R, Treasure T. Risk-adjusted sequential probability ratio tests: applications to Bristol, Shipman and adult cardiac surgery. *Int J Qual Health Care*. 2003;15:7-13.
77. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting systems. *Am Stat* 1999;53:177-189.
78. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf*. 2002;25:381-392.
79. Szarfman A, Topping JM, Doraiswamy PM. Pharmacovigilance in the 21st century: new systematic tools for an old problem. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1099-1104.
80. Ahmed I, Dalmaso C, Haramburu F, Thiessard F, Broet P, Tubert-Bitter P. False Discovery Rate Estimation for Frequentist Pharmacovigilance Signal Detection Methods. *Biometrics*. 2009 May 4. [Epub ahead of print.
81. Hauben M, Bate A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. *Drug discovery today*. 2009;14:343-357.
82. Stahl M, Lindquist M, Edwards IR, Brown EG. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;13:355-363.
83. Hochberg AM, Hauben M, Pearson RK, et al. An evaluation of three signal-detection algorithms using a highly inclusive reference event database. *Drug Saf*. 2009;32:509-525.
84. Hauben M, Reich L, Chung S. Postmarketing surveillance of potentially fatal reactions to oncology drugs: potential utility of two signal-detection algorithms. *European journal of clinical pharmacology*. 2004;60:747-750.
85. Ahmed I, Haramburu F, Fourrier-Reglat A, et al. Bayesian pharmacovigilance signal detection methods revisited in a multiple comparison setting. *Statistics in medicine*. 2009;28:1774-1792.
86. Pizzoglio V. Mémoire de Master en cours en 2009. AFSSAPS / Inserm U780 (Villejuif) et U657 (Bordeaux); 2009.
87. De Clavière C, Larabi L, Dupas D, et al. RNV3P : Guide de codage. Maisons Alfort: AFSSET; 2008.

88. Thiessard F, Fourrier A, Haramburu F, Begaud B, Roux E, Tubert-Bitter P. Présentation power-point "Génération automatique de signaux. Application avec les données de la base de pharmacovigilance française", septembre 2006, réalisée pour Lundbeck SAS.
89. Bonneterre V, Deschamps E, Persoons R, et al. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2007;57:438-443.
90. Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60:2472-2479.
91. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *Journal of rheumatology*. 2007;34:97-103.
92. Maitre A, Hours M, Bonneterre V, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *Journal of rheumatology*. 2004;31:2395-2401.
93. Diot E, Lesire V, Guilmot JL, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59:545-549.
94. Magnant J, Diot E. Sclérodémie systémique : épidémiologie et facteurs environnementaux. *Presse Med*. 2006;35:1894-1901.
95. Smith V, Vanthuyne M, Vander Cruyssen B, et al. Over-representation of construction-related occupations in male patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67:1448-1450.
96. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, De Roos AJ. Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56:3189-3201.
97. Magnavita N. [Scleroderma cluster among type-setters]. *Giornale italiano di medicina del lavoro e d'ergonomia*. 2007;29 (3 Suppl):440-441. [En italien. Résumé en anglais]
98. Magnant J, de Monte M, Guilmot JL, et al. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *Journal of rheumatology*. 2005;32:1713-1718.
99. INCa. Les cancers des tissus lymphatiques et hématopoïétiques. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine (évolution 1970-2004). Paris: INCa. <http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/p120-139-atlas-cancers-tissus.pdf>.
100. AFSSET, Inserm. Chapitre 4. Hémopathies malignes. In: AFSSET, Inserm. Cancer et environnement. Expertise collective. Paris; 2008: 238-312.
101. IARC. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. IARC Working group reports n°3. Lyon: IARC; 2007:177
102. Vineis P, Miligi L, Costantini AS. Exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma: clues on putative mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:381-384.
103. Van Maele-Fabry G, Duhayon S, Mertens C, Lison D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environmental research*. 2008;106:121-137.

104. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007;18:1209-1226.
105. Dreiherr J, Kordysh E. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research. *Acta haematologica*. 2006;116:153-164.
106. Chiu BC, Dave BJ, Blair A, Gapstur SM, Zahm SH, Weisenburger DD. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;108:1363-1369.
107. Floret N, Mauny F, Challier B, Arveux P, Cahn JY, Viel JF. Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology*. 2003;14:392-398.
108. Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *American journal of epidemiology*. 2000;152:13-19.
109. Cooper GS, Jones S. Pentachlorophenol and cancer risk: focusing the lens on specific chlorophenols and contaminants. *Environmental health perspectives*. 2008;116:1001-1008.
110. Wartenberg D. Causal relationship between trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma. *Occupational and environmental medicine*. 2007;64:352.
111. Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH, Kelsh MA. A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2006;56:485-493.
112. Mandel JH, Kelsh MA, Mink PJ, et al. Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occupational and environmental medicine*. 2006;63:597-607.
113. Cannon T, Mobarek D, Wegge J, Tabbara IA. Hairy cell leukemia: current concepts. *Cancer investigation*. 2008;26:860-865.
114. Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8:406-419.
115. Infante-Rivard C, Siemiatycki J, Lakhani R, Nadon L. Maternal exposure to occupational solvents and childhood leukemia. *Environmental health perspectives*. 2005;113:787-792.
116. Zheng T, Blair A, Zhang Y, Weisenburger DD, Zahm SH. Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2002;44:469-474.
117. Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control*. 2001;12:201-212.
118. Costantini AS, Miligi L, Vineis P. [An Italian multicenter case-control study on malignant neoplasms of the hemato-lymphopoietic system. Hypothesis and preliminary results on work-related risks. WILL (Working Group on Hemato-lymphopoietic Malignancies in Italy). *Medicina del lavoro*. 1998;89:164-176. [En italien. Résumé en anglais]

119. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer*. 2007;120 Suppl 12:1-39.
120. Menzel HM, Bolm-Audorff U, Turcer E, et al. Occupational exposure to dioxins by thermal oxygen cutting, welding, and soldering of metals. *Environmental health perspectives*. 1998;106 Suppl 2:715-722.
121. Miligi L, Costantini AS, Benvenuti A, et al. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology*. 2006;17:552-561.
122. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf*. 2002;25:467-471.
123. Mazziotti S, Gaeta M, Costa C, et al. Computed tomography features of liparitis: a pneumoconiosis due to amorphous silica. *Eur Respir J*. 2004;23:208-213.
124. Hopstadius J, Noren GN, Bate A, Edwards IR. Impact of stratification on adverse drug reaction surveillance. *Drug Saf*. 2008;31:1035-1048.
125. Methacrylates Producer Association. The methacrylate producers association's position on use of methacrylic acid and unreacted methacrylate monomers liquid form in cosmetic products. <http://www.mpausa.org/mpapos.htm>
126. Buckeridge DL. Outbreak detection through automated surveillance: a review of the determinants of detection. *Journal of biomedical informatics*. 2007;40:370-379.
127. Derain AS. Vers une meilleure collaboration entre les médecins généralistes et le centre de consultations de pathologies professionnelles de Grenoble. Mémoire de Médecine et Santé au Travail. Université Joseph Fourier Grenoble 1; 2009:65
128. International Agency for Research on Cancer, Académie nationale de médecine, Académie des sciences, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Lyon: IARC; 2007:277.
129. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004;43:1129-1137.
130. Lindquist M. Documentation grading of ICSRs (individual case safety reports) and improved data quality management in Vigibase. Poster abstract. *Drug Safety*. 2007;30:953.
131. Faisandier L, Bonnetterre V, de Gaudemaris R, Bicout D. Elaboration d'une méthode statistique pour la détection d'événements émergents : Application au RNV3P. *Epidémiologie et santé animale*. 2007;51:111-118.
132. Faisandier L, Bonnetterre V, De Gaudemaris R, Bicout D, RNV3P. A network-based approach for surveillance of occupational health exposures. Submitted to *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009.
133. Chazard E, Puech P, Gregoire M, Beuscart R. Using Treemaps to represent medical data. *Studies in health technology and informatics*. 2006;124:522-527.
134. INERIS. Priorités scientifiques de l'INERIS. Verneuil-en-Halatte:INERIS; 2009.

135. Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Statistical methods in medical research*. 2006;15:413-421.
136. Jajosky RA, Groseclose SL. Evaluation of reporting timeliness of public health surveillance systems for infectious diseases. *BMC public health*. 2004;4:29.
137. Hulth A, Rydevik G, Linde A. Web queries as a source for syndromic surveillance. *PloS one*. 2009;4:e4378.
138. Benkimoun P. Google, meilleur détecteur de la grippe aux Etats-Unis. *Le Monde*. 13 novembre 2008.
139. Keller M, Blench M, Tolentino H, et al. Use of unstructured event-based reports for global infectious disease surveillance. *Emerging infectious diseases*. 2009;15:689-695.
140. Meynard JB, Chaudet H, Texier G, et al. Value of syndromic surveillance within the Armed Forces for early warning during a dengue fever outbreak in French Guiana in 2006. *BMC medical informatics and decision making*. 2008;8:29.
141. Henning KJ. What is syndromic surveillance? *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53 Suppl:5-11.
142. Wagner MM, Espino J, Tsui FC, et al. Syndrome and outbreak detection using chief-complaint data--experience of the Real-Time Outbreak and Disease Surveillance project. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53 Suppl:28-31.
143. Heffernan R, Mostashari F, Das D, et al. New York City syndromic surveillance systems. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53 Suppl:23-27.
144. Jossieran L, Caillere N, Brun-Ney D, et al. Syndromic surveillance and heat wave morbidity: a pilot study based on emergency departments in France. *BMC medical informatics and decision making*. 2009;9:14.
145. Hutwagner L, Barson JV. Use of the early aberration reporting system (EARS) for detection of bioterrorism agent attacks. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2005;76:1001-1002.
146. Espino JU, Wagner M, Szczepaniak C, et al. Removing a barrier to computer-based outbreak and disease surveillance--the RODS Open Source Project. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53 Suppl:32-39.
147. Espino JU, Wagner MM, Tsui FC, et al. The RODS Open Source Project: removing a barrier to syndromic surveillance. *Studies in health technology and informatics*. 2004;107:1192-1196.
148. Kulldorf M. SaTScan™ version 4.0 : software for the spatial and space-time scan statistics. . [www.satscan.org](http://www.satscan.org). 2004.
149. Organisation mondiale de la santé animale Office international des epizooties, OIE. Climate change has a considerable impact on the emergence and re-emergence of animal diseases. Press release at the 77th OIE General Assembly, Paris, 25 May 2009.

150. Artois M, Bengis R, Delahay R, et al. Wildlife disease surveillance and monitoring. In: Delahay RJ, Smith GC, Hutchings MR., editors. *Management of Disease in Wild Mammals*. Berlin: Springer; 2009:187-213.
151. Vourc'h G, Bridges VE, Gibbens J, et al. Detecting emerging diseases in farm animals through clinical observations. *Emerging infectious diseases*. 2006;12:204-210.
152. Barrat J, Eichenlaub C, Artois M, Lamarque F. Le réseau SAGIR de surveillance de l'état sanitaire de la faune sauvage en France. *Epidémiologie et santé animale*. 1995;27:93-104.
153. Berny P, Gaillet JR. Acute poisoning of Red Kites (*Milvus milvus*) in France: data from the Sagir network. *Journal of wildlife diseases*. 2008;44:417-426.
154. Gibbens JC, Robertson S, Willmington J, et al. Use of laboratory data to reduce the time taken to detect new diseases: VIDA to FarmFile. *Veterinary record*. 2008;162:771-776.
155. Veterinary surveillance: DEFRA puts forward its strategy. *Veterinary record*. 2002;151:714.



# Annexes



## Annexes

1. Liste des publications et communications ayant trait à ce travail
2. Méthodes utilisées par les autres vigilances consacrées à la santé humaine et en épidémiologie animale
3. Exemple de cas clinique émergent soumis par l'auteur à la cellule de traitement des alertes et documents afférents
4. Programme du symposium Modernet, Maisons Alfort, 21 et 22 Septembre 2009
5. Bordereau de saisie d'observation RNV3P
6. Bordereau de saisie d'observation pharmacovigilance
7. Article dans revue internationale n°1
8. Article dans revue internationale n°2

### Annexe 1. Liste des publications et communications ayant trait à ce travail

#### **Publications dans revues internationales**

- Bonneterre V, Faisandier L, Bicout DJ, Bernardet C, Piollat J, Ameille J, De Clavière C, Aptel M, Lasfargues G, de Gaudemaris R, RNV3P. Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ med* **2009**, first on line 22/09/2009
- Bonneterre V, Bicout DJ, Larabi L, Bernardet C, Maitre A, Tubert-Bitter P, de Gaudemaris R. Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of application of pharmacovigilance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ med* **2008**;65(1):32-7

#### **Publications dans revues nationales**

- Bonneterre V, de Gaudemaris R, Celse MH, Chamoux A, pour les membres du comité de pilotage RNVPP. Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles : premier bilan et perspectives. *Arch Mal Prof Env* **2006**;67(5):719-723
- Bonneterre V, Bicout D, Bernardet C, Dupas D, de Clavière C, de Gaudemaris R, RNV3P. Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) et veille sanitaire. *Santé publique*, **2008**;20 Suppl 3:S201-10.

#### **Conférences invitées**

- Bonneterre V, Faisandier L, Larabi L, Tubert-Bitter P, Bicout DJ, de Gaudemaris R, for the RNV3P. Early detection of emerging diseases in an occupational diseases database: Research conducted on the French National Occupational Diseases Surveillance and Prevention Network (« RNV3P »). *Invitational Conference "Identifying side effects of work, Role of notification of (new) Occupational Diseases for identification of new occupational risks"*, Netherlands Centre of Occupational Diseases, Coronel Institute, University of Amsterdam, December **2007**, 13<sup>th</sup>

- Bonneterre V, Faisandier L, Bicout DJ, De Gaudemaris R, for the RNV3P. Détection and investigation of potentially emerging diseases. *Invitational Conference "Towards a European network for Monitoring trends in Occupational Diseases and new and Emerging occupational Risks (MODERNET)", Netherlands Centre of Occupational Diseases, Coronel Institute, University of Amsterdam, Amsterdam, November 2008, 25th*

### **Organisation de workshops**

- Organisation du 3e meeting MODERNET (cf supra) à Paris, les 21 et 22 septembre 2009, avec le soutien de l'AFSSET et la participation de spécialistes des pathologies professionnelles de Grande Bretagne, Hollande, Italie, Finlande. (Programme en annexe 3 ci-dessous)

### **Communications orales et affichées au sein de congrès internationaux**

- Bonneterre V, Larabi L, Tübert-Bitter P, Bicout D, de Gaudemaris R. Automatic detection of new occupational health problems from data of the national occupational disease surveillance network. *ISEE/ISEA International Conference on Environmental Epidemiology and Exposure, Paris September 2-6, 2006. (com. affichée)*

- Bonneterre V, Bicout DJ, Larabi L, Maitre A, Tübert-Bitter P, de Gaudemaris R. Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of application of pharmacovigilance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *EPICOH, 19th International Conference on Epidemiology in Occupational Health, Banff Alberta October 9-1, 2007 (com. orale, rapportée dans OEM 2007;64:e15)*

### **Communication orales au sein de congrès nationaux, journées scientifiques**

- Bonneterre V, Tübert-Bitter P, de Gaudemaris R. Méthode de détection automatique des nouveaux problèmes de santé liés au travail à partir des données du Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles. 10e colloque de l'ADEREST (épidémiologie en santé au travail), Lille 30-31/03/2006, (résumé in Arch Mal prof Env **2007**; 68(1) p74)

- Bonneterre V, Faisandier L, Bicout DJ, De Gaudemaris R, pour les membres du RNV3P. Détection et investigation de maladies professionnelles potentiellement émergentes au sein du réseau RNV3P. Journées de veille sanitaire organisées par l'InVS, Paris 27-28 novembre **2008**.

- Bonneterre V, Faisandier L, Bicout DJ, De Gaudemaris R, pour les membres du RNV3P. Détection des pathologies émergentes en santé au travail, réseau RNV3P. Colloque "Prévenons les cancers professionnels", INRS, Paris, 18-20 novembre **2009**.

- Bonneterre V, Faisandier L, Bicout DJ, De Gaudemaris R, pour les membres du RNV3P. Détection des pathologies émergentes en santé au travail, réseau RNV3P. Rencontres scientifiques Santé-Travail de l'AFSSET, Paris 8 décembre **2009**.

### **Divers**

- Participation à la rédaction du rapport d'activité 2007 du RNV3P à la demande de l'AFSSET (réalisation des analyses et rédaction du chapitre concernant les cancers enregistrés depuis 2001). Disponible en téléchargement sur le site de l'AFSSET :

[http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/134298974270279948121014187573/RNV3P\\_rapport\\_activite\\_2007.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/134298974270279948121014187573/RNV3P_rapport_activite_2007.pdf)

## Annexe 2. Méthodes utilisées par les autres vigilances consacrées à la santé humaine et en épidémiologie animale

### 1.1 Surveillance des maladies infectieuses

Comme rappelé en introduction, la surveillance sanitaire s'est développée autour de la problématique des maladies infectieuses contagieuses. Selon l'OMS, elle vise, pour les pays industrialisés à empêcher l'introduction de maladies susceptibles de provoquer une épidémie ou une réémergence, et pour les pays en voie de développement, à détecter suffisamment tôt les flambées de maladies transmissibles pour enrayer les effets mortels, et leur propagation (et secondairement l'impact en terme de commerce et de tourisme). Cette surveillance est prioritaire dans un contexte d'augmentation des mouvements de population, de changements sociaux et environnementaux liés à l'urbanisation, d'évolution de la résistance aux antimicrobiens, etc.

La « surveillance électronique des maladies infectieuses » est essentiellement le fait de réseaux sentinelles spécifiques d'une pathologie donnée.

**En France**, l'INSERM a développé depuis 1984 un certain nombre de réseaux sentinelles qui couvrent les syndromes grippaux (1984), les diarrhées aiguës (1990), les sérologies positives aux hépatites A, B et C ainsi que les sérologies VHC prescrites (2000), la rougeole (1984), les oreillons (1985) les urétrites masculines (1984), la varicelle (1990), le zona (2004) (135). Les cas sont signalés par environ 1200 médecins généralistes sentinelles volontaires. Les résultats s'appuient sur des systèmes d'information géographiques et présentent des cartes en temps réel de ces épidémies aux professionnels et au grand public, sur un site web (<http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/>). Des systèmes d'alerte en cas de détection d'épidémie ont été mis en place. Diverses études sont réalisées à partir de ces données, concernant les épidémies, leur mode de propagation, l'influence de diverses mesures de gestion du risque (campagnes de vaccination, fermeture d'écoles, etc) mais aussi le réseau en lui-même (les motivations et la compliance des médecins sentinelles sont analysées avec des courbes de survie, etc). Des études cas-témoins ont été réalisées à partir de cette base de données.

**Au niveau international**, sous l'égide de l'OMS un « réseau des réseaux » s'est mis en place regroupant les réseaux de laboratoires et de centres médicaux existant au niveau local, régional, national et international. Ce réseau se développe avec les 191 états membres de l'OMS et d'autres partenaires dont le groupe spécial UE-USA sur les maladies transmissibles et des institutions scientifiques publiques (dont militaires) et privées. L'objectif est de créer un atlas des maladies infectieuses (WHO's Communicable Disease Global Atlas, <http://apps.who.int/globalatlas/>). L'un des systèmes de surveillance et de contrôle les plus élaborés est le réseau de surveillance mondial de la grippe (FluNet) impliquant plus de 80 pays (surveillance des virus grippaux et communication des informations sur l'émergence et la propagation des différentes souches, permettant notamment des recommandations sur les souches virales à inclure dans le vaccin antigrippal de la saison suivante). Des cartes interactives peuvent être construites en fonction de différents paramètres (temporels, cas confirmés sérologiquement, cas suspectés, mortalité attribuée, etc...).

Au total, la surveillance électronique des maladies infectieuses remplit les missions de surveillance descriptive de maladies connues, de détection de maladies ré-émergentes, et de détection de « nouveautés » dans un cadre donné (ex : mutation du virus de la grippe). Elle repose sur la surveillance de tendances avec une base populationnelle contrôlée.

Le problème de l'imputabilité ne se pose pas dans les mêmes termes que pour la santé travail, la toxicovigilance ou la pharmacovigilance.

L'un des objectifs poursuivis est la surveillance en temps réel : l'efficacité des différentes méthodes de surveillance est en partie jugée sur le délai nécessaire pour déclencher l'alerte (136).

A côté de ces systèmes dont les informateurs sont des professionnels de santé, il existe des outils enregistrant de façon passive les échanges d'informations concernant la santé sur le web et notamment les requêtes de la population.

**ILLUSTRATION.** Ainsi, l'analyse du nombre de questions posées sur la grippe sur un site web médical suédois révélait les mêmes tendances que la surveillance de la grippe par des professionnels de santé (137). Un article du Monde daté du 13 novembre 2008 (138) affichait « Google, meilleur détecteur de la grippe aux Etats-Unis ». Google affirme détecter les épidémies de grippe 7 à 10 jours plus tôt que le CDC grâce à son outil « Google Trends », qui analyse la popularité des mots clés (en l'occurrence « Flu » ainsi qu'un certain nombre de mots clés attachés), et la géolocalisation des internautes réalisant ces recherches via l'adresse IP de leurs ordinateurs. Ces tendances se sont montrées très corrélées à celles du CDC depuis 2003, avec une précocité du signal mesuré par Google.

L'outil GPHIN (Global Public health Intelligence Network) (139) ou RMISP (Réseau Mondial d'Intelligence en Santé Publique) mis au point et géré par l'agence de santé publique canadienne est qualifié de « *système de surveillance de deuxième génération* ». Il dispose de puissants moteurs de recherche qui balayent le web à la recherche de notifications de cas *de syndromes liés à des maladies transmissibles* au sein des groupes de discussions électroniques, des flashes d'information et ailleurs sur le web. **Ce système de détection de rumeurs et d'actualité du Web** travaille 24h/24 et 7j/7. Sa capacité d'écoute est multilingue : français, anglais, espagnol, russe, chinois et arabe.

Ces systèmes appliqués aux maladies infectieuses font en fait partie d'un ensemble plus large de méthodes s'inscrivant dans la surveillance syndromique décrite ci-dessous.

**ILLUSTRATION.** Un système de surveillance syndromique des armées françaises a montré son aptitude à détecter une épidémie de dengue plus précocement que la surveillance clinique et celle mise en place par les laboratoires permettant de surveiller les cas confirmés (140).

## ***1.2. Surveillance des maladies non transmissibles (MNT)***

Ces méthodes et outils ont pour objectif principal la surveillance des maladies chroniques *ou* de certains indicateurs spécifiques de ces maladies, en particulier leurs facteurs de risques déjà connus afin de réaliser des comparaisons temporelles et géographiques afin de faciliter des mesures de prévention.

Ce type de surveillance temporelle peut être organisé par des réseaux, des registres de maladies (cancers, malformations congénitales, etc...). **En France**, les différents réseaux sentinelles couvrent, hormis les pathologies infectieuses déjà évoquées, les crises d'asthme (2002) et les tentatives de suicide (1999). **Aux USA**, le CDC développe depuis 1999 des indicateurs pour la surveillance de maladies chroniques. Au niveau international, l'approche « STEPwise » (STEPwise approach to surveillance -STEPS) de l'OMS fournit aux pays des méthodes et des outils standardisés permettant de construire et d'améliorer leur capacité à mener une surveillance des MNT (collecte et utilisation des données, <http://www.who.int/chp/steps/en/>). L'approche des facteurs de risques est volontairement minimaliste, centrée sur les facteurs clés.

Les registres de maladies se prêtent également à la recherche de clusters spatio-temporels, utilisant des logiciels de cartographie (Map Info®, ARCGIS®, etc) associés à des logiciels statistiques définis pour rechercher des clusters (SaTScan®, CrimeStat®, GeoDa®, etc).

## ***1.3. Le concept de surveillance syndromique***

Il s'agit d'un concept défini par les nord-américains et comprenant un certain nombre de synonymes explicites comme "prediagnostic surveillance", "early warning systems", "prodrome surveillance", "symptom-based surveillance", etc. L'US-CDC définit la surveillance syndromique de la façon suivante: "*syndromic surveillance is an investigational approach where health department staff, assisted by automated data acquisition and generation of statistical alerts, monitor disease indicators in real-time or near real-time to detect outbreaks of disease earlier than would otherwise be possible with traditional public health methods*".

L'objectif de la surveillance syndromique est, grâce à *l'analyse continue de bases de données biomédicales*, de *détecter précocement des syndromes* susceptibles de signaler un risque émergent pour la santé publique et nécessitant de ce fait des investigations complémentaires. **Il s'agit d'anticiper sur les reports conventionnels des diagnostics confirmés aux agences de santé publique, afin de pouvoir proposer une réponse rapide et de se donner ainsi les moyens potentiels de diminuer morbidité et mortalité.**

Cette approche, affirmée comme un objectif prioritaire par le CDC en 1998, s'est développée de façon exponentielle aux Etats-Unis suite aux événements de 2001 (141). Elle se recentre essentiellement sur les symptômes précoces attribuables à des intoxications. **Elle ne prétend pas remplacer les systèmes traditionnels de vigilance mais entend les compléter.**

### 1.3.1 Différents types de « syndromic surveillance » (141)

Certains systèmes de surveillance syndromique sont menés à court terme pour encadrer des événements localisés et de courte durée (Jeux olympiques, coupe du monde de football, G8, etc...), tandis que d'autres systèmes surveillent durablement, soit une aire géographique donnée (« New York City Syndromic Surveillance Systems »,...), soit l'ensemble des USA comme le système TESS des centres anti-poison (cf Partie 1, chapitre 2.2.8) ou le « BioSense project ».

Les variables d'intérêt potentielles sont préférentiellement des **données dites « cliniques »** incluant le volume d'entrées aux urgences, le volume d'hospitalisations en services de soins intensifs, les plaintes principales exprimées à l'entrées aux urgences : système « *Real-Time Outbreak and Disease Surveillance* » (RODS) (142), les diagnostics posés dans les services d'urgence, les motifs d'appel au service de secours (« *Emergency medical system (911) call type* »), les données des centres anti-poisons (système TESS), les décès inexplicables, les données de compagnies d'assurance, le volume d'activité des laboratoires, etc. Certains de ces systèmes recueillent des **variables proxy non spécifiques** pour la détection précoce de problèmes de santé au niveau de la population, telles les ventes de médicaments, l'absentéisme (scolaire et au travail), des données vétérinaires (ex : décès aviaires inattendus, indicateurs potentiels de menace pour la santé humaine en raison du virus West Nile), etc. L'évolution du « *New York City Syndromic Surveillance System* » illustre la prise en compte de variables toujours plus larges (143).

**En France**, un réseau sentinelle analyse depuis 1997 les hospitalisations décidées en médecine générale. La tragédie de la canicule de 2003 a conduit à développer un système analysant les motifs d'entrées aux urgences (144), baptisé Réseau OSCOUR pour *Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences*. Il s'inscrit de façon plus large dans un système de Surveillance baptisé SurSaUD (*Surveillance Sanitaire des Urgences et des Décès*), incluant des données issues des systèmes d'urgence, des associations de SOS médecins et la mortalité des états-civils.

### 1.3.2 Méthodes statistiques utilisées

Il s'agit de méthodes de détection automatique de signaux visant à dépister un signal qui traduirait un « phénomène épidémique » matérialisé par une augmentation subite d'un nombre de cas. « *The analytic challenge in using syndromic surveillance for outbreak detection is to identify a signal corresponding to an outbreak or cluster amid substantial background noise in the data. Syndromic surveillance systems use an array of **aberration-detection methods** to identify increases in syndromes above predetermined thresholds. However, signal-detection methods have not yet been standardized. Temporal and spatio-temporal methods have been used to assess day-to-day and day and place variability of data from an expected baseline* » (141).

Les principales méthodes utilisées font toutefois appel à la **détection de tendances inhabituelles dans le temps**. Ainsi, l'outil de surveillance « (CDC's) Early Aberration Reporting System » (EARS), créé en 1999, est appliqué à une grande variété de bases de données d'intérêt en santé publique. Il utilise des méthodes de « *détection d'aberrations* » avec possibilité de modifier les seuils d'alerte (et donc la sensibilité et la spécificité de l'outil) à des niveaux jugés comme *significatifs en terme de santé publique*. Les méthodes utilisées reposent sur la somme des écarts positifs à la moyenne pendant une période de temps donnée (méthode « CUSUM » pour « cumulative sum ») (145). Les différentes méthodes sont testées et comparées grâce à des jeux de données simulées : simulation d'un « *background* » à partir d'un recueil de données de courte durée et surimpression de différents types d'émergence. Il a aussi été validé sur des données réelles en

permettant la détection précoce du West Nile Virus en 2002 et 2003. L'algorithme RLS ("Recursive least-square algorithm") est également utilisé pour la détection d'une augmentation subite de la fréquence d'une variable d'intérêt (146, 147). Des outils permettent de modéliser de façon automatique des tendances : le "Wavelet algorithm" a montré son aptitude à modéliser automatiquement les fluctuations hebdomadaires, mensuelles ou saisonnières des données de la vente de médicaments (142).

Des méthodes de **détection de clusters** sont également largement utilisées, en particulier le logiciel SaTScan<sup>TM</sup>, disponible gratuitement, développé initialement pour l'identification de clusters de cancers et évoqué ci-dessus. Il est aussi utilisé par le CDC dans le cadre de la « *syndromic surveillance* ». Les références concernent désormais aussi les maladies infectieuses, et de nombreux autres champs de la médecine humaine et vétérinaire ainsi que la criminologie. Les modèles statistiques utilisés sont *soit* le modèle de Poisson (si la distribution du nombre d'événements dans une aire géographique donnée se distribue selon la loi de Poisson), *soit* le modèle de Bernoulli, *soit* enfin des modèles intitulés « *space-time permutation* ». L'utilisation des modèles statistiques précédents par SaTScan<sup>TM</sup> fait l'objet de publications scientifiques dont les références sont disponibles sur le site internet [www.satscan.org](http://www.satscan.org). (148)

**L'objectif de ces méthodes étant une sensibilité proche de 100%, la limite inhérente est l'habituelle faible valeur prédictive positive des signaux.** Toutefois, des progrès ont été réalisés permettant d'obtenir une VPP beaucoup plus satisfaisante. Ainsi, une review récente précise les facteurs associés à la détection d'une épidémie : ils concernent la source de données (source unique ou système multi-sources, représentativité, proportion de personnes couverte par le système, volume de données en dehors des périodes d'épidémie), la présentation de l'épidémie (importance et forme du pic : nombre de cas journaliers), et l'algorithme de détection utilisé (certains seuils sont fixés à + 9 DS !) (126). Lorsque ces différentes conditions sont favorables, des spécificités supérieures à 97% ont pu être notées pour des excès de cas allant de 20 à 300%. La standardisation de ces méthodes ainsi que l'utilisation de jeu de données simulées pour les tester font actuellement l'objet de recherches.

Le site de l'International Society for Diseases Surveillance ISDS tient à jour de façon automatisée les publications concernant les méthodes, algorithmes et logiciels utilisés (<http://www.syndromic.org/index.php> donnant accès à [www.isds.wikispaces.com](http://www.isds.wikispaces.com)).

La surveillance syndromique fait appel à des données très diverses, non contrôlées, parfois « brutes » (non codées, comme des données textuelles) et à de nombreuses méthodes de Data Mining, avec des efforts continus pour améliorer la valeur prédictive positive de ces méthodes dont l'objectif principal est l'excellente sensibilité. L'application de ce type de méthodes est assez éloignée de l'analyse des données d'une base d'experts, structurée et utilisant des codes hiérarchiques comme le RNV3P. Aucune de ces données n'a été retenue pour être testée.

## 1.4. Epidémiologie animale

### 1.4.1 Contexte

Enfin, il nous a paru utile de nous intéresser à l'épidémiologie animale qui partage la problématique de réseaux visant à recueillir des données caractérisant à la fois des cas pathologiques et des facteurs de risque liés au milieu, ainsi que la problématique de détection de phénomènes émergents.

Le domaine de l'épidémiologie animale montre une forte volonté de se diriger vers des systèmes plus souples et adaptables, capables de mettre en évidence des phénomènes préalablement non caractérisés (repérage des cas non élucidés par exemple), et s'oriente vers des méthodes d'analyses innovantes.

Un certain nombre de spécificités conditionne le développement et l'utilisation de méthodes de surveillance au sein de ce champ, en particulier :

1. *Les champs sanitaires du monde animal et de la santé humaine sont interconnectés*, l'animal pouvant être le réservoir d'un pathogène représentant une menace pour l'homme soit de façon directe (grippe « aviaire » H5N1, grippe A ou « porcine » ou H1N1, rage, encéphalopathie bovine spongiforme), soit par l'intermédiaire d'un vecteur pouvant mettre en contact les deux espèces (maladies vectorielles dont West Nile Virus).
2. *Il s'agit d'un champ de surveillance dominé par la surveillance du risque infectieux* et en particulier d'un certain nombre de maladies à déclaration obligatoire, associées à un risque sanitaire chez l'homme (zoonoses graves comme la rage) ou à un risque contagieux pour les animaux dits de rente (épizooties avec risque économique comme la fièvre aphteuse). Le suivi de ces maladies est réglementé et associé à des mesures de gestion du risque (ex : restriction du commerce d'animaux ou de produits dérivés). Cet aspect de l'épidémiologie animale est organisé au niveau international, coordonné par *l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE)*. La majeure partie des exemples de surveillance épidémiologique animale proviennent de ce cadre. Dans une moindre mesure, l'épidémiologie animale peut concerner des maladies infectieuses dont les conséquences sanitaires ou économiques sont moindres, ou la contamination d'espèces animales par certains polluants environnementaux (ex : surveillance de la contamination par métaux lourds, résidus de pesticides, radioactivité).
3. *L'épidémiologie animale est caractérisée par la multiplicité des espèces animales concernées et des contextes associés* (faune sauvage, animaux dits de rente, animaux domestiques, etc). Il existe des réseaux spécifiques à certaines espèces, voire à certaines maladies de certaines espèces, et des réseaux généralistes.
4. Outre les paramètres concernant la pathologie, certains éléments dynamiques sont notés d'ordres temporels (ex : saisonnalité), géographiques, ou liés à l'écosystème (modifications de l'environnement ou des pratiques susceptibles de permettre à l'agent étiologique de se diffuser ou d'induire la pathologie). Ainsi, les paramètres environnementaux ayant permis l'actualisation de la maladie sont primordiaux. On peut considérer que **les « couples à risques » étudiés concernent d'une part un / des changements et d'autre part un événement de santé**. Aujourd'hui, des effets à plus long terme comme ceux liés aux

changements climatiques sur l'émergence et la ré-émergence de certaines pathologies animales sont actuellement sources d'inquiétude (149), et justifient une surveillance épidémiologique particulière.

#### 1.4.2 Définition et objet

Pour l'organisation mondiale de la santé animale, la surveillance épidémiologique animale a pour objet le contrôle de maladies qui peuvent affecter le commerce et la santé des populations.

Il s'agit surtout de **suivre l'incidence de maladies infectieuses ciblées et de détecter des (ré)-émergences.**

Artois et al ont défini récemment un système de surveillance sanitaire de la faune sauvage comme « *un réseau de collecte continue et d'analyse de données sur la santé de la faune sauvage et des risques qui lui sont associés, dans le but d'atteindre les objectifs du contrôle, voire de l'éradication, d'une maladie dans une population ou un peuplement d'animaux sauvages* » (150). Pour cette dernière définition, la surveillance dépasse le dénombrement de cas de maladies caractérisées et inclue des événements de santé et des facteurs de risques liés à l'environnement des animaux.

La surveillance syndromique se développe petit à petit au sein de l'épidémiosurveillance animale, permettant de détecter des maladies non encore caractérisées (151).

#### 1.4.3 Fonctionnement, systèmes d'information et bases de données

*Les conditions d'efficacité et les qualités attendues des systèmes d'épidémiosurveillance animale sont rappelées dans un article récent (2).* Les notions de sensibilité et spécificité de la détection, simplicité et adaptabilité du système et rapport coût/efficacité sont détaillées et illustrées. Ainsi, le niveau de sensibilité optimal peut être défini en fonction des caractéristiques propres à la maladie (gravité, durée d'incubation, etc...) et d'un rapport coût-bénéfice raisonnable.

Pour une maladie à haut risque, l'efficacité sera caractérisée par sa capacité à détecter précocement tous les cas. Pour des maladies moins graves, la surveillance d'échantillonnages ciblés concernant des populations à risque peut être suffisante.

De la même façon, l'intérêt respectif des systèmes de **surveillance passive (suspensions cliniques)** et de **surveillance active (ex analyses sérologiques)** est argumenté et illustré.

#### ILLUSTRATIONS.

- La surveillance de la fièvre aphteuse, hautement diffusible, et caractérisée par une durée d'incubation très courte, repose sur des systèmes de surveillance passive que chaque état européen est réglementairement contraint à mettre en place. Son défaut de sensibilité a entraîné un retard préjudiciable à la mise en évidence de l'épizootie britannique de 2001.

- La surveillance de la peste porcine, en voie d'éradication au sein des élevages porcins, mais encore présente chez les sangliers bénéficie d'une surveillance passive et active sérologique (échantillons de porcs à l'abattoir et de sangliers abattus à la chasse).
- L'infection à West Nile Virus, transmise par des moustiques ornithophiles à certains mammifères dont l'homme et le cheval (impasses parasitaires), peut occasionner des encéphalites. La surveillance de West Nile virus, présent en France en région camarguaise, associe des techniques de surveillance passive (mortalité aviaire, suspicions cliniques chez les équidés, encéphalopathies humaines) et actives (surveillance sérologique de l'avifaune, des vecteurs potentiels, des produits sanguins humains destinés à la transmission) afin de détecter précocement toute circulation virale. La mortalité aviaire s'est avérée un bon indicateur aux USA, tandis qu'en France seule la surveillance sérologique de l'avifaune s'est révélée intéressante.

**Les réseaux nationaux d'épidémiosurveillance généralistes** (vis-à-vis de la pathologie et de l'agent) sont consacrés à certains animaux domestiques ou de rente (équidés, chevaux, lapins, oiseaux), ou à la faune sauvage. Ainsi, le réseau SAGIR (152), créé en 1986, est un réseau généraliste de mortalité, animé par l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage et la Fédération Nationale des Chasseurs, couvrant la France métropolitaine. L'un de ses objectifs est de diagnostiquer les causes de décès des animaux sauvages trouvés morts dans la nature (autopsie, analyses microbiologiques, etc.). Un volume d'environ 3,000 fiches annuelles, correspondant à environ 3,000 cas, est codé et saisi et plus de 55,000 fiches sont disponibles à ce jour.

Si les réseaux sentinelles spécifiques sont basés essentiellement sur des problématiques de dénombrement et de suivi temporel des cas, l'analyse des données de réseaux généralistes présente un certain nombre de parentés avec notre problématique.

Ainsi, un « **système générique de détection et d'analyse en temps réel des maladies animales émergentes** » a été mis en place par l'INRA dans le cadre d'un programme baptisé EPIDEM, avec plusieurs partenaires institutionnels (AFSSA, écoles nationales vétérinaires, ministère de l'agriculture, Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires...), dont certains concernés par la santé humaine, que ce soit pour l'apport méthodologique (Sentiweb) ou le versant sanitaire humain (InVS). L'objectif est à terme de proposer un système de détection utilisable par l'ensemble des vétérinaires sur le territoire français ainsi que par les responsables d'élevage. Ce système a été testé auprès d'un nombre limité de vétérinaires (30 pour la période 2005-2007) de deux départements français, afin d'enregistrer des données cliniques concernant certaines maladies particulières mais aussi des **cas atypiques** (nouvelle maladie, ou variante particulièrement pathogène d'une maladie endémique). Le système recueille également des données concernant le suivi de ces cas. L'information est enregistrée au moyen de formulaire via internet (151). Au niveau international, deux programmes similaires de détection de maladies émergentes à partir d'observations cliniques, sont également au stade d'expérimentation (151).

#### 1.4.4 Système de surveillance et méthodes d'analyses des données

L'analyse des données du réseau SAGIR correspond à ce jour à une analyse descriptive rétrospective à intervalles semestriels.

**ILLUSTRATION.** Les données de ce réseau sur 10 ans ont récemment permis de démontrer l’empoisonnement d’une large proportion de milans (rapaces nécrophages) par des anticoagulants (utilisés pour le contrôle des campagnols) et des insecticides (153).

Une thèse de sciences est actuellement en cours (Eva Petit, équipes ENVL et EPSP-TIMC, Grenoble) visant à proposer une méthode de détection en temps quasi-réel des phénomènes rares et émergents.

#### 1.4.5 Alerte et gestion de l’alerte

##### **Maladies connues à déclaration obligatoire**

Concernant la suspicion de maladies à déclaration obligatoire (liste OIE), les cas suspectés en France sont signalés à la Direction Départementale des Services Vétérinaires (DDSV) par les vétérinaires et une confirmation est demandée en laboratoire qui transmet les résultats à la DDSV et à la Direction Générale de l’Alimentation (DGAl). Le dénombrement des cas est analysé, parfois au moyen de séries temporelles (ex : réseau encéphalopathie spongiforme bovine). Des actions dérivent de ces alertes (ex : cloisonnement des filières de production ou de restriction du commerce d’animaux).

##### **Suspensions de pathologies nouvelles**

La procédure habituelle, en cas de suspicion de pathologie nouvelle par un vétérinaire clinicien, est de demander une expertise à une école vétérinaire ou à un spécialiste. Ces cas ne sont pas *à notre connaissance* collectés au sein d’une base nationale qui ferait l’objet d’analyses particulières.

#### 1.5.5 Epidémiologie animale au niveau international

##### **Surveillance des maladies infectieuses à déclaration obligatoire**

Avec comme objectif principal le recueil et la diffusion des déclarations de maladies animales, l’OIE rassemble les données des pays membres au sein d’un Système d’Information intitulé WAHIS (OIE's new World Animal Health Information System) et dispose d’une interface de communication en libre accès (WAHID) permettant de consulter les données de 2005 à ce jour, sous la forme de rapports, cartes, évolutions temporelles, etc... selon la pathologie choisie. A notre connaissance, les données sont exportées annuellement par chaque pays (<http://www.oie.int/wahis/public.php?page=home>). Il n’y aurait pas d’algorithmes de détection utilisés pour détecter un signal.

##### **Détection de nouvelles pathologies**

**Système FarmFile en Grande Bretagne (154).**

Le laboratoire vétérinaire national de Grande Bretagne a modifié en 1999 son système d’information de façon très pertinente, afin de pouvoir analyser les données provenant des cas de maladies non étiquetées.

Il enregistre annuellement 40,000 diagnostics concernant le bétail, provenant des laboratoires régionaux. Les données provenant de ces laboratoires sont adressées chaque semaine à l'entrepôt de données national. A chaque code pathologie connu correspond une définition et des remarques (en particulier les critères d'exclusion, les critères diagnostics indispensables, etc...) qui permettent d'assurer une *meilleure qualité de la définition au numérateur*.

**Le système enregistre désormais plusieurs catégories de données descriptives concernant les *cas non élucidés***: raison ayant dicté la réalisation du test (problème diagnostique, étude, screening chez des animaux sains...), signe clinique principal, localisation, données pouvant orienter vers des diagnostics différentiels, etc. Ces cas non élucidés sont codés avec la mention « *diagnosis not reached* », complétée par l'appareil concerné. Les enregistrements peuvent être porteurs d'un flag si la réalisation de l'analyse biologique est jugée raisonnable (« *reasonable testing* »), afin d'éliminer les analyses dont l'intérêt semblait limité (batterie de tests insuffisants, prélèvements non-conformes, etc : « *limited testing* »). Ce flag optimise la spécificité des analyses.

Concernant les analyses de tendances, les tests utilisés visent à comparer la distribution actuelle à la moyenne des distributions historiques (risque alpha choisi à 5%). **Afin de limiter les fluctuations liées aux pratiques, le système prend en compte plusieurs dénominateurs** selon les analyses : pour les analyses des diagnostics non conclus par syndromes, il s'agit du nombre de cas soumis *avec diagnostic* pour chaque appareil ; pour les analyses par signe clinique, il s'agit de l'ensemble des cas soumis pour diagnostic (chaque cas étant associé à un symptôme principal). Pour les tendances, le dénominateur prend en compte l'ensemble des cas « à risque » de contribuer au numérateur (diagnostic posé, et cas ayant bénéficié des tests nécessaires pour infirmer ou confirmer chacun des diagnostics testés). Pour ce faire, l'ensemble des tests et combinaisons de tests nécessaires par diagnostic ont été listés. Les auteurs travaillent sur un dénominateur complémentaire portant sur la population réelle exposée.

**Des analyses automatiques sont conduites par espèce.** Un outil d'interrogation permet aux laboratoires régionaux d'interroger la base. Les alertes statistiques conduisent ensuite à des investigations plus poussées concernant les cas. Des modifications sont en cours afin de pouvoir notifier davantage de signes cliniques.

**ILLUSTRATION.** Les analyses du 3<sup>ème</sup> trimestre 2004 ont révélé un excès significatif de diagnostics non posés concernant l'appareil respiratoire. Des analyses ciblées montrent que les cas sont caractérisés « *limited testing* », dénotant l'absence probable de signification clinique.

Un système complémentaire, dénommé RADAR (Rapid Analysis and Detection of Animal-related Risks system) vise à enregistrer des données provenant directement des vétérinaires concernant des maladies ou syndromes qui ne peuvent être détectés par des analyses de laboratoire (155).

**Aux Etats-Unis,** le Center for Emerging Issues (CEI) a été créé dans les années 1990 pour prendre en compte des problèmes émergents de santé animale comme l'encéphalopathie bovine spongiforme (<http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/cei/>). Le Center for Emerging Issues s'intéresse désormais également aux outils de surveillance permettant de détecter des phénomènes émergents : “*CEI currently searches open source information for indications of animal health*

*events using sophisticated information technology tools* ». Nous n'avons pas trouvé de publications sur des méthodes déjà utilisées.

### **1.5.6 Conclusion, parentés et différences vis-à-vis de la problématique RNV3P**

Si les réseaux spécifiques s'intéressant à des maladies infectieuses ne présentent pas réellement de points communs avec la problématique d'émergence au sein du RNV3P, les réseaux généralistes se tournent aujourd'hui également vers des outils d'analyse plus sophistiqués (ex : FarmFile et RADAR en Grande Bretagne, SAGIR en France, CEI aux USA), visant à repérer des phénomènes émergents sinon en temps réel, dans des délais bien plus courts qu'auparavant. L'exemple de FarmFile est particulièrement intéressant du fait de sa définition des cas (critères d'inclusion et d'exclusion), de son ouverture vers les cas non diagnostiqués, et de la définition de différents dénominateurs pour le calcul de tendances.

Il n'a pas été extrait de ce champ des méthodes d'analyses à tester, mais un certain nombre de concepts ont été repri dansle cadre des préconisations.



Annexe 3. Documents relatifs à la procédure « émergence clinique » suivie par le cas clinique présenté Partie 3

G L/MA/VBP – 07/2009 -

Dossier suivi par : N° 1 093

Gérard Lasfargues

01.56.29.18.90

[gerard.lasfargues@afsset.fr](mailto:gerard.lasfargues@afsset.fr)

Monsieur Jean-Charles DALPHIN  
Service de Pneumologie, Pôle cœur-poumon  
CHU Jean Minjot  
Boulevard Fleming  
25030 Besançon cedex

Maisons-Alfort, le 01 JUIL. 2009

Monsieur,

Le RNV3P recueille les données systématiques issues des consultations dans les CCPP. Le Comité de Pilotage du réseau a jugé nécessaire de compléter cette procédure de vigilance systématique par une approche clinique, au cas le cas.

Cette approche clinique vise à recenser les cas émergents non documentés de pathologies professionnelles auxquels il convient d'apporter une attention particulière à partir d'un dossier argumenté et selon une procédure formalisée.

Dans le cadre du Groupe de Travail Emergence clinique du RNV3P, nous souhaiterions vous solliciter comme expert invité afin d'expertiser le dossier pneumopathie d'hypersensibilité et éthylméthacrylate joint.

En effet, le Centre de Traitement des Alertes (CTA), émanation du GT Emergence clinique, composé de membres permanents et de membres invités, a pour objectif de recenser les cas émergents du RNV3P. Le CTA suit l'instruction du dossier identifié au sein d'un CCPP du réseau, choisit les experts qui analyseront le dossier et formule les décisions. Les experts évaluent le dossier d'un cas émergent en trois catégories : absence de lien, doute et présomption ou certitude. Après discussions au sein du CTA, une décision est prise et transmise à la direction de l'Afsset (respectivement suivant l'avis formulé: stockage, attente active et stockage ou alerte, attente active et stockage).

Pour de plus amples informations concernant la procédure d'émergence clinique, nous vous proposons de vous référer à la procédure complète jointe en annexe.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Gérard LASFARGUES  
Chef de projet du  
RNV3P

P.J. : Procédure d'émergence clinique  
Courrier de Vincent Bonnetterre  
Article soumis

G L/MA/VBP – 08/2009 -

Dossier suivi par : N° 1093

Gérard Lasfargues

01.56.29.18.90

[gerard.lasfargues@afsset.fr](mailto:gerard.lasfargues@afsset.fr)

Madame Nicole Rosenberg  
Consultation de Pathologie Professionnelle  
Hôpital Fernand Widal  
200, rue du Faubourg saint-Denis  
75010 Paris

Maisons-Alfort, le 01 JUIL. 2009

Madame,

Le RNV3P recueille les données systématiques issues des consultations dans les CCPP. Le Comité de Pilotage du réseau a jugé nécessaire de compléter cette procédure de vigilance systématique par une approche clinique, au cas le cas.

Cette approche clinique vise à recenser les cas émergents non documentés de pathologies professionnelles auxquels il convient d'apporter une attention particulière à partir d'un dossier argumenté et selon une procédure formalisée.

Dans le cadre du Groupe de Travail Emergence clinique du RNV3P, nous souhaiterions vous solliciter comme expert invité afin d'expertiser le dossier pneumopathie d'hypersensibilité et éthylméthacrylate joint.

En effet, le Centre de Traitement des Alertes (CTA), émanation du GT Emergence clinique, composé de membres permanents et de membres invités, a pour objectif de recenser les cas émergents du RNV3P. Le CTA suit l'instruction du dossier identifié au sein d'un CCPP du réseau, choisit les experts qui analyseront le dossier et formule les décisions. Les experts évaluent le dossier d'un cas émergent en trois catégories : absence de lien, doute et présomption ou certitude. Après discussions au sein du CTA, une décision est prise et transmise à la direction de l'Afsset (respectivement suivant l'avis formulé: stockage, attente active et stockage ou alerte, attente active et stockage).

Pour de plus amples informations concernant la procédure d'urgence clinique, nous vous proposons de vous référer à la procédure complète jointe en annexe.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.



Gérard LASFARGUES  
Chef de projet du  
RNV3P

P.J. : Procédure d'urgence clinique  
Courrier de Vincent Bonnetterre  
Article soumis





## **Day 1 – 10:00 – 18:00 – Workshop Methodological considerations**

### **10:00-10:30 – Welcome / Introduction**

- Welcome. *Martin Guespereau (Afsset general director) and Gérard Lasfargues (Afsset/RNV3P)*
- Presentation of the participants
- Presentation of the French Agency for Environmental and Occupational Health Safety (Afsset). *Salma Elreedy (Head of the Unit in charge of European and international affairs, Afsset)*
- Presentation of the RNV3P: objectives, organisation, financial aspects and perspectives. *Vincent Bonneterre, Grenoble.*

### **10:30-12:30 - Methodology Part 1: Surveillance of occupational diseases**

#### **Numerator issues**

How do we define the conditions and assign occupational attribution? Once cases identified how do we ensure maximal reporting?

- Presentations:
  - THOR network Introduction (*Raymond Agius, Manchester*)
  - Case definition & numerator issues (*Frank Gallagher, Manchester*)
- Discussion

#### **Denominator issues**

How to determine the appropriate denominator?

- Presentations:
  - Denominator issues & sampling methods (*Melanie Carder, Manchester*)
  - Surveillance Program of Work-related diseases in France: “Réseau MCP” of work-related diseases, notified exhaustively by occupational physicians twice a year during a 2 weeks period (*Madeleine Valenty, InVS, Paris*)
  - Are capture/recapture methods of interest for our OD networks when multi-sources are available, to estimate the number of cases not registered by the whole system? (*Michel Druet-Cabanac, Limoges*)
- Discussion

#### **Investigation of the relationship between numerator and denominator, measurement of trends**

- Presentations:

- Illustrations with some trends concerning hypersensitivity (asthma, contact dermatitis), and 'stress related' / adjustment disorders: THOR schemes (*Roseanne McNamee, Manchester*), RNV3P (*Christophe Paris, Nancy*), ONAP the French asthma observatory (*Jacques Ameille, Paris*), French "Pays de la Loire" MSD network (*Yves Roquelaure, Angers*)
- Discussion

#### 12:30-14:00 - Lunch

#### 14:00-15:00 - Methodology Part 2: Looking for new and emerging occupational diseases

- Novel cause identification and corroboration: THOR-Extra Network and multiple sources (*Louise Hussey, Manchester*)
- Safety Data mining: disproportionality measures used in pharmacovigilance applied to RNV3P (*Vincent Bonneterre for Grenoble's team*)
- A qualitative network-based approach for surveillance of occupational health exposures of patients recorded in the RNV3P ("exposome") (*Laurie Faisandier for Grenoble's team*)

#### 15:00-16:00 Perspective of a common article?

"Improving the quality and value of national occupational health surveillance schemes"?

#### 16:00-17:00 Modernet structure and functioning

- **Modernet position**
  - Core group of centres and around it a ring of institutes? How to deal with persons with special interest not connected to the centres? How to deal with new members, restriction to Europe or also involve USA and Australia etc?
- **Modernet structure**
  - We should formalize it with a chair and secretary post and make a proposal for that (proposal: Chair Raymond Agius ; secretary Amsterdam)
- **Internal Communication**
  - Private e-community? Working Group of the ICOH SC Occupational Medicine on the ICOH website?
- **COST proposal**
  - State of affairs about the 2<sup>nd</sup> proposal that could be submitted to the open call of COST (European Cooperation in Science and Technology); adapted version attached to the agenda. Next collection date: 25 September 2009!  
[http://www.cost.esf.org/participate/open\\_call](http://www.cost.esf.org/participate/open_call)

#### 17:00-18:00 Preparation of next events

- **International Conference on Tracing New Work-related Diseases. Preparation of ICOH Conference 2011 Amsterdam (a draft will be send before the meeting)**
- **Next Meeting**

About 18:00, Conclusion of the day

## **Day 2 – 9:00 – 17:00 (Rome Room). Sharing clinical information (case reports) in search of similar cases in other countries**

### **9:00 Handling emerging cases: from detection to alert**

1. How RNV3P handles clinical warning of emerging disease (*Vincent Bonneterre, Jacques Ameille for the RNV3P 'clinical emergence' Group*)

### **9:20 New occupational disease(s) identified**

2. One of the first cases of occupational asthma caused by collagenase described in a pharmacological laboratory (diagnosis confirmed with allergological tests and a specific bronchial provocation test) (*Matti Tuppurainen, Helsinki*)
3. First case of hypersensitivity pneumonitis described in a nail technician with a strong suspicion towards ethylmethacrylate (*Vincent Bonneterre, Grenoble*)
4. How NL identified cases of popcorn workers lung disease, a new occupational disease recently described in the US (*Teake Pal, Amsterdam team for his Utrecht colleagues*).

**Pause 10:20-10:40**

### **10:40 Re-emerging?**

5. Case(s) of asthma caused by natural hair dyes (ready mixtures of plant extracts, in powder form). In Finland where some ladies want to stay near nature... hairdressers get exposed to vegetal allergens, including henna, a well known one, which make the list of allergens hairdressers are exposed to, longer. (*Matti Tuppurainen, Helsinki*)

### **11:00 Rare diseases shared by people having the same occupation or identical exposures. Looking for similar experiences**

6. 3 cases of the rare neurodegenerative disorder "Multiple System Atrophy" in workers employed in aeronautics, two of them in the same company (*Jean-Marc Soulat, Toulouse*)
7. 3 cases of Non Hodgkin Lymphoma among welders of different companies, exposed to a spray containing dichloromethane (spray used for preventing the adhesion of welding splashes on nozzles and parts in automatic and semi-automatic welding). Contamination by dioxins or dioxins generation? (*Vincent Bonneterre, Grenoble*)
8. 3 cases of desquamative interstitial pneumonitis and exposure to metals (*Christophe Paris, Nancy*)
9. Systemic scleroderma (systemic sclerosis) and masons/bricklayers: do we have to look for other risk factor than silica alone? (*Dominique Dupas, Nantes*)

**Lunch 12:40-14:00**

### **14:00 Sharing individual cases with suspicion concerning occupational aetiology**

10. A case of systemic scleroderma (systemic sclerosis) in a context of exposure to fluorohydrocarbons and search of similar cases in the RNV3P database (*Christophe Paris, Nancy*)
11. A case of multiple pre-cancerous and cancerous skin lesions of the legs (and fore-arms) limited to areas in contact with epoxy resins in an applicator of epoxy resins on industrial ground floor (*Vincent Bonneterre, Grenoble*)

### **14:40 Sharing unusual cases of identified occupational disease presenting a special interest (because of severity, prevention matter, etc)**

12. Cases of neurotoxicity due to fumigants in shipping containers: about Methylbromide and Phosphine residual gases coming from the Far East without proper warning label (*Gert van der Laan, Amsterdam*)
13. Prevention of Mushroom Workers Lung through Biotechnology (*Gert van der Laan, Amsterdam*)

## **15:20 Clusters investigated or under investigations**

### **- in a same company**

14. Investigation of a renal cell cancer cluster in a chemical factory manufacturing vitamins and amino-acids. Role of chloroacetal C5? (*Yuriko Iwatsubo, Department of Occupational Health, National Institute for Public Health Surveillance - Saint-Maurice – France*)
15. Investigation of a cluster of haematuria in a chemical plant (*Gert van der Laan, Amsterdam*)

### **- environmental clusters**

16. Information about a new collaborative network built to detect spatial clusters of amyotrophic lateral sclerosis in 3 French regions and investigate environmental risk factors (*Vincent Bonneterre, Grenoble and Michel Drue- Cabanac, Limoges; This multidisciplinary network involving occupational & environmental teams, neurologists, epidemiologists, geomaticians, and specialists of cyanobacteria is funded by the French national Institute for health research*)

**16:20-16:45 Before cases appear... the role of structure activity relationships (QSARs) in predicting and corroborating new hazards such as may arise in clusters** (*Raymond Agius, Manchester*)

**16:45-17:00 Conclusion of the day**

**Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles**  
**PATIENT**

Coller ici l'étiquette administrative du patient	<b>Nom du patient :</b> ..... <b>Nom de jeune fille :</b> ..... <b>Prénom :</b> : ..... <b>Sexe :</b> I_I H                    I_I F  <b>Date de naissance :</b> ____ / ____ / ____ Lieu de naissance : ..... <b>Identifiant dans l'hôpital :</b> ..... <b>N° INSEE :</b> .....
--	---

**Adresse :** .....  
.....  
                          Code Postal : .....    Ville : .....

**Téléphone :** .....

**Entreprise actuelle :**

**Nom :** .....  
**Adresse :** .....  
.....  
                          Code Postal : .....    Ville : .....

**Téléphone :** .....                    **Télécopie :** .....

**Médecin du travail :**

**Nom :** .....  
**Adresse :** .....  
.....  
                          Code Postal : .....    Ville : .....

**Téléphone :** .....                    **Télécopie :** .....

**Service :**    Inter-entreprise I\_I                    Autonome I\_I

**Médecin traitant ou spécialiste :**

**Nom :** .....  
**Adresse :** .....  
.....  
                          Code Postal : .....    Ville : .....

**Téléphone :** .....                    **Télécopie :** .....

## CONSULTATION

<p style="text-align: center;">Coller ici l'étiquette administrative du patient</p>	<p><b>N° Dossier :</b> _____ <b>Date :</b> ____/____/____</p> <p><b>Nom du médecin-consultant :</b> .....</p> <p><b>Prise en charge :</b> CRAM <input type="checkbox"/> Employeur <input type="checkbox"/> SS maladie <input type="checkbox"/> SS AT/MP <input type="checkbox"/>                  FASS <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> CMR <input type="checkbox"/></p> <p><b>Origine de la demande :</b></p> <p>Médecin du travail <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Spécialiste de ville <input type="checkbox"/>                  Médecin hospitalier <input type="checkbox"/> Médecin scolaire <input type="checkbox"/> Médecin conseil <input type="checkbox"/>                  Patient <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/></p>
---	---

<p><b>Statut :</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">Actif CDI <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 33%;">Actif fonction publique <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 33%;">Actif CDD ou assimilé <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Apprenti <input type="checkbox"/></td> <td>Scolaire <input type="checkbox"/></td> <td>Chômeur <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Retraité <input type="checkbox"/></td> <td>Artisan /Indépendant <input type="checkbox"/></td> <td>Autre <input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p><b>Poste actuel :</b> _____ <b>Code BIT :</b> /__/_/___/___/</p>	Actif CDI <input type="checkbox"/>	Actif fonction publique <input type="checkbox"/>	Actif CDD ou assimilé <input type="checkbox"/>	Apprenti <input type="checkbox"/>	Scolaire <input type="checkbox"/>	Chômeur <input type="checkbox"/>	Retraité <input type="checkbox"/>	Artisan /Indépendant <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>
Actif CDI <input type="checkbox"/>	Actif fonction publique <input type="checkbox"/>	Actif CDD ou assimilé <input type="checkbox"/>							
Apprenti <input type="checkbox"/>	Scolaire <input type="checkbox"/>	Chômeur <input type="checkbox"/>							
Retraité <input type="checkbox"/>	Artisan /Indépendant <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>							

<b>Motif de Consultation :</b>		
Diagnostic de maladie professionnelle <input type="checkbox"/> Reclassement <input type="checkbox"/> Suivi de cohorte <input type="checkbox"/> Interrogatoire professionnel <input type="checkbox"/>	Conseil pour aptitude <input type="checkbox"/> Suivi pathologie professionnelle <input type="checkbox"/> Surveillance post-exposition <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>	Orientation professionnelle <input type="checkbox"/> Surveillance post professionnelle <input type="checkbox"/> Expertise ou avis spécialisé SS <input type="checkbox"/> Duplicata de consultation <input type="checkbox"/>

<b>Type de Consultation (appareil concerné) :</b>		
Addictologie <input type="checkbox"/> Allergologie <input type="checkbox"/> Cardiologie <input type="checkbox"/> Dermatologie <input type="checkbox"/> Endocrinologie <input type="checkbox"/> Hématologie <input type="checkbox"/> Hépatogastro <input type="checkbox"/>	Méd. interne <input type="checkbox"/> Neurologie <input type="checkbox"/> Ophtalmo <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> Pneumologie <input type="checkbox"/> Psychiatrie <input type="checkbox"/> Rhumato <input type="checkbox"/>	Traumatologie <input type="checkbox"/> Uronéphrologie <input type="checkbox"/> Reproduction <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/>

<b>Examens complémentaires</b>	<i>A adapter par chaque centre</i>

<b>Liaisons :</b> Médecin du travail <input type="checkbox"/> Assistante sociale <input type="checkbox"/> COTOREP <input type="checkbox"/>	Médecin traitant <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste <input type="checkbox"/> FIVA <input type="checkbox"/>	Inspection du travail <input type="checkbox"/> CRAM <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>
<b>Recherche de composition de produit</b> <input type="checkbox"/>		

**Problème auquel se rattache la consultation :** Nouveau  Ancien / n° .....

## PROBLEME

**Nature du Problème :** Pathologie professionnelle I\_\_I Conseil pour aptitude I\_\_I  
Groupe professionnel à risque I\_\_I Interrogatoire professionnel I\_\_I  
Pathologie environnementale I\_\_I Pathologie ni professionnelle, ni environnementale I\_\_I

Absence de pathologie I\_\_I En attente I\_\_I

<b>Diagnostic</b>	<i>Code CIM 10</i>	<i>Libellé</i>
<b>Principal</b>		
<i>Comorbidité 1</i>		
<i>Comorbidité 2</i>		

<b>Nuisance</b>	Code nuisance	Libellé	Imputabilité *
<b>1 Principale</b>			
2			
3			
4			
5			

\*0 = pas de relation, 1 = faible ou douteux, 2 = possible ou directe mais non essentielle, 3 = directe et essentielle, A = aptitude

**Entreprise et Poste responsables de la nuisance principale :**

**Entreprise actuelle I\_\_I      Entreprise antérieure I\_\_I**

	Code	Libellé
<b>Entreprise NAF*</b>		
<b>Poste BIT*</b>		

\* à ne renseigner que si l'entreprise antérieure est responsable du problème de santé au travail

## CONCLUSIONS

**A.T.** : Oui I\_\_I Non I\_\_I

**Maladie Professionnelle :**

⇒ **MP Indemnisable :** *Alinéa 2* } **Tableau\* :** N° I\_\_I I\_\_I I\_\_I I\_\_I § I\_\_I du régime :  RG  RA  
*Alinéa 3 (CRRMP) I\_\_I*  
*Alinéa 4 (CRRMP) I\_\_I*  
*Maladie contractée en service I\_\_I*

**CMI :** Fait I\_\_I      Conseillé I\_\_I      Fait en dehors du CCPP I\_\_I      **Année du CMI :** I\_\_I I\_\_I I\_\_I

⇒ **Affection professionnelle non indemnisable :** Affection hors liste et IPP<25% I\_\_I      MCP 461.6 I\_\_I  
Affection professionnelle chez un non-salarié (artisan ...) I\_\_I

⇒ **Données insuffisantes pour déclaration :** Cliniques I\_\_I      Scientifiques I\_\_I

\* à renseigner pour MPI alinéa 2 et alinéa 3

**Aptitude :** Apte I\_\_I      Apte avec réserve I\_\_I      Inapte temporaire I\_\_I      Inapte définitivement I\_\_I      Invalidité I\_\_I

**Mes. Prév. :** Aménagement de poste I\_\_I      Changement de poste I\_\_I      EPI I\_\_I      Surveillance médicale I\_\_I

**Observation intéressante pour échange entre cliniciens \* :** I\_\_I pour partage sur réseau national

\* mémo clinique obligatoire

**Exportation :**      **Régionale :** Oui I\_\_I Non I\_\_I      **Nationale :** Oui I\_\_I Non I\_\_I

**MEMO CLINIQUE :** Résumé en clair du problème quand il est conclu. Le résumé doit obligatoirement mentionner le diagnostic, le poste de travail, la (ou les nuisances) ou la décision. Exemples : "colique de plomb chez un radiateuriste exposé aux poussières de plomb" ou "inaptitude à un poste de grutier chez salarié ayant un syndrome labyrinthique".

**Validation senior**      Oui I\_\_I      date :

Annexe 6. Bordereau de saisie d'observation pharmacovigilance

**MEDICAMENT :** ..... **EI :** .....

**OBSERVATION**

**N° national :** ..... **N° local :** .....

**Département de survenue :** .....  **Etude :** .....

**Mode de recueil :**  Téléphone **Date de notification initiale :** .....

Lettre

Fax

Mel

Visite

Site Internet

Autre

**Date de dernière information :** .....

**Réponse écrite :**  Oui  
 Non

**Type de cas :**  Effet indésirable  
 Grossesse  
 Pharmacodépendance  
 Surdosage  
 Erreur médicamenteuse  
 Autre

Interaction médicamenteuse  
 Allaitement  
 Sevrage  
 Surdosage volontaire  
 Surdosage accidentel

**Evitabilité :**  Oui  
 Non  
 Inconnue

**Confirmé médicalement :**  Oui  
 Non

**Gravité :**  Non grave  
 (Prolongation d') hospitalisation  
 Anomalie congénitale  
 Incapacité ou invalidité  
 Mise en jeu du pronostic vital  
 Décès  
 Autre situation médicale grave : .....

**Etat :**  Complet  
 Incomplet  
 Annulé .....

**N° du cas lié :** ..... **N° de doublon :** .....

**NOTIFICATEUR**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Type :**  Médecin généraliste **Qualité :**  Hôpital **Spécialité :** .....  
 Médecin spécialiste  
 Pharmacien  
 Dentiste  
 Infirmière  
 Autre professionnel  
 Juriste  
 Non professionnel de santé  
 Libéral  
 Clinique  
 Institutionnel  
 Industriel  
 Autre hospitalier  
 Autre

**Adresse :** .....

**Tel :** ..... **Fax :** ..... **Email :** .....

**PATIENT**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Sexe :** .....

**Date de naissance :** .....

**Age :** .....

**Groupe d'âge :** .....

**Poids :** ..... **Taille :** ..... **SC m<sup>2</sup> :** ..... **IMC :** .....

**En cas de grossesse seulement :**

**En cas de décès seulement :**

**Date des dernières règles :** .....

**Date :** .....

**Terme de la grossesse :** .....

**Cause :** .....

**Information parent : Age :** ..... **Sexe :** .....

**Autopsie :**  Oui  Non

---

**ANTECEDENTS**

1 ..... Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
2 ..... Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
3 ..... Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
4 ..... Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
5 ..... Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
6 ..... Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....

Commentaire :  
.....  
.....

---

**EFFETS**

1 ..... Evolution :  Décès du à l'effet  
 Décès sans rapport avec l'effet  
 Effet ayant pu entrainer le décès  
 Séquelles  
 Guérison  
 En cours de guérison  
 Sujet non encore rétabli  
 Inconnue

Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
Durée : .....  
Délai par rapport à la 1<sup>ère</sup> administration : .....  
Délai par rapport à la dernière administration: .....

Terme rapporté par le notificateur : .....

2 ..... Evolution :  Décès du à l'effet  
 Décès sans rapport avec l'effet  
 Effet ayant pu entrainer le décès  
 Séquelles  
 Guérison  
 En cours de guérison  
 Sujet non encore rétabli  
 Inconnue

Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
Durée : .....  
Délai par rapport à la 1<sup>ère</sup> administration : .....  
Délai par rapport à la dernière administration: .....

Terme rapporté par le notificateur : .....

3 ..... Evolution :  Décès du à l'effet  
 Décès sans rapport avec l'effet  
 Effet ayant pu entrainer le décès  
 Séquelles  
 Guérison  
 En cours de guérison  
 Sujet non encore rétabli  
 Inconnue

Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
Durée : .....  
Délai par rapport à la 1<sup>ère</sup> administration : .....  
Délai par rapport à la dernière administration: .....

Terme rapporté par le notificateur : .....

4 ..... Evolution :  Décès du à l'effet  
 Décès sans rapport avec l'effet  
 Effet ayant pu entrainer le décès  
 Séquelles  
 Guérison  
 En cours de guérison  
 Sujet non encore rétabli  
 Inconnue

Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
Durée : .....  
Délai par rapport à la 1<sup>ère</sup> administration : .....  
Délai par rapport à la dernière administration: .....

Terme rapporté par le notificateur : .....

5 ..... Evolution :  Décès du à l'effet  
 Décès sans rapport avec l'effet  
 Effet ayant pu entrainer le décès  
 Séquelles  
 Guérison  
 En cours de guérison  
 Sujet non encore rétabli  
 Inconnue

Début : ...../...../..... Fin : ...../...../.....  
Durée : .....  
Délai par rapport à la 1<sup>ère</sup> administration : .....  
Délai par rapport à la dernière administration: .....

Terme rapporté par le notificateur : .....

---

## MEDICAMENTS

Nom de SPECIALITE	Modalités de prise			Imputabilité			
..... Indication : ..... ..... <input type="checkbox"/> Automédication <input type="checkbox"/> Mésusage N° de lot : ..... .....	Du ...../...../..... Au ...../...../..... Voie : ..... Posologie : ..... <table border="1" data-bbox="451 383 1289 595"> <tr> <td data-bbox="451 383 727 595"> <b>Déchallenge</b>  <input type="checkbox"/> Arrêt  <input type="checkbox"/> Dose réduite  <input type="checkbox"/> Dose inchangée  <input type="checkbox"/> Dose augmentée  <input type="checkbox"/> Inconnu               </td> <td data-bbox="727 383 1003 595"> <b>Evolution</b>  <input type="checkbox"/> Nette amélioration  <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration  <input type="checkbox"/> Inconnue               </td> <td data-bbox="1003 383 1289 595"> <b>Rechallenge</b>  <input type="checkbox"/> R+  <input type="checkbox"/> R-  <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge  <input type="checkbox"/> Ininterprétable  <input type="checkbox"/> Pas d'info               </td> </tr> </table>			<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info	<b>Française :</b> C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> <b>OMS :</b> <input type="checkbox"/> Suspect <input type="checkbox"/> Interaction <input type="checkbox"/> Concomitant
<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info					
..... Indication : ..... ..... <input type="checkbox"/> Automédication <input type="checkbox"/> Mésusage N° de lot : ..... .....	Du ...../...../..... Au ...../...../..... Voie : ..... Posologie : ..... <table border="1" data-bbox="451 701 1289 920"> <tr> <td data-bbox="451 701 727 920"> <b>Déchallenge</b>  <input type="checkbox"/> Arrêt  <input type="checkbox"/> Dose réduite  <input type="checkbox"/> Dose inchangée  <input type="checkbox"/> Dose augmentée  <input type="checkbox"/> Inconnu               </td> <td data-bbox="727 701 1003 920"> <b>Evolution</b>  <input type="checkbox"/> Nette amélioration  <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration  <input type="checkbox"/> Inconnue               </td> <td data-bbox="1003 701 1289 920"> <b>Rechallenge</b>  <input type="checkbox"/> R+  <input type="checkbox"/> R-  <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge  <input type="checkbox"/> Ininterprétable  <input type="checkbox"/> Pas d'info               </td> </tr> </table>			<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info	<b>Française :</b> C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> <b>OMS :</b> <input type="checkbox"/> Suspect <input type="checkbox"/> Interaction <input type="checkbox"/> Concomitant
<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info					
..... Indication : ..... ..... <input type="checkbox"/> Automédication <input type="checkbox"/> Mésusage N° de lot : ..... .....	Du ...../...../..... Au ...../...../..... Voie : ..... Posologie : ..... <table border="1" data-bbox="451 1025 1289 1245"> <tr> <td data-bbox="451 1025 727 1245"> <b>Déchallenge</b>  <input type="checkbox"/> Arrêt  <input type="checkbox"/> Dose réduite  <input type="checkbox"/> Dose inchangée  <input type="checkbox"/> Dose augmentée  <input type="checkbox"/> Inconnu               </td> <td data-bbox="727 1025 1003 1245"> <b>Evolution</b>  <input type="checkbox"/> Nette amélioration  <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration  <input type="checkbox"/> Inconnue               </td> <td data-bbox="1003 1025 1289 1245"> <b>Rechallenge</b>  <input type="checkbox"/> R+  <input type="checkbox"/> R-  <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge  <input type="checkbox"/> Ininterprétable  <input type="checkbox"/> Pas d'info               </td> </tr> </table>			<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info	<b>Française :</b> C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> <b>OMS :</b> <input type="checkbox"/> Suspect <input type="checkbox"/> Interaction <input type="checkbox"/> Concomitant
<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info					
..... Indication : ..... ..... <input type="checkbox"/> Automédication <input type="checkbox"/> Mésusage N° de lot : ..... .....	Du ...../...../..... Au ...../...../..... Voie : ..... Posologie : ..... <table border="1" data-bbox="451 1350 1289 1570"> <tr> <td data-bbox="451 1350 727 1570"> <b>Déchallenge</b>  <input type="checkbox"/> Arrêt  <input type="checkbox"/> Dose réduite  <input type="checkbox"/> Dose inchangée  <input type="checkbox"/> Dose augmentée  <input type="checkbox"/> Inconnu               </td> <td data-bbox="727 1350 1003 1570"> <b>Evolution</b>  <input type="checkbox"/> Nette amélioration  <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration  <input type="checkbox"/> Inconnue               </td> <td data-bbox="1003 1350 1289 1570"> <b>Rechallenge</b>  <input type="checkbox"/> R+  <input type="checkbox"/> R-  <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge  <input type="checkbox"/> Ininterprétable  <input type="checkbox"/> Pas d'info               </td> </tr> </table>			<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info	<b>Française :</b> C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> <b>OMS :</b> <input type="checkbox"/> Suspect <input type="checkbox"/> Interaction <input type="checkbox"/> Concomitant
<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info					
..... Indication : ..... ..... <input type="checkbox"/> Automédication <input type="checkbox"/> Mésusage N° de lot : ..... .....	Du ...../...../..... Au ...../...../..... Voie : ..... Posologie : ..... <table border="1" data-bbox="451 1675 1289 1868"> <tr> <td data-bbox="451 1675 727 1868"> <b>Déchallenge</b>  <input type="checkbox"/> Arrêt  <input type="checkbox"/> Dose réduite  <input type="checkbox"/> Dose inchangée  <input type="checkbox"/> Dose augmentée  <input type="checkbox"/> Inconnu               </td> <td data-bbox="727 1675 1003 1868"> <b>Evolution</b>  <input type="checkbox"/> Nette amélioration  <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration  <input type="checkbox"/> Inconnue               </td> <td data-bbox="1003 1675 1289 1868"> <b>Rechallenge</b>  <input type="checkbox"/> R+  <input type="checkbox"/> R-  <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge  <input type="checkbox"/> Ininterprétable  <input type="checkbox"/> Pas d'info               </td> </tr> </table>			<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info	<b>Française :</b> C <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> <b>OMS :</b> <input type="checkbox"/> Suspect <input type="checkbox"/> Interaction <input type="checkbox"/> Concomitant
<b>Déchallenge</b> <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Dose réduite <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose augmentée <input type="checkbox"/> Inconnu	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Nette amélioration <input type="checkbox"/> Pas d'amélioration <input type="checkbox"/> Inconnue	<b>Rechallenge</b> <input type="checkbox"/> R+ <input type="checkbox"/> R- <input type="checkbox"/> Pas de rechallenge <input type="checkbox"/> Ininterprétable <input type="checkbox"/> Pas d'info					

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Date	Type d'examen	Résultat (préciser les unités)



## Annexe 7 : Table des tableaux

Tableau 1. Imputabilité en pharmacovigilance : table de décision combinant les critères chronologiques (63).....	70
Tableau 2. Imputabilité en pharmacovigilance : table de décision combinant les critères sémiologiques (63).....	70
Tableau 3. Imputabilité en pharmacovigilance : table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) (63).....	71
Tableau 4. Tableau de contingence 2x2 servant de base pour le calcul des mesures de disproportions utilisées en pharmacovigilance.....	77
Tableau 5. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : nombre moyen de signaux, sensibilités et spécificités en fonction des critères de génération de signaux proposés dans la littérature.....	84
Tableau 6. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : taux moyen de faux positifs pour les associations rapportées plus de 5 fois ( $a \geq 5$ ) ou lorsque la fréquence des personnes exposées au médicament est très élevée.....	85
Tableau 7. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : taux moyen de faux positifs pour les associations rapportées un faible nombre de fois.....	85
Tableau 8. Emprunté à Roux (74). Comparaison des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance à partir de jeux de données simulées : résultat obtenu en classant les couples respectivement selon la valeur moyenne de leur signal ou selon la valeur moyenne de la borne inférieure de leur intervalle de confiance. ....	86
Tableau 9. Rares exemples d'effets indésirables médicamenteux dont le signal a d'abord été mis en évidence par les méthodes de disproportion, avant d'être corroboré par la littérature .....	88
Tableau 10. Comparaison de la base RNV3P et de la base française de notifications spontanées d'évènements indésirables médicamenteux : nombre de codes distincts pathologies et « exposition » (nuisance professionnelle ou médicament), nombre de couples « pathologie x exposition » théoriques et réellement rapportés.....	114
Tableau 11. Dix pathologies les plus fréquemment rapportées au sein du RNV3P, avec leur effectif, classées par ordre décroissant .....	122
Tableau 12. Métiers renseignés plus de 1000 fois au sein de la base RNV3P, classés par ordre décroissant .....	123
Tableau 13. Secteurs d'activité renseignés plus de 500 fois au sein de la base RVN3P, classés par ordre décroissant .....	125
Tableau 14. Algorithme proposé afin de coter le niveau de preuve de la relation entre une exposition et une pathologie.....	129
Tableaux 15. Distribution de l'ensemble des couples « Pathologie x Nuisance » dont l'effectif est supérieur ou égal à 2, en fonction de leur caractère indemnisable et de leur aptitude à générer un signal avec la méthode PRR.....	131
Tableau 16. Nombre de signaux générés par les différentes méthodes de disproportions appliquées à la base RNV3P 2001-2007, et description du recouvrement des signaux entre chaque	

méthode et la méthode PRR prise comme référence (successivement avec ses deux critères de génération de signal) .....	134
Tableaux 17. Caractérisation des couples « sclérodermie systémique x nuisance », puis « sclérodermie localisée x nuisance », générant un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées .....	146
Tableau 18. Distribution des hémopathies malignes investiguées au sein du RVN3P 2001-2007 : diagnostics principaux (après recodage des leucémies « C959 » pour les PST précisant cette information au sein de la zone texte libre) et catégorisation en hémopathies myéloïdes, lymphoïdes et indifférenciées.....	157
Tableau 19. Nombre de signaux générés avec les différentes mesures de disproportion pour les couples « hémopathie myéloïde (HM) x nuisance » et « hémopathie lymphoïde (HL) x nuisance » .....	160
Tableau 20. Caractérisation des couples « hémopathie myéloïde (HM) x nuisance » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées.....	162
Tableau 21 . Caractérisation des couples « hémopathie lymphoïde (HL) x nuisance » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées.....	167
Tableau 22. Caractérisation des couples « myélome multiple et tumeurs à plasmocytes (C90) x nuisance » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportions testées....	171
Tableau 23. Nombre de signaux générés avec les différentes mesures de disproportions pour les couples « hémopathie myéloïde (HM) x métier » et « hémopathie lymphoïde (HL) x métier » ...	172
Tableau 24. Caractérisation des couples « hémopathies x métier » ayant généré un signal avec au moins l'une des mesures de disproportion testées (classements par LI95%(BCPNN) décroissant) .....	174
Tableau 25. Distribution des hémopathies investiguées chez des agriculteurs ou ouvriers de l'agriculture au sein du RNV3P et aptitude de ces associations « hémopathie x métier » à générer un signal.....	178
Tableau 26. Distribution des hémopathies investiguées chez les mécaniciens au sein du RNV3P et aptitude de ces associations « hémopathie x métier » à générer un signal.....	179
Tableau 27. Distribution des hémopathies investiguées chez des professionnels de l'imprimerie au sein du RNV3P et aptitude de ces associations « hémopathie x métier » à générer un signal .....	179
Tableau 28. Nombre de signaux générés avec les différentes mesures de disproportion pour les couples « hémopathie myéloïde (HM) x secteur d'activité » et « hémopathie lymphoïde (HL) x secteur d'activité ».....	181
Tableau 29. Caractérisation des couples « hémopathies x secteur d'activité » ayant généré un signal avec au moins l'une des méthodes de pharmacovigilance testées (classements par LI95%(BCPNN) décroissant) .....	182
Tableau 30. Synthèse des points forts et limites du RNV3P vis-à-vis des étapes déterminantes pour la mise en évidence d'une pathologie professionnelle émergente, puis sa prise en compte par les préventeurs .....	236
Tableau 31. Perspectives de collaborations envisageables pour le RNV3P afin de renforcer ses capacités de surveillance et de prise en compte par les préventeurs des informations générées en termes de pathologies émergentes .....	239

## Annexe 8 : Table des figures

Figure 1. Illustration de l'intérêt des mesures de disproportion, au travers de deux exemples classiques avec la méthodes BCPNN ; Figure empruntées à Bate 1998 (69).....	79
Figure 2. Evolution temporelle des valeurs de la mesure de disproportion (BCPNN) de plusieurs couples au sein de la base OMS et aptitude à déterminer un effet « classe thérapeutique » d'un effet isolé propre à une molécule (Hauben 2009).....	89
Figure 3. Architecture opérationnelle du RNV3P concernant la collecte et l'utilisation des données en fonction des missions qui lui sont aujourd'hui confiées.....	94
Figure 4. Pourcentage des codes Pathologies CIM-10 à 3 puis 4 digits réellement utilisés au sein du RNV3P, en fonction de leur racine.....	97
Figure 5. Pourcentage des codes Nuisances à 5 digits réellement utilisés au sein du RNV3P en fonction de leur racine.....	99
Figure 6. Pourcentage des codes CITP 88 à 4 digits réellement utilisés au sein du RNV3P en fonction de leur racine.....	101
Figure 7. Distribution des racines BIT utilisées en nombre de PST sur les années 2001-2007 incluses, et éventail des codes possibles à 4, 3 et 2 digits .....	102
Figure 8. Fréquence d'utilisation des codes BIT selon leur racine à 3 digits pour la catégorie « artisans et ouvriers de métier de type artisanal » la plus représentée. ....	103
Figure 9. Nombre d'observations ou PST (RNV3P 2001-2007) pour les fichiers pathologies professionnelles (« PP »), pathologies professionnelles et environnementales (« PP+PE»), pathologies ni professionnelles ni environnementales (« PP+PE+PNPNE »).....	107
Figure 10. Nombre d'observations (PST) investiguées dans chaque centre de consultation de pathologies professionnelles (RNV3P 2001-2007).....	109
Figure 11. Illustration de l'effet centre au travers de la distribution des pathologies selon le 1er digit du code CIM-10.....	110
Figure 12. Spectre des 6 principaux types de pathologies vues par les centres : part relative exprimée <i>en pourcentage</i> (RNV3P 2001-2007) .....	111
Figure 13. Spectre des 6 principaux types de pathologies vues par les centres : <i>nombre absolu d'observations</i> (RNV3P 2001-2007) .....	112
Figure 14. Comparaison du RNV3P et de la base française de notifications spontanées d'évènements indésirables médicamenteux : distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie x exposition rapportées.....	115
Figure 15. RNV3P : Distribution du nombre d'occurrences des associations « pathologie x métier ».....	117
Figure 16. RNV3P : Distribution du nombre d'occurrences des associations « pathologie x secteur d'activité ».....	117
Figure 17. Distribution des couples « nuisance x pathologie » en fonction des effectifs marginaux nuisances (abscisse) et des effectifs marginaux pathologie (ordonnée), ainsi que, de l'effectif du couple (taille du cercle proportionnel au nombre de cas rapportés pour la figure du dessous) ...	119
Figure 18. Distribution des couples « Pathologie x Nuisance » en fonction des codes nuisances et des codes pathologies, la taille des cercles étant proportionnelle au nombre d'occurrences du couple au sein de la base RNV3P .....	120

Figure 19. Distribution des couples « métier x pathologie » en fonction des effectifs marginaux métier (abscisse), des effectifs marginaux pathologie (ordonnée), et de l'effectif des couples (taille du cercle).....	122
Figure 20. Distribution des couples « secteur d'activité x pathologie » en fonction des effectifs marginaux secteur d'activité (abscisse), des effectifs marginaux pathologie (ordonnée), et de l'effectif des couples (taille du cercle).....	124
Figure 21. Comparaison des distributions des valeurs prise par les méthodes de disproportion pour l'ensemble des couples (RNV3P 2001-2007).....	136
Figure 22. Comparaison des rangs obtenus pour chaque couple par la méthode PRR (en abscisse) et par une méthode alternative (en ordonnée), en précisant l'effectif de chaque couple par un code couleur.....	138
Figure 23. Couple « asthme (J45) x désinfectants (36H50) » : évolution temporelle comparée des valeurs de PRR, de l'Information Component (IC méthode BCPNN), et de la borne inférieure de leur intervalle de confiance .....	141
Figure 24. Couple « asthme (J45) x détergents (36H60) » : évolution temporelle comparée des valeurs de PRR, de l'Information Component (IC méthode BCPNN), et de la borne inférieure de leur intervalle de confiance .....	142
Figure 25. Couple « asthme (J45) x glutaraldéhyde (2911C) » : évolution temporelle comparée des valeurs de PRR, de l'Information Component (IC méthode BCPNN), et de la borne inférieure de leur intervalle de confiance .....	143
Figure 26. Taux standardisés de mortalité par hémopathies lymphoïdes (partie supérieure) et myéloïdes (partie inférieure), France métropolitaine. Source : Atlas de la mortalité par Cancer (INCA 2008) (99) .....	152
Figure 27. Nombre d'hémopathies malignes investiguées par les CCPP et enregistrées au sein du RNV3P sur la période 2001-2007.....	154
Figure 28. Distribution des 556 observations d'hémopathies prolifératives (après optimisation du codage) en hémopathies myéloprolifératives (HM), lymphoprolifératives (HL) et non précisées (« indifférenciées » : HI).....	156
Figure 29. Exemple d'écran de l'application informatique développée pour lancer les mesures disproportions à partir d'une interface web, sans contact direct avec la programmation : page permettant de choisir les paramètres d'entrée et d'affichage .....	190
Figure 30. Exemple d'écran de l'application informatique développée pour lancer les mesures disproportions à partir d'une interface web : page résultat montrant l'historique des signaux générés par la méthode PRR ici dans le cadre des lymphomes .....	191
Figure 31. Place de la procédure « émergence clinique » au sein de l'architecture opérationnelle du RNV3P en termes de vigilance.....	195
Figure 32. Procédure de l'émergence clinique, telle que mise en place en janvier 2009 .....	197
Figure 33. Exploration de la relation de causalité dans le cadre du dossier soumis au centre de traitement des alertes : réalisation du test de provocation réaliste .....	206
Figure 34. Exploration de la relation de causalité et évaluation de l'exposition dans le cadre du dossier soumis au centre de traitement des alertes : Monitoring de la concentration d'éthylméthacrylate (EMA) par absorption infra-rouge (MIRAN) au décours du test de provocation .....	207
Figure 35. Année d'apparition des signaux de couples pathologies x nuisances non indemnisables présents en 2007, selon les différentes méthodes de mesures de disproportion .....	216

Figure 36. Éléments concourants à la mise en évidence d'un évènement de santé émergent (« épidémie » au sens de la surveillance syndromique) selon Buckeridge 2007 (126).....	218
Figure 37. Présentation du type d'information contenues pour chaque produit dans la base BNPC, afin d'illustrer leur intérêt en vigilance dans le domaine des pathologies professionnelles .....	226
Figure 38. Application informatique développée : affichage de la matrice des co-expositions pour une pathologie donnée (ici leucémie matrice diagonale C95 x N1 x N2) .....	230

Annexe 9 : Articles publiés dans Occupational & Environmental Medicine



## Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of the application of pharmacosurveillance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P)

Vincent Bonneterre, Dominique J Bicout, Linda Larabi, et al.

*Occup Environ Med* 2008 65: 32-37 originally published online August 29, 2007

doi: 10.1136/oem.2007.033183

---

Updated information and services can be found at:

<http://oem.bmj.com/content/65/1/32.full.html>

---

*These include:*

### References

This article cites 24 articles

<http://oem.bmj.com/content/65/1/32.full.html#ref-list-1>

Article cited in:

<http://oem.bmj.com/content/65/1/32.full.html#related-urls>

### Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

---

### Notes

---

To order reprints of this article go to:

<http://oem.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Occupational and Environmental Medicine* go to:

<http://oem.bmj.com/subscriptions>

# Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of the application of pharmacosurveillance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P)

Vincent Bonneterre,<sup>1,2</sup> Dominique J Bicout,<sup>1</sup> Linda Larabi,<sup>2</sup> Cyril Bernardet,<sup>2</sup> Anne Maitre,<sup>1</sup> Pascale Tubert-Bitter,<sup>3</sup> Régis de Gaudemaris<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire Environnement et Prédiction de la Santé des Populations – TIMC, Université Joseph Fourier, Faculté de Médecine, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France; <sup>2</sup>Service de Consultation de Pathologies Professionnelles, CHU Grenoble, France; <sup>3</sup>Inserm U 472, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

Correspondence to: Vincent Bonneterre, Faculté de Médecine, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France; [VBonneterre@chu-grenoble.fr](mailto:VBonneterre@chu-grenoble.fr)

Accepted 1 June 2007  
Published Online First  
29 August 2007

## ABSTRACT

**Objective:** To test data mining methods used in pharmacosurveillance in order to identify potential emerging disease–nuisance associations in the national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P) database.

**Methods:** Proportional reporting ratios (PRR) used in pharmacosurveillance were applied to detect disproportional reporting of disease–nuisance associations which are not compensated by the national social security system.

**Results:** The 24 785 reports of the RNV3P were grouped into 1344 different disease–nuisance associations reported more than twice, of which 422 did not give entitlement to compensation by the social security system. Among these associations, 162 were potentially emergent and generated a signal, of which eight associations involve cancer.

**Conclusion:** This work is the first stage of an exploratory investigation submitting the questions raised to experts and involving participants in the network in reflection on the hypotheses generated.

used in pharmacosurveillance,<sup>4,5</sup> and in particular proportional reporting ratios (PRR). The goal is to detect previously unrecognised disease–nuisance associations (called “associations”) which do not yet give entitlement to compensation and which generate a signal with these methods. These associations are likely to reveal a new risk for workers’ health, so in this paper they will be termed “potentially emerging associations”. While this approach cannot affirm a causal relationship between the nuisance and the disease observed, it may generate new hypotheses which can be submitted to experts for evaluation.

## METHODS

Data analysed concern the occupational health reports collected by the RNV3P database covering the years 2001–2005. The quality of the data is optimised by use of a computerised tool for entering, coding and monitoring the coherence of the information, by annual training in quality assurance for users, by the creation of a national coding group as well as by centralised quality control. Each occupational health report is a structured expert clinical report whose principal coded items are: principal disease and co-morbid diseases (ICD-10), principal nuisance and four other possible nuisances (INRS-CNAM), professional position (ISCO-88, edited by ILO) and sector of professional activity (NAF, edited by INSEE). These national or international codes are graded and can be analysed at different degrees of precision. An association is considered as recognised, and cannot therefore be emergent, if it potentially gives entitlement to compensation (“compensated association”).

The data mining methods used in pharmacosurveillance are independent of data external to the base. They analyse drug–event pairs which are the equivalent of the disease–occupational nuisance pairs included in the RNV3P. The structure of the disease–occupational nuisances matrix of the RNV3P is similar to that of the adverse drug event matrices used by the principal pharmacosurveillance databases (MEDWATCH in the USA, LAREB in the Netherlands, VIGIBASE for the WHO)<sup>6</sup>: they are “empty” matrixes, consisting mainly of cells whose content is nil, with a possible reported percentage of pairs of about 1%. For these

The detection of new work-related diseases is an important public health issue, especially as large numbers of new processes and products are regularly introduced. The Réseau National de Vigilance et Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) was created in 2001 in France to monitor occupational and environmental diseases and, in return, to allow participating centres, when confronted with an unusual potentially work-related problem, to search the RNV3P database for similar cases reported elsewhere in France.<sup>1–3</sup> One of its aims is to develop statistical methods or models to detect potential emerging associations between diseases and nuisances. Since 2001, this network has carried out systematic and standardised recording of all occupational health reports originating from the 29 consultation centres for occupational diseases of university hospitals in metropolitan France, to which patients are referred by occupational physicians, hospital practitioners, or general practitioners for diagnosis of the occupational nature of their disease.

The aim of this work is to test the value and limitations of the application, to the data in the RNV3P database, of safety data mining methods

reasons, as a preliminary exploratory approach we have chosen to use pharmaco-surveillance methods to analyse the RNV3P data.

These methods generate a statistical signal when there is a discrepancy between the true number of a disease–nuisance pair reported in the RNV3P database and the expected number for this same pair in the database. For each of the pairs, these methods generally use a 2×2 contingency table in which the number of reports is entered (table 1).

Each measurement of associations uses a different probability model to describe the distribution of the number of reports. There are few published, large-scale, systematic comparisons of the data-mining methods currently used for pharmaco-surveillance.<sup>7</sup> However, the results of the different methods tend to converge when the number of reports increases for a given pair.<sup>5</sup> The method tested here is “proportional reporting ratios” (PRR),<sup>8</sup> used by the British Medicine Control Agency (MCA) to analyse the data of the ADROIT (Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking) pharmaco-surveillance database. The equation which gives the value of PRR for a given pair is  $PRR = (a/(a+b))/(c/(c+d))$ . This is similar to the relative risk used in epidemiology. The PRR is equal to the ratio of the probability  $a/(a+b)$  of presenting, within the database, the target disease if exposed to the target nuisance, over the probability  $c/(c+d)$  of presenting this disease if exposed to any nuisance, with the exception of the target nuisance. Two signal generation criteria have been proposed with PRR: the first (PRR<sub>1</sub>) uses three conditions: (number of cases observed :  $a \geq 3$ ) AND (PRR  $\geq 2$ ) AND ( $\chi^2$  Yates 1 dof  $\geq 4$ ),  $\chi^2$  with Yates correction being calculated using the same contingency table.<sup>8</sup> The second signal generation criterion (PRR<sub>2</sub>) is based on the confidence interval of PRR.<sup>5</sup> This is calculated as follows: 95% CI =  $\exp(\ln(PRR) \pm 1.96SE(\ln PRR))$ , with  $SE(\ln PRR) = (1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d))^{1/2}$ . A signal is generated if the lower limit of the 95% CI is greater than unity ( $LI_{95}(PRR) > 1$ ). According to PRR<sub>1</sub> and PRR<sub>2</sub> definitions, PRR<sub>1</sub> cases are expected to be almost entirely a subset of PRR<sub>2</sub> cases for which the selective criteria are less restrictive.

A 2×2 table crossing the dimensions “principal disease” and “principal nuisance” was created, with, in each cell, the number of reports of the target disease and nuisance. The most detailed analysis was conducted on the nuisance code (four digits) and on the first three digits for the ICD code, which has four digits at its most informative level, in order to avoid too broad a dispersion of the codes. A programme based on SPlus 6.1 software applied PRR to the RNV3P data, calculating for each pair the value of the PRR and its confidence interval, as well as the value of  $\chi^2$  with Yates correction. These two signal generation criteria were applied successively. As in pharmaco-surveillance, the pairs whose number reaches unity are taken into account for calculation of the margins of the 2×2 contingency table but cannot generate a signal.

Analysis of the data successively presents the distribution of the disease–nuisance associations in terms of numbers of reports, then the distribution of these associations according to whether they

give entitlement to compensation or not (compensated versus non-compensated associations) and of their ability to generate a signal with PRR (PRR<sub>1</sub> and PRR<sub>2</sub> criteria).

## RESULTS

### Description of the data

The 24 785 reports in the RNV3P database gave 3830 different disease–nuisance associations, of which only 47% corresponded to associations giving entitlement to compensation. Figure 1 presents the distribution of the number of compensated and non-compensated associations reported from 1 to more than 50 times. Only one-third of associations were reported more than once (1344 associations); however, these accounted for 89% of all 22 299 reports in the database. Two-thirds of the associations reported at least twice ( $n = 922$ ) gave entitlement to compensation (table 2), a total of 17 196 reports. The compensated diseases most frequently encountered were related to asbestos (20 different associations, 5483 reports), dermatitis (149 associations, 2485 reports), bone and muscle disorders related to repetitive trauma and load carrying (70 associations, 2284 reports), asthma (132 associations, 1774 reports), occupational deafness (8 associations, 874 reports) and rhinitis (90 associations, 744 reports).

The 422 non-compensated associations reported more than twice accounted for 5103 reports. Some are well known to clinicians and are very frequently observed, such as psychiatric disorders related to psychosocial and organisational stress (3770 reports).

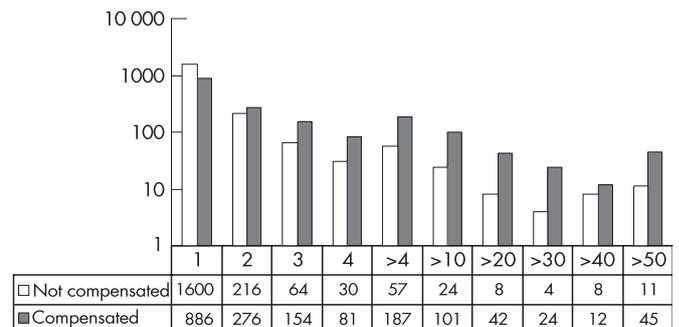
### Application of proportional reporting ratios

Figure 2 shows the number of disease–nuisance associations and the number of reports corresponding to the different stages of analysis: total in the database, exclusion of associations only reported once, and associations generating a signal using the PRR<sub>1</sub> and PRR<sub>2</sub> criteria. With the PRR<sub>1</sub> criterion, 17% of associations generated a signal, or half the associations reported at least twice. With the PRR<sub>2</sub> criterion, 26% of associations generated a signal, or three-quarters of the associations reported at least twice. However, the percentage of all reports involved varies little: 81% with PRR<sub>1</sub> and 83% with PRR<sub>2</sub>. Table 3 presents the proportion of disease–nuisance associations and the proportion of reports generating a signal according to whether they are compensated or non-compensated.

Among the 162 non-compensated associations generating a signal with PRR<sub>1</sub>, 31 use codes which are too broadly based to be sufficiently informative in detecting emerging associations, for example solvents or organic acids for nuisance, or breathing

**Table 1** Two-by-two contingency table

	Reports with the target disease	Reports with other diseases	All diseases
Reports with the target nuisance	a	b	a+b
Reports with other nuisances	c	d	c+d
All nuisances	a+c	b+d	N



**Figure 1** Distribution of the number of compensated and non-compensated disease–nuisance associations reported from 1 to more than 50 times.

## Original article

**Table 2** Distribution of the 3830 disease–nuisance associations and corresponding number of reports between those which do or do not generate a signal with the PRR<sub>1</sub> and PRR<sub>2</sub> criteria

		Not compensated		Compensated		Total	
		Associations	Reports	Associations	Reports	Associations	Reports
Associations reported once		42%	6%	23%	4%	65%	10%
		1600	1600	886	886	886	2486
PRR <sub>1</sub> criterion (associations reported at least twice)	Signal	4%	18%	13%	63%	17%	81%
		162	4448	508	15 595	670	20 043
	No signal	7%	3%	11%	6%	18%	9%
		260	655	414	1601	674	2256
Subtotal	11%	21%	24%	69%	35%	90%	
		422	5103	922	17 196	1344	22 299
Total		53%	27%	47%	73%	100%	100%
		2022	6703	1808	18 082	3830	24 785
Associations reported once		42%	6%	23%	4%	65%	10%
		1600	1600	886	886	886	2486
PRR <sub>2</sub> criterion (associations reported at least twice)	Signal	8%	19%	18%	64%	26%	84%
		324	4722	704	15 988	1028	20 710
	No signal	3%	2%	6%	5%	9%	6%
		98	381	218	1208	316	1589
Subtotal	11%	21%	24%	69%	35%	90%	
		422	5103	922	17 196	1344	22 299
Total		53%	27%	47%	73%	100%	100%
		2022	6703	1808	18 082	3830	24 785

Values are ratio in % and number of reports.

difficulties for respiratory disorder. Several associations found as potentially emergent in the network are, at this time, being investigated in the scientific community: trichloroethylene and kidney tumour,<sup>9 10</sup> laryngeal tumour and asbestos,<sup>11 12</sup> malignant connective tissue tumour and pesticides,<sup>13</sup> lung cancer and paints, organic solvents and thinners,<sup>14 15</sup> systemic sclerosis and solvents,<sup>16 17</sup> sleep disorders and solvents,<sup>18 19</sup> multiple chemical sensitivity and formaldehyde,<sup>20</sup> sterility and glycol ether,<sup>21</sup> and wood or vegetable dust and sarcoidosis.<sup>22</sup> The PRR<sub>2</sub> criterion identified all the associations revealed by PRR<sub>1</sub>, as well as further associations of which 92% were only reported twice in the database. The subgroup of cancerous diseases (table 3) included 72 associations (1613 reports) reported at least twice, comprising 46 compensated associations (1517 reports) and 26 non-compensated associations (96 reports).

The non-compensated associations which generated a signal with the PRR<sub>1</sub> criterion are shown in table 4, with the exception

of one poorly-coded association which underwent further quality control. The seven complementary associations which generated a signal only with PRR<sub>2</sub> and  $\chi^2$  were all reported twice, except for the association kidney cancer and solvents (four reports).

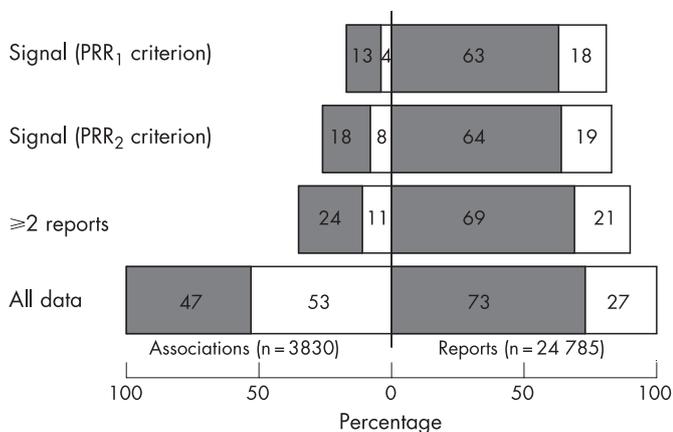
## DISCUSSION

## Value of the application of pharmacosurveillance methods to the RNV3P

This work is a preliminary step towards automated systematic analysis of RNV3P data in order to detect potentially emerging disease–nuisance associations. The aim is twofold: to reveal, as early as possible, the new occupational risks which can be detected from the network database (hypothesis-generating function) and to emphasise the role of the network in forming expert opinion, as the hypotheses generated are transmitted to experts in the occupational disease centres who assess their pertinence.

The results presented in this paper demonstrate that proportional reporting ratios, as well as identifying compensated associations, have detected some formerly “unrecognised” associations, reported several times by the network, and which originate either from potential toxicological problems (associations where the relationship of cause to effect is not yet established) or from problems of social recognition: work-related health disorders which do not yet give entitlement to compensation. This approach by means of associations has also revealed wide discrepancies in the frequency with which disease–nuisance pairs are reported in the database.

As an illustration, pharmacosurveillance methods could also be used for paring other variables such as disease and activity sector dimension or disease and profession dimension. These new matrices yielded further information. For example, the association of chronic kidney failure (N18) with vehicle maintenance and repair (NAP 502Z) generated a signal with PRR. The hypothesis generated by this signal led to further analysis of these cases. The majority followed a nephritic



**Figure 2** Percentage of disease–nuisance associations and reports at each level of the analysis. Shaded: associations giving entitlement to compensation.

**Table 3** Distribution of the 72 cancer–nuisance associations reported at least twice between those which do or do not generate a signal with the PRR<sub>1</sub> and PRR<sub>2</sub> criteria

		Not compensated		Compensated		Total	
		Association	Reports	Association	Reports	Association	Reports
Criterion PRR <sub>1</sub>	Signal	12%	3.5%	36%	83%	48%	86.5%
		9	62	26	1463	35	1525
	No signal	24%	2%	28%	3%	52%	5%
		17	34	20	54	37	88
Total		26	96	46	1517	72	1613
Criterion PRR <sub>2</sub>	Signal	22%	3%	46%	82%	68%	85%
		16	48	33	1449	49	1497
	No signal	14%	3%	18%	4%	32%	7%
		10	48	13	68	23	116
Total		26	96	46	1517	72	1613

Values are ratios in % and number of reports.

syndrome (N05) cited as a co-morbid disease. They had little chance of attracting the clinicians' attention as they came from three different consultation centres. Lastly, these cases did not generate signals during analysis of the disease×nuisance or disease×occupation matrices because they had different principal nuisance or occupation codes. It is now the task of the experts to give their opinion on the relevance of this association.

#### Inherent limitations of the data

RNV3P suffers from the same limitations as the pharmacosurveillance networks: there is a lack of precise information on the population from which the patients come; a potential link between the patient's disease and occupational nuisances has to be suggested by a physician, who refers the patient to an occupational health consultation centre in a university hospital; and, lastly, the range of codes used for diseases or nuisances is very broad (synonyms or very closely related concepts) which poses a problem for analysis, as it does in pharmacosurveillance.

With regard to the first point, the aim is not however to calculate the incidence of associations but to look for potentially emerging diseases. A validation study of the network<sup>2</sup> showed high stability, year after year, of the characteristics of the patients and of the physicians supplying the reports. With regard to the second point, heightened awareness of potential links between diseases and occupation by the medical profession should make for improved patient recruitment.

Lastly, the problem of the broad range of codes interferes with the results. For example, the relatively low proportion of compensated diseases generating a signal (55% of the associations reported at least twice generate a signal with the PRR<sub>1</sub>

criterion, 76% with the PRR<sub>2</sub> criterion) is due to situations where the observed number of reports is low while the pathology and/or the nuisance are reported a large number of times. This should indicate that the association has become infrequent, but in practice this may also happen because the association is described with different synonymous disease codes or nuisances codes, hence leading the same entity to be greatly increased by several associations. Nevertheless, the compensated diseases generating a signal represent 91% of the reports corresponding to compensated associations reported at least twice (93% for PRR<sub>2</sub>). This problem of a broad range of codes can be solved by paying attention to coding (standardisation of practices by regular training courses) and also to analysis (grouping of codes). At present, two-thirds of the associations generated in the RNVPP are only reported once, even though the ICD disease code is limited to three digits in order to reach an acceptable compromise between obtaining accurate information and eliminating multiple classification bias related to the large number of disease codes available. An individual approach to the nuisance codes is necessary to assess how they can be grouped without running the risk of losing valuable information in terms of detection. Code groupings will have to be validated by all the experts: a balance must be struck between the need to preserve useful distinctions and the risk of not detecting a signal sufficiently early. However, there is a factor which helps to decrease over time the number of associations reported only once: the network is fed by 5000 new cases every year.

#### Inherent limitations of the methods

These statistical methods generate hypotheses which have clinical significance only after they have been evaluated by the

**Table 4** Non-compensated cancer–nuisance associations reported more than twice, and which generate a signal with the PRR<sub>1</sub> criterion

Cancer	Nuisance			χ <sup>2</sup>	PRR	LI <sub>95%</sub> PRR			
	Short name	Code	a+c				Short name	Code	a+b
Larynx	C32	16	Asbestos	32110	5617	12	22	10	3
Lung	C34	1126	Paints, varnishes, gloss paints in solvent phase	36210	52	6	4	3	1
Skin	C44	12	Ultraviolet	47220	23	3	557	359	103
Connective tissue	C49	13	Pesticides	36R00	52	10	3296	1585	449
Prostate	C61	4	Pesticides	36R00	52	3	741	1427	151
Kidney	C64	16	Solvents	35110	666	4	23	12	4
Kidney	C64	16	Trichlorethylene	22224	39	4	480	211	71
Non Hodgkin Lymphoma	C85	30	Pesticides	36R00	52	3	95	53	17

Legend (same symbols as in the 2×2 contingency table represented in table 1): a, reports with target disease and target nuisance; a+c, reports with the target disease; a+b, reports with the target nuisance; LI<sub>95%</sub>PRR, lower bound of 95% confidence interval of PRR.

## Original article

experts in relation to other parameters (mechanistic and pathophysiological factors, degree of exposure, duration of exposure, extra-professional risk factors, etc). Several authors warn against “over-confidence in the results of data mining” or “enthusiasm generated by promise of the data mining tools”<sup>23 24</sup> and remind us that while data mining methods are useful for systematic screening of large databases “to discover hidden patterns of associations or unexpected occurrences”, they must only be used with full awareness of the limitations of these methods and of the databases to which they are applied.

The choice of method and of the criterion of signal generation must be determined so that they do not identify too many associations which would be considered by the experts as false positives. In particular, these methods are highly sensitive to the number of cases reported and to a low number count of the disease and the target nuisance. Therefore, when the number of reports is small, the signal may be very strong even if only two cases are observed. Inversely, certain known and compensated associations do not generate a signal if they are reported relatively few times compared with the number of reports citing either the target disease or the target nuisance. Lastly, a very strong signal generated by a nuisance is likely to attenuate the other associations with the same nuisance, and in the same way a very strong signal with a given disease may attenuate the other associations with the same disease.

Other data mining methods used in pharmaco-surveillance have been tested on the RNV3P database<sup>6</sup>: other “classical or frequentist forms of disproportionality analysis” (reporting odds ratios or ROR and its derivative Yule’s Q), certain methods using Poisson distribution (Poisson, sequential probability ratio test or SPRT2 methods) and a Bayesian method (Bayesian confidence propagation neural network or BCPNN, also called the information component (IC), WHO or Bate’s method). The sensitivity of these methods certainly differs depending on the number of times the association is reported. However, the above-mentioned tests, applied with the usual thresholds, produced overall about the same proportion of positive signals (with the exception of SPRT2 which is much less sensitive for pairs which are reported only a few times). No extensive study has demonstrated the superiority of any one of these methods compared with another.<sup>4 7</sup> However, a recent study<sup>25</sup> comparing PRR and the multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS, also called empirical Bayes screening or EBS), emphasised the greater stability of the results of the MGPS in situations with small numbers, and so a smaller proportion of false positives. To make data mining tools more effective and to reduce the number of false positives, other factors have been taken into account in analysis, in particular with PRR: “strength of the signal”; its unexpectedness (“whether it is really new”), its “clinical importance (severity and seriousness)”, and its preventable nature (“the potential for preventive measures”).<sup>8</sup> In other words, “those given the highest priority are Strong, New, Important and potentially Preventable (SNIP)”. This list has been completed by the WHO Programme for International Drug Monitoring<sup>26</sup> which proposes supplementary criteria to analyse the results of the BCPNN method, such as a two-fold rise in signal generation over a 3-month period, a positive rechallenge test, etc. This type of filter could well be used in the RNV3P. Another interesting filter could reveal cases from different occupational disease consultation centres (as they may be liable to be missed by experts in each individual centre).

Lastly, only the principal nuisance is taken into account in this work, whereas other so-called secondary nuisances may be

## Main messages

- ▶ The detection of new work-related diseases can be enhanced by the application of the safety data mining methods used in pharmacovigilance.
- ▶ The application to the RNV3P data of data mining methods has led to the detection of associations which are currently being investigated.

## Policy implications

Further investigation applying safety data mining methods to RNV3P data will study the extension of diseases–occupational nuisance associations over time as well as within occupations and sectors of activity.

coded by the experts. Methods taking all nuisances into account are currently being developed.

## CONCLUSION

Early detection of new disease–occupational nuisance associations is an important health issue. It cannot be done on the basis on the declarations of compensated occupational diseases, which refer to diseases–nuisance associations already accepted by the experts. The application to the RNV3P data of data mining methods used in pharmaco-surveillance has led in particular to the detection of associations which are currently being investigated.

This exploratory investigation has raised clinical queries for submission to the experts and is involving those participating in the network in reflection on the hypotheses generated. It now appears necessary to complete these methods by a modelling approach taking into account all nuisances reported by the expert for each disease and their synergic effects. Other elements which could be taken into account include the degree of imputability attributed by the expert to each nuisance, established from data concerning exposure (duration, dose, chronological relation of symptoms to exposure) and pathophysiological plausibility. When the number of reports allows, further investigation will study the extension of diseases–occupational nuisance associations over time as well as within occupations and sectors of activity.

**Acknowledgements:** The authors wish to thank all physicians from the occupational health consultation centres of the university hospitals who supply their reports to the RNV3P, as well as the partners and organisers of the network: the Caisse Nationale d’Assurance Maladie (CNAM), the Agence Française de Sécurité Sanitaire de l’Environnement et du Travail (AFSSET) and the Société Française de Médecine du Travail (SFMT).

**Competing interests:** None declared

## REFERENCES

1. Chamoux A. Positionnement du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). *Arch Mal Prof Env* 2006;**5**:715–17.
2. Bonneterre V, de Gaudemaris R, Celse M, et al. Réseau national de vigilance des pathologies professionnelles: premier bilan et perspectives. *Arch Mal Prof Env* 2006;**5**:719–23.
3. Celse M, Bonneterre V, Parson M, et al. Extension du réseau national de vigilance des pathologies professionnelles en service inter entreprise (SIE): un outil épidémiologique pour la vigilance des risques professionnels. *Arch Mal Prof Env* 2006;**5**:725–30.

4. **Roux E**, Thiessard F, Fourrier A, *et al*. Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2005;**9(4)**:518–27.
5. **van Puijenbroek EP**, Bate A, Leufkens HG, *et al*. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;**11(1)**:3–10.
6. **Bonneterre V**. *Methodologie de recherche de maladies émergentes dans le cadre du réseau national de vigilance des pathologies professionnelles (RNVPP): identification des outils épidémiologiques utilisables*. Mémoire de Master 2 Recherche. Paris: Universités Paris-Sud et René Descartes, 2005.
7. **Almenoff J**, Tonning JM, Gould AL, *et al*. Perspectives on the use of data mining in pharmaco-vigilance. *Drug Saf* 2005;**28(11)**:981–1007.
8. **Evans SJ**, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;**10(6)**:483–6.
9. **Harth V**, Bruning T, Bolt HM. Renal carcinogenicity of trichloroethylene: update, mode of action, and fundamentals for occupational standard setting. *Rev Environ Health* 2005;**20(2)**:103–18.
10. **Charbotel B**, Fevotte J, Hours M, *et al*. Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: epidemiological aspects. *Ann Occup Hyg* 2006;**50(8)**:777–87.
11. **Purdue MP**, Jarvholm B, Bergdahl IA, *et al*. Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scand J Work Environ Health* 2006;**32(4)**:270–5.
12. **Berrino F**, Richiardi L, Boffetta P, *et al*. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003;**14(3)**:213–23.
13. **Hoppin JA**, Tolbert PE, Flanders WD, *et al*. Occupational risk factors for sarcoma subtypes. *Epidemiology* 1999;**10(3)**:300–6.
14. **Brown LM**, Moradi T, Gridley G, *et al*. Exposures in the painting trades and paint manufacturing industry and risk of cancer among men and women in Sweden. *J Occup Environ Med* 2002;**44(3)**:258–64.
15. **Steenland K**, Palu S. Cohort mortality study of 57,000 painters and other union members: a 15 year update. *Occup Environ Med* 1999;**56(5)**:315–21.
16. **Maitre A**, Hours M, Bonneterre V, *et al*. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* 2004;**31(12)**:2395–401.
17. **Kettaneh A**, Al Moufti O, Tiev KP, *et al*. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol* 2007;**34(1)**:97–103.
18. **Heiskel H**, Gunzenhauser D, Seidler A, *et al*. Sleep apnea and occupational exposure to solvents. *Scand J Work Environ Health* 2002;**28(4)**:249–55.
19. **Laire G**, Viaene MK, Veulemans H, *et al*. Nocturnal oxygen desaturation, as assessed by home oximetry, in long-term solvent-exposed workers. *Am J Ind Med* 1997;**32(6)**:656–64.
20. **Kunugita N**. [Formaldehyde exposure and multiple chemical sensitivity] (in Japanese). *J UOEH* 2003;**25(2)**:229–35.
21. **Inserm**. Epidemiological studies of the effects on reproduction and development. In: *Glycol ethers. New toxicological data*. Chapter 5. Collective expert report. Paris: Inserm, 2006:81–93 <http://ist.inserm.fr/basisrapports/ethers2006/ethers2006-synthese-anglais.pdf> (accessed 18 October 2007)
22. **Kucera GP**, Rybicki BA, Kirkey KL, *et al*. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest* 2003;**123(5)**:1527–35.
23. **Hauben M**, Patadia V, Gerrits C, *et al*. Data mining in pharmacovigilance: the need for a balanced perspective. *Drug Saf* 2005;**28(10)**:835–42.
24. **Stephenson WP**, Hauben M. Data mining for signals in spontaneous reporting databases: proceed with caution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;**16**:359–65.
25. **Almenoff JS**, Lacroix KK, Yuen NA, *et al*. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: implications for use in a pharmacovigilance department. *Drug Saf* 2006;**29(10)**:875–87.
26. **Stahl M**, Lindquist M, Edwards IR, *et al*. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;**13(6)**:355–63.

### Date for your diary

#### International Forum on Quality & Safety in Health Care

22–25 April 2008

Le Palais de Congrès de Paris

Paris, France

<http://www.internationalforum.bmj.com>

#### Why attend?

- ▶ Join over 1000 healthcare professionals from over 40 countries worldwide
- ▶ Learn from experienced leaders and improvement experts
- ▶ Find out what is current in quality and safety
- ▶ Gain new skills and tools for creating change in your organisation
- ▶ Take home practical solutions for improvement methods
- ▶ Network with like-minded colleagues

This is a premier event for those dedicated to improving quality and safety in healthcare. Our focus is on practical, take-home ideas that will leave you inspired to implement valuable, lasting change on your return to the workplace.

#### Register online from January 2008 onwards

For more information on the forum visit - <http://www.internationalforum.bmj.com>



## Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P)

Vincent Bonneterre, Laurie Faisandier, Dominique Bicout, et al.

*Occup Environ Med* 2010 67: 178-186 originally published online September 22, 2009

doi: 10.1136/oem.2008.044610

---

Updated information and services can be found at:

<http://oem.bmj.com/content/67/3/178.full.html>

---

	<i>These include:</i>
<b>References</b>	This article cites 27 articles, 9 of which can be accessed free at: <a href="http://oem.bmj.com/content/67/3/178.full.html#ref-list-1">http://oem.bmj.com/content/67/3/178.full.html#ref-list-1</a>
<b>Email alerting service</b>	Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

---

### Notes

---

To order reprints of this article go to:

<http://oem.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Occupational and Environmental Medicine* go to:

<http://oem.bmj.com/subscriptions>

# Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P)

Vincent Bonneterre,<sup>1,2</sup> Laurie Faisandier,<sup>1</sup> Dominique Bicot,<sup>1</sup> Cyril Bernardet,<sup>2</sup> Jacques Piollat,<sup>3</sup> Jacques Ameille,<sup>4</sup> Caroline de Clavière,<sup>5</sup> Michel Aptel,<sup>5</sup> Gérard Lasfargues,<sup>5</sup> Régis de Gaudemaris,<sup>1,2</sup> for RNV3P

<sup>1</sup>EPSP Research Team (Environment and Health Prediction in Populations), TIMC-IMAG Laboratory, Faculty of Medicine, Joseph Fourier University, Domaine de la Merci, La Tronche Cedex, France  
<sup>2</sup>Center of Occupational and Environmental Diseases, Grenoble Teaching Hospital, Grenoble, France  
<sup>3</sup>Occupational Health Service MT2I, Grenoble, France  
<sup>4</sup>Center of Occupational Diseases, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France  
<sup>5</sup>French Agency for Environmental and Occupational Health Safety (AFSSET), Maisons-Alfort, France

## Correspondence to

Vincent Bonneterre, EPSP Research Team (Environment and Health Prediction in Populations), TIMC-IMAG Laboratory, Faculty of Medicine, Joseph Fourier University, Domaine de la Merci, La Tronche Cedex, France; [vbonneterre@chu-grenoble.fr](mailto:vbonneterre@chu-grenoble.fr)

Accepted 6 August 2009  
 Published Online First  
 22 September 2009

## ABSTRACT

**Objective** The French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P) includes the 30 occupational disease consultation centres in university hospitals to which patients are referred for potentially work-related diseases, and an occupational health service. The aim of this work is to demonstrate the contribution of RNV3P to national health surveillance.

**Methods** Data from consultations are recorded in standardised occupational health reports and coded using international or national classifications. Programmed health surveillance is carried out through annual follow-up of annual referrals to experts for pre-selected disease—exposure associations, as well as incidence estimations for the well characterised working population followed by the occupational health service. Hypotheses on new emerging diseases are generated using statistical methods employed in pharmaco-surveillance and by modelling as an exposome to analyse multiple exposures.

**Results** 58 777 occupational health reports were collected and analysed from 2001 to 2007. Referrals to the 30 university hospital centres increased significantly for asbestos-related diseases, mood disorders and adjustment disorders related to psychological and organisational demands, and for elbow and shoulder disorders related to manual handling. Referrals significantly decreased for asthma and for rhinitis related to exposure to organic dusts (vegetable or animal) or chemicals, except for cosmetics and cleaning products. Estimation of incidences by the occupational health services showed different patterns in different sectors of activity. The methods for detecting emerging diseases are presented and illustrated using the example of systemic sclerosis, identifying new exposures and new sectors of activity to be investigated.

**Conclusion** The RNV3P collects data from two complementary samples: 30 university hospital centres (workers or former workers) and an occupational health service (current workers). This dual approach is useful for surveillance and for hypothesis generation on new emerging disease—exposure associations.

## INTRODUCTION

Health surveillance is an important issue in occupational health since working conditions and occupational exposures are rapidly changing. It is therefore important that national and international

## What this paper adds

- ▶ Association of the occupational and environmental disease consultation centres of French university hospitals with national organisations responsible for disease prevention (health insurance organisations, and national agencies for health and safety) led to the creation in 2001 of the national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P), which collects systematic and standardised records of the patients referred to its consultation centres.
- ▶ This paper shows how the RNV3P is contributing to occupational health surveillance.
- ▶ Not only does the RNV3P monitor referrals to experts in occupational diseases at the French national level (follow-up of predefined disease—exposure associations), but it also draws attention to emerging signals with the application of pharmaco-surveillance methods and the development of an original network-based approach (taking into account multi-exposure) called the exposome.
- ▶ These hypotheses (or signals) have to be further investigated by the experts and partners of the network for validation and further action.

systems should be available which are capable of following changes in known occupational diseases and exposures, and above all capable of detecting emerging disease—exposure associations, in particular those related to new technologies and work organisations.

The European Agency for Safety and Health at Work in Bilbao has recently made an inventory of the various national occupational safety and health monitoring systems in Europe.<sup>1</sup> These systems cover in particular health-related events (health monitoring) such as occupational accidents, diseases and absenteeism, and monitor working conditions and professional exposure (risk monitoring).

Health surveillance in France, based on a statutory declaration system, encounters the same problem of under-reporting<sup>2</sup> as commonly reported in other countries,<sup>3–5</sup> and, above all, is focused on already well known risks. A national surveillance system became necessary, based on the network of

occupational disease clinical centres which covers all 30 university hospitals in France and where expert physicians collect standardised reports of work-related diseases independently of compensation considerations. The national occupational disease surveillance and prevention network (Réseau National de Vigilance et Prévention des Pathologies Professionnelles, RNV3P), created in 2001 with the participation of the national health insurance system (Caisse Nationale d'Assurance Maladie, CNAM) and also supported since 2006 by the French Agency for Environmental and Occupational Health Safety (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du travail, AFSSET), every year collects more than 8000 new occupational health reports throughout France, with the exception of the overseas territories.

The aim of the present study is to describe the practical methods the RNV3P uses for health surveillance and to present some of the findings from the 58 777 occupational health reports collected by the network between 2001 and 2007, with regard both to programmed health surveillance and to detection of emerging diseases, on which research is continuing.

## METHODS

The RNV3P combines three different approaches: follow-up of predefined occupational diseases, estimation of annual incidences concerning the data provided by the occupational health service, and signal generation of potential emerging diseases.

### Follow-up of predefined occupational diseases reported by the 30 university hospital centres

The 30 university hospitals throughout the country each have an occupational disease consultation centre to which patients are referred by their general practitioner, occupational physician or other specialist, for investigation of the possible occupational nature of their disease. The principal reasons for referring patients are a need for expert knowledge in characterising the link between exposures and diseases, or a need for technical support (diagnostic tests or strategy). Conversely, if the occupational physician himself/herself can handle the problem, patients are not referred to the university hospital centres, as is the case for most musculoskeletal disorders or cases of hearing loss. Patients are not specifically referred to these centres for compensation procedures as these do not fall within the scope of the centres. The catchment areas mainly cover most big cities and urban areas, and to a lesser extent semi-rural or rural areas (only 1.10% of our patients work in the agricultural sector, including fishing, whereas this population represents 4.16% of the working population according to the 1999 census).

For each patient referred, the experts produce a structured occupational health report whose main coded items are principal disease and comorbid diseases (ICD-10), principal exposure and four other possible exposures (code developed by M Falcy from Institut National de Recherche et Sécurité (INRS) for the CNAM), occupation title (ISCO-88, developed by the ILO) and sector of professional activity (Nomenclature des Activités Françaises, NAF) related to the principal exposure.<sup>6,7</sup> For each of the exposures recorded, the expert gives an opinion on how much the principal disease can be attributed to professional exposures: "3" for a direct and essential link, "2" for a possible or direct but not essential link, "1" for a weak or doubtful link, and "0" when the expert thinks the disease is not work-related. The level of attributability is assessed by taking into account the patient's history of occupational exposures, estimated levels of exposures, and the chronology of the appearance of the disease. Demo-

graphic characteristics and administrative information on the patient are also recorded. Coding is done by expert physicians in each university hospital centre.

Standardisation of practices and quality improvement are ensured by logistic support provided by AFSSET. Every 18 months, all experts from the university hospital centres undergo quality training to improve coding and procedures are under way for better definition of the levels of attributability. Many automated procedures are performed either during data entry on the computer in each centre (out of range data, test of missing data) or during importation into the national database (data coherence tests according to the typology of the occupational health report, age and employment status). An annual potential error report is generated for each centre and corrections are required to be made. Programmed health surveillance is carried out on the basis of the occupational health reports, from 2002 to 2007 inclusive, which have been classified by the experts as work-related diseases (attributability > 0) using conventional statistical methods ( $\chi^2$  tests) in order to follow, year by year, the changes in predefined groups of disease—principal exposure associations which were selected for their value in terms of prevention and their high number of reports in the network (at least 20 cases annually). This analysis does not include the year 2001, which was the first year that occupational health reports were collected, so that trends could be studied only in data that were known to have been exhaustively recorded by the centres.

### Programmed health surveillance based on data from the occupational health service

This standardised data collection has been extended to an occupational health service near Grenoble university hospital since 2004, which serves a population of salaried workers of the urban and suburban population working in Grenoble and in nearby towns. The activity of the salaried workers followed by this occupational health service is presented at the top of table 1. Some activity sectors are not represented, such as agricultural activities, construction and education which all depend on specific occupational health service.

In this service, eight sentinel occupational physicians record all incident work-related diseases (attributability > 0) in the employees whom they follow regularly (10 000–12 000). These employees have a medical interview and are examined by their occupational physician at least once every 2 years. During these clinical visits, the physicians note any newly diagnosed disease thought to be work-related that has developed since the last visit and produce the corresponding occupational record that is then validated by the expert in the centre.

These occupational health reports are coded in the same way as those of the university hospital network and the observations are validated with the expert from the associated university hospital centre.<sup>8</sup> Analyses are done separately on this dataset. The incidence of the disease—principal exposure pairs can be estimated, and this was done for the years 2004–2007 through experimental extension of the RNV3P network to the occupational health service mentioned above, as the population followed by the sentinel physicians was known (number, sectors of activity). This approach to surveillance is based essentially on the ICD-10 at the two-digit level, while more detailed codes are used to separately analyse musculoskeletal disorders of the spine, musculoskeletal disorders of the upper limb, carpal tunnel syndrome and other neurological disorders. Annual incidences are calculated as the ratio of the number of new cases of disease discovered by the sentinel physicians to the number of employees

## Methodology

**Table 1** Mean annual incidences of diseases (ICD-10, two-digit level) by sectors of activity in the Grenoble occupational health service, 2004–2007 the letters D,G,H,J,K,L,N,O refer to the first level of the NAF activity sector code.

Diseases (ICD-10, 2-digit level)	D, manufacturing industries		G, trade, vehicle and domestic appliance repairs		H, hotel and catering		J, transport, communication		K, property business, rentals, company services		L, public administration		N, health care and social work		O, other community and social services	
	n	I	n	I	n	I	n	I	n	I	n	I	n	I	n	I
No. of employees followed	6754		7336		1896		2090		12434		1508		7537		3354	
No. of cases, incidence																
05 Mental and behavioural disorders	30	4.4	49	6.4	8	4	24	14.2	39	3.2	3	2	36	4.8	12	3.6
06 Carpal tunnel syndrome	8	1.2	10	1.4	2	1.2	1	1.4	8	0.7	5	3.4	19	2.4	4	1.1
06 Other than carpal tunnel syndrome	2	0.3	2	0.3	1	0.6	1	1.4	3	0.3	1	0.7	2	0.3	1	0.3
08 Diseases of the ear and mastoid	9	1.3	4	0.6												
09 Diseases of the circulatory system	7	1	6	0.9			1	0.2	5	0.4			10	1.4	1	0.4
10 Diseases of the respiratory system	13	2	2	0.3					8	0.7	3	2	3	0.4	3	0.9
12 Diseases of the skin	3	0.5	1	0.1	2	1			4	0.3			11	1.4	4	1.1
13 MSD, upper limb	36	5.4	42	6	17	9.3	1	1.4	40	3.2	10	6.7	56	7.2	13	3.8
13 MSD, spine	25	3.9	41	5.7	10	5.2	2	1.8	40	3.3	4	2.5	71	8.9	8	2.3
13 MSD, other	6	0.9	8	1.1	6	3.3			13	1	2	1.2	15	2	2	0.6
13 Other rheumatic diseases			1	0.2					1	0.1						

I, incidence; MSD, musculoskeletal disorder; n, number of cases.

that they monitor each year. Incidences are expressed as number of cases/1000 employees per year.

**Signal generation of potential emerging occupational diseases**

The development of original methods of detecting emerging disease–exposure associations is one of the network’s essential axes of research. Two ways are currently being explored: methods issued from pharmaco-surveillance and a multi-exposure approach named the exposome.

The first method applies data mining methods of signal generation used by international pharmaco-surveillance databases,<sup>9–10</sup> including proportional reporting ratios (PRR)<sup>11</sup> as employed by the British Medicines Control Agency to analyse the data of the pharmaco-surveillance computer system Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking (ADROIT). The term “signal” in pharmaco-vigilance is defined by WHO as “reported information on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, of which the relationship is unknown or incompletely documented previously”. In our context, we are interested in reported information on a possible causal relationship between an adverse medical event and an occupational exposure. These safety data mining methods generate a statistical signal when there is a discrepancy between the true number of a disease–nuisance pair reported in the RNV3P database and the expected number for this same pair in the database. Disease–nuisance association giving entitlement to compensation are then excluded, because they refer to an already well characterised occupational risk. This approach has been presented in a preliminary publication,<sup>12</sup> where the use of this method was restricted to occupational health reports with attributability at least equal to 1, and taking only the principal exposure into account. In the present study, the same method is applied to 2001–2007 data (one more year), taking into account all exposures recorded, even when attributability is nil, in order to look for previously unknown associations (n=58 777 occupational health reports). The same analysis is also done by sectors of activity and occupations, detecting disease–exposure, disease–occupation and disease–sector activity pairs which generate a “signal”.

The emerging signals are then complemented by the corresponding internal data from the occupational health reports: centres which sent in the reports, level of attributability, associated coexisting exposures, etc. The associations identified in this way are then submitted to national experts for further external investigation, in particular a search for what is known concerning these disease–exposure associations in toxicological and epidemiological publications. The present work takes as an example the results yielded by the PRR method for systemic sclerosis (ICD-10 code M34), a serious disease in which certain occupational factors are established and others suspected.

The second approach uses “exposomes” in a network-based approach that we used to present groups of common exposures shared by patients with multiple exposures and the same disease. The reports are displayed graphically as a network linking occupational situations which share at least one exposure. This approach, familiar to sociologists,<sup>13–14</sup> is known in molecular biology as an interactome and describes the network of interactions between proteins or amino acids within a cell.<sup>15</sup> Within the RNV3P, methodology using exposomes has previously been described for displaying occupational health reports in the network.<sup>16</sup> This was developed with Ucinet 6<sup>17</sup> and NetDraw software.<sup>18</sup> The exposome has many uses in terms of hypothesis generation. First of all, it allows identification of the main exposures shared by patients presenting the same disease, in

particular the exposures that are not currently known as risk factors. Secondly, taking the time (on a yearly base) into account, it identifies the appearance of new nodes (new exposures notified for patients presenting the disease), and the speed of growth of all the nodes. If one node is growing faster than another, this is a signal that should be analysed: does it testify better referral to experts and better recognition of a disease—nuisance association, or a diffusion of a new risk factor? An other point of interest of the exposome is the analysis of occupational health reports that are common to different groups of exposure. It may testify that some groups reported with a known risk factor of a disease, may also be exposed to an other under-reported exposure that could also be a risk factor. To illustrate the exposome, we keep the same example consisting of occupational health reports in which systemic sclerosis was the principal disease.

## RESULTS

### Programmed health surveillance based on patients referred to the university hospital centres

Between 1 January 2001 and 31 December 2007, the network collected 58 777 occupational or environmental health reports concerning potentially work-related diseases. The majority (79%) were potentially related to occupational exposures (attributability > 0), 1% were attributed to environmental exposure and in 20% the experts were unable to attribute the disease to either type of exposure (attributability = 0). Changes from 2001 to 2007 in the number of occupational health reports, patients' demographic characteristics and type of referring physician are shown in table 2.

The number of occupational health reports showed a moderate increase over the years. The trend to an increase in patients' mean age, a higher proportion of referring physicians who were not occupational health specialists, and an increase in the proportion of retired patients confirmed that the network continued to be accessible both to a working population and to those no longer in employment.

Table 3 shows the yearly change in the 20 preselected disease—exposure pairs among the 40 819 health reports from 2002 to 2007 with attributability > 0.

The main significant increase in referrals to the expert network concerns adjustment disorders attributed to mental exposures and organisational stress (about 2.3% increase per year), followed by primary lung cancer attributed to asbestos, and musculoskeletal disorders of the shoulder and elbow related

to manual handling. Referrals for asthma and rhinitis showed a significant annual decrease in exposure to organic dusts (vegetable or animal) as well as in exposure to chemical products other than cleaning products and cosmetics.

### Programmed health surveillance based on data from the occupational health service

From 2004 to 2007, the eight physicians in the occupational health service followed a population of 10 725 to 12 781 employees, depending on the year, and collected 907 occupational health reports. Table 4 shows estimated annual incidences listed in the reports by type of disease (ICD-10).

The two disease categories with the highest annual incidence were diseases of the musculoskeletal system (upper limb) and mental and behavioural disorders. The latter increased steadily from 2.5/1000 in 2004 to 6.8/1000 in 2007. Table 1 shows the mean annual estimated incidences (2004–2007) of diseases (ICD-10, two-digit level), analysed by sector of professional activity.

For greater clarity, the columns contain only the sectors in which at least 1500 employees were followed during that period, and the rows give only the groups of disorders with at least 10 incident cases. Patterns of disease incidence differed according to sector of activity. Musculoskeletal disorders of the upper limb were most frequent in the hotel and catering business ( $p=0.012$ ), mental and behavioural disorders in the transport and communication sector ( $p<0.001$ ), and musculoskeletal disorders of the spine in health care and social work ( $p<0.001$ ).

### Detection of potentially emerging associations by methods used in pharmaco-surveillance: the example of systemic sclerosis

Among the occupational health reports classified as work-related diseases, there were 76 cases of systemic sclerosis. This number rose to 106 when occupational health reports with attributability of nil and systemic sclerosis coded as co-morbidity were also taken into account. All these observations taken together generated 68 different systemic sclerosis × exposure associations, of which seven generated a signal with the PRR method. Associated systemic sclerosis × silica gives entitlement to compensation, whereas the other six associations do not. They are considered as potentially emerging.

Table 5 shows these disease—exposure associations, as well as the disease—sector of activity and disease—occupation pairs which also generate a signal. For each of these associations, the number of cases, the number of hospital university centres which reported these associations, and the years in which the emerging signal was observed are also given.

As an illustration, the association systemic sclerosis × installation of heating and air conditioning equipment generated a signal because three plumbers/heating engineers working in this activity sector were reported. This signal is interesting because the three cases come from different centres, and has been recently strengthened by new data (>2007, data not shown). It is noteworthy that some exposures, sectors of activity or occupations generated an emerging signal every year, whereas others only generated a signal after the collection of cumulative data over 6 years.

In the second stage of analysis of emergence, these data are compared with those of the literature and a simple classification is proposed according to the level of epidemiological evidence on the one hand and of toxicological evidence on the other. In the present case, among the associations which generate a signal, the relationship with solvents, and with halogen solvents in particular, appears almost constantly in the literature.<sup>19 20</sup> Some

**Table 2** Number of occupational health reports, patients' demographic characteristics and type of referring physician in the 30 university hospital centres, 2001–2007

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Number of occupational health reports	6818	7873	8146	8786	8699	9054	9401
Mean age (years)	46.2	46.7	46.8	47.5	47.6	48.6	49.1
Men (%)	69.3	68.3	66.7	66.2	62.6	62.4	61.7
Referring physician (%)							
Occupational physician	60.7	60.3	61.2	59.1	57.2	54.2	54.0
General practitioner	7.8	6.7	5.7	6.8	6.5	7.9	8.0
Specialist physician	24.0	20.3	22.0	23.3	25.3	27.4	28.1
Other	7.5	12.6	11.1	10.8	10.9	10.5	10.0
Status (%)							
Employed	80.6	82.0	81.8	80.1	77.8	73.8	74.5
Unemployed	3	2.3	2.7	2.0	2.6	2.6	2.5
Retired	13.5	13.4	13.2	15.9	16.7	19.2	19.7
Other	2.9	2.3	2.3	1.9	2.9	4.4	3.2

**Table 3** Annual variation in numbers of preselected disease-exposure pairs in the 30 university hospital centres

Diseases (ICD-10 codes) No. of persons followed	Exposures	2002 6134	2003 6438	2004 6967	2005 6799	2006 7034	2007 7447	p Value*
Primary malignant neoplasms of the respiratory tract (C34–C39)	Asbestos and other inorganic substances	229	289	289	299	453	549	0.00
Primary malignant neoplasms of the respiratory tract (C34–C39)	Other chemical products	13	23	20	17	26	45	0.00
Mesothelioma (C45)	Asbestos and other inorganic substances	63	68	87	76	99	94	0.06
Pleural plaque (J92)	Asbestos and other inorganic substances	865	801	1109	1004	985	804	0.00
Mood (affective) disorders (F30–F39) and adjustment disorders, neurotic, stress-related and somatoform disorders (F40–F48, T74)	Mental exposures and organisational stress	631	881	1151	1306	1466	1614	0.00
Disorders of the cervical spine (M4712, M4822, M50, M500–M509, M530, M531, M5310, M5312, M5313, M5412, M542, M5422, M5423, M5429, M5482)	Physical workload, manual handling, manipulation and postural demands	22	37	44	48	29	35	0.97
Disorders of the thoracic, lumbar and sacral spine (M4316, M4327, M4795, M4806, M4855, M510, M511, M5324, M5338, M5385, M5395, M54, M5416, M543, M5430, M5436, M5437, M5439, M544, M5385, M5446, M5447, M5449, M545, M5450, M5456, M5457, M5459, M546, M5465, M5466, M5484, M5485, M5486, M5488)	Physical workload, manual handling, manipulation and postural demands	237	253	294	240	239	286	0.22
Synovitis, tenosynovitis and other disorders of shoulder or elbow tendons (M75, M70, M77)	Physical workload, manual handling, manipulation and postural demands	264	297	295	361	322	408	0.00
Carpal tunnel syndrome (G50–G59)	Physical workload, manual handling, manipulation and postural demands	174	169	168	198	189	202	0.93
Asthma (J45–J46)	Organic substances (vegetable and animal)	192	147	173	138	129	110	0.00
Asthma (J45–J46)	Cleaning products	20	19	22	27	23	24	0.80
Asthma (J45–J46)	Cosmetics	36	39	43	50	39	34	0.33
Asthma (J45–J46)	Other chemical products	163	145	121	138	107	68	0.00
Rhinitis, rhinopharyngitis (J30–J31)	Organic substances (animal and vegetable)	105	107	106	87	61	83	0.00
Rhinitis, rhinopharyngitis (J30–J31)	Cosmetics	23	28	23	30	22	23	0.32
Rhinitis, rhinopharyngitis (J30–J31)	Other chemical products	38	38	25	31	20	26	0.00
Dermatitis (allergic, irritant, other) (L20–L30)	Organic substances (animal and vegetable)	99	129	124	121	112	114	0.18
Dermatitis (allergic, irritant, other) (L20–L30)	Cleaning products	151	155	151	143	157	133	0.01
Dermatitis (allergic, irritant, other) (L20–L30)	Cosmetics	92	94	87	97	113	126	0.17
Dermatitis (allergic, irritant, other) (L20–L30)	Other chemical products	259	259	250	218	233	213	0.00
Primary or presumed primary malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic and related tissue (C81–C96)	Benzene and other chemical products	16	19	19	28	27	39	0.00

\* $\chi^2$  test for trend (Armitage).

**Table 4** Annual incidence of diseases (ICD-10, two-digit level) expressed as number of cases per 1000 employees followed in the Grenoble occupational health service

Diseases (ICD-10, two-digit level)		2004		2005		2006		2007	
		10796		10725		10439		12781	
No. of persons followed		n	l	n	l	n	l	n	l
01	Certain infectious and parasitic diseases	2	0.2	3	0.3	1	0.1	1	0.1
04	Endocrine, nutritional and metabolic diseases	1	0.1	1	0.1	1	0.1	2	0.2
05	Mental and behavioural disorders	29	2.7	41	3.8	50	4.8	87	6.8
06	Carpal tunnel syndrome	17	1.6	19	1.8	15	1.4	8	0.6
07	Diseases of the eye and adnexa					1	0.1	1	0.1
08	Diseases of the ear and mastoid process	5	0.5	1	0.1	8	0.8	2	0.2
09	Diseases of the circulatory system	10	0.9	7	0.7	7	0.7	7	0.5
10	Diseases of the respiratory system	9	0.8	11	1	5	0.5	8	0.6
11	Diseases of the digestive system					5	0.5	3	0.2
12	Diseases of the skin and subcutaneous tissue	5	0.5	10	0.9	6	0.6	7	0.5
13	Diseases of the musculoskeletal system, upper limb	43	4	67	6.2	62	5.9	50	3.9
13	Diseases of the musculoskeletal system, spine	64	5.9	81	7.6	31	3	43	3.4
13	Diseases of the musculoskeletal system, other	8	0.7	13	1.2	19	1.8	14	1.1
13	Other rheumatological disorders					1	0.1		
22	Other			2	0.2				
Total		197	18.3	260	24.3	214	20.6	236	18.4

**Table 5** Systemic sclerosis×exposure, systemic sclerosis×sector of activity and systemic sclerosis×occupation associations generating a signal with the PRR pharmacosurveillance method

Systemic sclerosis cases				
No. of cases		No. of centres	Years of signal	
Exposure (INRS/CNAM code)				
31160	Silica	38	18	2002–2007
22224	Trichloroethylene	4	4	2003–2007
31146	Hard metal dusts	3	2	2006–2007
35110	Solvents	21	10	2003–2007
36R00	Pesticides	3	3	2007
48000	Temperature conditions	5	5	2006–2007
49000	Vibrations	3	3	2007
Sector of activity (NAF code)				
251	Rubber industry	3	3	2007
453F	Installation of heating and air conditioning equipment	3	3	2005–2007
452B	Construction of miscellaneous buildings	6	6	2003–
502Z	Vehicle repair and maintenance	4	4	2006
Occupation (CITP88 code)				
321	Life sciences and health technicians	3	2	2007
821	Machine operators, mineral and metal processing	4	4	2005–2007
823	Machine operators, manufacture of rubber and plastic products	6	5	2003–2007
914	Building caretakers, window and related cleaners	4	4	2007
932	Labourers in manufacturing industries	3	3	2006
7122	Masons	7	7	2003–2007
7136	Plumbers and pipe-fitters	4	4	2003–2005

CNAM, Caisse Nationale d'Assurance Maladie; INRS, Institut National de Recherche et Sécurité; NAF, Nomenclature des Activités Françaises; PRR, proportional reporting ratios. Data are from the 30 university hospital centres. Sample includes all occupational health reports. No. of centres, number of occupational disease consultation centres which supplied the reports; Years of signal, years when the emerging signal was reported.

of the other associations observed have already been mentioned (vibration, welding fumes).<sup>21 22</sup> The term pesticide is too vague in itself to attempt to draw a conclusion as regards pesticides, although this risk has recently been suggested in the literature.<sup>23</sup> With regard to temperature conditions, it is probable that cold has been a factor leading to diagnosis (triggering Raynaud's phenomenon).

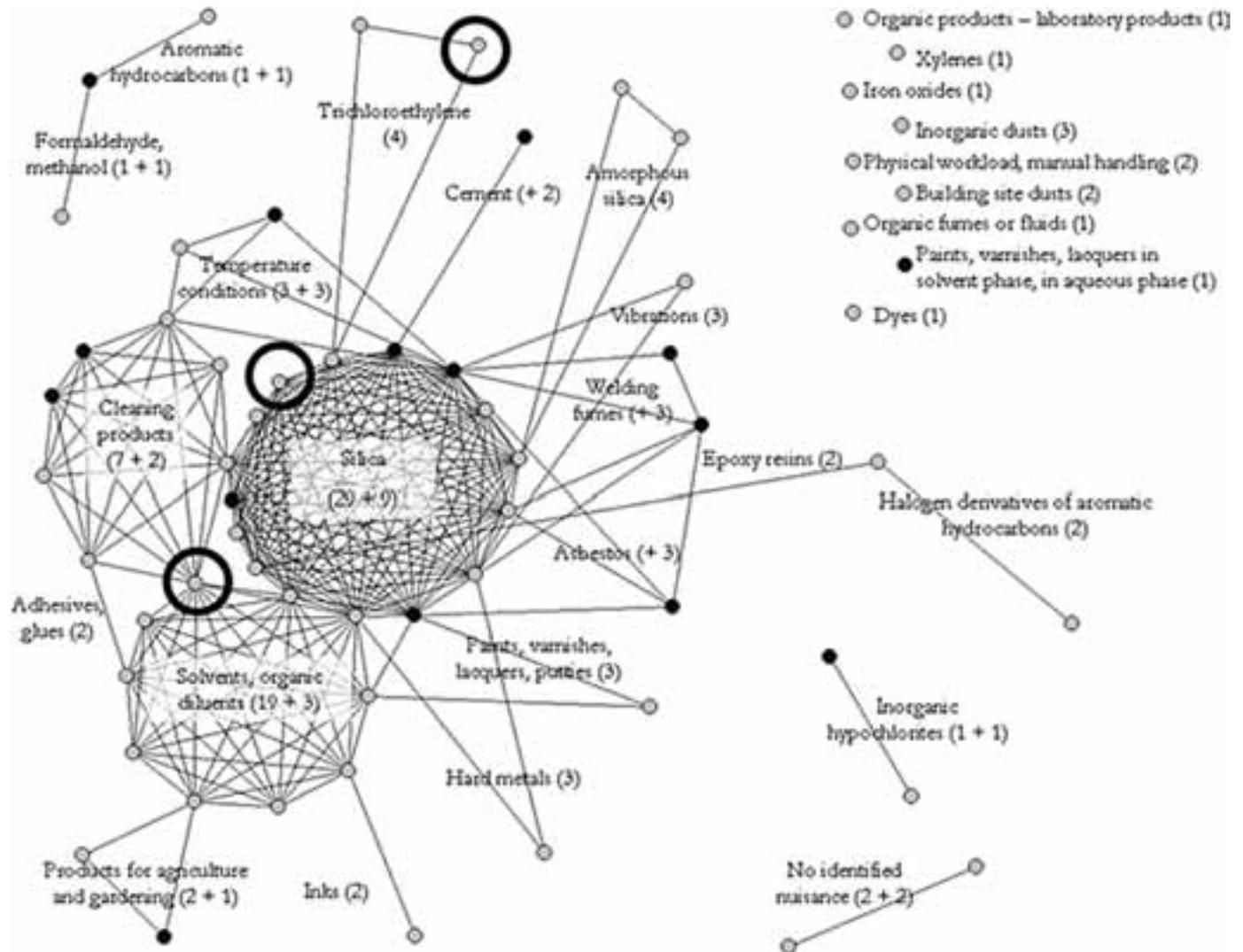
### Multiple exposures and the exposome

The 106 occupational health reports in which systemic sclerosis was the principal disease or one of the comorbidities are shown in figure 1. Each node is characterised by a weight equal to the total number of copies of identical occupational health problem in the database. Each link illustrates shared exposures between nodes. The nodes that do not share any exposure with the others nodes are considered as isolated and are shown separately to the right of the figure. The diagonal lines represent at least one exposure shared between nodes. The higher the density of the diagonal lines, the more nodes share a common exposure. This revealed three clusters around exposures to silica, solvents and, more precisely, cleaning products. The numbers of observations in each node are shown as the sum of incident cases for 2001–2006, followed by the + sign and by the number of incident cases in 2007 in order to illustrate the change produced by the data of the last year analysed. In 2007 there were 27 new observations of systemic sclerosis associated with 15 new exposures (black nodes). Some of these new exposures only occurred once (eg, paints, varnishes and lacquers with aqueous-phase solvents), while others were associated with pre-existing nodes (cement, temperature conditions, epoxy resins, asbestos, formaldehyde and welding fumes). The exposome can also project occupations and sectors of activity: the three cases of systemic sclerosis in the sector of installation of heating and air conditioning equipment are displayed in the exposome as a black circle (see figure 1).

### DISCUSSION

The RNV3P intervenes in health surveillance independently of any statutory considerations related to occupational diseases. The network collects data on all cases where a physician, of any

## Methodology



**Figure 1** Exposome of the 106 cases of systemic sclerosis. Data are from the 30 university hospital centres. Grey dots, nodes created by analysis of the data for 2001–2006; black dots, nodes where the number of cases increased with inclusion of the data for 2007; black circles, projection of the sector of activity “installation of heating and air conditioning equipment”. The numbers of observations in each node are shown as the sum of incident cases for 2001–2006, followed by the + sign and by the number of incident cases in 2007.

speciality, and throughout metropolitan France, referred a patient to a university hospital centre to establish the relationship between the disease observed and one or several factors to which the patient had been exposed. This approach is particularly interesting for health surveillance and the detection of potentially emerging disease–exposure associations.

We admit that data concerning patients attending the university hospital centres are still of limited classical epidemiological value, as the population to which these patients belong has not been sufficiently characterised to allow the use of conventional epidemiological indicators. For example, if we look at the cases of systemic sclerosis, the mean age (at first consultation) is 51.9 (SD 10.4) years, with no difference between men and women, which is consistent with a French study estimating the prevalence of systemic sclerosis in a large county (n=104, mean age at onset 50.2 (SD 14.7) years), whereas the sex ratio we report is really unusual with nearly twice as many men as women (69 men and 37 women), when all the prevalence studies estimate the sex ratio to be two- to ninefold higher in women<sup>24</sup> (92% being female in the above cited French study). This inverse sex ratio confirms that physicians do not notify us of all their

patients with a specific disease but just the patients who have specific occupational exposures. Another point is that greater social concern for some diseases, such as adjustment disorders, could explain part of the observed trends (“circularity of argument with referrals”), even if physicians are probably less susceptible to fads than the general population.

Nevertheless, programmed health surveillance by these 30 centres makes it possible to follow the annual referrals to experts for pre-selected disease–exposure associations observed in sufficient numbers. Observation over the years of a significant increase or decrease in referrals to the expert network is a valuable surveillance signal which deserves interpretation: does it indicate less need for expert referrals (progress in diagnostic methods, better knowledge of the disease and its causal factors) or a true impact of preventive measures. Thus, the continuous decrease in referrals for asthma and rhinitis related to exposure to organic dusts and to chemical products, other than cosmetics and cleaning products, is probably meaningful because, during these 6 years of surveillance there has been no substantial change in the characteristics of the 30 centres (number and type of physicians providing consultations, pattern of physicians referring patients).

These observations with regard to asthma are in agreement with the statistics of the national health insurance organisation (CNAM) on respiratory allergies,<sup>25 26</sup> which also recorded a decrease in allergic asthma and rhinitis compensated during the last four years (2001: n=456; 2002: n=458; 2003: n=474; 2004: n=467; 2005, n=403; 2006: n=379; 2007: n=386) and with data from the THOR network.<sup>27 28</sup>

Naturally, all such interpretations have to take into account conditions in the centres such as participation in clinical studies, which modifies the recruitment pattern of these centres but is easily characterised (eg, the increase in lung cancers in 2006 and 2007 is mainly due to a clinical research program conducted by five centres). Trends will also be affected by modifications in the occupational consultation supply (eg, if new consultation schedules for adjustment disorders begin, the observed trend could be artificially increased due to greater recruitment). In order to improve the quality of the health surveillance interpretations, research projects designed to better characterise the centre effect and the socioeconomic background in the recruitment area of each centre are currently planned in the network.

Another way to compensate for this epidemiological shortcoming was to extend the methodology to an occupational health service with eight sentinel physicians in the Grenoble area. This venture validated the technical feasibility of estimating annual incidence by sector of activity. Extension of data collection, which has begun with four more occupational health services in France in 2007 (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Paris, Rouen), will reinforce these estimations of incidence by considerably increasing the numbers of persons followed and will cover regions with differing occupational activities. It is important to note that the very marked increase in referrals for mental and behavioural disorders is consistent with the rising incidence of these disorders observed in the occupational health services by the sentinel physicians. The expected goal of extension to other occupational health services is to provide national estimations of incidences of occupational health reports according to sectors of activity in order to interpret, with regard to employed persons, the trends in referrals to university hospital centres. In each occupational health service, these statistics are useful for the sentinel physicians so that they can evaluate their professional practices and the direction of their prevention strategies. Ensuring the exhaustive collection of occupational health reports is a recurrent problem with any system of declaration. The funding of one of the sentinel physicians as a coordinator for their colleagues aims to improve exhaustiveness, with 6-monthly coordination meetings with the experts of the associated university hospital centre.

Early, systematic detection of potentially emerging new occupational risks by the RNV3P is based on systematic data mining methods employed in pharmacosurveillance, in order to identify potentially emerging associations which would not have been recognised by the clinicians. To be detected, a potentially emerging disease must have been coded in a relatively uniform way for at least two of the four principle variables of interest (disease, exposures, occupation, sector of activity). The greater the role which can be attributed to an exposure in a disease, the sooner a potentially emerging disease—exposure association will generate a signal.

It is just as interesting to look at the exposures suggested by case reports in the literature but which do not generate signals with the pharmacosurveillance methods used in the RNV3P. Taking the previous example of systemic sclerosis, epoxy resins (code 36410), which have been suggested in the literature as a possible causal agent,<sup>29–31</sup> are only reported with systemic

sclerosis (M34) twice in the whole database, but they are also reported twice with localised sclerosis (L94) and epoxy paints (code 36217), and once again with another systemic involvement of connective tissue (M35). A more global coding of the disease under the name of connective tissue disorders generates a signal with the PRR method. Moreover, there are numerous observations of systemic sclerosis in which, according to available data, use of epoxy resins was a possibility, and the original dossier would deserve review if the exposures “paints” or “resins” were not precisely coded or in the numerous cases relating to masons (some resin cements for specific uses contain epoxy resins). Similarly, a recent publication<sup>32</sup> reported a cluster of systemic sclerosis in typography workers exposed to polyvinyl-acetate glues containing up to 1% of vinyl acetate. In the RNV3P data, two cases of systemic sclerosis were reported with inks, two further cases and two cases of lupus were reported with glues of unspecified type, and a single case of systemic sclerosis was linked with the use of cyanoacrylate glues.

The exposome helps in interpreting emerging data by drawing particular attention, for selected diseases, to the occupational health reports which share the same exposure. The nodes “glues and adhesives”, “epoxy resins” and “inks” are visible before a signal emerges using pharmacosurveillance methods (see figure 1).

Lastly, it is interesting to consider these two methods as complementary and to display on the exposome the sectors of activity and the occupations which generate a signal. The variables exposures, occupation and sector of activity in fact each only give a partial reflection of reality. For instance, three plumbers who installed heating and air conditioning equipment are displayed in different nodes because they were reported with different exposures (see figure 1). However, they may well have shared other exposures in common which the expert did not consider it useful to report or which were not recognised during the consultation (for example, welding fumes, galvanised and stainless steel, refrigerating gases such as chlorofluorocarbons or hydrochlorofluorocarbons, exposures which already appear in other nodes). However, the exposome needs further improvement in order to define thresholds of alerts and to validate its usefulness for the experts. All the emerging signals detected by the automated methods aim to generate hypotheses. It is important to return these signals to the experts with as much documentation as possible, so that after complementary investigations of the literature, they can decide the type of further action required. With logistic support from the AFSSET, network members are now setting up a cell for the management of alerts.

RNV3P: C Doutrelot-Philippon (Amiens), D Penneau-Fontobonne, Y Roquelaure (Angers), I Tahon (Besançon), P Brochard, C Verdun-Esquer (Bordeaux), JD Dewitte, B Lodde (Brest), M Letourneux (Caen), MF Marquignon (Cherbourg), A Chamoux, L Fontana (Clermont-Ferrand), JC Pairon (Créteil), HJ Smolik (Dijon), J Arneille, A D'Escatha (Garches), A Maitre, E Michel (Grenoble), A Gislard (Le Havre), P Frimat, C Nisse, (Lille), D Dumont (Limoges), A Bergeret, JC Normand (Lyon), MP Le Hucher-Michel (Marseille), C Paris (Nancy), D Dupas, C Geraut (Nantes), D Choudat, L Bensefa (Paris – Cochin), R Garnier (Paris – Fernand Widal), D Leger (Paris Hotel Dieu), E Ben-Brik (Poitiers), F Deschamps (Reims), C Verger, A Caubet (Rennes), JF Caillard, JG Gehanno (Rouen), D Faucon (Saint-Etienne), A Cantineau (Strasbourg), JM Soulat (Toulouse), G Lasfargues (Tours).

RNV3P is indexed in PubMed.

**Funding** The RNV3P network receives financial support from the Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), the French Agency for Environmental and Occupational Health Safety (AFSSET) and the university hospitals.

**Competing interests** None.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## Methodology

## REFERENCES

1. **European Agency For Safety and Health at Work.** Monitoring occupational safety and health in the European Union, combining data systems. *Forum Fam Plan West Hemisph* 2002;**11**:1–12.
2. **Bilger P,** Badouin O, Bonnet P, *et al.* Cancers professionnels: peut on améliorer le repérage et la déclaration à partir des données médicalisées de l'Assurance Maladie? *Revue médicale de l'assurance maladie* 2004;**35**:251–7.
3. **Fan ZJ,** Bonauto DK, Foley MP, *et al.* Underreporting of work-related injury or illness to workers' compensation: individual and industry factors. *J Occup Environ Med* 2006;**48**:914–22.
4. **Rosenman KD,** Kalush A, Reilly MJ, *et al.* How much work-related injury and illness is missed by the current national surveillance system? *J Occup Environ Med* 2006;**48**:357–65.
5. **EUROGIP.** *Survey on under-reporting of occupational diseases in Europe.* Paris: EUROGIP, 2002.
6. **Bonnetterre V,** Bicout D, Bernardet C, *et al.* The National Occupational Illness Surveillance and Prevention Network (RNV3P) and health monitoring. *Sante Publique* 2008;**20**:S201–10.
7. **Chamoux A.** Positionnement du Réseau National de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). *Arch Mal Prof Env* 2006;**5**:715–17.
8. **Celse M,** Bonnetterre V, Parson M, *et al.* Extension du réseau national de vigilance des pathologies professionnelles en service inter entreprise (SIE): un outil épidémiologique pour la vigilance des risques professionnels. *Arch Mal Prof Env* 2006;**5**:725–30.
9. **Hauben M,** Patadia V, Gerrits C, *et al.* Data mining in pharmacovigilance: the need for a balanced perspective. *Drug Saf* 2005;**28**:835–42.
10. **Roux E,** Thiessard F, Fourier A, *et al.* Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2005;**9**:518–27.
11. **Evans SJ,** Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;**10**:483–6.
12. **Bonnetterre V,** Bicout DJ, Larabi L, *et al.* Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of application of pharmacovigilance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med* 2008;**65**:32–7.
13. **Girvan M,** Newman ME. Community structure in social and biological networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:7821–6.
14. **Palla G,** Barabasi AL, Vicsek T. Quantifying social group evolution. *Nature* 2007;**446**:664–7.
15. **Adamcsek B,** Palla G, Farkas I, *et al.* CFinder: locating cliques and overlapping modules in biological networks. *Bioinformatics* 2006;**22**:1021–3.
16. **Faisandier L,** Bonnetterre V, De Gaudemaris R, *et al.* Elaboration d'une méthode statistique pour la détection d'événements émergents: application au Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P). *Epidémiol Santé Anim* 2007;**51**:111–18.
17. **Borgatti SP,** Everett MG, Freeman LC. *Ucinet for Windows: software for social network analysis.* Harvard, MA: Analytic Technologies, 2002.
18. **Borgatti SP.** *NetDraw: graph visualization software.* Harvard, MA: Analytic Technologies, 2002.
19. **Kettaneh A,** Al Moufti O, Tiev KP, *et al.* Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol* 2007;**34**:97–103.
20. **Maitre A,** Hours M, Bonnetterre V, *et al.* Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* 2004;**31**:2395–401.
21. **Diot E,** Lesire V, Guilmot JL, *et al.* Systemic sclerosis and occupational risk-factors: a case-control study. *Occup Environ Med* 2002;**59**:545–9.
22. **Magnant J,** Diot E. Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors. *Presse Med* 2006;**35**:1894–901.
23. **Gold LS,** Ward MH, Dosemeci M, *et al.* Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:3189–201.
24. **Le Guern V,** Mahr A, Mouthon L, *et al.* Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004;**43**:1129–37.
25. **CNAMTS-DRP.** Dénombrement des maladies professionnelles déclarées et reconnues par le régime général de 2004 à 2007. Paris, France: CNAM-TS, 2009:29–39 (Tableau 66A). [http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/atmp\\_media/2009-MALADIES\\_PROFESSIONNELLES\\_DECLAREES\\_ET\\_RECONNUES\\_2004-2007.pdf](http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/atmp_media/2009-MALADIES_PROFESSIONNELLES_DECLAREES_ET_RECONNUES_2004-2007.pdf)
26. **Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels.** *Les accidents du travail et les maladies professionnelles (chap 19). Bilan 2007 des conditions de travail.* Paris: Ministère du travail, 2008:413.
27. **McNamee R,** Carder M, Chen Y, *et al.* Measurement of trends in incidence of work-related skin and respiratory diseases, UK 1996–2005. *Occup Environ Med* 2008;**65**:808–14.
28. **McDonald JC,** Chen Y, Zekveld C, *et al.* Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992–2001. *Occup Environ Med* 2005;**62**:836–42.
29. **Inachi S,** Mizutani H, Ando Y, *et al.* Progressive systemic sclerosis sine scleroderma which developed after exposure to epoxy resin polymerization. *J Dermatol* 1996;**23**:344–6.
30. **Ishikawa O,** Warita S, Tamura A, *et al.* Occupational scleroderma. A 17-year follow-up study. *Br J Dermatol* 1995;**133**:786–9.
31. **Yamakage A,** Ishikawa H, Saito Y, *et al.* Occupational scleroderma-like disorder occurring in men engaged in the polymerization of epoxy resins. *Dermatologica* 1980;**161**:33–44.
32. **Magnavita N.** Scleroderma cluster among type-setters [in Italian]. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;**29**:440–1.

## Résumé

Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) enregistre au sein d'une base nationale un résumé structuré de chaque consultation réalisée au sein des centres de consultations de pathologies professionnelles. L'objectif est de proposer et tester des méthodes avec lesquelles le RNV3P pourrait être en mesure de renforcer sa capacité de détection précoce de « pathologies professionnelles *potentiellement émergentes* », définies comme étant des associations « pathologie x exposition professionnelle », non préalablement identifiées, et qui semblent justifier d'une exploration complémentaire *de part les données internes du RNV3P*.

Ce travail débute par une analyse des méthodes de surveillance et de détection d'événements émergents utilisés au sein d'autres vigilances sanitaires (Partie 1). Sept méthodes de *Data Mining* utilisées en *pharmacovigilance* pour explorer les bases de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux suspectés, ont été identifiées, testées et comparées. Finalement, la méthode globale retenue s'appuie sur la détection de signaux avec la méthode « *Proportional Reporting Ratio* » (PRR), puis leur *investigation secondaire* à partir de données internes mais aussi externes à la base (Partie 2). Une 2<sup>e</sup> méthode de mise en évidence d'événements de santé émergents valorisant directement l'expertise clinique, point fort du réseau, a été formalisée (Partie 3). Enfin, les forces et limites du RNV3P ont été identifiées pour chacune des étapes entre la survenue d'un phénomène de santé émergent en santé-travail, jusqu'à sa prise en charge en termes de prévention, afin de proposer des pistes d'amélioration.



## Summary

The French National Occupational Disease Surveillance and Prevention Network (RNV3P) records on a national Datawarehouse, a structured summary of all consultations realized in the occupational diseases consultation centres of the French university hospitals. The aim of this Thesis is to propose and test methods that RNV3P could use to improve its ability in early detecting "*potential emerging occupational diseases*", which are defined as associations of "disease x occupational exposure", not previously identified, and which, *according to RNV3P data*, would appear to require additional investigation.

This work starts with the analysis of the surveillance methods and outbreak detection methods used by vigilance systems in other health fields (Part 1). We have selected, tested and compared seven "*data mining*" methods based on disproportionality measures that are used in *pharmacovigilance* for the analysis of databases of case reports of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions. Accordingly, a method for detecting signals with "*Proportional Reporting Ratio*" method (PRR), and then investigating these signals taking into account data both within and outside the RNV3P database has been suggested (Part 2). A 2<sup>nd</sup> detecting method of emerging health events, based on the *qualitative added value* of RNV3P's network of experts, has been formalized (Part 3). Finally, this work lies in the continuum between the outbreak of a health event in the occupational health domain, until it is taken into account in terms of prevention, so as to identify the main strengths and limits of RNV3P for each of these stages, and to propose some avenues for improvement.