



**HAL**  
open science

# Matrices emplois-expositions et émergence des risques professionnels : application au sein du Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles

Arnaud Florentin

► **To cite this version:**

Arnaud Florentin. Matrices emplois-expositions et émergence des risques professionnels : application au sein du Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles. Santé publique et épidémiologie. Université de Lorraine, 2017. Français. NNT : 2017LORR0309 . tel-01834603

**HAL Id: tel-01834603**

**<https://theses.hal.science/tel-01834603>**

Submitted on 10 Jul 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)**

**Thèse**

**Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de**

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »**

**Par Arnaud FLORENTIN**

**Matrices emplois-expositions et émergence des risques  
professionnels : application au sein du Réseau National de  
Vigilance des Pathologies Professionnelles**

**29 novembre 2017**

**Membres du jury :**

Rapporteurs :

M. Vincent BONNETERRE PU-PH, Université de Grenoble, Grenoble

M. Patrick BROCHARD PU-PH, Université de Bordeaux, Bordeaux

Examineurs :

M. Francis GUILLEMIN PU-PH, Université de Lorraine, Nancy

Mme Danièle LUCE Directeur de recherche, INSERM UMR 1085, Pointe-à-Pitre

Mme Rachel NADIF Chargé de recherche, INSERM UMR 1168, Villejuif

M. Christophe PARIS PU-PH, Université de Rennes, Rennes  
Directeur de thèse

M. Denis ZMIROU-NAVIER PU-PH, Université de Lorraine, Nancy

---

EA7298 INGRES « Interactions Gènes-Risques Environnementaux et Effets sur la Santé »,  
Faculté de Médecine, Université de Lorraine,  
9 avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy



## Remerciements

À **Madame le Docteur Danièle LUCE**, examinatrice

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À **Madame le Docteur Rachel NADIF**, examinatrice

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À **Monsieur le Professeur Vincent BONNETERRE**, rapporteur

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ces travaux. Vos travaux ont été une source d'inspiration pendant toute la durée de ces travaux. Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

À **Monsieur le Professeur Patrick BROCHARD**, rapporteur

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger mon travail, d'abord comme membre du Comité de thèse puis comme examinateur. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À **Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN**, examinateur

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ces travaux, de votre soutien et de votre écoute au cours de ces dernières années. Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

À **Monsieur le Professeur Christophe PARIS**, directeur de thèse

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée en acceptant de diriger ces travaux. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre soutien durant toutes ces années. Puisse ce travail être l'expression de ma gratitude et du respect que je vous porte.

À **Monsieur le Professeur Denis ZMIROU-NAVIER**, examinateur

Je suis très honoré que vous ayez accepté d'accompagner et de juger mon travail. Je vous remercie de m'avoir initié à cette thématique riche et passionnante qu'est l'étude des relations entre santé et environnement. Soyez assuré de notre plus grande gratitude.



**À ma famille,**

À ma femme,

Pour ton amour,

Pour le bonheur et la joie que représente chaque jour passé à tes côtés,

Pour ton soutien et ta patience au quotidien,

Pour ta présence lors des moments difficiles,

Puisse ce travail être le reflet de tout mon amour.

À ma mère,

En reconnaissance de tout ce que tu as fait pour moi.

Pour l'éducation que toi et papa avez su me donner,

Pour ton soutien au quotidien depuis tant d'années,

Pour ton amour.

**À mes amis, mes collègues,**

Alexandre, Eva, Jérôme, Jocelyne, Julie et Julie, Laurie, Léonie, Monique et bien d'autres,

Pour votre soutien au quotidien et vos petits mots pour me remonter le moral.

Pour avoir tenu les deux services en ces périodes difficiles.





## Table des matières

Remerciements .....	3
Table des matières .....	7
Liste des abréviations, acronymes et sigles utilisés .....	11
Liste des tableaux .....	15
Liste des figures .....	21
I. Introduction.....	25
II. 1 <sup>ère</sup> partie : de la santé à la détection d'une émergence.....	29
A. Du concept de la santé à la notion de santé au travail.....	29
B. Alerte, surveillance, veille et vigilance .....	35
1. Veille, surveillance, vigilance, quelles différences ?.....	35
2. Développement de la veille sanitaire en France .....	39
3. Organisation de la veille sanitaire en santé au travail .....	40
4. Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles ou RNV3P.....	47
C. Modalités de détection d'une émergence .....	52
1. Le concept d'émergence.....	52
2. Détection <i>a priori</i> : les méthodes expérimentales .....	54
3. Détection a posteriori : la veille clinique.....	55
4. Détection a posteriori : la veille statistique .....	55
5. Les mesures de disproportion .....	72
D. Détection des émergences : applications au RNV3P .....	76
1. Veille clinique au sein du RNV3P.....	76
2. Veille statistique : application des méthodes de disproportion .....	80
E. Les matrices emplois/expositions.....	83
1. Fonctionnement, avantages et limites.....	83
2. Construction d'une matrice emplois-expositions .....	85
3. Exemples de matrices emplois – expositions .....	88
F. Synthèse et objectifs du travail.....	94
III. Partie 2 : apport des matrices emploi-exposition pour l'évaluation des expositions professionnelles à partir des données de surveillance .....	95

A.	Analyse descriptive des données du RNV3P en vue de l'application des matrices emploi/exposition .....	95
B.	Présentation des pathologies retenues .....	101
1.	Généralités sur les pathologies .....	101
2.	Description des pathologies dans la base de données du RNV3P .....	111
C.	Choix et applications des matrices emplois – expositions (MEE) .....	120
1.	Les MEE du programme Matgéné .....	120
2.	Modalités d'application des MEE Matgéné aux données du RNV3P .....	126
D.	Application des matrices emplois – expositions du programme Matgéné sur les données du RNV3P .....	128
1.	Méthodologie .....	128
2.	Résultats .....	130
3.	Discussion .....	135
E.	Synthèse : apports et limites des MEE appliquées au RNV3P .....	138
IV.	Partie 3 : impact de l'utilisation des matrices emplois – expositions sur la détection des émergences statistiques par la méthode des mesures de disproportion .....	142
A.	Réflexions préalables au test des mesures de disproportion .....	142
B.	Préparation des données avant application des mesures de disproportion .....	146
C.	Application des statistiques de mesure de disproportion .....	149
D.	Application des mesures de disproportion PRR et BCPNN pour les expositions à la silice, au trichloroéthylène et au tétrachloroéthylène .....	151
1.	Méthodologie .....	151
2.	Résultats .....	152
3.	Discussion .....	158
E.	Exploration des signaux et des discordances entre experts et MEE .....	161
1.	Signaux générés pour une exposition à la silice .....	162
2.	Signaux générés pour une exposition au trichloroéthylène .....	167
3.	Signaux générés pour une exposition au tétrachloroéthylène .....	174
F.	Intérêt et impact de la fusion des données d'exposition issues des MEE et des experts .....	180
1.	Méthodologie et intégration des MEE du programme Matgéné .....	180
2.	Exploration quantitative selon les trois sources d'exposition .....	181
3.	Exploration qualitative des signaux générés selon les trois sources d'exposition ..	183
4.	Discussion .....	187

V.	Conclusion et perspectives .....	190
A.	Application des MEE aux données du RNV3P.....	190
B.	Application des mesures de disproportion sur les données des MEE .....	191
C.	Perspectives .....	192
D.	Conclusion.....	193
VI.	Bibliographie .....	194
VII.	Annexes .....	204
A.	Annexe 1 : Formulaire de signalement, au GT Émergence du RNV3P, de suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (80).....	204
B.	Annexe 2 : Guide d’usage de la grille « imputabilité » (80) .....	208
C.	Annexe 3 : Paramétrages et calcul du score global d’Imputabilité (80) .....	210
D.	Annexe 4 : core de gravité Poisoning Severity Score (PSS) traduit en français (80) .....	216
E.	Annexe 5 : Nuisances intégrées à la MEE FINJEM (88).....	218
F.	Annexe 6 : Nuisances intégrées à la MEE Sumex 2 (90).....	220
G.	Annexe 7 : Tableaux des maladies professionnelles .....	224
1.	Tableau 3 des maladies professionnelles du régime général .....	224
2.	Tableau 4 des maladies professionnelles du régime général .....	225
3.	Tableau 4 bis des maladies professionnelles du régime général .....	226
4.	Tableau 6 des maladies professionnelles du régime général .....	227
5.	Tableau 11 des maladies professionnelles du régime général .....	228
6.	Tableau 12 des maladies professionnelles du régime général .....	229
7.	Tableau 25 des maladies professionnelles du régime général .....	230
8.	Tableau 57 des maladies professionnelles du régime général .....	231
9.	Tableau 69 des maladies professionnelles du régime général .....	233
10.	Tableau 79 des maladies professionnelles du régime général .....	234
11.	Tableau 84 des maladies professionnelles du régime général .....	234
12.	Tableau 19 des maladies professionnelles du régime agricole .....	235
13.	Tableau 19 bis des maladies professionnelles du régime agricole.....	235
14.	Tableau 20 des maladies professionnelles du régime agricole .....	236
15.	Tableau 21 des maladies professionnelles du régime agricole .....	237
16.	Tableau 22 des maladies professionnelles du régime agricole .....	238
17.	Tableau 29 des maladies professionnelles du régime agricole .....	239
18.	Tableau 39 des maladies professionnelles du régime agricole .....	240
19.	Tableau 48 des maladies professionnelles du régime agricole .....	241

20.	Tableau 53 des maladies professionnelles du régime agricole .....	241
21.	Tableau 59 des maladies professionnelles du régime agricole .....	241
H.	Annexe 8 : Tableaux des signaux issus de la méthode BCPNN .....	242
1.	Tableaux pour les signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice.....	242
2.	Tableaux pour les signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au trichloroéthylène.....	245
3.	Tableaux pour les signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au tétrachloroéthylène .....	249
I.	Annexe 9 : article publié .....	252
J.	Annexe 10 : article soumis .....	266
	Liste des travaux.....	282

## Liste des abréviations, acronymes et sigles utilisés

**ADROIT** : Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking

**AFSSA** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

**AFASSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**AFSSET** : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

**ARIMA** : AutoRegressive Integrated Moving Average

**ARS** : Agence régionale de santé

**BCPNN** : Bayesian confidence propagation neural network

**BIT** : Bureau international du travail

**CCMSA** : Caisse centrale de la mutualité sociale agricole

**CCPP** : Centres de consultations de pathologies professionnelles

**CDC** : Centers for Disease Control and Prevention

**CIM10** : Classification internationale des maladies, 10<sup>ème</sup> version

**CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer

**CIRE** : Cellules interrégionales d'épidémiologie

**CITI** : Classification internationale type des industries des Nations Unies

**CITP** : Classification internationale type des professions du Bureau international du travail

**CNAM-TS** : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

**CRAM** : Caisse Régionale d'Assurance Maladie\*

**CUSUM** : Cumulative Sums

**DARES** : Direction de l'animation, de la recherche, des études et des statistiques

**DGS** : Direction générale de la santé

**DGT** : Direction générale du travail

**EARS** : Early Aberration Reporting System

**EFR** : Explorations fonctionnelles respiratoires

**EWMA** : Exponentially Weighted Moving Average

**FCR** : Fibres céramiques réfractaires

**US FDA** : United States of America Food and drug administration

**FDR** : False Discovery Rate

**FINJEM** : Finland job exposure matrix

**GPS** : Gamma Poisson Shrinker

**GT** : Groupe de travail

**HL** : Hémopathies lymphoprolifératives

**HM** : Hémopathies myéloprolifératives

**HMM** : Hidden Markov models

**HPST** : Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires

**IARC** : International Agency for Research on Cancer

**IC** : Information component

**ICD-10** : International Classification of Diseases 10th Revision

**IMT** : Inspection médicale du travail

**INRS** : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

**Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale

**InVS** : Institut de veille sanitaire

**ISCO** : International standard classifications of occupation

**JEM** : Job-exposure matrices

**LAL** : Leucémies aiguës lymphoblastiques

**LAM** : Leucémies aiguës myéloïdes

**LCL** : Low control limit

**LI95** : borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%

**LLC** : Leucémie lymphoïde chronique

**LMC** : Leucémie myéloïde chronique

**LNH** : Lymphomes malins non-Hodgkiniens

**MCP** : Maladie à caractère professionnel

**MEE** : Matrices emplois expositions

**MSA** : Mutualité Sociale Agricole

**MSD** : Musculoskeletal disorders

**NACE** : Nomenclature d'activités de la Communauté Européenne

**NAF** : Nomenclature d'activités française

**PRR** : Proportionnal reporting ratios

**OHRs** : Occupational health reports

**OIE** : Organisation internationale des Employeurs

**OIT** : Organisation internationale du travail

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PCS** : classification des Professions et catégories socioprofessionnelles

**PhViD** : PharmacoVigilance Signal Detection

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**PST** : Problème de santé au travail

**RA** : Régime agricole (tableaux des maladies professionnelles)

**RG** : Régime général (tableaux des maladies professionnelles)

**RNSP** : Réseau national de santé publique

**RNV3P** : Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

**ROR** : Reporting odds ratio

**RSI** : Régime social des indépendants

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

**SFMT** : Société française de médecine du travail

**SMD** : Syndromes myélodysplasiques

**SST** : Services de santé au travail

**SurSaUD** : Surveillance sanitaire des urgences et des décès

**SUMER** : SURveillance MEDicale des Risques Professionnels

**THOR** : The Health and Occupation Research Network

**TMS** : Troubles musculo-squelettiques

**TMS-MS** : Troubles musculo-squelettiques des membres supérieurs

**TNF** : Tumour necrosis factor

**UCL** : Upper control limit

**US EPA** : United States Environmental Protection Agency

**VLCT** : Valeur limite d'exposition à court terme

**VLEP** : Valeur limite d'exposition professionnelle





## Liste des tableaux

Tableau I : présentation de surveillance dans le domaine de la santé au travail .....	45
Tableau II : Différents types cartes de contrôle de Shewhart. Traduit et adapté de (49). .....	60
Tableau III : Exemple de tableau de contingence 2x2 pour le calcul des mesures de disproportions pour le couple nuisance i, pathologie j.....	72
Tableau IV : Comparaison de la base RNV3P et de la base française de notifications spontanées d'évènements indésirables médicamenteux. Tiré de la thèse de V. Bonneterre (79).....	80
Tableau V : Exemple de matrice emplois-expositions avec pour le codage des expositions : 0 = pas d'exposition ; 1= faible niveau d'exposition ; 2 = niveau moyen d'exposition ; 3= haut niveau d'exposition .....	83
Tableau VI : modalités de calcul des indices d'exposition durée et intensité de la MEE Sumex 2. Issue de (90). .....	89
Tableau VII : Répartition des groupes de pathologies selon les chapitres de la classification internationale des maladies, 10 <sup>ème</sup> version, pour les CCPP et les SST .....	98
Tableau VIII : Répartition des groupes de secteur d'activité selon la NAF-2000 pour les CCPP et les SST.....	99
Tableau IX : Répartition des groupes de métiers selon la CITP-88 pour les CCPP et les SST .....	100
Tableau X : Mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la sclérose systémique. Extrait de (104) .....	105
Tableau XI : Table de correspondance entre les pathologies du SALTA et les codes CIM-10. Inspiré de (109). .....	110
Tableau XII : Fréquence absolue et relative des PST avec pour diagnostic principal une maladie hématopoiétique et ayant consultés dans un CCPP du RNV3P entre 2001 et 2011 .....	112
Tableau XIII : Fréquence absolue et relative des PST avec pour diagnostic principal un trouble musculo-squelettique des membres supérieurs et ayant consultés dans un CCPP du RNV3P entre 2001 à 2011 .....	113
Tableau XIV : Répartition des groupes de métiers selon la CITP-88 des PST avec pour diagnostic principal une des quatre pathologies sélectionnées et ayant consulté dans un CCPP du RNV3P entre 2001 et 2011 .....	117
Tableau XV : Répartition des groupes de secteurs d'activité selon la NAF-2000 des PST avec pour diagnostic principal une des quatre pathologies sélectionnées et ayant consulté dans un CCPP du RNV3P entre 2001 et 2011.....	119

Tableau XVI : Définition des périodes d'exposition par secteur d'activité pour la MEE Silice cristalline libre du programme Matgéné. Issu de (110). .....	122
Tableau XVII : VLEP (8h), VLCT, classements CIRC et tableaux des maladies professionnelles des cinq solvants chlorés inclut dans la MEE solvants chlorés du programme Matgéné. Issu de (114). .....	125
Tableau XVIII : Extrait de la MEE silice cristalline libre du programme Matgéné. ....	127
Tableau XIX : Prévalence d'exposition selon les experts et les MEE pour les PST présentant un diagnostic confirmé de pathologie en relation avec le travail (PRT) et pour les pathologies explorées.....	132
Tableau XX : Exploration de l'accord entre les experts et les MEE pour 3 associations : Silicose/Silice, Sclérose systématique/Silice et Maladies hématopoïétiques/trichloroéthylène .....	133
Tableau XXI : Liste des chapitres de la CIM 10 <sup>ème</sup> version avec leur code.....	143
Tableau XXII : Répartition des nuisances principales déclarées selon leur code racine au sein du RNV3P .....	144
Tableau XXIII : Variation du nombre de signaux générés par les méthodes PRR et BCPNN pour les 3 nuisances explorées (silice, trichloroéthylène and tetrachloroéthylène) selon les déclarations des experts ou les MEE.....	155
Tableau XXIV : Accord entre les signaux générés par les experts et les MEE selon les méthodes PRR et BCPNN pour les 3 nuisances étudiées et en supprimant les associations reconnues et compensées.....	155
Tableau XXV : Comparaison des signaux obtenus pour les associations explorées selon la source de déclaration de l'exposition (experts versus MEE) .....	156
Tableau XXVI : Comparaison des signaux obtenus pour les associations silice/silicose et sclérose systémique et le trichloroéthylène/sclérose systémique selon les indices d'exposition des MEE. ....	157
Tableau XXVII : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE silice ou les deux .....	163
Tableau XXVIII : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou $\geq$ à 50%.....	165
Tableau XXIX : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice en prenant en compte les	

associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.....	166
Tableau XXX : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE trichloroéthylène ou les deux .....	168
Tableau XXXI : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou $\geq$ à 50%.....	171
Tableau XXXII : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.....	173
Tableau XXXIII : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE tétrachloroéthylène ou les deux.....	175
Tableau XXXIV : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrahloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou $\geq$ à 50%. .....	177
Tableau XXXV : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.....	178
Tableau XXXVI : Nombre d'expositions retrouvées par nuisance sélectionnée et selon la source de l'exposition (experts seuls, MEE seules, combinaison « Experts et MEE »).....	182
Tableau XXXVII : Comparaison du nombre de signaux générés selon la source de l'exposition (experts, MEE ou experts+MEE), la nuisance et la mesure de disproportion utilisée.....	183
Tableau XXXVIII : Liste des signaux non découverts pour une exposition à la silice cristalline libre par la combinaison des expositions « Experts et MEE » comparativement à l'exposition de la MEE seule ou des experts seuls.....	184
Tableau XXXIX : Liste des signaux non découverts pour une exposition au trichloroéthylène par la combinaison des expositions « Experts et MEE » comparativement à l'exposition de la MEE seule ou des experts seuls.....	185
Tableau XLI : Tableau de contingence 2x2 pour le calcul du PRR pour le couple nuisance i, pathologie j.....	187

Tableau XLII :Répartition des signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE silice ou les deux .....	242
Tableau XLIII : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou $\geq$ à 50%.....	243
Tableau XLIV : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.....	243
Tableau XLV :Répartition des signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE trichloroéthylène ou les deux .....	245
Tableau XLVI : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou $\geq$ à 50%.....	247
Tableau XLVII : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.....	248
Tableau XLVIII :Répartition des signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE tétrachloroéthylène ou les deux.....	249
Tableau XLIX : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou $\geq$ à 50%. .....	250
Tableau L : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.....	251
Table LI : Impact of exposure coding on the signal of the PRR and BCPNN methods, for silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene exposure data extracted from experts' declarations. ....	272

Table LII : Variation of the number of signals generated by the PRR and BCPNN methods with binary coded exposures (yes/no) to silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene, as extracted from experts' declarations or from JEMs ..... 274

Table LIII : *Concordance between experts- and JEM generated signals by the PRR and BCPNN methods for silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene exposures in the population without recognized and compensable associations* ..... 274

Table LIV : *Comparison of signals from experts or JEMS exposure data for known associations reported more than twice, according to JEMs probabilities of exposure* ..... 275

Table LV : Signal detection by the PRR and BCPNN methods for silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene according to the JEMs characteristics ..... 276



## Liste des figures

Figure 1 : Cadre conceptuel des activités de veille, d'alerte et de réponse proposé par l'InVS en 2011 (7) .....	36
Figure 2 : Cadre conceptuel de l'epidemic intelligence (8, 14) .....	38
Figure 3 : Architecture de la veille sanitaire proposée par D. Eilstein & al. (8) .....	39
Figure 4 : modalités d'organisation de la surveillance les « Quinzaines MCP » (22) .....	43
Figure 5 : région participante à la surveillance les « Quinzaines MCP » (22).....	43
Figure 6 : Répartition nationale des 31 CCPP et des 9 SST participant au RNV3P en 2015 (28) .....	47
Figure 7 : Évolution du nombre de consultations enregistrées dans la base nationale du rnv3p depuis 2001(28).....	48
Figure 8 : Présentation du fonctionnement synthétique de la base de données du RNV3P (28) .....	49
Figure 9 : Schéma illustratif des informations retenues à la suite de l'interrogatoire professionnel (29) .....	51
Figure 10 : Représentation schématique des stades d'évolution d'un risque, d'une maladie émergente (29).....	54
Figure 11 : Processus de surveillance pour la détection automatisé de phénomènes inhabituels selon le CDC (39).....	56
Figure 12 : Simulation de dépassement des seuils météorologiques pour 1976 et 2003 à Paris : en rouge les jours identifiés comme jours d'alerte par le système actuel (40).....	58
Figure 13 : Seuils de température minimale (Sn) et maximale (Sx) pour chaque département français en 2011 (source Météo France) (40).....	58
Figure 14 : Exemple d'une carte de contrôle moyenne -étendue .....	59
Figure 15 : Carte de contrôle de Shewhart de la densité d'incidence pour 1 000 jours/patients en 2004 et 2005 après suppression des valeurs aberrantes (1) La moyenne de densité d'incidence (CL) était de 43,13. (2) Les limites de contrôle étaient à 0 pour la basse (LCL) et 139,62 pour la haute (UCL). (3) ID correspond au nombre de cas par semaine. Issue de (45). .....	61
Figure 16 : Carte de contrôle de Shewhart pour la différence en nombre de cas prévu et réel d'hépatites A aux États-Unis pour l'année 1989. (-o-) observations ; (...) moyenne attendue ; (---) limites de contrôle des observations. Issue de (50). .....	62
Figure 17 : Cartes de contrôle de Shewart pour le même individu hors du lieu de travail (carte A) et sur le lieu de travail (carte B). Issue de (52). .....	62

Figure 18 : Cartes de contrôle EWMA de la densité d'incidence pour 1 000 jours/patients en 2004 et 2005 (A) avec les paramètres $k = 2,814$ (1 écart-type) et $\lambda = 0,1$ ; (B) avec les paramètres $k = 3,054$ (2 écarts-types) et $\lambda = 0,4$ . Issue de (45). .....	64
Figure 19 : Carte de contrôle EWMA pour la différence en nombre de cas prévu et réel d'hépatites A aux États-Unis pour l'année 1989. (-o-) observations ; (...) moyenne attendue ; (---) limites de contrôle des observations. Issue de (50). .....	65
Figure 20 : Cartes de contrôle de Shewhart et EWMA associées. Tirée de (54). .....	65
Figure 21 : Schéma du fonctionnement de la méthode CUSUM. La différence entre les valeurs observées (en noir) et les valeurs attendues (en rouge) est calculée à chaque temps. La somme de ces différences depuis le temps 1, c'est-à-dire le CUSUM, est représentée par les barres bleues. Issue de (56). .....	66
Figure 22 : Illustration des périodes d'apprentissage et tampon implantées dans la surveillance syndromique EARS du CDC d'Atlanta lorsque les données historiques sont limitées. Issue de (58). .....	67
Figure 23 : Carte de contrôle CUSUM de la densité d'incidence pour 1 000 jours/patients en 2004 et 2005. Le paramètre $k$ est fixé à $0,5$ et le seuil d'alerte à $5\sigma$ . Issue de (45). .....	68
Figure 24 : Illustration des modèles de Markov cachés. (A) Probabilités estimées de l'état épidémique pour les poliomyélites. (b) Incidence mensuelle des poliomyélites aux États-Unis de 1970 à 1983 (trait noir) obtenue par l'algorithme de Viterbi ; en grisé : état épidémique, en blanc : état endémique). Issue de (72). .....	70
Figure 25 : Représentation graphique du calcul de la valeur attendue pour le mois de mars 1987 et de l'intervalle de confiance selon la méthode des seuils historiques. Issue de (73). .....	71
Figure 26 : Taux d'incidence des syndromes grippaux pour 100 000 habitants (noir). Valeurs estimées par le modèle de régression périodique (rouge pointillé), borne supérieure de l'intervalle de prédiction à 90% des valeurs attendues (rouge plein). Issu de <a href="http://www.sentiweb.fr/document/methode_detection_epidemies">http://www.sentiweb.fr/document/methode_detection_epidemies</a> .....	71
Figure 27 : Procédure de l'émergence clinique, telle que mise en place en janvier 2009 dans le cadre de la thèse de V. Bonnetterre. Issue de (79). .....	77
Figure 28 : Démarche entreprise dans le cadre de la détection des émergences au sein du GT Émergence du RNV3P. Issue de (80). .....	79
Figure 29 : Comparaison des rangs obtenus pour chaque couple par la méthode PRR (en abscisse) et par la méthode ROR (en ordonnée), en précisant l'effectif de chaque couple par un code couleur. Tiré de la thèse de V. Bonnetterre (79). .....	81



Figure 30 : Résultats des mesures de proportion par méthode BCPNN (A) et PRR (B) des associations « Sclérose systémique M34 x expositions » reportées deux fois ou plus. Le nombre d'apparitions de l'association est reporté pour chaque association. Issue de (81).....	82
Figure 31 : Exemple d'interrogation de la MEE Sumex 2 depuis le site internet Exp-pro pour la silice cristalline.....	90
Figure 32 : Exemple d'interrogation de la MEE fibres d'amiante depuis le site internet Ev@util .....	93
Figure 33 : Évolution du nombre de PST signalés annuellement par les SST entre 2003 et 2011 .....	95
Figure 34 : Évolution du nombre de PST signalés annuellement par les CCPP entre 2001 et 2011 .....	96
Figure 35 : Évolution de la répartition du motif de consultation des PST par les CCPP entre 2001 et 2011 .....	96
Figure 36 : Répartition de l'origine de l'ensemble des patients pour les SST et les CCPP.....	97
Figure 37 : Évolution des alvéoles pulmonaires après inhalation de poussières de silice cristalline libre.....	102
Figure 38 : Modélisation de la dynamique d'apparition des TMS. Extrait de (106). .....	108
Figure 39 : Évolution du nombre de TMS reconnus en maladie professionnelle et indemnisés au titre du tableau 57 du régime général entre 1992 et 2012. Extrait de (106). .....	109
Figure 40 : Évolution du nombre, annuel et cumulé, de PST présentant une silicose (a), une sclérose systémique (b), une maladie hématopoïétique (c) ou un trouble musculo-squelettique des membres supérieurs (d) enregistrés dans les CCPP du RNV3P sur la période 2001 à 2011 .....	111
Figure 41 : Flow-chart de la population étudiée .....	130
Figure 42 : Distribution des pathologies diagnostiquées selon les chapitres de la CIM-10 pour les PST ayant consulté dans un CCPP entre 2001 et 2011 et ayant un diagnostic de pathologie en relation avec le travail (N=58 188).....	131
Figure 43 : Comparaison de la distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie / silice rapportées par les experts ou par la MEE en fonction du niveau de détail du code CIM-10 de la pathologie .....	147
Figure 44 : Comparaison de la distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie / trichloroéthylène rapportées par les experts ou par la MEE en fonction du niveau de détail du code CIM-10 de la pathologie .....	147

Figure 45 : Comparaison de la distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie / tetrachloroéthylène rapportées par les experts ou par la MEE en fonction du niveau de détail du code CIM-10 de la pathologie. ....	148
Figure 46 : Flowchart de la population étudiée.....	152
Figure 47 : Distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie / nuisance rapportées par les experts et 11 MEE du programme Matgéné .....	181
Figure 48 : Flowchart of the study population .....	271

## I. Introduction

Depuis longtemps les hommes ont cherché les moyens de prévenir l'apparition des maladies. Ainsi Hippocrate prodiguait des règles et des conseils afin de bien vieillir.

Au cours des siècles et pour faire face aux différentes épidémies que notre planète a connu comme la peste, le choléra ou encore la tuberculose, les Hommes mettront en place les outils que nous connaissons aujourd'hui tels que la surveillance épidémiologique ou les vigilances qui composent le triptyque de la veille sanitaire : détection des signaux, analyse / interprétation et enfin information / alerte.

Historiquement centrée sur les pathologies infectieuses, la veille sanitaire s'est restructurée vers la fin du XXème et le début du XXIème siècle pour prendre en compte d'autres dimensions sanitaires comme les cancers (réseau de registres), la mortalité (enregistrement exhaustif des décès et de leurs causes) et plus tardivement les risques professionnels. Cette mutation a permis la création en 2001 du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), émanation des 32 Centres de consultations de pathologies professionnelles (CCPP) répartis sur la France métropolitaine.

Basé sur le concept de Problème de santé au travail (PST), le but est de proposer un lien, validé par un médecin référent du CCPP (spécialiste en santé au travail), entre une ou des nuisance(s) liée(s) à l'exposition professionnelle et la pathologie diagnostiquée chez un patient venu consulter. Le RNV3P est dès lors une modalité essentielle, complémentaire et réactive dans la pluralité de la veille sanitaire relative aux risques professionnels.

Le RNV3P participe ainsi à la détection des problèmes émergents dans le champ de la santé au travail. Ainsi le RNV3P a été un des premiers à s'intéresser à la problématique de l'identification précoce de nouvelles pathologies professionnelles définies comme de nouveaux couples (pathologie x exposition), ou comme des couples (pathologie x exposition) déjà connus, mais détectés dans un nouveau métier ou un nouveau secteur d'activité. La démarche mise en place repose sur 3 « temps » : la détection de signaux (émergence clinique ou statistique), l'expertise de ces signaux et enfin la définition des actions à entreprendre de façon graduée et proportionnée.

L'émergence statistique, qui vient en complément de l'émergence clinique (signalement clinique), est une technique de fouille de données permettant de détecter un signal passé inaperçu parmi plus de 150 000 enregistrements présents au sein du RNV3P. V. Bonnetterre et

*coll.* ont travaillé sur ce concept avec des résultats intéressants tout en signalant une limite importante liée au fait que les nuisances reposent sur la déclaration des professionnels de santé. En effet, les professionnels de santé ne déclarent que les expositions qui leur semblent, *a priori*, liées à la pathologie déclarée. Or nous pouvons légitimement suspecter l'existence d'un biais de sélection de ces expositions : l'exposition la plus connue du professionnel sera forcément déclarée et inversement. Dès lors, l'ensemble des modèles de vigilance repose sur des données biaisées ne permettant pas à l'outil de répondre pleinement aux besoins. Pour tenter de maîtriser ce biais de sélection, nous nous proposons d'utiliser les matrices emploi / expositions permettant une exhaustivité des expositions potentielles pour un emploi.

L'objectif de ce travail de thèse est d'appliquer puis de tester l'intérêt des Matrices emplois expositions (MEE) pour renforcer la capacité de détection précoce des méthodes d'urgence statistiques sur les données du RNV3P de nouvelles pathologies professionnelles, définies comme étant des associations « pathologie x exposition professionnelle ».

Pour répondre à cet objectif, notre travail s'articulera en trois temps forts :

- Une première partie exposera le contexte dans lequel s'inscrit ce travail. Ainsi après une présentation des notions d'alerte, surveillance, veille et vigilance en santé et leur spécificité dans le champ santé au travail, nous aborderons successivement les mesures de disproportion issues de la toxicovigilance et de la pharmacovigilance, le RNV3P et pour finir par les MEE.
- La deuxième partie traitera de l'application des matrices emploi-exposition et de leurs apports pour l'évaluation des expositions professionnelles à partir des données de surveillance. Dans ce chapitre, nous explorerons des associations (couples pathologie / exposition) intéressantes bien-connues comme la silicose/silice, sclérose systémique/silice ou les maladies hématopoïétiques/benzène et des associations moins connues ou douteuses comme la sclérodémie systémique et les maladies hématopoïétiques/solvants chlorés (trichloréthylène). Nous confronterons les résultats obtenus avec les expositions déclarées par les experts aux résultats générés par l'application de 3 matrices emploi/exposition (MEE) thématiques du programme Matgéné de Santé publique France.
- La troisième partie abordera l'application des méthodes de fouille de données, en se focalisant sur les mesures de disproportion, aux données d'exposition apportées par les MEE au RNV3P à des fins de détection d'évènements potentiellement émergents. Nous

appliquerons deux mesures de disproportion : une issue des méthodes statistiques fréquentistes (Proportionnal reporting ratios (PRR)) et une des méthodes bayésiennes (Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)). Nous comparerons dans un premier temps les signaux issus des données d'exposition des experts à ceux issus des MEE pris individuellement et binaires. Dans un second temps, nous testerons l'intérêt de cumuler les expositions déclarées par les experts aux données apportées par les MEE.

Enfin nous terminons par une synthèse des résultats obtenus au cours de ce travail et nous évoquerons les perspectives à venir.



## II. 1<sup>ère</sup> partie : de la santé à la détection d'une émergence

Au cours de cette première partie, nous allons définir le contexte dans lequel s'inscrit notre travail, à savoir, la problématique de la détection de nouvelles pathologies ou associations nuisance-pathologie dans le domaine de la santé au travail.

### A. Du concept de la santé à la notion de santé au travail

Le concept de santé au travail a profondément évolué au cours du 20<sup>ème</sup> siècle.

Historiquement, le modèle médical ou biomédical a longtemps prédominé. Nous pouvons résumer ce modèle grâce à la citation de R. Leriche de 1937 :

*« la santé, c'est la vie dans le silence des organes »*

ou encore par la définition de Stokes et coll.(1) :

*La santé est « un état caractérisé par l'intégrité anatomique, physiologique et psychologique; la capacité de jouer des rôles valorisés par l'individu sur les plans familial, professionnel et communautaire; la capacité de composer avec une situation de stress physique, biologique, psychologique et social »*

Ainsi la santé est définie par l'absence de maladie et est évaluable par des indicateurs simples comme la mortalité ou la morbidité. Ce modèle s'intéresse principalement au traitement des problèmes de santé (modèle curatif) sans accorder d'importance à la prévention hormis le dépistage et la vaccination.

Le modèle holistique ou social a été introduit à la conception de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1946. Le concept de la santé est ainsi défini dans la constitution de l'OMS (2) :

*« La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. »*

Ce modèle englobe le modèle biomédical dont il élargit la perspective et introduit une idée de santé positive. Néanmoins contrairement au modèle biomédical qui se fixe sur le concret (la maladie physique), le modèle social priorise une approche subjective plus proche des représentations de la santé des populations. Avec sa définition, l'OMS démedicalise la notion de santé en y introduisant l'impact de la société, mais aussi l'influence de l'individu sur sa

santé. Dans les années 80, le développement de la promotion de la santé a permis l'évolution de la perception de la santé d'un état vers un processus dynamique. La charte d'Ottawa propose la définition suivante (3) :

*« Pour parvenir à un état de complet bien-être physique, mental et social, l'individu, ou le groupe, doit pouvoir identifier et réaliser ses ambitions, satisfaire ses besoins et évoluer avec son milieu ou s'y adapter. La santé est donc perçue comme une ressource de la vie quotidienne, et non comme le but de la vie; c'est un concept positif mettant l'accent sur les ressources sociales et personnelles, et sur les capacités physiques. »*

La maladie devient donc un phénomène complexe, plurifactoriel (individu, famille, environnement) se traduisant par une défaillance de la personne à s'adapter aux contraintes de son environnement et à résister aux agressions. La bonne santé devient donc une ressource majeure pour le développement social, économique et individuel ainsi qu'une composante de la qualité de vie. Dès lors, modes de vie, habitus, travail ou encore loisirs concourent à l'élaboration d'une bonne santé. Le travail, en tant que milieu de vie, est donc une partie intégrante de la santé et participe donc au respect et à l'acquisition de cette dernière.

Tout comme la santé, la définition de la santé au travail a connu plusieurs évolutions au cours du temps et est intrinsèquement mêlée à la définition des services de santé au travail. Ainsi, l'Organisation Internationale du Travail (OIT), dans la convention (n°155) sur la sécurité et la santé des travailleurs de 1981 a proposé la définition suivante :

*« Le terme santé, en relation avec le travail, ne vise pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité; il inclut aussi les éléments physiques et mentaux affectant la santé directement liés à la sécurité et à l'hygiène du travail. »*

Cette définition, très proche de la définition de la santé proposée par l'OMS en 1946 fut complétée par l'article 1 de la convention (n°161) portant sur les services de santé au travail rédigé en 1985 :

*« L'expression services de santé au travail désigne un service investi de fonctions essentiellement préventives et chargé de conseiller l'employeur, les travailleurs et leurs représentants dans l'entreprise en ce qui concerne : (i)*



*les exigences requises pour établir et maintenir un milieu de travail sûr et salubre, propre à favoriser une santé physique et mentale optimale en relation avec le travail; (ii) l'adaptation du travail aux capacités des travailleurs compte tenu de leur état de santé physique et mentale; »*

Cette convention (n°161) de l'OIT complétée par la recommandation (n°171) sur les services de santé au travail de 1985 définit les fonctions, l'organisation et les conditions de fonctionnement desdits services de santé au travail. La majorité de ces fonctions fait référence à la prévention des effets sanitaires qui peuvent être induits par l'activité « travail » du fait de l'exposition à divers dangers (physiques, biologiques, chimiques, psychosociaux et organisationnels).

En avril 1995, lors de sa 12<sup>ème</sup> session, le comité mixte OIT/OMS proposa une évolution de la définition de la santé au travail qui intègre les notions de promotion de la santé apportées par la charte d'Ottawa :

*« Définition de la santé au travail: à la 11<sup>ème</sup> session du comité, l'orientation générale de la santé au travail a fait l'objet de la déclaration suivante :*

*Les activités en matière de santé au travail comportent essentiellement trois volets : i) le maintien et la promotion de la santé des travailleurs et de leur aptitude au travail; ii) l'amélioration des conditions et du milieu du travail pour assurer la sécurité et la santé au travail; iii) l'adoption de systèmes d'organisation du travail et de cultures d'entreprise susceptibles de contribuer à la sécurité et à la santé au travail et de promouvoir un climat social positif et le bon fonctionnement de l'entreprise. Dans le présent contexte, l'expression « culture d'entreprise » désigne les systèmes de valeurs adoptés par une entreprise donnée. En pratique, elle se reflète dans les méthodes de gestion, dans la politique appliquée en matière de personnel, de participation, de formation et dans la gestion de la qualité de l'entreprise. »*

La santé au travail est une préoccupation historique comme en témoigne un des premiers ouvrages sur les maladies liées au travail écrit par Paracelse [1493-1541], traité fondateur « Des mineurs et Le mal des montagnes et autres maladies des mineurs ». Ce traité présente les maladies liées à l'extraction des minerais et au travail des métaux en abordant leur traitement ainsi que les stratégies de prévention. Il s'agit des conséquences du radon, gaz résultant de la désintégration du radium et s'accumulant dans les mines mal ventilées des régions granitiques.

En France, plusieurs textes de loi vont venir conforter successivement la construction de la santé au travail. Ainsi le rapport Villermé du docteur Louis René Villermé, publié en 1840, intitulé « Tableau de l'état physique et moral des ouvriers employés dans les manufactures de coton, de laine et de soie » fut à l'origine d'une des premières lois françaises réglementant le travail. Il s'agit de la loi dite Cunin-Gridaine du 22 mars 1841 qui interdit le travail des enfants de moins de 8 ans. Plusieurs textes réglementaires suivront visant à améliorer les conditions de travail des femmes et des enfants. La notion de risque professionnel apparaîtra avec la loi du 9 avril 1898 sur les accidents du travail qui permettra l'indemnisation forfaitaire de la victime qui bénéficie désormais de la présomption d'origine. Les maladies professionnelles seront intégrées dès 1910 à cette loi. Le régime de réparation des maladies professionnelles sera créé par la loi du 25 octobre 1919.

Inspiré par le travail du docteur René Barthe qui orienta la médecine du travail vers la prévention et la protection du travailleur, la loi du 28 juillet 1942 du régime de Vichy instaura l'obligation de la médecine du travail dans les entreprises de plus de 50 salariés. Le médecin du travail est alors chargé d'examiner régulièrement les salariés exposés aux risques professionnels, de réaliser un examen d'embauche, de dépister les maladies contagieuses et de contrôler les installations et les procédés de fabrication. Ce principe de prévention est réaffirmé avec la loi du 11 octobre 1946, dite loi fondatrice, et le décret du 26 novembre 1946 qui ont pour vocation à « éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail ». Ces textes signent, entre autres, le retour des syndicats et placent le service de médecine du travail sous le contrôle du comité d'entreprise. Par ailleurs, à la demande du Conseil national de l'ordre des médecins, les missions de soins sont retirées aux médecins du travail qui seront dédiés à la prévention des maladies professionnelles et aux accidents du travail. Ce principe de prévention sera réaffirmé au cours des différentes évolutions législatives. Sous l'égide de ce principe de prévention, la problématique de la santé au travail s'aborde donc au plus tôt dans la prise en charge des travailleurs pour éviter l'apparition de la maladie (prévention primaire) ou la détecter au plus rapidement (prévention secondaire) pour permettre un traitement adapté.

Comme évoqué précédemment, la santé au travail est régulièrement définie en opposition avec la présence d'une pathologie professionnelle, elle-même définie par le protocole P155 de 2002 relatif à la convention sur la sécurité et la santé des travailleurs de l'OIT en 1981 :

*« L'expression « maladie professionnelle » vise toute maladie contractée à la suite d'une exposition à des facteurs de risque résultant d'une activité professionnelle ».*

Néanmoins une problématique délicate reste qu'il est difficile d'affirmer avec certitude le lien de causalité en raison de l'absence de spécificité entre l'exposition et la maladie professionnelle. Cette absence de certitude conduit à adopter une démarche probabiliste pour coter la « force » entre l'exposition et la maladie. Cette démarche se retrouve dans plusieurs domaines tels que la pharmacovigilance ou la toxicovigilance et est à la base de la construction des systèmes médico-légaux de réparation des maladies professionnelles. Toute la difficulté est donc d'identifier les maladies provoquées de façon univoque par le travail de celles qui sont aggravées par ce dernier.

Pour tenter de clarifier cette distinction, l'encyclopédie de sécurité et de santé au travail éditée par l'OIT (4) a proposé trois catégories : les pathologies professionnelles, les pathologies liées au travail et les pathologies affectant certaines populations de travailleurs :

*“Occupational diseases, having a specific or a strong relation to occupation, generally with only one causal agent, and recognized as such*

*Work-related diseases, with multiple causal agents, where factors in the work environment may play a role, together with other risk factors, in the development of such diseases, which have a complex etiology*

*Diseases affecting working populations, without causal relationship with work but which may be aggravated by occupational hazards to health.”*

En conséquence, les pathologies professionnelles sont définies comme ayant une spécificité forte, voire unique, à un agent causal. Dans cette catégorie, on peut citer la silicose, maladie consécutive à l'exposition professionnelle à la silice, le mésothéliome conséquence d'une exposition professionnelle à l'amiante ou encore l'asthme allergique due à une exposition

professionnelle à la farine. Les pathologies liées au travail sont quant à elles d'origine multifactorielle. Le travail devient un facteur de risque parmi d'autres dont la prégnance variera selon les individus. Une majorité des pathologies chroniques sont dans cette situation. Ainsi la bronchite chronique obstructive ou le cancer primitif des bronches peuvent relever d'une ou plusieurs expositions professionnelles, mais les facteurs de risque extra-professionnel tels que le tabagisme jouent un rôle non négligeable dans l'apparition de la maladie.

Pour ces dernières, l'excès de risque n'est habituellement établi qu'au niveau collectif, grâce aux études épidémiologiques. Ainsi pour détecter le plus précocement possible de nouvelles pathologies liées au travail ou l'évolution de pathologies connues, il a été nécessaire de construire une veille sanitaire spécifique. Les données récentes montrent que le tribut des maladies professionnelles reste élevé (5) et que la part de certaines maladies professionnelles telles que les troubles de l'adaptation et des troubles musculo-squelettiques sont en augmentation importante.

La connaissance de l'évolution des pathologies professionnelles (apparition, résurgence) est essentielle pour permettre la mise en œuvre de mesures de gestion adaptées. Cette connaissance s'intègre pleinement au système de veille sanitaire.

## B. Alerte, surveillance, veille et vigilance

### 1. Veille, surveillance, vigilance, quelles différences ?

Avant de balayer l'historique et l'organisation dans ce champ, il convient de définir clairement les termes suscités. L'Institut de veille sanitaire (InVS) a publié en 2005 puis en 2011 deux travaux autour de la veille et de l'alerte (6, 7). Il propose les définitions suivantes de l'alerte, de la veille sanitaire, de la surveillance et de la vigilance :

*« **Alerte** : signal validé pour lequel, après évaluation du risque, il a été considéré qu'il représente une menace pour la santé des populations et qui nécessite une réponse adaptée.*

***Surveillance** : collecte systématique et continue de données ainsi que leur analyse, leur interprétation et leur diffusion dans une perspective d'aide à la décision.*

***Veille sanitaire** : ensemble des actions visant à reconnaître la survenue d'un événement inhabituel ou anormal pouvant présenter un risque pour la santé humaine dans une perspective d'anticipation, d'alerte et d'action précoces.*

***Vigilance** : surveillance appliquée à la détection d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits ou de matériels. »*

Selon l'InVS, les systèmes de veille et d'alerte s'organisent en 3 grandes étapes successives (Figure 1) : la veille/surveillance, la réponse et enfin l'évaluation. Les systèmes de veille/surveillance ont pour objectif de repérer précocement tout problème sanitaire (signal) soit par la modification d'« indicateurs sanitaires » (*mesure construite à partir de variables collectées dans le cadre d'un système de surveillance qui reflète l'état de santé d'un groupe de population, ou une exposition via les milieux en contact avec l'homme (7)*), soit par la survenue d'« événements de santé » (*survenue d'une maladie ou exposition à un agent pouvant avoir un impact sur la santé au sein de la collectivité dans laquelle cette maladie ou cette exposition survient (7)*).

Par la suite la pertinence du signal est examinée (plausibilité, pertinence) et la menace qu'il pourrait induire (critères de jugement : événement inhabituel ou inattendu, événement susceptible d'avoir un impact important sur la santé de la population, potentiel évolutif, toxicité

potentielle, risque de diffusion/propagation) est évaluée. Si le signal est validé, il devient une alerte sanitaire et une réponse est organisée en matière d'investigation et de gestion.

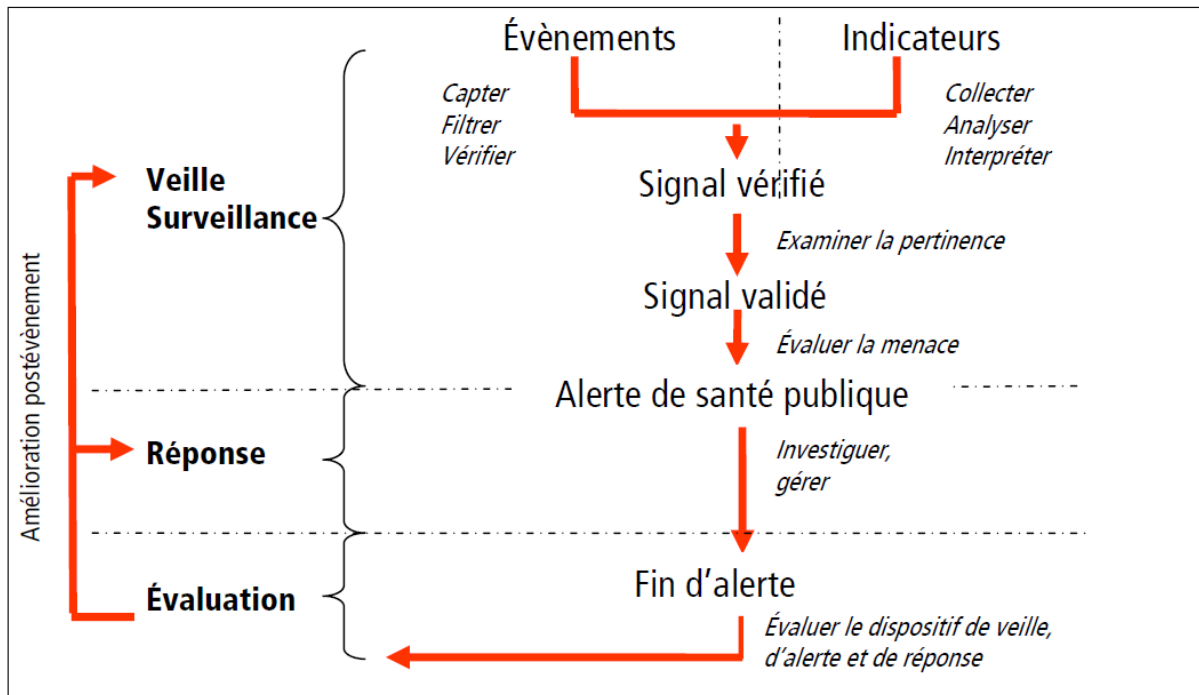


Figure 1 : Cadre conceptuel des activités de veille, d'alerte et de réponse proposé par l'InVS en 2011 (7)

En 2012, D. Eilstein et coll., personnels de l'InVS, ont proposé une formalisation plus fine de la veille sanitaire (8). Ils présentent une définition plus précise de la surveillance épidémiologique qu'elle soit spécifique comme la surveillance des infections associées aux soins (9) ou non spécifique (syndromique) comme le réseau SurSaUD® (10).

« La surveillance épidémiologique est un processus permanent et organisé :

- de collecte des données pertinentes relatives aux :
  - expositions aux facteurs dont les effets sanitaires délétères ou protecteurs, sont suspectés ou reconnus,
  - événements de santé,
  - caractéristiques des populations à risque,
  - données de susceptibilité ou de vulnérabilité individuelles ou collectives aux facteurs cités plus haut,
  - interventions ;

Cette collecte peut être soutenue si besoin est par des enquêtes ou des études ponctuelles ou répétées.

- *de fabrication d'indicateurs à partir de ces données puis à partir des relations entre ces indicateurs dans le cas où ces relations existent et sont établies,*
- *d'analyse, de suivi et d'interprétation de ces indicateurs,*
- *de diffusion des résultats des analyses et de leur interprétation en temps opportun à ceux qui en ont besoin ;*
- *en vue :*
  - *d'une information, de la détection ou de l'anticipation de modification de l'état de santé des populations (risques ou bénéfiques),*
  - *d'une action de santé publique :*
    - *de contrôle,*
    - *de prévention des expositions et/ou des maladies et de l'évaluation de ces actions. »*

Tout comme l'InVS en 2011, D. Eilstein et *coll.* rappellent que la notion de vigilance est aujourd'hui tournée vers des produits ou des agents issus des activités humaines tels que les médicaments (pharmacovigilance, Code de la santé publique R. 5121-150, R. 5121-159...) ou le sang (hémovigilance, Code de la santé publique L. 1221-13, R. 1221-22 ...). Ces vigilances sont encadrées et définies dans le Code de la santé publique et sont très souvent restreintes aux seules activités médicales.

Le concept de veille sanitaire n'existant pas chez nos confrères anglo-saxons, les auteurs l'ont rapproché du concept d'*epidemic intelligence*. Mise en œuvre par les CDC (11, 12), elle est définie par le CDC européen comme :

*“the process to detect, verify, analyze, assess and investigate public health events that may represent a threat to public health. Providing early warning signals is a main objective of public health surveillance systems”(13)*

Ainsi la notion d'*epidemic intelligence* comprend toutes les activités permettant d'identifier prématurément un risque sanitaire émergent, de vérifier leur réalité, de les évaluer et de réaliser les investigations nécessaires pour les documenter (14, 15). Ces activités reposent sur 2 axes distincts : l'un basé sur le traitement d'indicateurs et l'autre sur le traitement d'événements. Les différentes étapes sont présentées dans la Figure 2.

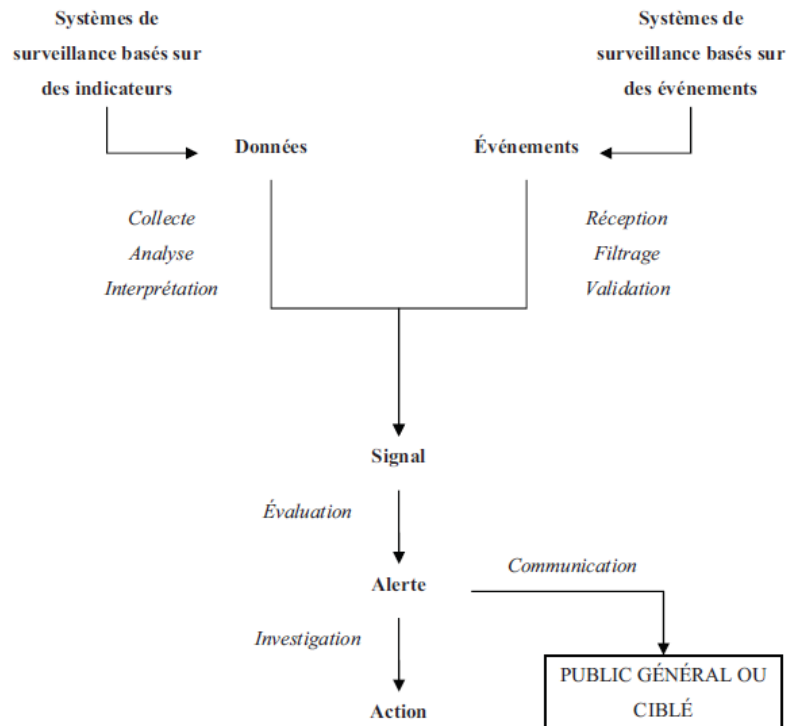


Figure 2 : Cadre conceptuel de l'épidémiologie (8, 14)

D. Eilstein et *al.* ont formalisé la veille sanitaire autour de deux axes : la veille préformatée qui correspond à la surveillance et la veille non préformatée qui se rapproche des vigilances et du signalement (Figure 3). Ils définissent cette veille préformatée comme :

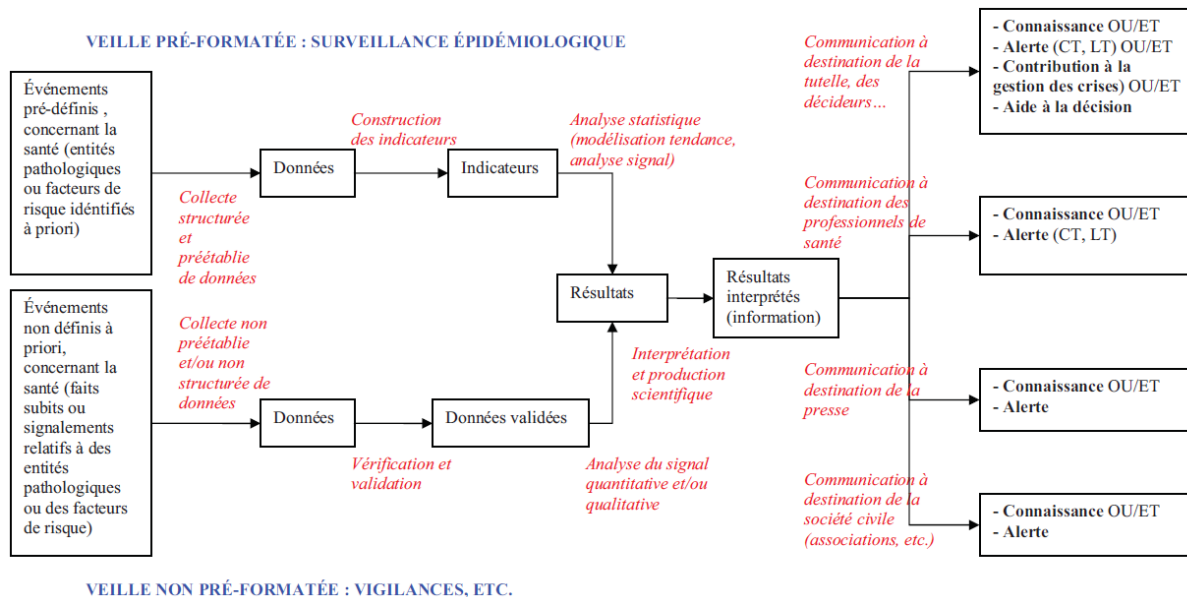
« Un processus permanent et organisé :

- de réception des signaux et des données pertinentes relatives :
  - aux expositions aux facteurs dont les effets sanitaires (délétères ou protecteurs) sont suspectés, reconnus ou inconnus,
  - aux événements de santé connus ou inconnus ;
- d'analyse et d'interprétation de ces données,
- de diffusion des résultats des analyses et de leur interprétation en temps opportun à ceux qui en ont besoin

en vue :

- de la détection ou de l'anticipation de modification de l'état de santé des populations (risques),
- d'une action de santé publique :
  - de contrôle,
  - de prévention des expositions et/ou des maladies. »





**Figure 3 : Architecture de la veille sanitaire proposée par D. Eilstein et coll. (8)**

Pour la suite de ce travail, nous nous baserons sur les définitions proposées par D. Eilstein et coll.

## 2. Développement de la veille sanitaire en France

Jusqu'en 1984, la veille sanitaire reposait en France essentiellement sur les maladies à déclaration obligatoire, centrées sur les maladies transmissibles. Le premier réseau de surveillance à se mettre en place est le réseau Sentinelles. Ce réseau, basé sur des médecins généralistes (1 300, 2,2% des médecins généralistes libéraux) en France métropolitaine et depuis octobre 2015 de pédiatres libéraux, collecte actuellement les données de consultation pour 8 indicateurs sanitaires, dont 7 maladies infectieuses. Ces indicateurs sont revus régulièrement en fonction des priorités de santé. C'est surtout dans les années 90, suite aux différentes crises sanitaires comme l'affaire du sang contaminé ou de la vache folle que le dispositif de veille sanitaire va se déployer en France. En effet, ces différentes crises ont mis en avant plusieurs phénomènes : l'incapacité de l'État à assurer la protection de la santé des populations, l'incapacité des experts scientifiques à prévoir le risque et un monde dans lequel l'intérêt économique prévalait sur la santé. En 1992, le premier maillon de la veille sanitaire est instauré entraînant la naissance du Réseau national de santé publique (RNSP). Il s'agit d'un groupement d'intérêt public associant la Direction générale de la santé (DGS), la direction des Hôpitaux, l'Inserm et l'École nationale de santé publique. Le RNSP a pour mission la coordination, l'animation et le renforcement des activités de surveillance et d'intervention épidémiologiques des organismes en charge de la politique de santé publique, notamment dans deux domaines prioritaires : les maladies transmissibles et la santé environnementale. De

nouveaux outils de surveillance sont alors mis en place pour les expositions environnementales et leurs effets sur la santé. En 1994, les Cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRE) sont créées pour aider les régions dans leurs missions d'investigation et de gestion des épidémies et des pollutions environnementales.

Suite à la publication en 1997 du rapport de M. Claude Huriet, sénateur de Meurthe-et-Moselle sur le système sanitaire français, une réforme va être menée. Elle conduit à la loi n° 98-535 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Cette loi crée notamment 3 nouvelles agences : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Cette loi pose également les principes de séparation entre l'évaluation et la gestion des risques, l'évaluation et les acteurs économiques. Le volet santé au travail est pris en compte à l'InVS dès sa création par le biais de son Département Santé Travail. Une nouvelle agence chargée du risque sanitaire environnementale est créée par la loi 2001-398, l'Agence française de sécurité de l'environnement (AFSSE). La valence santé travail sera ajoutée en 2005 pour donner l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET). La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a réaffirmé les missions de l'InVS : « surveillance et observation permanentes de l'état de santé de la population », « veille et vigilance sanitaires » et « alerte sanitaire » en ajoutant une nouvelle mission : « contribuer à la gestion des situations de crise sanitaire ». Plus récemment, la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) affirme l'importance de l'échelon régional (création des Agences régionales de santé (ARS)) pour l'organisation de la veille sanitaire et son adaptation au niveau territorial.

### **3. Organisation de la veille sanitaire en santé au travail**

La santé au travail a connu, comme les autres domaines de la santé, ces crises sanitaires. La plus importante et la plus marquante reste le scandale de l'amiante. Si les premiers constats de maladies chez les travailleurs de l'amiante remontent à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, Richard Doll, médecin britannique, sera le premier à mettre en relation cancer du poumon et exposition à l'amiante en 1955 (16). Grâce à l'accumulation des preuves scientifiques, il est classé en 1977 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (17) comme cancérigène pour l'homme. Son interdiction totale n'aura lieu qu'en 1997, soit 20 ans plus tard. Le nombre de personnes touchées est important avec une estimation entre 2 200 et 5 400 nouveaux cas de cancer par an (18). Ce scandale met en évidence la triple temporalité mise en jeu dans

l'évaluation et la gestion du risque : délai nécessaire pour émettre l'hypothèse d'un risque sanitaire ; délai de confirmation de ce risque par les démarches scientifiques (études expérimentales et épidémiologiques) ; et enfin le délai de prise en compte par les décideurs/gestionnaires.

Il est aujourd'hui communément admis que les déterminants professionnels sont une part essentielle de l'état de santé des populations. À partir de données finlandaises, E. Imbernon a été estimé qu'environ 20 000 décès en France pourraient être attribuables à des facteurs professionnels (19). Le Comité économique et social des Communautés européennes estime les coûts des maladies liées au travail entre 2,6 à 3,8% du produit national brut dans les pays industrialisés (19). Malgré ces constats et des systèmes déjà en place (maladies transmissibles notamment infectieuses, cancer par le biais des registres, mortalité ...), la veille sanitaire en santé travail s'est structurée plus tardivement. Plusieurs écueils peuvent expliquer ce retard. Pour être efficaces, les systèmes de veille sanitaire dans le domaine de la santé au travail doivent répondre à de multiples objectifs décrits par E. Imbernon (20) :

*« Dans le domaine des risques professionnels, la surveillance épidémiologique doit 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. »*

Ces objectifs sont plus complexes à atteindre dans le cas des pathologies professionnelles pour plusieurs raisons :

- L'origine monofactorielle de la pathologie professionnelle est plutôt rare ; le caractère plurifactoriel est la règle (cumul, interactions ...) limitant la possibilité d'isoler la contribution spécifique des facteurs de risque professionnels ;
- L'absence de spécificité (clinique ou biologique) de la pathologie professionnelle ;

- La latence d'apparition de certaines pathologies professionnelles par rapport à l'exposition notamment pour les cancers ;

Dès lors, il convient de diversifier les méthodes de veille pour collecter toute la diversité des informations : données de maladies professionnelles reconnues, certificats de décès, événements sentinelles, registres, cas incidents ou encore expositions. Dans ce cadre, l'Agence européenne de santé au travail de Bilbao a réalisé en 2002 un recensement des différents systèmes nationaux de surveillance [23]. Les systèmes étudiés peuvent être regroupés en trois catégories :

- La surveillance des conditions de travail et des expositions professionnelles
- La surveillance des événements de santé tels que les maladies, les accidents du travail
- La surveillance d'éléments visant à la gestion de la santé

Dans le contexte de la veille sanitaire, les deux premières catégories sont les plus intéressantes. Elles représentent respectivement la surveillance des risques (risk monitoring) et la surveillance des événements de santé (health monitoring). Comme nous l'avons évoqué précédemment, la veille sanitaire comporte aussi un volet non structuré, la vigilance, qui existe aussi dans le domaine de la santé au travail.

#### *a) Vigilance en santé travail*

À l'inverse des surveillances, la vigilance en santé travail est rarement une réalité. En France, il existe normalement une obligation de déclaration par les médecins (article L.461-6 du Code de la sécurité sociale) de toute maladie à caractère professionnel (MCP), définie comme toute maladie susceptible d'être d'origine professionnelle n'entrant pas dans le cadre des tableaux de maladies professionnelles indemnifiables. Devant le faible nombre de signalements spontanés, l'agence Santé Publique France et l'inspection médicale ont développé une action se basant sur ce système légal : « les quinzaines des MCP ». L'objectif est d'obtenir des médecins du travail volontaires, un recensement des maladies à caractères professionnelles durant une quinzaine de jours (21). Le programme est renouvelé deux fois par an selon des modalités précisées en Figure 4 et concerne de nombreuses régions françaises (Figure 5).

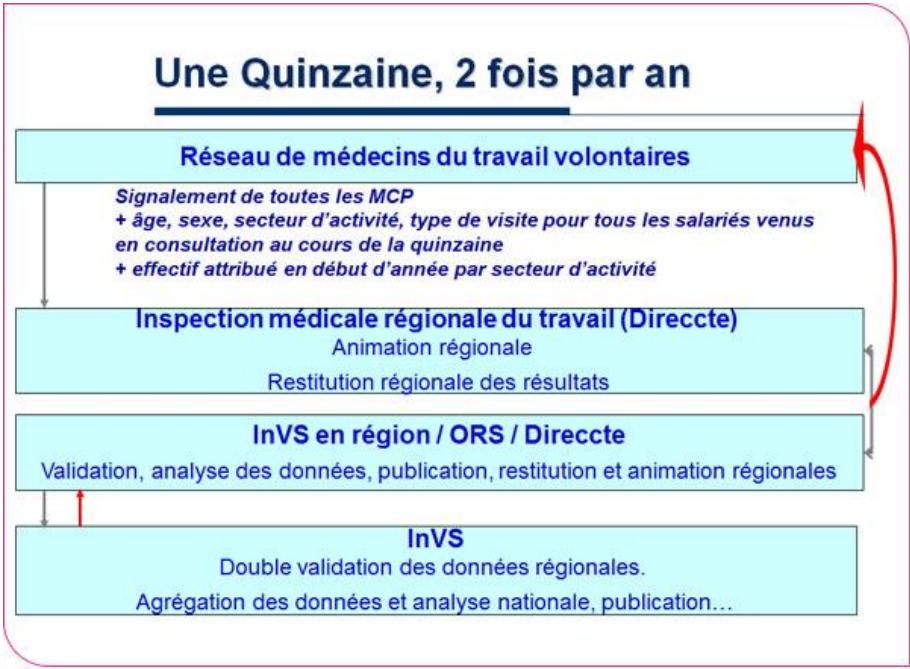


Figure 4 : modalités d'organisation de la surveillance les « Quinzaines MCP » (22)

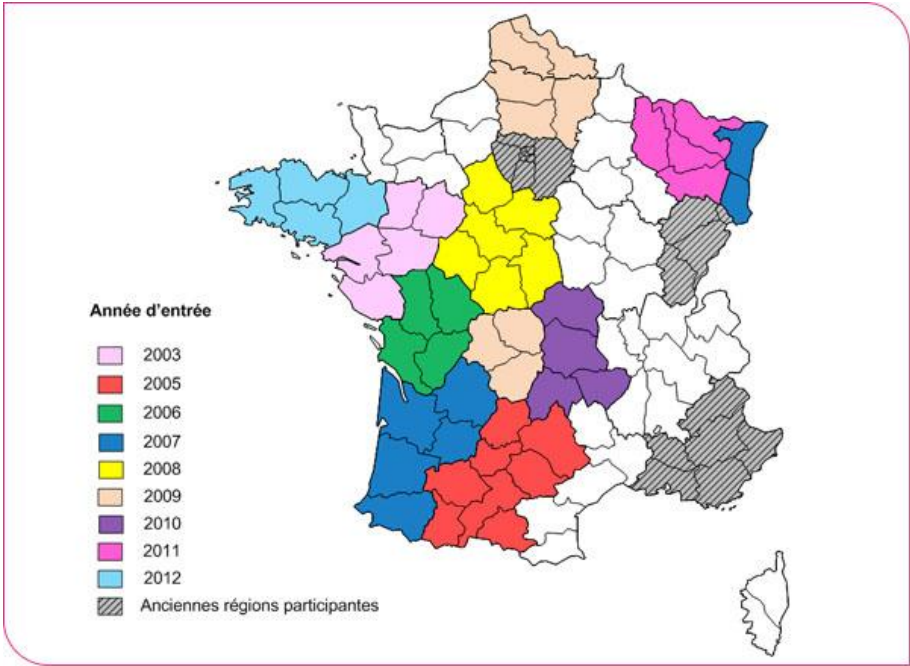


Figure 5 : régions participantes à la surveillance les « Quinzaines MCP » (22)

## *b) Surveillances en santé travail*

En France comme à l'étranger, la surveillance en santé travail s'est profondément développée. Il existe des systèmes de surveillance des conditions de travail et des expositions professionnelles tout comme des systèmes de surveillance des événements de santé. Ces deux domaines sont complémentaires par les informations qu'ils apportent. Quelques exemples sont présentés dans le Tableau I.

Les États-Unis, sous l'égide du NIOSH, ont développé depuis 1987 le projet SENSOR « Sentinel Event Notification System for Occupation Risk ». L'objectif est double : permettre aux états américains de déployer une surveillance sur une pathologie professionnelle et tester des actions de prévention ciblées par le biais des méthodes d'épidémiologie interventionnelle, les « SENSOR Experimentations ».

Le projet SENSOR travaille également sur d'autres méthodologies de surveillance telles que la surveillance temporelle ou chronologique ("Tracking trends in the magnitude and distribution of occupational diseases, injuries and hazards") ainsi que sur les problématiques d'émergence et de réémergence (« 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 France, ces fonctions sont assurées par le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles ou RNV3P.

Tableau I : présentation de surveillance dans le domaine de la santé au travail

Domaine ciblé	Système	Pays	Particularités	Rattachement
<b>Surveillance des risques professionnels : expositions et conditions de travail</b>	SUMER (SURveillance MEDicale des Risques Professionnels) (23)	France	Les données sont acquises par le biais des médecins du travail volontaires dans le secteur privé et public. Cette enquête avec ces répétitions permet d’orienter les politiques de prévention, d’évaluer leurs effets et enfin de détecter de nouvelles expositions (nouveau secteur d’activité, nouvelle profession ...).	Direction de l’animation, de la recherche, des études et des statistiques (Dares) et par la Direction générale du travail (DGT) via l’Inspection médicale du travail (IMT)
	1972 à 1974 : « National Occupational Hazard Survey » (NOHS)	États-Unis	Données plus mises à jour depuis le début des années 1990 même si des réflexions existent (24).	« National Institute for Occupational Safety and Health » (NIOSH)
	1981 à 1983 : « National Occupational Exposure Survey » (NOES)			
<b>Surveillance des maladies professionnelles grâce aux systèmes assurantiers</b>	1984 à 1989 : « National Occupational Health Survey of Mining » (NOHSM)	Finlande	Registre pouvant être croisé avec un registre national du cancer (25, 26) Définition des cas variables selon les pays. Décrivent les associations nuisances-pathologies déjà connues. Problématique des biais : sous-estimation de la part attribuable au travail par les médecins, sous-déclaration volontaire par les individus et sous-reconnaissance par les systèmes assurantiers (27).	Assurances maladie en France
	Registre d’exposition aux cancérigènes professionnels (salariés)			
<b>Surveillance des maladies professionnelles hors systèmes assurantiers</b>	Observatoire National des Asthmes Professionnels (ONAP)	France	Recueil 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 Sous-estimation par biais de déclaration	Société de pneumologie de langue française et la Société française de médecine du travail
<b>Surveillance des maladies professionnelles hors systèmes assurantiers</b>	Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM)	France	Créé en 1998, concerne 21 départements 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).	Santé Publique France

Domaine ciblé	Système	Pays	Particularités	Rattachement
<b>Surveillance des maladies professionnelles hors systèmes assurantiels</b>	Réseau de surveillance des troubles musculo-squelettiques	France	Ce programme comporte plusieurs objectifs : estimer l'incidence et la prévalence des TMS dans la population générale et celle des travailleurs, évaluer les niveaux d'exposition aux facteurs de risque professionnels, d'estimer la proportion de cas attribuables au travail en France, d'étudier le devenir médical et professionnel des travailleurs souffrant de TMS.	
<b>Surveillance des maladies professionnelles hors systèmes assurantiels</b>	réseau PHYT'ATTITUDE	France	Réseau de toxicovigilance ciblé sur les pesticides et créé en 1991 par la Mutualité Sociale Agricole (MSA) sur deux départements, et étendu à tous les départements métropolitains en 1997. 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 ».	Mutualité Sociale Agricole (MSA)
<b>Surveillance des maladies professionnelles hors systèmes assurantiels</b>	Système britannique THOR (The Health and Occupation Reporting System), succédant au système baptisé ODIN (Occupational Disease Intelligence Network)	Grande-bretagne	Réseau médical sentinelle européen visant à rapporter des pathologies professionnelles. Composé de huit réseaux de médecins sentinelles : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médecins du travail : réseau OPRA (Occupational Physicians Reporting Activity)</li> <li>• Pneumologues : réseau SWORD (Surveillance of Work-Related &amp; Occupational Respiratory Disease)</li> <li>• Dermatologues : réseau EPI-DERM (Occupational Skin Surveillance)</li> <li>• Rhumatologues : réseau MOSS (Musculoskeletal Occupational Surveillance Scheme)</li> <li>• Psychiatres : réseau SOSMI (Surveillance of Occupational Stress and Mental Illness)</li> <li>• Infectiologues : réseau SIDAW (Surveillance of Infectious Diseases at Work)</li> <li>• ORL : réseau OSSA (Occupational Surveillance Scheme for Audiological Physicians) et réseau THOR-ENT (Occupational Surveillance of Otorhinolaryngological Disease)</li> </ul> Un système complémentaire pour les nouveaux cas intéressants : THOR-Extra.	Université de Manchester



#### 4. Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles ou RNV3P

Le RNV3P rassemble tous les centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP) et plusieurs services de santé au travail (SST). En 2015, le RNV3P compte 31 CCPP et 9 SST représentés sur la Figure 6. De par son fonctionnement et sa constitution, le RNV3P forme à la fois un réseau d'experts en santé travail (médecins et institutions) et une base de données sanitaires. De 2001 à 2015, 384 351 consultations pour 236 426 patients (Figure 7) sont présentes dans la base de données. 53,8 % des consultations en CCPP concernent l'aide au diagnostic de maladies d'origine professionnelle et 232 983 problèmes de santé au travail sont identifiés.

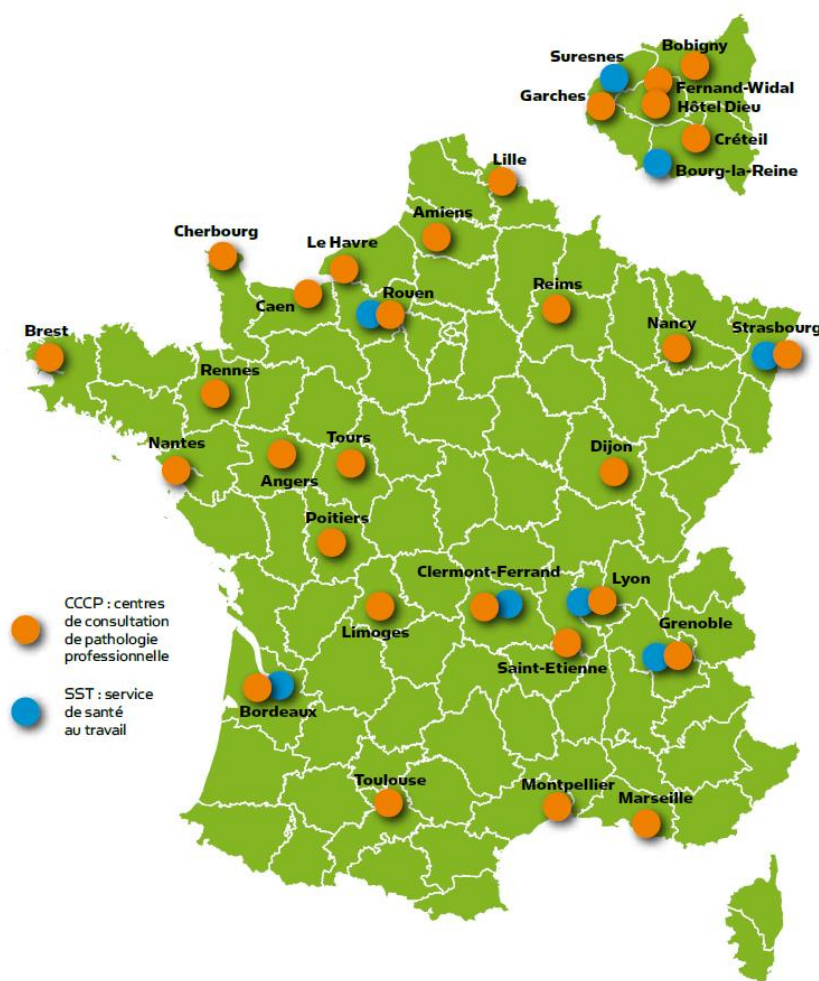


Figure 6 : Répartition nationale des 31 CCPP et des 9 SST participant au RNV3P en 2015 (28)

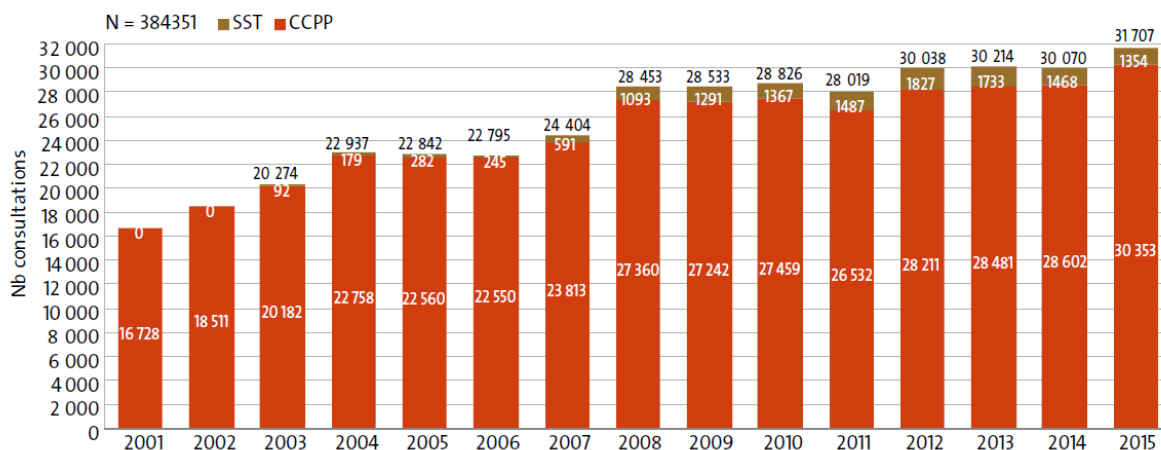


Figure 7 : Évolution du nombre de consultations enregistrées dans la base nationale du rnv3p depuis 2001(28)

### a) Historique et missions du RNV3P

Les membres des CCPP partagent un historique d'échanges de cas cliniques intéressants au cours de réunions semestrielles entre membres des CCPP. Cet historique permet de répondre au besoin de confronter et d'améliorer l'expertise des spécialistes par la mise en commun de leurs compétences et de leurs expériences. Cette richesse des CCPP leur confère une place importante en termes de vigilance et de prévention des risques professionnels.

L'informatisation des données médicales a permis la mise en commun, dans un système d'information unique, des problèmes de santé au travail issus des CCPP. Cette démarche débute de 1995-1999 par une convention pour une expérimentation locale entre les CCPP de Grenoble, de Lyon et la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) Rhône-Alpes. Cette expérimentation donnera naissance en 2000 au dossier informatisé commun pour tous les CCPP puis en 2001 au Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles (RNVPP) à l'initiative du CCPP de Grenoble, de la CRAM Rhône-Alpes, de la direction des risques professionnels de la CNAM-TS et de la Société Française de Médecine du Travail. Les objectifs de ce dossier commun étaient multiples :

- Alimenter une base de données commune permettant de décrire à des fins épidémiologiques les problèmes de santé au travail observés dans les CCPP,
- Rendre accessibles à tous les CCPP les données de l'ensemble du réseau,
- Favoriser la communication entre les CCPP.

L'AFFSET devient l'opérateur du réseau en 2006 puis en 2010 l'Anses. À ce jour, l'Anses coordonne les activités associées au RNV3P et participe aux travaux scientifiques en partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS), la Caisse

centrale de la mutualité sociale agricole (CCMSA), le Régime social des indépendants (RSI), Santé publique France et la Société française de médecine du travail (SFMT).

Les objectifs principaux du RNV3P sont :

- L'amélioration et l'harmonisation des pratiques de diagnostic des pathologies liées au travail et à l'environnement
- Le repérage de risques émergents ou ré-émergents en santé au travail
- Le repérage, la description et la prévention de situations professionnelles à risque sanitaire en France

Le RNV3P a également pour vocation :

- De permettre les échanges entre cliniciens et autres professionnels de la santé au travail
- D'aider à définir des actions prioritaires régionales ou nationales
- De guider les choix en matière d'évaluation des risques, de prévention et de susciter des travaux de recherche

Le RNV3P participe ainsi à la veille sanitaire selon 3 modalités : veille épidémiologique, veille clinique et développement de nouveaux outils de détection des émergences.

### b) Fonctionnement du RNV3P

Le fonctionnement synthétique du RNV3P est présenté dans la Figure 8.

#### RECUEIL DES DONNÉES ET CONSULTATION NATIONALE DANS L'APPLICATION WEB

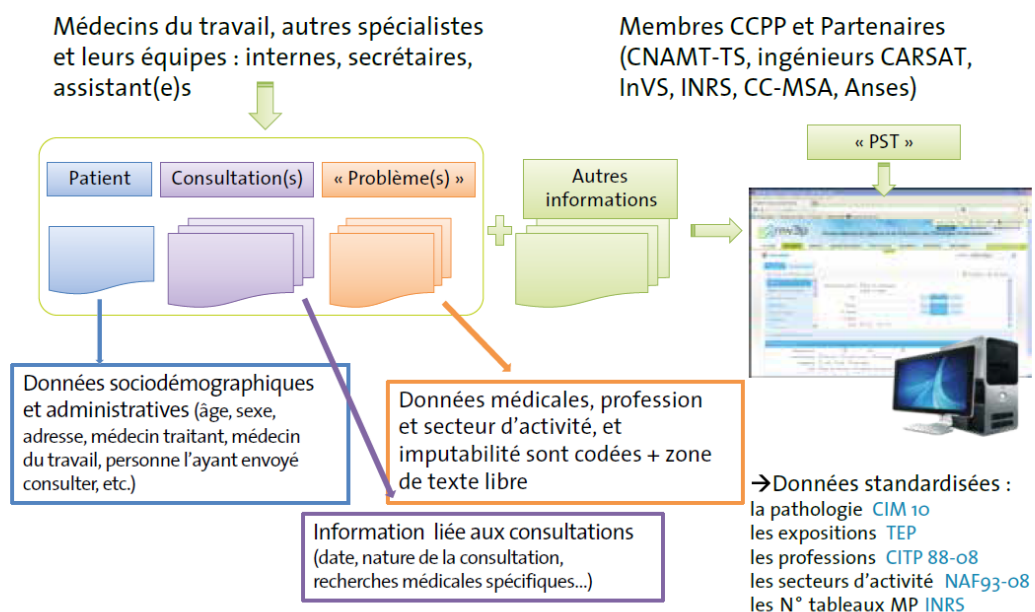


Figure 8 : Présentation du fonctionnement synthétique de la base de données du RNV3P (28)

Chaque consultation de pathologie professionnelle est l'objet depuis l'origine du RNV3P d'un enregistrement standardisé de :

- Données administratives,
- Données médicales (pathologie diagnostiquée et comorbidités)
- Données principales concernant l'exposition :
  - Une nuisance principale et jusqu'à 4 nuisances,
  - Le métier et le secteur d'activité de la nuisance principale
  - L'imputabilité estimée de chaque nuisance selon la pathologie diagnostiquée.

Pour permettre leur archivage et leur homogénéité, ces variables sont codées selon des nomenclatures :

- Code CIM10 pour les pathologies
- Code CITEP-88 du bureau international du travail pour les métiers
- Code NAF-93 pour les secteurs d'activité
- Thésaurus nuisance développé par M Falcy de l'INRS à la demande de la CNAM-TS
- Imputabilité en 4 modalités : 0 = pas de relation, 1 = faible ou douteux, 2 = possible ou directe, mais non essentielle, 3 = directe et essentielle

Les données collectées sont issues de l'échange établi entre le médecin et son patient autour de l'interrogatoire professionnel. Son objectif est de rechercher et d'identifier une éventuelle étiologie professionnelle potentiellement responsable de la maladie diagnostiquée. Au cours de cet interrogatoire, le parcours professionnel du patient sera reconstitué et de nombreux éléments seront collectés tels que les nuisances dans le cadre de l'activité professionnelle, les facteurs de risque extra-professionnels et les comorbidités et enfin la chronologie de la clinique par l'activité professionnelle (rythmicité). Étape fondamentale, l'interrogatoire professionnel est soumis à une grande variabilité tant au niveau du patient que du médecin. Comme le montre la Figure 9, il existe à chacune des étapes un risque de perte d'information : biais de mémoire du patient, biais de sélection du médecin selon ces propres connaissances ...

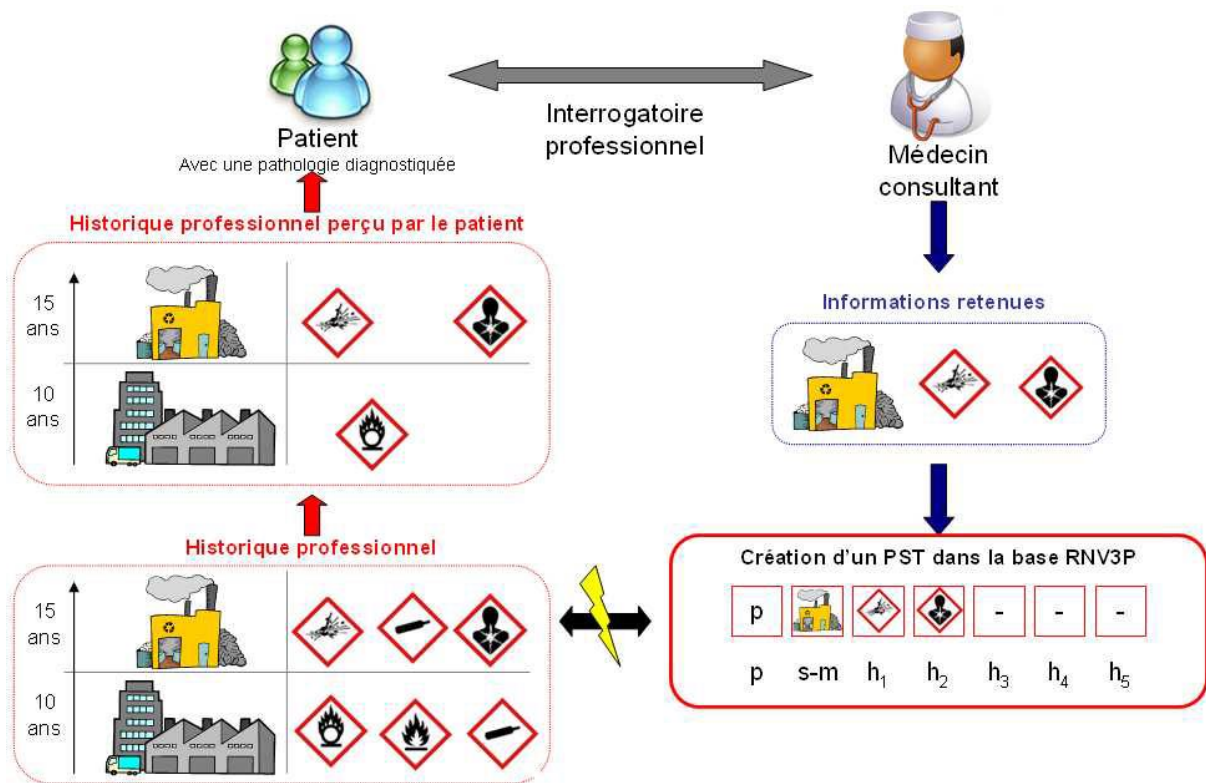


Figure 9 : Schéma illustratif des informations retenues à la suite de l'interrogatoire professionnel (29)

Ces données saisies par les médecins des CCPP et des SST sont ensuite utilisées par le RNV3P pour répondre à ces missions. Parmi celles-ci, la détection d'éventuelles pathologies professionnelles non identifiées préalablement reste une priorité.

Comme nous venons de le voir, la veille sanitaire sous ces différents aspects permet de collecter un nombre important d'informations. L'exploitation de ces données grâce à diverses méthodes vont permettre de détecter l'évolution des pathologies connues notamment leur résurgence ou la découverte de nouvelles pathologies ou nuisances inconnues jusqu'alors : il s'agit des émergences.

## C. Modalités de détection d'une émergence

### 1. Le concept d'émergence

En santé publique, une préoccupation majeure est d'anticiper et de prévenir les maladies. La veille sanitaire répond en partie à cet objectif. Le concept d'émergence d'une maladie ou d'un risque y prend une place centrale. Historiquement rattachés aux maladies infectieuses ou transmissibles, plusieurs organismes ont ainsi proposé une définition pour les maladies infectieuses émergentes :

*« Emerging infectious diseases are those due to newly identified and previously unknown infections which cause public health problems either locally or internationally » (OMS 1997)*

*« Infection nouvelle causée par l'évolution ou la modification d'un agent pathogène ou d'un parasite existant » (Organisation mondiale de la santé animale, OIE 2006)*

Néanmoins, le concept d'émergence peut s'élargir à l'ensemble des maladies. Ainsi Toma et coll. définissent une maladie émergente comme :

*« Une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, d'une région donnée et durant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie » (30)*

Les auteurs ponctuent leur définition des remarques suivantes :

- *« Les maladies émergentes ne se limitent pas aux maladies transmissibles et infectieuses,*
- *Donner le qualificatif d'émergent à une maladie nouvelle dont l'incidence n'augmenterait pas significativement n'est pas pertinent,*
- *Le "risque émergentiel" (ou potentielle émergence) ne doit pas être considéré comme une véritable émergence du fait de l'incertitude de son évolution future, mais plutôt comme potentiellement émergent.*

Sur son wiki, l'observatoire européen des risques de l'agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (31) propose sur son site la définition suivante des risques professionnels émergents :

*« An 'emerging occupational safety and health risk' is often defined as any occupational risk that is both new and increasing see also. By new, it means that:*

- The risk was previously unknown and is caused by new processes, new technologies, new types of workplaces, or social or organisational change; or,*
- A long standing issue is newly considered to be a risk due to changes in social or public perceptions; or,*
- New scientific knowledge allows a long standing issue to be identified as a risk.*

*The risk is increasing if:*

- The number of hazards leading to the risk is growing; or,*
- The likelihood of exposure to the hazard leading to the risk is increasing, (exposure level and/or the number of people exposed); or,*
- The effect of the hazard on the worker's health is getting worse (seriousness of health effects and/or the number of people affected). »*

Dans son travail de thèse, L. Faisandier a représenté graphiquement les différents stades d'évolution d'un risque ou d'une maladie émergente. Ainsi sur la figure 10, nous retrouvons 5 stades :

- Stade 1 : le risque est présent, mais sa présence n'est pas observée
- Stade 2 : le risque est nouveau, quelques cas ont pu être observés
- Stade 3 : le risque est émergent, car son incidence augmente et il dépasse un seuil d'acceptabilité
- Stade 4 : le risque est maîtrisé grâce à la prévention
- Stade 5 : le risque réémerge (présence d'une résurgence)

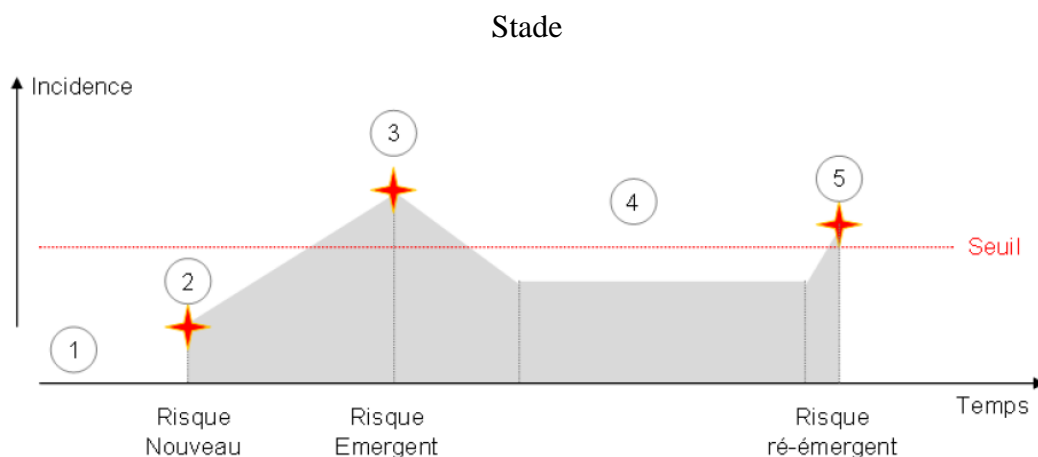


Figure 10 : Représentation schématique des stades d'évolution d'un risque, d'une maladie émergente (29)

La détection du risque à un stade précoce est une étape essentielle (stade 1 de la Figure 10). Les méthodes expérimentales ont pour objectif de repérer avant leur commercialisation ou au plus rapidement le potentiel dangereux d'une molécule chimique notamment.

## 2. Détection *a priori* : les méthodes expérimentales

Les approches toxicologiques prennent une place importante dans la détection des risques associés aux molécules chimiques.

Ainsi l'évaluation des risques par l'expérimentation est au cœur de la réglementation européenne REACH. Cette dernière 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). Les études toxicologiques expérimentales ont pour objectif de prédire les effets que pourraient induire sur la santé humaine les substances chimiques. À l'issue, la substance est autorisée ou non sur le marché et est accompagné des mesures de prévention adéquates (équipements de protection individuels ou collectifs, surveillance médicale (biomarqueurs, ...)).

L'approche prédictive est une autre méthode utilisée par les toxicologues visant à proposer des modèles analysant les relations entre structure moléculaire et propriétés toxicologiques. Ces modèles ont été baptisés (Quantitative) Structure-Activity Relationships ou (Q)SARs models. Des modalités de validation des modèles ont été proposées par le centre européen d'écotoxicologie (ECETOC) notamment pour des effets comme l'irritation cutanée et oculaire ou encore la carcinogénicité (32). Cette méthode a également été validée pour la prédiction de l'asthme professionnel en lien avec les molécules chimiques de faible poids moléculaire (33-36) pour lesquels l'expérimentation n'apporte pas d'éléments de réponse suffisants.



Bien que la détection a priori possède une place essentielle dans la prévention des risques, il n'est pas possible de détecter tous les risques avant la commercialisation d'un produit/procédé. Le parallèle peut être fait avec la vie d'une molécule pharmaceutique. Ainsi la veille sanitaire prend le relais pour détecter a posteriori tous événements inhabituels. Comme nous l'avons décrit, la veille sanitaire comporte deux champs : la veille préformatée (surveillance) et la veille non préformatée (vigilances, signalement). Ces deux champs peuvent permettre la détection d'une émergence.

### **3. Détection a posteriori : la veille clinique**

Dans la branche de la veille non préformatée, nous allons retrouver ce que nous pouvons appeler la veille clinique. Il s'agit de signalement de tout cas atypique, c'est-à-dire des patients présentant une pathologie potentiellement professionnelle non identifiée par les systèmes traditionnels de reconnaissance des maladies professionnelles. Les raisons peuvent être multiples : méconnaissance scientifique de la relation entre la pathologie et les expositions du patient, méconnaissance scientifique du contexte d'exposition dans lequel est survenu la pathologie ... Basée sur un réseau de professionnels de santé tel que des médecins du travail, des médecins généralistes ou spécialistes experts en pathologies professionnelles ou encore ouvertes à tous, la veille clinique peut être dédiée à un centre d'intérêt unique comme le réseau PHYT'ATTITUDE centré sur les pesticides (37) ou généraliste comme le réseau THOR-EXTRA de l'université de Manchester qui propose un formulaire de signalement en ligne (38). Tout système de veille clinique repose sur une organisation permettant le recueil des signalements (remontée d'informations du terrain), leur traitement et leur validation (recherche de nouveaux cas, imputabilité, recherche bibliographique, etc.). Cette organisation est régulièrement portée par une autorité de santé publique (exemple : Agence Santé Publique France) qui analysera les signalements reçus et déploiera en conséquence des ressources pour l'évaluation et la prévention du risque s'il est avéré.

### **4. Détection a posteriori : la veille statistique**

Parmi les objectifs de la veille sanitaire, la détection de phénomènes inhabituels à des fins d'alerte sanitaire est importante. Ce phénomène inhabituel correspond à l'observation d'un nombre de cas rapporté plus élevé que le nombre de cas attendu.

Historiquement appliquées à la détection des épidémies de maladies infectieuses, de nombreuses méthodes sont à la disposition des épidémiologistes pour détecter statistiquement toute émergence. Ces processus sont de plus en plus souvent automatisés comme le décrit le

Centre de Contrôle des Maladies (CDC) américain (Figure 11). Nous retrouvons dans la Figure 11 les différentes étapes de la veille sanitaire préformatée décrite précédemment : collecte des données, prétraitement des données, analyse automatisée, interprétation par des experts du domaine suivie ou non d'une investigation épidémiologique sur le terrain.

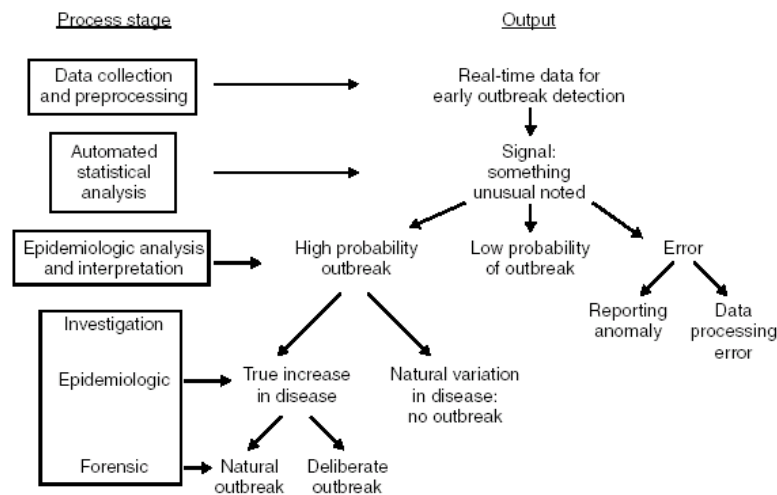


Figure 11 : Processus de surveillance pour la détection automatisé de phénomènes inhabituels selon le CDC (39)

Les différentes méthodes statistiques ont donc pour objectif de mettre en évidence tout phénomène inhabituel à investiguer de manière réactive (alerte la plus précoce possible pour mise en œuvre des mesures de contrôle), spécifique (ne pas déclencher à tort une investigation) et sensible (détecter tous les phénomènes inhabituels). Ces trois qualités sont essentielles et doivent conduire au choix approprié de la méthode statistique selon la question posée et les données disponibles.

La distribution des événements, sporadiques ou liés, dans le temps et dans l'espace permet de définir trois types de clusters :

- Cluster temporel : nombre d'événements anormalement élevé pour un intervalle de temps donné ; ces événements sont dispersés géographiquement
- Cluster spatial : nombre d'événements anormalement élevé pour une zone géographique donnée ; ces événements sont dispersés dans le temps (jours, mois, années)
- Cluster temporo-spatial : nombre d'événements anormalement élevé à la fois pour une zone géographique et pour un intervalle de temps donnés.

Dans le cadre de la veille préformatée, les méthodes usuelles se basent sur la temporalité des événements (séries temporelles), notamment en comparant les données passées aux données actuelles. Cela suppose que la maladie soit connue et ancienne, il s'agit alors de détecter une résurgence de la maladie. La plupart de ces méthodes se basent sur des notions de dépassement

de seuils, de changement dans la tendance d'une série chronologique ou encore d'un nombre maximum de cas dans des intervalles de temps donnés. Elles s'appuient sur des techniques statistiques telles que la maîtrise statistique des processus, les régressions ou encore les séries chronologiques.

#### *a) Méthodes de seuillage*

Les méthodes de seuillage sont régulièrement utilisées notamment pour la détection des valeurs supérieures aux limites de détection. Ainsi leur usage est fréquent pour détecter des polluants chimiques dans des milieux comme l'eau ou les aliments lorsqu'une limite réglementaire d'exposition existe. Elles servent également aux déclenchements des alertes épidémiques infectieuses comme les épidémies hivernales de gastro-entérites ou de grippe ou encore pour les alertes canicule. Pour ce dernier phénomène, Santé Publique France a construit un indicateur représenté par des seuils de températures (moyenne glissante sur 3 jours des températures minimale et maximale (40)). Pour définir les seuils, ils ont testé plusieurs niveaux de surmortalité à la recherche du meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Pour la ville de Paris, un seuil de surmortalité de 50% a été retenu, associé au couple de température (21°C ; 31°C). L'application de cet indicateur sur les canicules historiques de 1976 et 2003 a permis de montrer leur capacité à détecter ces épisodes (Figure 12) associés à une surmortalité à partir du 3<sup>ème</sup> jour de dépassement des seuils de températures.

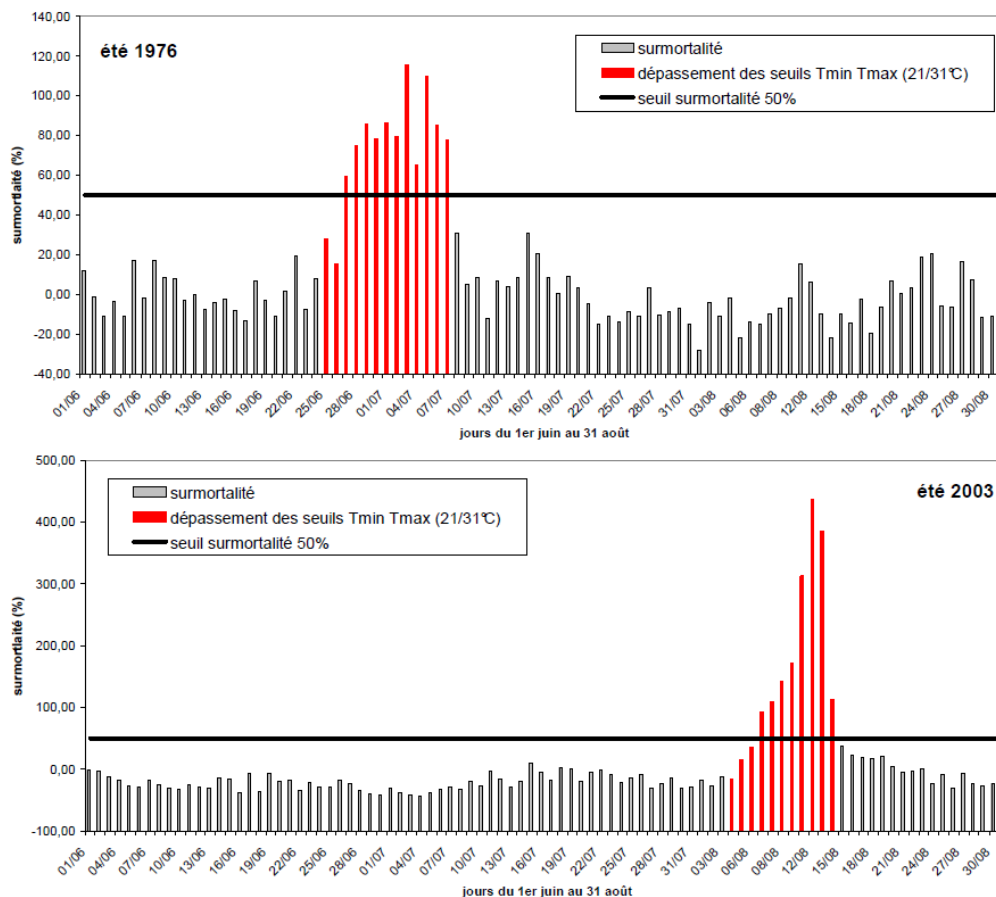


Figure 12 : Simulation de dépassement des seuils météorologiques pour 1976 et 2003 à Paris : en rouge les jours identifiés comme jours d’alerte par le système actuel (40)

Des seuils ont ensuite été proposés pour l’ensemble des départements français ( Figure 13). Dans le cadre du système d’alerte canicule et santé, les seuils de température sont associés à d’autres données : nombre de décès, nombre de passage aux urgences (réseau Oscour®) et consultation de SOS médecins. Ces données sont intégrées au sein du système de surveillance syndromique SurSaUD® (Surveillance sanitaire des urgences et des décès)(41).

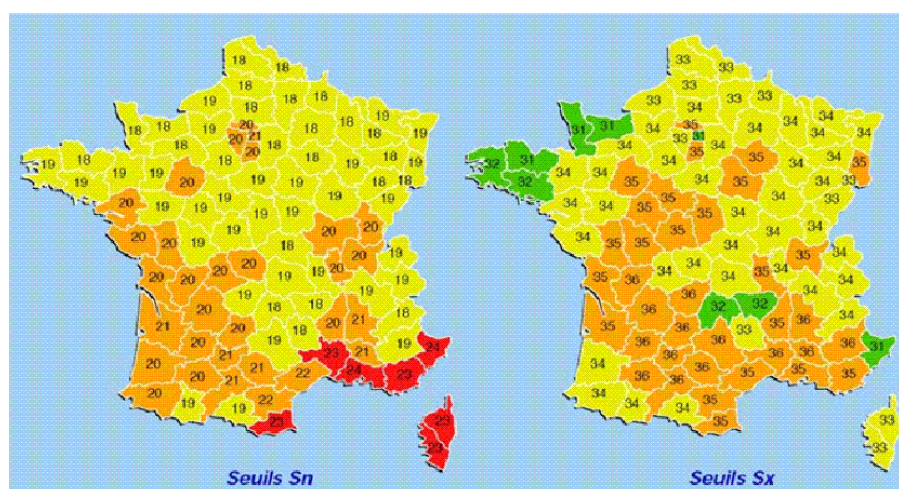


Figure 13 : Seuils de température minimale (Sn) et maximale (Sx) pour chaque département français en 2011 (source Météo France) (40)

b) *Méthodes de contrôle statistique des procédés*

Issue du monde de l'industrie, la maîtrise statistique des processus offre la possibilité de créer des cartes de contrôle permettant de détecter le moment où une anomalie va survenir dans un processus. Les cartes de contrôle se présentent sous la forme d'un graphique où l'on reporte sous forme de points le suivi dans le temps d'un indicateur. La valeur centrale de cet indicateur est encadrée de bornes de conformité représentant les limites de contrôle inférieure et supérieure. Le processus est dit sous contrôle tant que la valeur moyenne de l'indicateur est comprise entre les bornes limites. La Figure 14 présente un exemple de carte de contrôle basée sur la moyenne et l'étendue où nous pouvons constater une dérive à 8h30.

Date	23/02									
Heure	6h00	6h30	7h00	7h30	8h00	8h30	8h35	9h00	9h30	
Mesure 1	1	-1	1	0	1	0	-2	-1	-2	
Mesure 2	1	0	0	0	1	2	1	1	-1	
Mesure 3	-2	-2	-1	-3	0	3	-1	1	-1	
Mesure 4	1	0	-1	-1	1	2	-1	-1	0	
Mesure 5	0	0	0	0	0	3	2	0	0	
Total	1	-3	-1	-4	3	10	-1	0	-4	
Moyenne	0,2	-0,6	-0,2	-0,8	0,6	2,0	-0,2	0	-0,8	
Étendue	3	2	2	3	1	3	4	2	2	

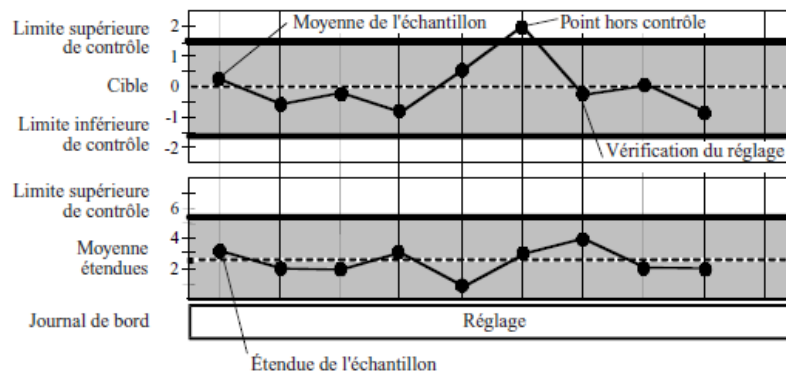


Figure 14 : Exemple d'une carte de contrôle moyenne-étendue

Les méthodes de contrôle statistique des procédés sont depuis longtemps appliquées aux systèmes de surveillance en santé publique et en milieu hospitalier (42-47). Ainsi plusieurs approches proposées pour la détection des épidémies de maladies infectieuses s'inspirent/reposent sur des méthodes de contrôle statistique des procédés. En effet, il existe des similitudes importantes entre la détection de clusters de maladies inhabituels et la détection des aberrations dans les processus de production industrielle. Les principaux outils sont les cartes de contrôle.

On distingue plusieurs cartes de contrôle, les plus utilisées sont les suivantes : les cartes de contrôle de Shewhart et ses dérivés, la méthode « Exponentially Weighted Moving Average » (EWMA) et la méthode « Cumulative Sums » (CUSUM).

(1) Les méthodes des cartes de contrôle de Shewhart

Les premières cartes de contrôle ont été proposées par Shewhart en 1930 (48). Il existe plusieurs cartes de contrôle de Shewhart selon le type de données que vous souhaitez analyser.

**Tableau II : Différents types cartes de contrôle de Shewhart. Traduit et adapté de (49).**

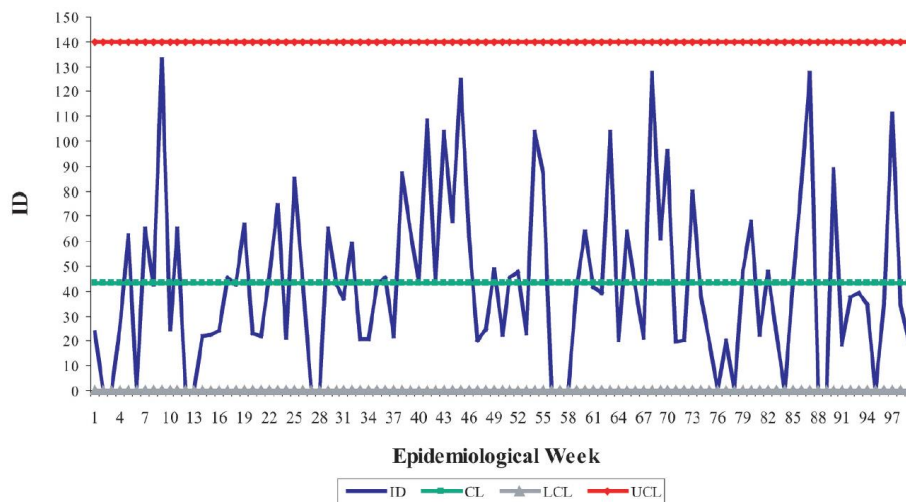
Type de carte de contrôle	Loi de probabilité	Mesures appliquées à	Exemples dans le domaine de la santé
<b>X-bar and carte S</b>	Normale	Mesures continues en « forme de cloche »	Durée d'attente des patients Durée de procédures
<b>Carte np</b>	Binomiale	Nombre total de cas dichotomiques (oui / non) qui aboutissent à un certain résultat.  Un seul résultat par unité d'échantillonnage peut être observé (par exemple, une chirurgie développe une infection ou non).  Suppose une taille / une population d'échantillon constante.	Nombre de chirurgies compliquées par une infection  Nombre de patients réhospitalisés
<b>Carte p</b>	Binomiale	Fraction des cas dichotomiques (oui / non) qui aboutissent à un certain résultat.  Un seul résultat par unité d'échantillonnage peut être observé (par exemple, une chirurgie développe une infection ou non). La fraction ne peut pas dépasser 1,00.  La taille / la population de l'échantillon peut varier d'un échantillon à l'autre.	Fraction de chirurgies compliquées par une infection  Fraction de patients réhospitalisés
<b>Carte c</b>	Poisson	Nombre total d'incidents.  Il peut y avoir plus d'un événement par unité d'échantillonnage (par exemple, plus d'une chute par patient).  Suppose une taille / une population d'échantillon constante.	Nombre de chutes de patient  Nombre de pneumopathies associées à la ventilation mécanique
<b>Carte u</b>	Poisson	Incidence et taux d'incidence.  Il peut y avoir plus d'un événement par unité d'échantillonnage (par exemple, plus d'une chute par patient). Le taux peut dépasser 1,00.  La taille / la population de l'échantillon peut varier d'une période à l'autre.	Nombre de chutes de patient pour 100 jours d'hospitalisation  Nombre de pneumopathies associées à la ventilation mécanique pour 100 jours de ventilation

Les cartes de contrôle sont définies par une moyenne historique et deux limites de contrôle, une inférieure (LCL, low control limit) et une supérieure (UCL, upper control limit). Les limites de contrôle sont typiquement placées à trois écarts-types de part et d'autre de la moyenne historique. Le calcul des limites de contrôle s'écrit donc :

$$CL = \bar{\mu} \pm 3\sqrt{\bar{\mu}}$$

Où  $\bar{\mu}$  est la moyenne historique de l'élément à surveiller

Ainsi toutes observations dépassant la limite de contrôle supérieure seront considérées comme potentiellement émergentes (épidémiques pour les maladies infectieuses). Ces différentes méthodes sont très largement utilisées et décrites dans la littérature. Une application fréquente est la surveillance des événements indésirables en milieu hospitalier (44-46). Ainsi, Gomes et coll. (45) présentent l'utilisation des cartes de contrôle de Shewhart pour la détection des épidémies d'infections nosocomiales (238 cas) d'une unité de réanimation/soins intensifs au sein de l'hôpital universitaire de Belo Horizonte au Brésil sur une période de 2004 à 2005. Le résultat est présenté en Figure 15. Cette carte de contrôle a permis la détection de 5 épisodes épidémiques en 2004 (densité d'incidence variant de 148,94 à 187,50).



**Figure 15 : Carte de contrôle de Shewhart de la densité d'incidence pour 1 000 jours/patients en 2004 et 2005 après suppression des valeurs aberrantes (1) La moyenne de densité d'incidence (CL) était de 43,13. (2) Les limites de contrôle étaient à 0 pour la basse (LCL) et 139,62 pour la haute (UCL). (3) ID correspond au nombre de cas par semaine. Issue de (45).**

Williamson et coll. ont testé les cartes de contrôle sur la surveillance des hépatites A en population aux États-Unis (50). Après avoir modélisé le nombre de cas prévisionnel d'hépatite A par méthode de Box & Jenkins (prévision d'une série chronologique), ils ont reporté sur une carte de contrôle de Shewhart la différence entre le nombre de cas réel et le nombre de cas estimé (Figure 16).

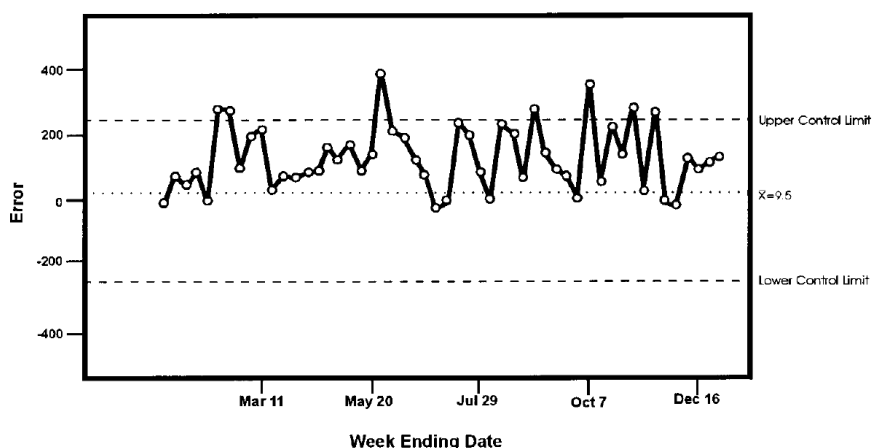


Figure 16 : Carte de contrôle de Shewhart pour la différence en nombre de cas prévu et réel d'hépatites A aux États-Unis pour l'année 1989. (-o-) observations ; (...) moyenne attendue ; (---) limites de contrôle des observations. Issue de (50).

Dans le domaine de la médecine du travail, les cartes de contrôle sont citées pour le suivi des expositions professionnelles (51) ou encore la détection d'un asthme professionnel (52). Ainsi Hayati et coll. ont testé l'apport des cartes de contrôle de Shewhart pour détecter la relation avec le travail d'un asthme. Ils ont mesuré le débit expiratoire de pointe pendant 2 semaines en dehors du travail et 2 semaines au travail. Les mesures ont été reportées dans une carte de contrôle pour chaque individu et pour chaque période comme le montre l'exemple en Figure 17.

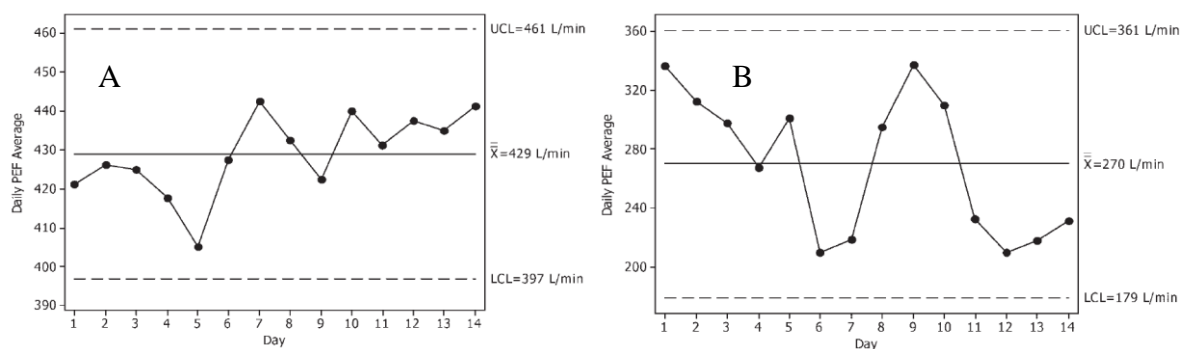


Figure 17 : Cartes de contrôle de Shewhart pour le même individu hors du lieu de travail (carte A) et sur le lieu de travail (carte B). Issue de (52).

Les cartes de contrôle permettent de détecter des variations importantes ou rapides, mais elles ne sont pas adaptées lorsque les variations sont fines. Pour cela, d'autres méthodes ont été développées telles que la méthode « Exponentially Weighted Moving Average » (EWMA).



## (2) Exponentially Weighted Moving Average (EWMA)

La carte EWMA (Exponentially Weighted Moving Average ou Moyenne Mobile et Pondération Exponentielle en français) a été développée par S. W. Roberts en 1959 (53). Contrairement aux méthodes de Shewhart où les observations « brutes » étaient reportées, la méthode EWMA effectue un lissage de ces observations par le biais d'une moyenne mobile pondérée calculée à chaque pas de temps. La méthode EWMA affecte un poids plus faible aux données historiques sans complètement les écarter. Ainsi les observations les plus anciennes seront affectées par les pondérations les plus faibles. Elle peut s'écrire selon l'équation suivante :

$$M_t = \lambda \bar{x}_t + (1 - \lambda)M_{t-1}$$

où  $M_t$  est la valeur moyenne lissée par méthode EWMA au temps  $t$ ,  $\lambda$  un paramètre de lissage variant de 0 à 1,  $\bar{x}_t$  la valeur moyenne réelle au temps  $t$ ,  $M_{t-1}$  la valeur moyenne lissée par méthode EWMA à  $t-1$  et.

Dans la littérature, la valeur de  $\lambda$  varie de 0,2 à 0,5 le plus souvent. On peut noter que :

- Plus  $\lambda$  s'approche de 0, plus le passé est pris en compte. Les faibles dérives seront donc plus facilement identifiées, mais plus les dérives brutales, ces dernières étant lissées.
- Plus  $\lambda$  s'approche de 1, moins le passé est pris en compte. Les conséquences étant l'inverse de ci-dessus, nous détecterons plus facilement les variations brutales a contrario des dérives lentes et faibles.
- Si  $\lambda$  prend la valeur de 1, la carte obtenue est une carte de contrôle de Shewhart.

Les limites de contrôle sont mobiles, mais convergent souvent vers une droite. La limite supérieure de contrôle est calculée selon l'équation :

$$UCL = M_0 + kS_0 \sqrt{\frac{\lambda}{(2 - \lambda)} + [1 - (1 - \lambda)^{2t}]}$$

où  $M_0$  est la moyenne attendue estimée sur les données historiques (valeur sur laquelle nous souhaitons centrer la carte),  $S_0$  l'écart-type estimé sur les données historiques et  $k$  un nombre positif fixant la hauteur de la limite (généralement 3).

L'application des cartes de contrôle EWMA est souvent complémentaire des cartes de contrôle de Shewhart. Ainsi dans deux des études présentées précédemment, nous retrouvons également la méthode EWMA. Gomes et *al.* (45) présentent 2 cartes de contrôle EWMA en faisant varier

le paramètre de lissage et la hauteur des limites de contrôle (Figure 18). La carte A détecte 17 signaux épidémiques contre 10 pour la carte A, à comparer aux 5 signaux détectés par méthode de Shewhart.

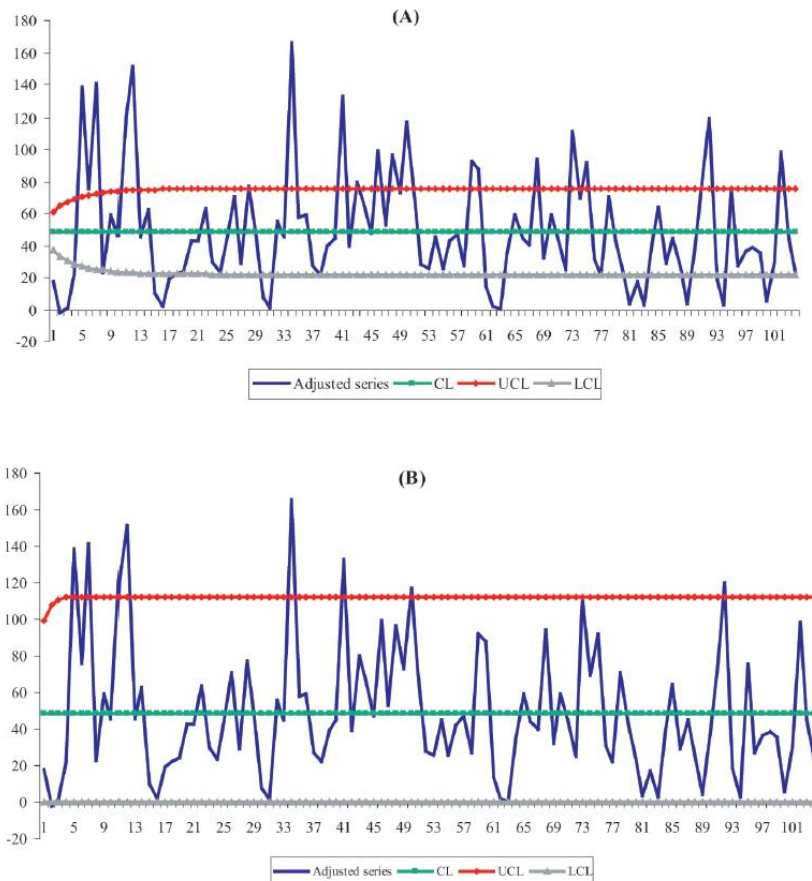


Figure 18 : Cartes de contrôle EWMA de la densité d'incidence pour 1 000 jours/patients en 2004 et 2005 (A) avec les paramètres  $k = 2,814$  (1 écart-type) et  $\lambda = 0,1$  ; (B) avec les paramètres  $k = 3,054$  (2 écarts-types) et  $\lambda = 0,4$ . Issue de (45).

Williamson et coll. ont également testé les cartes de contrôle EWMA sur la surveillance des hépatites A en population aux États-Unis (50) (Figure 19). Contrairement à la carte de Shewhart qui ne détectait que quelques points en dehors des limites, la carte EWMA montre une tendance à la hausse « non contrôlée » du nombre de cas signalé.

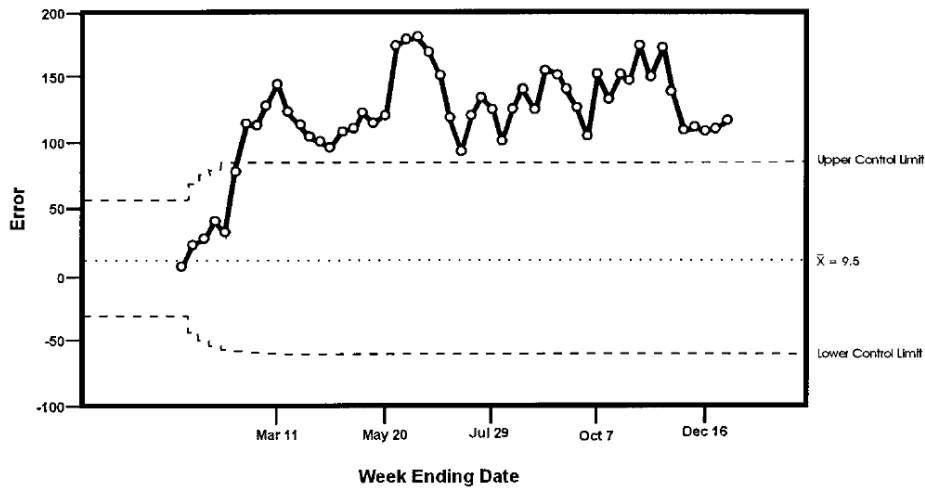


Figure 19 : Carte de contrôle EWMA pour la différence en nombre de cas prévu et réel d'hépatites A aux États-Unis pour l'année 1989. (-o-) observations ; (...) moyenne attendue ; (---) limites de contrôle des observations. Issue de (50).

Dans la littérature, nous ne retrouvons pas d'utilisation de la méthode EWMA sur des données de santé au travail. Le plus proche est une étude de Whitby et coll. (54) sur l'évolution du nombre d'accidents exposant au sang après changement du type d'aiguille creuse dans un hôpital universitaire d'Australie de 800 lits. Le changement pour des aiguilles sécurisées a été effectué entre octobre et décembre 2004. Sur la carte de contrôle (Figure 20), nous pouvons constater la tendance à la baisse du nombre d'événements. La période 2000-2003 non présente sur la figure a été prise en compte pour la méthode EWMA.

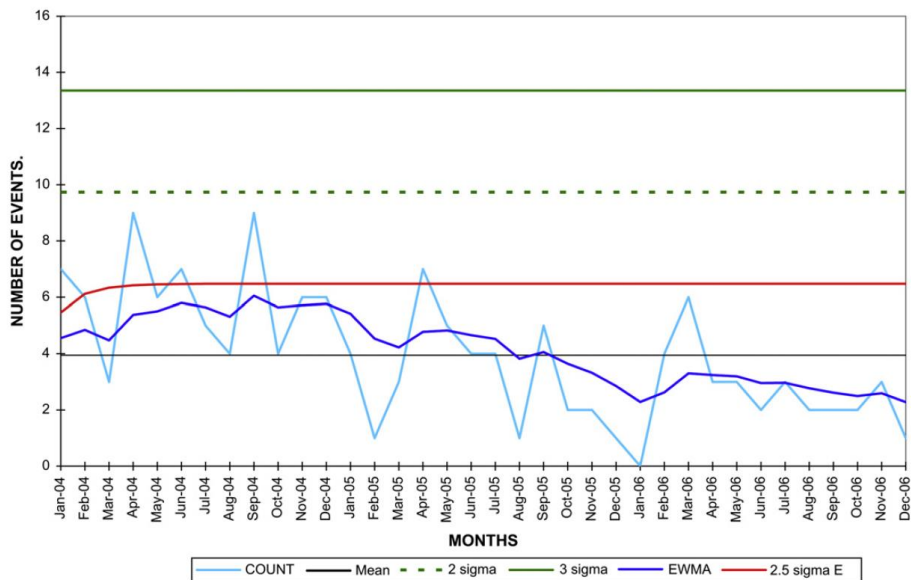


Figure 20 : Cartes de contrôle de Shewhart et EMWA associées. Tirée de (54).

Une autre méthode employée pour détecter les dérives faibles et lentes est les cartes de contrôle CUSUM.

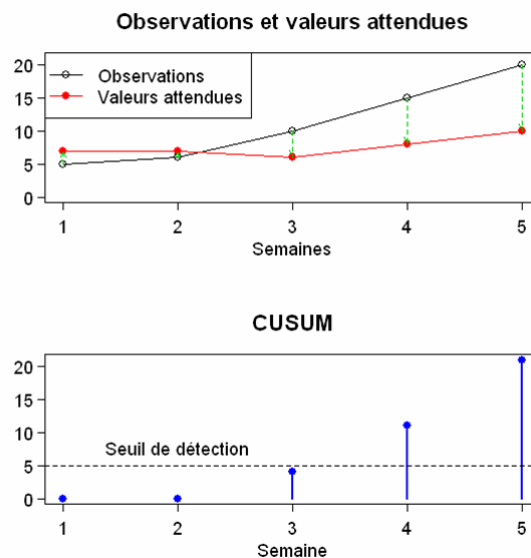
### (3) Cumulative Sums (CUSUM)

La carte de contrôle « Cumulative Sums (CUSUM) », ou carte des sommes cumulées en français, a été mise au point par E.S. Page en 1954 (55). Tout comme la carte EWMA, elle est adaptée à la recherche des dérives faibles et lentes. Elle présente une performance plus importante que la carte EWMA (détection plus rapide des variations de faible intensité), mais sa mise en œuvre est plus complexe.

La carte CUSUM tient compte, comme la carte EWMA, des valeurs antérieures et consiste à calculer la somme des écarts cumulée entre la valeur attendue et la valeur observée aux temps présents et antérieurs. Une illustration est présentée en Figure 21. Le CUSUM au temps t est défini comme ceci :

$$C_t = \max\left(0, C_{t-1} + \frac{y_t - \mu_t}{\sigma_t} - k\right)$$

où  $C_0 = 0$ ,  $y_t$  la série d'observations ( $t=1, 2, \dots$ ),  $\mu_t$  la moyenne attendue,  $\sigma_t$  l'écart-type attendu et  $k$  une constante définissant la différence minimale d'intérêt à inclure dans le modèle. La moyenne et l'écart-type attendus peuvent être calculés soit à partir d'observations d'année précédente ou encore sur les précédentes observations en excluant ou non les observations les plus récentes.

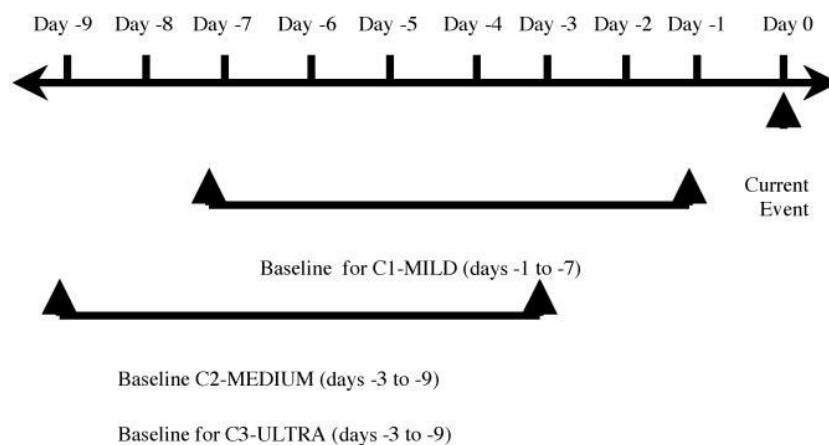


**Figure 21 : Schéma du fonctionnement de la méthode CUSUM. La différence entre les valeurs observées (en noir) et les valeurs attendues (en rouge) est calculée à chaque temps. La somme de ces différences depuis le temps 1, c'est-à-dire le CUSUM, est représentée par les barres bleues. Issue de (56).**

Lorsque le CUSUM à l'instant t dépasse un seuil fixé, le procédé est déclaré hors de contrôle et génère une alerte. L'utilisation de la carte CUSUM suppose une distribution normale des observations. Ainsi des méthodes dérivées ont été proposées en suivant notamment la

distribution de Poisson (57) pour les événements rares ou encore la distribution binomiale (58) pour le suivi de proportions. Des méthodes ont également été proposées en se basant sur le temps entre les événements.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il est important pour la mise en œuvre de la méthode CUSUM de déterminer les valeurs historiques que nous souhaitons utiliser. En effet, il est important que ces périodes ne contiennent pas d'épidémie pour éviter toute baisse de la sensibilité de détection. Ainsi pour la mise en œuvre du « Early Aberration Reporting System (EARS) » du CDC d'Atlanta, Hutwagner et coll. ont différencié les systèmes selon la quantité de données historiques dont ils disposent. Ainsi lorsque ces données historiques sont limitées, ils proposent différentes périodes d'apprentissage et tampon pour leur analyse (Figure 22). Pour la raison, il est conseillé de réinitialiser le CUSUM à 0 lorsqu'une épidémie est détectée ou a minima de supprimer ces valeurs du modèle. Certains auteurs proposent même de réinitialiser le modèle régulièrement (59).



**Figure 22 : Illustration des périodes d'apprentissage et tampon implantées dans la surveillance syndromique EARS du CDC d'Atlanta lorsque les données historiques sont limitées. Issue de (58).**

Gomes et al. ont également testé la méthode CUSUM dans leur publication. La méthode CUSUM identifie 10 périodes « épidémiques ». Plus de la moitié n'était ni identifiée par méthode de Shewhart ni par méthode EWMA. Ainsi, Gomes et coll. ont associé les 3 méthodes pour leur surveillance quotidienne les jugeant complémentaires. Il aurait été intéressant de confronter néanmoins ces résultats avec la réalité ou pas de l'alerte statistique émise.

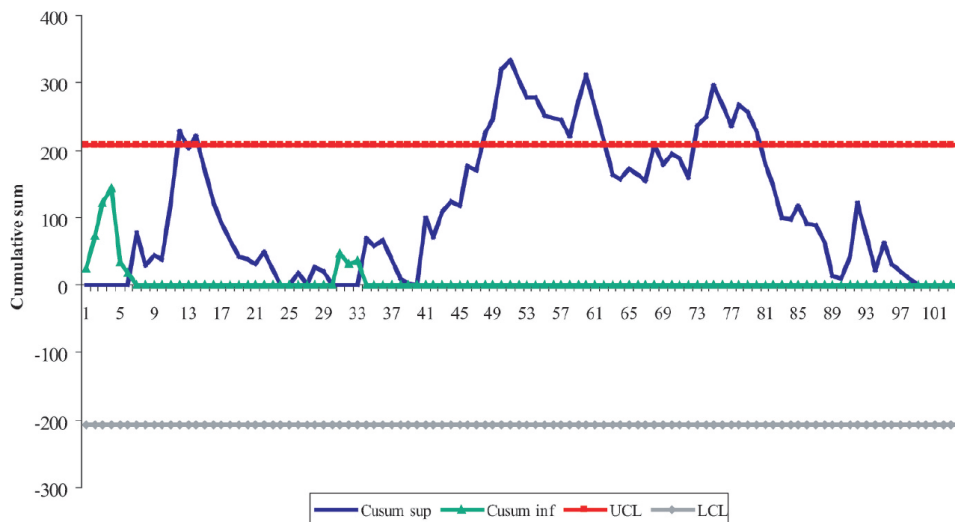


Figure 23 : Carte de contrôle CUSUM de la densité d'incidence pour 1 000 jours/patients en 2004 et 2005. Le paramètre  $k$  est fixé à 0,5 et le seuil d'alerte à  $5\sigma$ . Issue de (45).

La méthode CUSUM a également été employée dans le cadre de la sécurité du médicament pour mettre en évidence le lien entre l'introduction puis l'arrêt du rofecoxib et du celecoxib et le nombre d'hospitalisations pour infarctus du myocarde aux États-Unis (60). Dans le domaine de la santé au travail, Schuh et *coll.* ont testé l'applicabilité des méthodes CUSUM dans le cadre de la surveillance des accidents au travail (61). Fort de cette première application, Schuh et *coll.* ont ensuite utilisé la même méthode sur la surveillance des blessures militaires (43).

D'autres méthodes s'attachent à détecter la survenue de cas groupés dans le temps, dans l'espace ou les deux.

### c) Méthodes par détection de cas groupés (cluster)

Les statistiques par balayage (« scan statistics ») peuvent être utilisées pour détecter la présence d'un cluster de cas dans l'espace (« spatial scan statistics »), le temps (« temporal scan statistics ») ou les deux simultanément (« temporo-spatial scan statistics ») (62, 63). Plusieurs méthodes ont été développées au cours du temps telles que la statistique de Tango (64) ou la statistique de Knox (65). Ces méthodes consistent à balayer un jeu de données à l'aide d'une fenêtre temporelle et de dénombrer les cas dans chacune de ces fenêtres (66, 67). Dans certains cas, ces méthodes sont complétées par des méthodes du type carte de contrôle CUSUM.

Faires et *coll.* (68) ont utilisé cette méthode pour détecter des cas groupés de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) dans un hôpital de 345 lits du sud de l'Ontario au Canada. Les patients admis entre août 2006 et février 2011 et identifiés porteurs d'un SARM au-delà de 48 heures d'hospitalisation ont été inclus dans cette étude. 735 cas de SARM ont été identifiés. La recherche de cas groupés grâce à une statistique de balayage temporel

rétrospective a été effectuée avec le logiciel libre SatScan ([www.satscan.org](http://www.satscan.org)) et selon la méthode décrite par Kulldorf et coll. en 2005 (63) . Cette méthode a identifié des clusters significatifs à SARM au niveau de l'hôpital (n = 2), du service de soins (n = 16) et de l'unité de soins (n = 10). 7 clusters correspondaient à des épidémies détectées par le personnel hospitalier. Sur les 26 clusters identifiés au niveau des services et unités de soins, seuls 15 n'étaient pas croisés. À l'analyse des données, les auteurs retiennent que 7 autres clusters pouvaient être en relation avec une épidémie et 6 autres en relation avec des infections à transmissions croisées. Les auteurs concluent que les statistiques par balayage temporel sont un complément intéressant aux techniques standards de surveillance.

#### d) *Modélisations temporelles*

Les données temporelles disposant d'un historique important présentent régulièrement une tendance de fond, des périodicités ou une autocorrélation. L'objectif de la modélisation est donc de prendre tous ces paramètres pour exploiter l'ensemble des données contenues dans la série chronologique. La plupart des modèles nécessitent un historique conséquent (période d'apprentissage) pour pouvoir produire une estimation fiable avec des intervalles de confiance restreints. Néanmoins, en raison des biais possiblement introduits par l'ancienneté (modifications méthodologiques dans le recueil, de la population cible), il convient d'ajuster ces périodes d'apprentissage en fonction de ces risques (69, 70). Il existe de nombreuses méthodes pour la modélisation des séries temporelles, nous présenterons ci-dessous les principales.

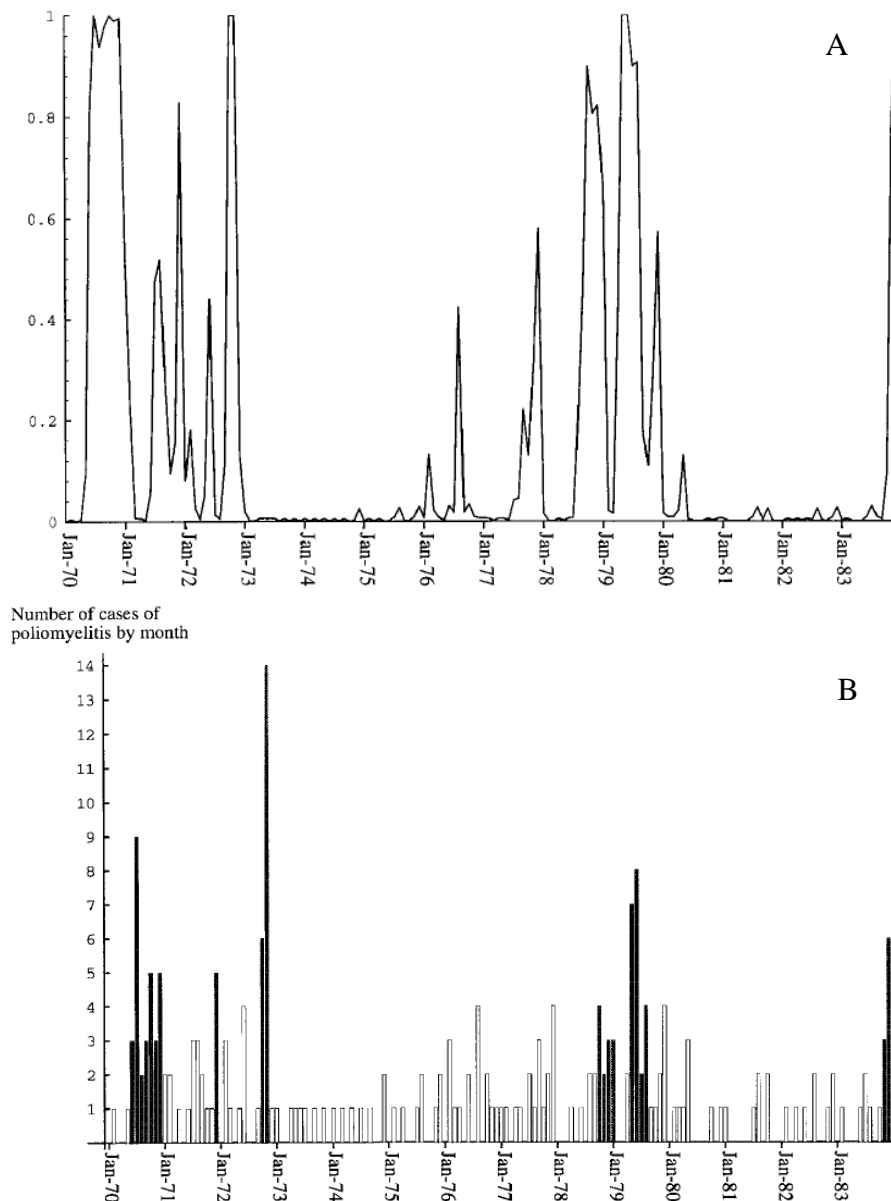
##### (1) Méthodes des points de rupture ou du changement d'état

Ces méthodes s'intéressent à la détection d'un changement dans le modèle.

Un modèle basé sur les dérivées a été décrit par Nobre et Stroup en 1994 (71). Pour détecter une épidémie, ils appliquent une dérivée première pour détecter une croissance et une dérivée seconde afin de détecter une accélération. Pour obtenir une forme exploitable avec un bruit limité, un lissage est réalisé sur la série de données.

Appliqués pour la première fois pour la détection d'épidémie en 1999 (72), les modèles de Markov cachés (hidden Markov models HMM) s'intéressent aux changements d'état d'une série temporelle. Le postulat de ces modèles est qu'une série temporelle est soumise alternativement à deux lois de distribution : une loi endémique et une loi épidémique non observable directement. Les modèles cherchent donc à détecter ce changement de loi de distribution. Le Start et Carrat ont appliqué ce modèle à la détection des épidémies grippales et

de poliomyélite (Figure 24) (72). Plusieurs auteurs ont proposé des évolutions de ce modèle en appliquant d'autres lois de distribution (70).



**Figure 24 : Illustration des modèles de Markov cachés. (A) Probabilités estimées de l'état épidémique pour les poliomyélites. (b) Incidence mensuelle des poliomyélites aux 2etats-Unis de 1970 à 1983 (trait noir) obtenue par l'algorithme de Viterbi ; en grisé : état épidémique, en blanc : état endémique). Issue de (72).**

## (2) Méthode des seuils historiques

Décrite par Stroup *et coll.* en 1989, la méthode des seuils historiques a été construite pour être appliquée à la surveillance des maladies infectieuses à déclaration obligatoire aux États-Unis. Le nombre de cas attendu pour un mois  $x$  est calculé en moyennant les valeurs historiques du mois  $x$ ,  $x-1$  et  $x+1$ . Dans le cas de Stroup *et coll.*, les valeurs des 5 années précédentes sont utilisées pour calculer la valeur attendue et la borne de haute de l'intervalle de confiance à 95% utilisée comme seuil de détection (Figure 25). Ce modèle permet de prendre automatiquement



en compte les variations saisonnières, mais pas la tendance. Il ne peut également pas être appliqué si une épidémie est présente dans les données historiques.

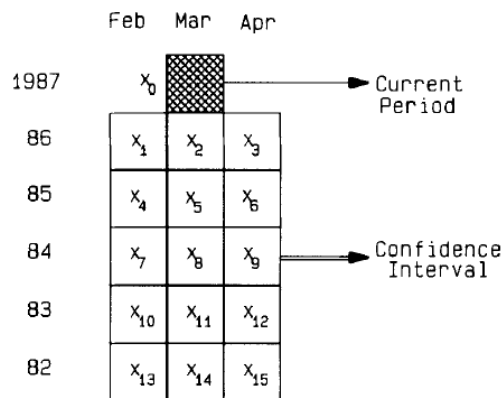


Figure 25 : Représentation graphique du calcul de la valeur attendue pour le mois de mars 1987 et de l'intervalle de confiance selon la méthode des seuils historiques. Issue de (73).

### (3) Modèles de régression périodique

Contrairement à la méthode des seuils historiques, les modèles de régression périodique tiennent compte de l'ensemble des données et permettent de modéliser à la fois la tendance et les périodicités (fonction trigonométrique). Ces modèles ont été proposés par Serfling en 1963 pour détecter les excès de taux de mortalité par grippe.

En France, ces modèles sont appliqués par le réseau Sentinelle pour la détection des épidémies de grippe et de gastro-entérites. Le modèle est produit chaque semaine et fournit une valeur estimée et son intervalle de prédiction. Lorsque le seuil supérieur de l'intervalle est franchi deux semaines consécutives, alors une épidémie est déclarée.

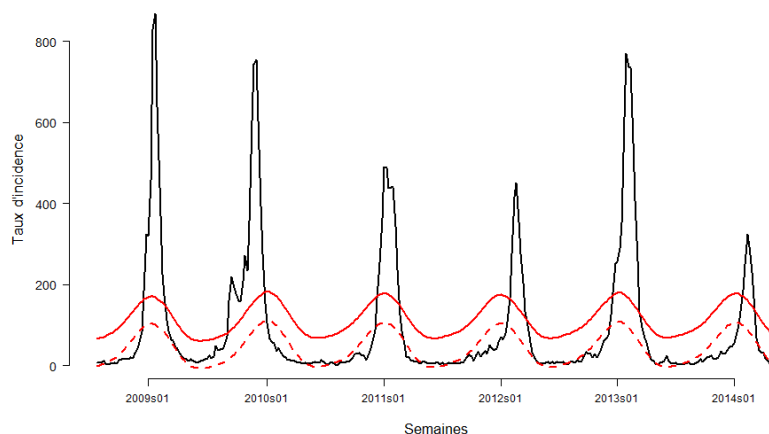


Figure 26 : Taux d'incidence des syndromes grippaux pour 100 000 habitants (noir). Valeurs estimées par le modèle de régression périodique (rouge pointillé), borne supérieure de l'intervalle de prédiction à 90% des valeurs attendues (rouge plein). Issu de [http://www.sentiweb.fr/document/methode\\_detection\\_epidemies](http://www.sentiweb.fr/document/methode_detection_epidemies)

D'autres méthodes sont également utilisées dans ce domaine comme la méthode de Holt-Winters ou encore le modèle ARIMA (AutoRegressive Integrated Moving Average)

La principale limite de l'ensemble des méthodes que nous venons de voir est qu'il est nécessaire de connaître préalablement l'anomalie recherchée ainsi que la population de référence. Dès lors, elles ne peuvent pas s'appliquer directement pour la recherche d'un nouvel événement émergent (dans notre cas, une nouvelle association pathologie-nuisance par exemple). Pour remédier à cette limite, des outils statistiques ont été développés pour l'analyse des bases de données ne contenant que des signalements de cas comme les bases de données issues de la pharmacovigilance.

### 5. Les mesures de disproportion

Toutes les méthodes de mesure de disproportion se fondent sur une représentation des données sous la forme d'une table de contingence de dimension  $i, j$  croisant tous les événements (pathologies, événements indésirables) avec toutes les expositions (nuisances, médicaments). La précision du codage des données introduites dans le modèle influe directement sur la dimension de la table de contingence. Pour chaque couple  $i, j$ , une mesure de disproportion est réalisée en se basant sur une table de contingence  $2 \times 2$  présentée dans le Tableau III.

**Tableau III : Exemple de tableau de contingence  $2 \times 2$  pour le calcul des mesures de disproportions pour le couple nuisance  $i$ , pathologie  $j$**

	<b>Pathologie <math>j</math></b>	<b>Autres pathologies</b>	<b>MARGE</b>
<b>Nuisance <math>i</math></b>	A	B	A + B
<b>Autres nuisances</b>	C	D	C + D
<b>MARGE</b>	A + C	B + D	N

Ainsi pour chaque couple, ces méthodes estiment si le nombre d'occurrences d'un couple  $i, j$  dépasse le bruit de fond attendu par rapport à l'ensemble des données contenues dans la base. Le résultat fourni par ces méthodes est binaire : signal / absence de signal. Les mesures de disproportion ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité. Ainsi ces signaux nécessiteront systématiquement une analyse médicale pour validation.

Les méthodes peuvent être classées en 2 grandes catégories : les méthodes fréquentistes et les méthodes bayésiennes. Nous ne présenterons ici que les 4 mesures les plus fréquemment utilisées dans la littérature et les agences sanitaires.

### a) Les méthodes fréquentistes

#### (1) La méthode Reporting odds ratio (ROR)

La méthode ROR a été proposée par van Puijenbroek et coll. (74) en 2002. Elle consiste à estimer l'odds ratio de chacun des couples i, j. Selon le Tableau III, le calcul s'écrit :

$$ROR = \frac{\frac{A}{C}}{\frac{B}{D}} = \frac{AxD}{BxC}$$

Un signal est généré lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (LI95) du logarithme du ROR est strictement supérieure à 0 ou lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (LI95) du ROR est strictement supérieure à 1 avec

$$LI95(ROR) = e^{(\ln(ROR) - 1,96x(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D})^{1/2})}$$

#### (2) La méthode Proportional reporting ratio (PRR)

La méthode PRR a été proposée par Evans et coll. (75) en 2001. Elle consiste à estimer le risque relatif de chacun des couples i, j. Selon le Tableau III, le calcul s'écrit :

$$PRR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

Deux méthodes de génération d'un signal ont été proposées :

1. Selon Evans et coll. (75), un signal est généré quand A est supérieur ou égal à 3 **ET** le PR est supérieur ou égal à 2 **ET** la statistique Chi2 de Yates à 1 degré de liberté est supérieure ou égale à 4
2. Selon van Puijenbroek et coll., un signal est généré quand la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (LI95) du logarithme du PRR est strictement supérieure à 0 ou lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (LI95) du PRR est strictement supérieure à 1 avec

$$LI95(PRR) = e^{(\ln(PRR) - 1,96x(\frac{1}{A-1} / A+B + \frac{1}{C+1} / C+D)^{1/2})}$$

La méthode PRR est actuellement utilisée pour analyser la base pharmacologique anglaise de notifications spontanées ADROIT (Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking).

## b) Les méthodes bayésiennes

(1) La méthode Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)

Proposé par Bate et coll. (76) en 1998, la méthode BCPNN repose sur 3 modèles beta-binomiale :

- $p_i$  : probabilité d'être exposé à la nuisance  $i$  dans la base de données.
- $p_j$  : la probabilité d'avoir la pathologie  $j$  dans la base de données
- $p_{ij}$  : la probabilité d'être exposé à la nuisance  $i$  et d'avoir la pathologie  $j$  dans la base de données

Pour chaque modèle, le paramètre suit également une loi de probabilité bêta binomiale. La statistique d'intérêt est représentée par la « composante informationnelle » (IC pour Information component en anglais) et son intervalle de confiance. L'IC s'écrit selon l'équation suivante :

$$IC = \log_2 \left( \frac{p_{ij}}{p_i \times p_j} \right) = \log_2 \left( \frac{p(j|i)}{p_j} \right)$$

Où  $p(j|i)$  est la probabilité conditionnelle de voir apparaître la pathologie  $j$  sachant que la nuisance  $i$  est impliquée dans un cas. Si les événements sont indépendants alors :

$$p_{ij} = p_i \times p_j \text{ et } IC = \log_2(1) = 0$$

Selon Bate et coll. (76), en considérant que la distribution des IC est normale, un signal est généré lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'IC est supérieure à 0 (ou 1 si nous retransformons la valeur logarithmique).

La méthode BCPNN est actuellement utilisée par le centre international de pharmacovigilance (OMS).

(2) La méthode Gamma Poisson Shrinker (GPS)

Proposée par Dumouchel en 1999 (77), la méthode GPS est la méthode la plus complexe à mettre en œuvre et elle suppose que le nombre de cas pour chaque couple  $i, j$  suit une distribution de Poisson. La distribution a priori est un mélange de deux distributions gamma dont les paramètres sont estimés par méthode des maximums de vraisemblance. La distribution a posteriori est également un mélange de 2 distributions gamma.

Plusieurs critères ont été proposés par Dumouchel : classement en fonction de la valeur de la distribution a posteriori et sélection des x premiers couples, borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90% supérieure ou égale à 2.

Une méthode dérivée du GPS est actuellement utilisée par la US FDA : la méthode Multi-Item Gamma Poisson Shrinker (MGPS). La méthode MGPS permet d'étudier les associations impliquant plusieurs médicaments et/ou plusieurs événements indésirables, mais aussi de stratifier sur des variables comme le sexe ou l'âge des patients.

Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses méthodes cliniques ou statistiques pour détecter de nouveaux événements de santé ou risques. Il est donc naturel que le RNV3P puisse bénéficier de l'application de ces méthodes pour renforcer les outils de la veille sanitaire dans le domaine de la santé au travail.

## **D. Détection des émergences : applications au RNV3P**

Comme nous l'avons décrit précédemment, le RNV3P assure des missions de veille sanitaire depuis sa création en 2001. Dans ce contexte, les données acquises font l'objet d'une exploitation statistique annuelle décrivant en fonction du temps, au niveau local et national, les principales variables d'intérêt : provenance des problèmes de santé au travail (PST), pathologies, nuisances, métiers ou encore secteurs d'activités.

Devant la richesse et la quantité de données acquises relatives à des pathologies potentiellement d'origine professionnelle associées aux expositions multiples de l'environnement travail, le RNV3P s'est intéressé à sa capacité de vigilance et d'alerte vis-à-vis des émergences de nouvelles pathologies, de nouvelles expositions. Ainsi des travaux ont été réalisés notamment pour analyser les tendances dans les évolutions temporelles. C. Paris et *coll.* ont travaillé sur la comparaison de 4 méthodes d'analyse de la tendance pour les cas d'asthmes en relation avec le travail présents dans la base du RNV3P entre 2001 et 2009 (78). Néanmoins ces méthodes ne permettent que difficilement de détecter de nouvelles émergences en raison du nombre considérable d'analyses qu'il faudrait réaliser. Dans ce but, plusieurs travaux ont été initiés par V. Bonnetterre et ses collègues.

### **1. Veille clinique au sein du RNV3P**

La veille clinique s'appuie directement sur l'expertise des membres du réseau RNV3P et s'impose comme un système complémentaire à la veille statistique que nous décrivons ci-après. Sa création repose sur le constat des limites des mesures de disproportion (codage des variables, nécessité de plusieurs cas identiques ...) ou encore de la perte d'information (altération, simplification) liée à l'introduction des informations dans le dossier du RNV3P (durée, fréquence et intensité d'exposition). Dans certains contextes, l'expertise individuelle des cliniciens permet une détection à partir d'un cas unique. C'est le cas notamment lorsqu'il existe une rythmicité claire avec le travail (temporalité des symptômes) ou encore par la détection de plusieurs cas groupés (« cluster ») présentant la même symptomatologie.

Dans ce cadre, le RNV3P a créé un nouveau groupe de travail, le GT « émergence clinique », coprésidé par le Pr V. Bonnetterre et une procédure de signalement (Annexe 1 : Formulaire de signalement, au GT Émergence du RNV3P, de suspicions de nouvelles pathologies professionnelles) et d'investigation pour les nouveaux cas intéressants, a priori jamais décrits, a été mise en place.

La procédure a été testée par V. Bonneterre (79) lors de sa création grâce à l'investigation d'un cas de pneumopathie d'hypersensibilité chez une prothésiste ongulaire exposée aux méthacrylates selon la procédure présentée en Figure 27.

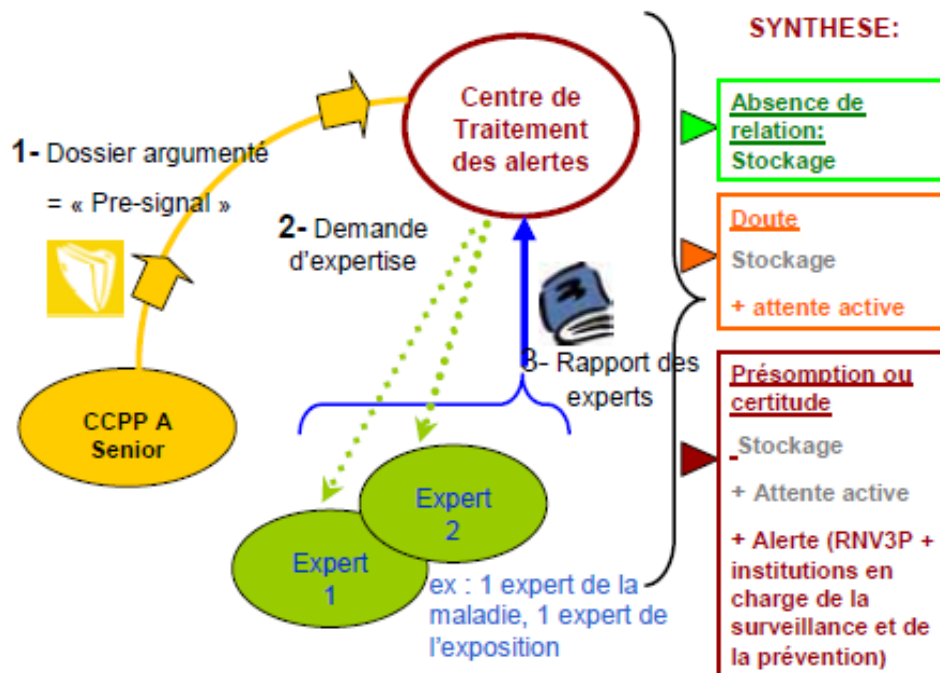


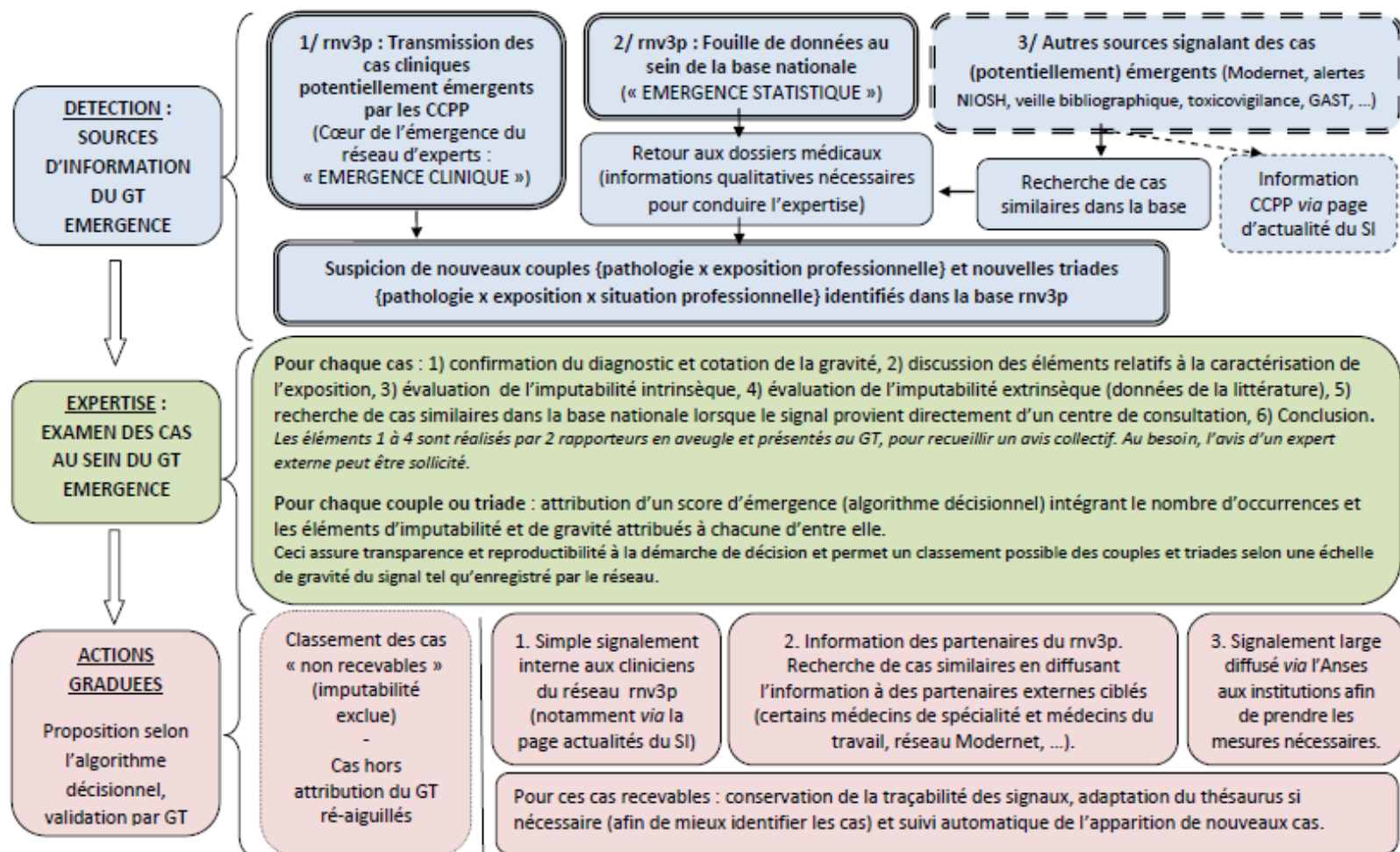
Figure 27 : Procédure de l'émergence clinique, telle que mise en place en janvier 2009 dans le cadre de la thèse de V. Bonneterre. Issue de (79).

Cette démarche a continué sa structuration et intègre désormais l'émergence clinique et statistique au sein d'un seul GT « émergence ». La démarche est présentée en Figure 28. Pour chaque cas clinique, le lien de causalité est coté de 0 à 27 selon un score d'imputabilité comportant une grille à 3 critères : chronologie, exposition et sémiologie (détails en

Annexe 2 : guide d'usage de la grille « imputabilité » et Annexe 3 : Paramétrages et calcul du score global d'Imputabilité). De la même façon, la gravité est cotée de S0 à S4 selon le « *Poisoning Severity Score* » (Annexe 4, page 216). Ces 2 scores sont agrégés au sein d'un algorithme permettant d'établir 3 niveaux d'action :

- Niveau 1 : simple signalement interne aux cliniciens du réseau RNV3P
- Niveau 2 : information des partenaires du RNV3P, recherche de cas similaires
- Niveau 3 : signalement large diffusé par l'Anses aux institutions pour prise de mesures





\*Transmission idéalement via une fiche de signalement spécifique existante, sinon par transmission d'une copie anonymisée du courrier de consultation. A terme premier niveau de notification au GT par une case spécifique à cocher lors de la saisie du PST sur le nouveau SI.

Figure 28 : Démarche entreprise dans le cadre de la détection des émergences au sein du GT Émergence du RNV3P. Issue de (80).

La veille clinique est bien adaptée à un réseau d'experts comme le RNV3P. Malgré sa faible sensibilité, elle complète les méthodes de veille statistique.

## 2. Veille statistique : application des méthodes de disproportion

Dans un premier temps, Bonneterre et *coll.* ont vérifié l'applicabilité des méthodes de disproportion issues du champ de la pharmacovigilance aux données du RNV3P et ont comparé 7 mesures de disproportion (81). Les auteurs concluent que la structure des bases de données du RNV3P et de la pharmacovigilance sont similaires malgré la jeunesse du RNV3P et le codage peu développé des multiexpositions. V. Bonneterre a réalisé un tableau comparatif des deux systèmes (Tableau IV).

Les 7 mesures de disproportion testées sont :

- Méthodes classiques et fréquentistes (Chi2, PRR, ROR, Yules),
- Méthodes basées sur la loi de Poisson (Poisson et SPRT2),
- Méthodes bayésiennes (BCPNN)

**Tableau IV : Comparaison de la base RNV3P et de la base française de notifications spontanées d'événements indésirables médicamenteux. Tiré de la thèse de V. Bonneterre (79)**

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

Les méthodes fréquentistes PRR ou ROR présentent des résultats similaires à la méthode bayésienne BCPNN notamment pour le classement des rangs obtenus par chaque couple (Figure 29).

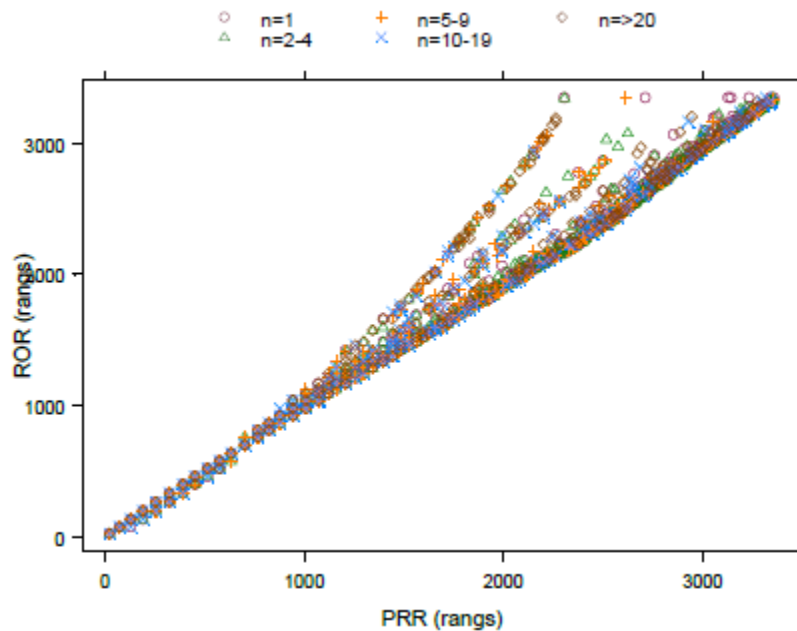
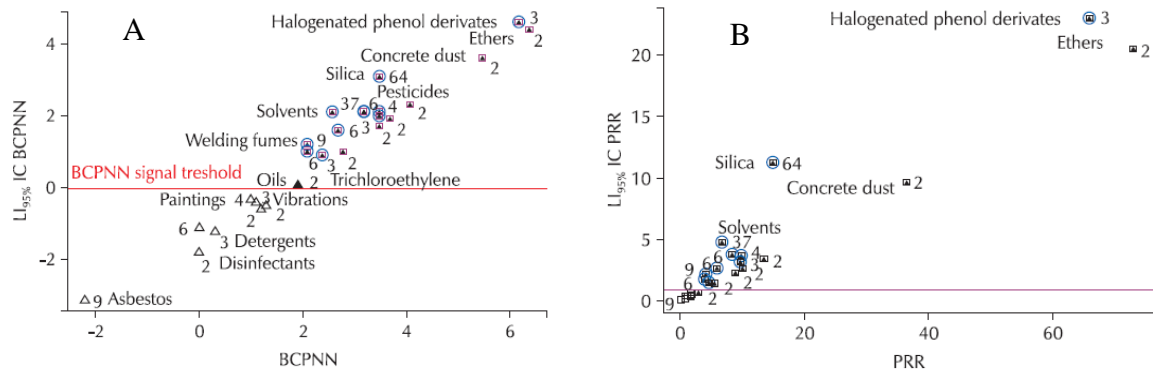


Figure 29 : Comparaison des rangs obtenus pour chaque couple par la méthode PRR (en abscisse) et par la méthode ROR (en ordonnée), en précisant l'effectif de chaque couple par un code couleur. Tiré de la thèse de V. Bonnetterre (79)

Au final, la méthode PRR a été retenue en raison de sa simplicité d'utilisation, d'implémentation et de la similitude des résultats avec les méthodes plus complexes (82). La détection de signaux n'étant que le premier maillon dans l'évaluation d'une émergence potentielle, V. Bonnetterre a proposé la démarche suivante :

1. Détection de signaux selon la méthode PRR (Proportionnal Reporting Ratio)
2. Suppression automatique des signaux générés correspondants à une pathologie ouvrant droit à une reconnaissance en maladie professionnelle et, in fine, 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
4. Analyse des données de la bibliographie (études épidémiologiques, données toxicologiques) côté selon un algorithme

La méthode PRR a été successivement appliquée à une pathologie (sclérose systémique) (Figure 30) et à un ensemble complexe de pathologies (hémopathies malignes). Les associations « pathologie – métier » et « pathologie - secteur d'activité » ont également été testées.



**Figure 30 : Résultats des mesures de proportion par méthode BCPNN (A) et PRR (B) des associations « Sclérose systémique M34 x expositions » reportées deux fois ou plus. Le nombre d'apparitions de l'association est reporté pour chaque association. Issue de (81).**

Malgré l'intérêt conséquent, plusieurs limites ont été identifiées par V. Bonnetterre : qualité et précision du codage des données, homogénéité des pratiques ou encore absence de prise en compte des expositions multiples. Par ailleurs, ces méthodes ne permettent pas de démontrer de lien de causalité et génèrent des faux positifs. Il est donc nécessaire d'étudier les signaux générés par ces méthodes.

Comme nous venons de le décrire, le RNV3P, à partir de ces données, permet, en outre, de mettre en évidence des causes nouvelles et des risques émergents et ainsi contribuer à la mise en place d'une stratégie de vigilance des risques professionnels. Néanmoins, ces données reposent sur la déclaration des professionnels de santé. Les professionnels de santé déclarent dans la base de données les expositions qui leur semblent liées à la pathologie déclarée. Dès lors nous pouvons légitimement suspecter l'existence d'un biais de sélection/déclaration de ces expositions : l'exposition la plus connue du professionnel sera forcément déclarée et inversement. En conséquence, l'ensemble des modèles de vigilance repose sur des données biaisées ne permettant pas à l'outil de répondre aux besoins. Pour tenter de maîtriser ce biais de sélection, nous nous proposons d'utiliser des matrices emploi / expositions. Ces matrices permettraient d'être plus exhaustif sur la liste des expositions potentielles pour un emploi.

## E. Les matrices emplois/expositions

Il existe plusieurs méthodes pour évaluer les expositions professionnelles des individus. Les principales sont :

- Évaluation par questionnaire en auto-évaluation ou dirigée par un enquêteur
- Évaluation par jugements d'experts en complément d'un questionnaire et/ou d'une enquête en entreprise
- Évaluation par mesures quantitatives de l'environnement ou de bio-indicateur(s)
- Évaluation par les modèles statistiques
- Évaluation par les matrices emplois-expositions (MEE)

### 1. Fonctionnement, avantages et limites

La première MEE remonte à 1941 et a été décrite par Reed (83) pour le suivi en médecine du travail. Cette MEE était un tableau croisé entre des métiers d'une part et des nuisances associées d'autre part. Ainsi dans son plus simple état, une MEE est un tableau dont un axe représente les intitulés d'emploi tels que la profession et/ou le secteur d'activité) et l'autre axe représente la ou les nuisances. La cellule au croisement présente un ou plusieurs indices d'exposition. Des informations complémentaires peuvent également être introduites telles que les périodes d'exposition dans le temps. Un exemple de MEE est présenté en Tableau V. Ainsi à partir du recueil des intitulés professionnels d'un sujet, il est possible grâce à une matrice de connaître les expositions auxquelles ce dernier a été confronté durant sa carrière. Cette faculté permet aux MEE d'être utilisées pour des études épidémiologiques de grande ampleur, mais également d'aider au quotidien les médecins du travail à repérer les expositions rattachées à une profession et/ou un secteur d'activité d'un employé.

**Tableau V : Exemple de matrice emplois-expositions avec pour le codage des expositions : 0 = pas d'exposition ; 1= faible niveau d'exposition ; 2 = niveau moyen d'exposition ; 3= haut niveau d'exposition**

		<b>Nuisance a</b>	<b>Nuisance b</b>	<b>Nuisance c</b>
<b>Secteur d'activité x</b>	<b>Métier 1</b>	0	1	3
	<b>Métier 2</b>	1	0	2
	<b>Métier 3</b>	0	1	2
<b>Secteur d'activité y</b>	<b>Métier 4</b>	3	0	1
	<b>Métier 5</b>	2	0	2
	<b>Métier 6</b>	1	0	1

L'avantage majeur des MEE est donc leur facilité d'emploi. En effet, dans leur version la plus simple, la connaissance unique du métier et du secteur d'activité permet de retracer les expositions d'un individu. Elles peuvent donc être employées dans des circonstances où les mesures quantitatives et les jugements d'experts ne seraient pas possibles. Néanmoins, cette force est également une faiblesse. Par définition, les MEE ne prennent pas en compte la variabilité des expositions intramétier ou intrasecteurs d'activité entraînant donc des erreurs de classement non différentielles. Ainsi ce biais peut engendrer un manque de puissance et une sous-estimation des risques au niveau statistique.

Pour améliorer les performances des MEE, les indices d'exposition ont fortement évolué passant d'une réponse dichotomique (exposé / non exposé) à des indices composites (probabilité, fréquence ou encore niveau d'exposition) voir à des indices quantitatifs d'exposition cumulée plus ou moins pondérés par période de temps. Ces différents indices permettent de faire varier la définition de l'exposition, d'intégrer les évolutions des expositions au cours du temps et donc de la vie des individus. Pour tenir compte de ces besoins, plusieurs types de MEE ont été créés :

- Applicables en population générale
  - Multinuissances : SUMEX ou MATGENE en France, FINJEM en Finlande
  - Mononuissances : EVALUTIL pour l'amiante
  - Catégorie de nuisances : CAREX pour les cancérogènes en Europe
- Applicables à une entreprise ou une industrie : MATEX pour EDF-GDF
- Applicables à une branche professionnelle ou un secteur d'activité : BATIMAX pour le BTP

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la première description d'une MEE remonte à 1941 par Reed. La plupart des MEE construites seront dédiées à une entreprise ou un secteur d'activité. Le développement et l'utilisation en épidémiologie professionnelle débiteront à partir de 1984 après la publication de Hoar (84). La MEE présentée par Hoar représentait 376 nuisances (cancérogènes avérés ou potentiels principalement) et 500 métiers répartis dans 18 secteurs d'activité industrielle. En raison d'une grande hétérogénéité des expositions intramétiers et de l'absence de prise en compte des évolutions en termes d'exposition, la MEE présentait une faible sensibilité et a donc été peu utilisée. Relatée par Siemiatycki (85), l'étude sur le cancer professionnel de Montréal a été une des premières études cas-témoin à s'intéresser à la problématique des expositions aux carcinogènes professionnels. Dans le cadre de cette

étude, une MEE a été construite en essayant de corriger les défauts de la MEE de Hoar. Ainsi une MEE a été développée à partir d'évaluations d'experts précisant les niveaux d'exposition et les évolutions temporelles. Cette MEE a été comparée avec 4 autres techniques d'évaluation des expositions professionnelles et l'auteur conclut qu'une MEE construite sur le jugement d'experts peut être adaptée et valable si l'utilisation de questionnaires ad hoc associés à un jugement d'expert au cas par cas n'était pas possible.

## 2. Construction d'une matrice emplois-expositions

De façon générale, les MEE peuvent être construites selon deux approches :

- A priori : basée sur la connaissance des experts des métiers et des risques. C'est la méthode usuellement appliquée pour les matrices applicables en population générale comme les matrices du programme Matgéné.
- A posteriori : basée sur des mesures quantitatives. Il s'agit d'une méthode précise généralement utilisée pour les matrices spécifiques. En France, une matrice applicable en population générale est construite sur cette approche : la matrice SUMEX.

La construction a posteriori permet d'optimiser la variabilité entre les groupes et minimise la variabilité intragroupe en constituant des groupes d'exposition homogène.

Dans le rapport d'avancement de septembre 2005 du programme Matgéné, une méthodologie standardisée d'élaboration d'une MEE en population générale est exposée (86). Elle comprend 5 étapes principales : travail préparatoire, choix des nomenclatures, choix des indices d'exposition, élaboration de la matrice et enfin validation. La construction des MEE spécifiques d'une entreprise ou d'un secteur d'activité suit globalement les mêmes étapes bien qu'elles permettent un niveau de détail plus important (possibilité de descendre au poste de travail ou à la tâche par exemple)

### a) Travail préparatoire

Cette phase préliminaire correspond à une recherche bibliographique permettant de définir les caractéristiques physique, chimique ou encore toxicologique (voies d'exposition) de la nuisance étudiée. Un recensement des procédés de fabrication, des circonstances d'utilisation, de la réglementation des données métrologiques et épidémiologiques sera également réalisé. Il conviendra dans un dernier temps de définir le niveau minimum d'exposition en population générale. Ce niveau définira le seuil à partir duquel un individu sera considéré comme exposé.

### *b) Choix des nomenclatures*

Le choix des nomenclatures conditionne les possibilités d'utilisation de la MEE. En effet, toute nomenclature de professions ou de secteur d'activité non standard rendrait la MEE inutilisable dans toute étude n'utilisant pas cette nomenclature spécifique. Les MEE sont donc construites autour de nomenclatures standardisées :

- **Professions :**
  - **Nomenclature nationale :** classification des Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS)
  - **Nomenclature internationale :** Classification internationale type des professions (CITP) du Bureau international du travail
- **Secteurs d'activité**
  - **Nomenclature nationale :** Nomenclature d'activités française (NAF)
  - **Nomenclature internationale :** Classification internationale type des industries (CITI) des Nations Unies ou la Nomenclature d'activités de la Communauté Européenne (NACE)

Seule la NAF, en reprenant l'ensemble des catégories, est directement transposable en NACE hormis pour certaines catégories où un dernier niveau de détail permet de prendre compte des spécificités nationales. La transposition dans les autres cas de figure est nettement plus complexe.

À noter qu'en plus du choix de la nomenclature, il est nécessaire de choisir la version de cette dernière. En effet, le passage d'une version à l'autre d'une même nomenclature est parfois complexe en raison des nouveautés ou de niveaux de détails différents (un code peut être divisé en plusieurs et inversement).

### *c) Choix et définitions des indices d'exposition*

Variable en fonction de la MEE selon la nuisance étudiée et les connaissances disponibles sur cette dernière, les indices d'exposition varient de la simple variable dichotomique à la mesure quantitative.



Les indices les plus fréquemment utilisés sont :

- **Probabilité d'exposition** : proportion de travailleurs exposés dans l'emploi ou le secteur d'activité considéré. Des classes sont souvent utilisées.
- **Niveau d'exposition** : niveau moyen estimé sur une journée de travail, classiquement réparti en 4 catégories : faible, moyen, élevé, très élevé. Selon la substance étudiée et la qualité/quantité de données d'hygiène industrielle, il est parfois possible de séparer la fréquence (proportion du temps de travail pendant laquelle l'exposition existe) et l'intensité d'exposition (au moment où l'exposition survient). Le seuil pour être considéré comme exposé devra être clairement défini.
- **Pics d'exposition** : si l'information est pertinente par rapport à la nuisance, l'existence de pics d'exposition peut être indiquée (oui/non).
- **Périodes d'exposition** : il est rare que l'exposition n'ait pas varié en fonction des évolutions techniques ou réglementaires. Ainsi pour chaque période significative, il conviendra de définir les indices vus précédemment.

Des indicateurs ont été proposés pour résumer l'exposition d'un individu sur sa carrière entière par Suarez-Almazor et *coll.* (87) :

- **Indice d'exposition cumulée** : représente la quantité de produits à laquelle l'agent a été exposé durant toute sa carrière.
- **Niveau moyen d'exposition** : représente l'indice d'exposition cumulée divisé par la durée totale d'exposition tous niveaux, soit le niveau d'exposition moyen pour la durée effective d'exposition.
- **Niveau maximal atteint** : représente le niveau maximal d'exposition atteint au cours de la carrière professionnelle de l'agent. Il ne présage ni de la durée ni du niveau d'exposition sur une carrière.
- **Niveau moyen pondéré dans le temps** : représente le niveau moyen d'exposition divisé par la durée totale d'emploi de l'agent.

#### *d) Élaboration de la matrice emplois – expositions*

Pour chaque profession et secteur d'activité définis dans les nomenclatures choisies, les indices d'exposition sont attribués dans un premier temps individuellement puis dans un second temps en croisant profession et secteur d'activité. Les indices d'exposition sont validés par expertise (médecins du travail, ingénieur santé sécurité au travail par exemple). L'utilisation d'algorithme permet d'affecter automatiquement des indices d'exposition à des professions exposées quel

que soit le secteur d'activité et inversement. Au final, les couples profession/secteur d'activité sans attribution d'exposition sont considérés comme non-exposés dans la MEE.

#### *e) Validation de la matrice emplois – expositions*

La première étape est la validation interne de la MEE consistant à vérifier l'homogénéité des évaluations par profession, secteur d'activité et groupe d'exposition. La deuxième étape consiste en la validation externe de la MEE selon plusieurs modalités :

- Évaluation par des experts indépendants n'ayant pas participé au travail de création de la MEE
- Evaluation par comparaison avec des descriptifs professionnels tels que des études épidémiologiques, des enquêtes d'exposition sur la même nuisance (mesures quantitatives notamment)
- Evaluation par comparaison avec des matrices déjà existantes

Cette deuxième étape permet de calculer la sensibilité et la spécificité de la MEE par rapport à un gold standard.

### **3. Exemples de matrices emplois – expositions**

#### *a) Exemple d'une matrice nationale en Finlande : FINJEM (88)*

La Finlande s'est dotée dans les années 1990 d'une importante matrice emplois-expositions appelée « FINJEM » pour « Finland Job Exposure Matrix », multinuisance et applicable en population générale. Cette MEE a été élaborée dans sa première version pour une étude épidémiologique sur le risque de cancer (89). La MEE reprend les principales nuisances auxquelles sont exposés les travailleurs finlandais depuis 1945. Elle comprend 74 nuisances (Annexe 5 : nuisances intégrées à la MEE FINJEM), 311 emplois et 9 périodes temporelles (1945–1959, 1960–1984, 1985–1994, 1995–1997, 1998–2000, 2001–2003, 2004–2006, 2007–2009, 2010-2012). Les indices d'exposition fournis par FINJEM sont la probabilité d'exposition et le niveau moyen d'exposition (trois classes : < 10 %, 10-50 %, > 50 % des valeurs limites d'exposition en Finlande) sur la période. Ces indices sont construits avec l'aide d'une vingtaine d'experts de l'Institut Finlandais de Santé au Travail (Finnish Institute of Occupational Health), des données contenues dans différentes bases nationales comme la « Finnish Database of Occupational Exposure Measurements » ou encore le « Finnish Register on Occupational Exposure to Carcinogens ». De nouvelles informations ont été intégrées à la MEE comme les secteurs d'activité en 2001 ou encore le style de vie (tabagisme, exercices

physiques, alimentation ...) en 2005. La MEE FINJEM est régulièrement utilisée dans son pays pour la conduite d'études épidémiologiques, la surveillance des nuisances ou l'identification des professions fortement ou multiexposées. Elle a également été utilisée dans d'autres pays ou en comparaison à des MEE équivalentes d'autres pays. Ces utilisations restent limitées en raison des spécificités intrinsèques liées à son pays de construction.

*b) Exemple d'une matrice multinuisances en France : SUMEX 2 (90)*

Comme nous l'avons vu précédemment, les enquêtes Sumer permettent le recueil systématique de multiples expositions sur un large échantillon de salariés français. La première version de la MEE Sumex a été construite à partir des données de l'enquête Sumer de 1994, la deuxième version est basée sur les données de l'enquête Sumer de 2003. Cette MEE est donc construite selon une approche a posteriori.

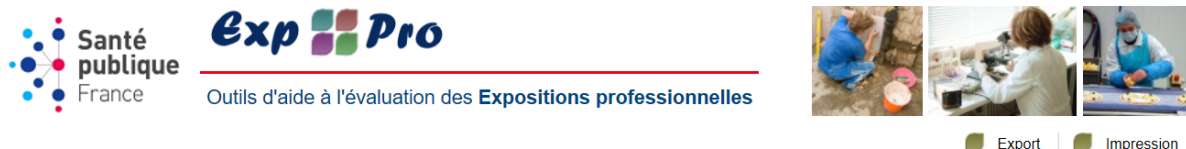
Pour l'élaboration de la MEE Sumex 2, 99 nuisances (83 substances chimiques, 3 contraintes physiques et 13 contraintes organisationnelles) pour 48 835 travailleurs du régime général ont été utilisées. Les nuisances étudiées sont présentées en Annexe 6 : nuisances intégrées à la MEE Sumex 2 (90). La profession du salarié est codée selon la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) 2003 à 4 caractères. Le secteur d'activité est lui codé selon nomenclature d'activités françaises (NAF) 2003 à 4 caractères. Les travailleurs ont été répartis en groupes homogènes d'expositions. 2 étapes ont été nécessaires à l'élaboration de la MEE : uniformisation des professions selon la prévalence d'exposition puis construction des 3 indices d'exposition (probabilité, intensité, durée) à partir des données individuelles. Les durées et intensités moyennes d'exposition ont été regroupées en 4 catégories présentées dans le Tableau VI.

**Tableau VI : modalités de calcul des indices d'exposition durée et intensité de la MEE Sumex 2. Issue de (90).**

Catégorie de durée (h/semaine)	Valeur de durée assignée	Catégorie d'intensité*	Valeur d'intensité assignée	Catégories de durée moyenne	Catégories d'intensité moyenne
<2 h	1	très faible	0,1	<2 h	très faible <0,175
2-10 h	5	<50 % de la VLEP	0,25	[2-10[ h	faible [0,175-0,375[
10-20 h	15	~50% de la VLEP	0,5	[10-20[ h	forte [0,375-0,750[
≥20 h	30	>VLEP	1	≥20 h	très forte >0,750

\* Estimée ou mesurée. ; VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

La matrice est consultable en ligne depuis le site Exp-pro (<http://exp.pro.santepubliquefrance.fr/>) géré par Santé Publique France. Il est possible d'interroger la base en partant d'une nuisance ou d'un emploi (métier, secteur d'activité) et de filtrer les résultats sur ces 2 critères et sur les 3 indices d'exposition de la MEE. Un exemple d'interrogation pour la silice cristalline est présenté en Figure 31.



### MATRICES : OUTIL DE CONSULTATION PAR NUISANCE

⚠ Les codes PCS commençant par 11, 12, 13, 21 et 22 n'ont pas été évalués dans les matrices  
 Pour le code profession traité : les secteurs d'activité non affichés sur une période donnée sont considérés comme non exposés suivant les définitions des indices.

Exposition à la nuisance Silice cristalline (Q.457), d'après le programme Sumex2, pour les codes sélectionnés

Profession		Secteur d'activité		Indices d'exposition			
Code PCS2003	Libellé PCS2003	Code NAF2003	Libellé NAF2003	Période d'exposition	Pourcentage d'exposé	Intensité moyenne d'exposition	Durée moyenne d'exposition
311a	médecins libéraux spécialistes	01	Agriculture, chasse, services ai	2003	2%	Forte (~50% VLE)	De 10 à moins de 20 heures
311a	médecins libéraux spécialistes	20	Travail du bois et fabrication d'	2003	1%	Forte (~50% VLE)	De 2 à moins de 10 heures
311a	médecins libéraux spécialistes	26	Fabrication d'autres produits m	2003	2%	Forte (~50% VLE)	De 10 à moins de 20 heures
311a	médecins libéraux spécialistes	30	Fabrication de machines de bu	2003	1%	Forte (~50% VLE)	De 2 à moins de 10 heures
311a	médecins libéraux spécialistes	45	Construction	2003	2%	Forte (~50% VLE)	De 10 à moins de 20 heures
311b	médecins libéraux généralistes	01	Agriculture, chasse, services ai	2003	2%	Forte (~50% VLE)	De 10 à moins de 20 heures
311b	médecins libéraux généralistes	20	Travail du bois et fabrication d'	2003	1%	Forte (~50% VLE)	De 2 à moins de 10 heures
311b	médecins libéraux généralistes	26	Fabrication d'autres produits m	2003	2%	Forte (~50% VLE)	De 10 à moins de 20 heures
311b	médecins libéraux généralistes	30	Fabrication de machines de bu	2003	1%	Forte (~50% VLE)	De 2 à moins de 10 heures
311b	médecins libéraux généralistes	45	Construction	2003	2%	Forte (~50% VLE)	De 10 à moins de 20 heures

Figure 31 : Exemple d'interrogation de la MEE Sumex 2 depuis le site internet Exp-pro pour la silice cristalline

### c) Exemple d'une matrice spécifique à un groupe de nuisance en France : EVALUTIL (91)

Ev@lutil est un programme créé en 1992 avec pour objectif d'améliorer les connaissances scientifiques ainsi que d'aider les professionnels de santé à la détection des travailleurs exposés, au suivi médical et à la mise en œuvre des mesures préventives. D'abord mise en place pour l'amiante, cet outil s'est ouvert dans les années 2000 aux fibres minérales artificielles (fibres céramiques réfractaires, laines minérales de verre, de roche et de laitier, filaments continus de verre et fibres de verre à usage spécial (Microfibres®) puis en 2014 aux nanoparticules d'origine anthropogénique.

Financée depuis 2001 par le Ministère du Travail, la coordination du programme Ev@lutil est assurée par le Département Santé Travail de Santé publique France. La responsabilité

scientifique est partagée avec l'équipe Épidémiologie Cancer Exposition Environnementale (EpiCEnE) du Centre Inserm U1219 au sein de l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED) de l'Université de Bordeaux.

Le programme Ev@util est composé de deux outils accessibles gratuitement depuis le site internet dédié : [https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/eva\\_003/](https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/eva_003/). A ce jour, trois bases documentaires sont disponibles : amiante, fibres minérales artificielles et particules nanométriques. Ces bases décrivent les situations d'exposition (métrologie, description) extraites de la littérature scientifique et technique. Trois modes de recherche permettent d'interroger ces bases documentaires.

Trois MEE sont accessibles, et également intégré à l'outil Exp-pro de Santé Publique France :

- Fibres d'amiante avec 1 075 656 emplois-temps exposés, mise à jour en 2010
- Fibres de laines minérales avec 204 280 emplois-temps exposés, mise à jour en 2010
- Fibres céramiques réfractaires avec 165 655 emplois-temps exposés, mise à jour en 2012

Toutes les MEE proposent la nomenclature NAF version 2000 pour le secteur d'activité et CITP version 1968 pour les emplois. La nomenclature PCS version 1994 est également disponible pour les emplois des MEE fibres de laines minérales et fibres céramiques réfractaires. Les MEE explorent les périodes de 1945 à 2007 hormis pour la MEE fibres céramiques réfractaires qui débutent en 1960, première année d'utilisation industrielle en France. Cette plage temporelle est découpée en période significative pour chacune des nuisances. Les indices d'exposition proposés par les MEE sont :

- La **probabilité d'exposition** répartie en classe
  - **Exemple de classe pour la MEE amiante** : < 1% ; de 1 à 5 % ; de 5 à 30 % ; de 30 à 70 % ;  $\geq$  70 %.
- La **fréquence d'exposition** répartie en classe et en deux sous-indices :
  - **Fréquence liée aux tâches spécifiques** : indication du temps que l'opérateur passe à effectuer des tâches exposantes sur l'ensemble de son temps de travail
  - **Fréquence liée à l'ambiance de travail** : indication du temps où l'opérateur se trouve à proximité de la réalisation de tâches exposantes, sur l'ensemble de son temps de travail
  - **Exemple de classe pour la MEE amiante** :
    - Sporadique (de 1 à 5 % du temps de travail)

- Occasionnelle (de 5 à 30 % du temps de travail)
  - Fréquente (de 30 à 70 % du temps de travail)
  - Permanente (supérieure ou égale à 70 % du temps de travail)
- L'**intensité d'exposition** également répartie en classe et deux sous-indices :
  - **Intensité liée aux tâches spécifiques** : niveau d'exposition auquel est soumis l'opérateur pendant les tâches exposantes, en fonction de la nature des tâches
  - **Intensité liée à l'ambiance de travail** : niveau d'exposition auquel est soumis l'opérateur lorsqu'il est à proximité d'un opérateur réalisant des tâches exposantes.
  - **Exemple de classe pour la MEE amiante** :
    - De 0,0001 à 0,01 f/ml
    - De 0,01 à 0,1 f/ml
    - De 0,1 à 1 f/ml
    - De 1 à 10 f/ml
    - $\geq$  à 10 f/ml
- Le **type d'exposition** majoritaire pour les MEE amiante et laines minérales
  - **Directe** : le travailleur manipule le matériau
  - **Indirecte** : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau
  - **Passive (uniquement MEE amiante)** : le travailleur est exposé du fait de la contamination diffuse des locaux

Le résultat d'une interrogation de la MEE fibres d'amiante est présentée en Figure 32. On peut retrouver l'ensemble des indices d'exposition présentés. Le résultat présente les données d'exposition d'un chimiste travaillant dans le secteur d'extraction et d'agglomération de la houille après l'année 1998.

**MATRICES EMPLOIS-EXPOSITIONS - Fibres d'amiante (CITP 1968 x NAF 2000)**

[Retour](#) | [Imprimer](#)

N° 27

1- Profession exercée (CITP 1968) : 01110 - Chimiste en général

2- Secteur d'activité (NAF 2000) : 101Z - Extraction et agglomération de la houille

Estimations données pour la période après 1998

Principal type d'exposition<sup>1</sup> : directe

Proportion de sujets exposés <sup>2</sup> (P en %)	Exposition liée aux tâches spécifiques		Exposition liée à l'ambiance de travail	
	Intensité d'exposition <sup>3</sup> (I en f/mi)	Fréquence d'exposition <sup>4</sup> (F en % du temps de travail)	Intensité d'exposition <sup>3</sup> (I en f/mi)	Fréquence d'exposition <sup>4</sup> (F en % du temps de travail)
<input checked="" type="checkbox"/> 1 < P < 5	<input type="checkbox"/> I < 0.0001	<input type="checkbox"/> F = 0	<input type="checkbox"/> I < 0.0001	<input type="checkbox"/> F = 0
<input type="checkbox"/> 5 < P < 30	<input type="checkbox"/> 0.0001 < I < 0.01	<input type="checkbox"/> 0 < F < 5	<input type="checkbox"/> 0.0001 < I < 0.01	<input type="checkbox"/> 0 < F < 5
<input type="checkbox"/> 30 < P < 70	<input type="checkbox"/> 0.01 < I < 0.1	<input type="checkbox"/> 5 < F < 30	<input type="checkbox"/> 0.01 < I < 0.1	<input type="checkbox"/> 5 < F < 30
<input type="checkbox"/> P > 70	<input type="checkbox"/> 0.1 < I < 1	<input type="checkbox"/> 30 < F < 70	<input type="checkbox"/> 0.1 < I < 1	<input type="checkbox"/> 30 < F < 70
	<input type="checkbox"/> 1 < I < 10	<input type="checkbox"/> F > 70	<input type="checkbox"/> 1 < I < 10	<input type="checkbox"/> F > 70
	<input type="checkbox"/> I > 10		<input type="checkbox"/> I > 10	

<sup>1</sup> Directe : le travailleur manipule le matériau

Indirecte : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau

Passive : le travailleur est exposé du fait de la contamination diffuse des locaux

<sup>2</sup> Proportion de sujets exposés dans l'emploi pendant une année (P en %)

<sup>3</sup> Intensité d'exposition ou concentration moyenne de fibres sur une journée de travail pendant laquelle se produit l'exposition (I en f/mi)

<sup>4</sup> Fréquence d'exposition ou proportion de jours sur une année pendant laquelle se produit l'exposition (F en % du temps de travail)

© Essat 2008 - Création : Credim | BS-Média | JC2C

Figure 32 : Exemple d'interrogation de la MEE fibres d'amiante depuis le site internet Ev@util

## F. Synthèse et objectifs du travail

Comme nous venons de le voir, la surveillance de l'état de santé des populations est un enjeu et une préoccupation majeure depuis plusieurs décennies dans tous les champs de la santé dont celui de la santé au travail. Ce besoin a permis le développement et la structuration de la veille sanitaire. Ainsi de nombreux outils et méthodes présentant des approches différentes et parfois complémentaires se sont développés. Dans le champ de la santé au travail, malgré une structuration plus tardive, plusieurs actions se sont développées comme la quinzaine des MCP, l'observatoire national des asthmes professionnels ou encore le programme national de surveillance du mésothéliome. Le RNV3P, créé en 2001, participe activement à la veille sanitaire en santé travail selon 3 modalités : veille épidémiologique ou statistique, veille clinique et développement de nouveaux outils de détection des émergences. Dans ce cadre, des techniques de fouille de données empruntées à la pharmacovigilance ont été testées et déployées pour détecter des émergences ou réémergences de pathologies / expositions en santé au travail. Ainsi, V. Bonnetterre et *coll.* ont appliqué les mesures de disproportion à la recherche de signaux sur la base de données du RNV3P et ont mis en exergue leur intérêt. Néanmoins plusieurs limites ont été identifiées. Une de ces limites est liée au fait que les nuisances reposent sur la déclaration des professionnels de santé. En effet, les professionnels de santé ne déclarent que les expositions qui leur semblent, a priori, liées à la pathologie déclarée. Ainsi, nous pouvons légitimement suspecter l'existence d'un biais de déclaration/sélection de ces expositions : l'exposition la plus connue du professionnel sera forcément déclarée et inversement. Dès lors, l'ensemble des modèles de vigilance repose sur des données biaisées. Pour tenter de maîtriser ce biais, nous nous proposons d'utiliser des matrices emplois / expositions permettant une exhaustivité de la déclaration d'exposition pour un emploi.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'intérêt des MEE pour renforcer la capacité de détection précoce des méthodes d'émergence statistiques sur les données du RNV3P de nouvelles pathologies professionnelles, définies comme étant des associations « pathologie x exposition professionnelle ».

Dans un premier, nous allons vérifier l'applicabilité de ces MEE sur les données du RNV3P et explorer leur apport en termes d'informations pour des nuisances et pathologies choisies. Ces couples nuisances / pathologies seront choisis soit pour leur relation causale quasi exclusive soit pour leur liaison discutée à ce jour en tenant compte des MEE disponibles.



### III. Partie 2 : apport des matrices emploi-exposition pour l'évaluation des expositions professionnelles à partir des données de surveillance

Après une description rapide des données sur lesquelles nous allons travailler, nous présenterons les 4 pathologies ou groupes de pathologies retenues : silicose, sclérose systémique, maladies hématopoïétiques et les troubles musculo-squelettiques des membres supérieurs. Ensuite nous décrirons les MEE retenues pour ce travail et leurs modalités d'application. Nous terminerons par les résultats obtenus et une discussion sur les apports et les limites des MEE.

#### A. Analyse descriptive des données du RNV3P en vue de l'application des matrices emploi/exposition

Notre base de travail a été fournie par l'Anses début 2013. Elle contient les données validées pour la période de référence du 1<sup>er</sup> janvier 2001 au 31 décembre 2011 pour les Centres de consultations de pathologies professionnelles (CCPP) et du 1<sup>er</sup> janvier 2003 au 31 décembre 2011 pour les Services de santé au travail (SST) participant au RNV3P. À noter que les SST, le centre de Lyon a été exclu pour les années 2008 et 2009.

Sur cette période, 6 783 problèmes de santé au travail (PST) ont été notifiés par les SST dont 5 786 (85,3%) ayant pour motif le diagnostic d'une origine professionnelle et 699 (10,3%) ayant pour motif un interrogatoire professionnel systématique. Le nombre de notifications annuelles augmente de manière forte, d'un facteur 13, entre 2003 et 2011 (Figure 33).

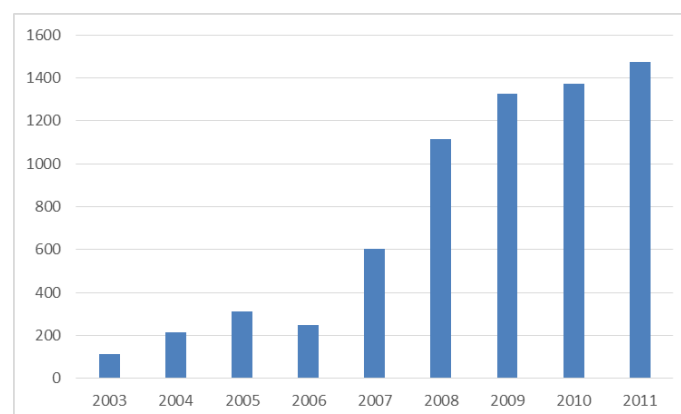


Figure 33 : Évolution du nombre de PST signalés annuellement par les SST entre 2003 et 2011

Sur cette période, 145 293 PST ont été notifiés par les CCPP, soit une moyenne de 13 208 PST signalés annuellement. L'évolution des notifications est présentée en Figure 34. La notification annuelle a connu une augmentation constante entre 2001 et 2008 avec un maximum à 16 459

PST en 2008 (augmentation de 91% par rapport à 2001). Depuis 2008, les notifications annuelles sont stables avec une légère baisse en 2011 (-4% entre 2008 et 2011).

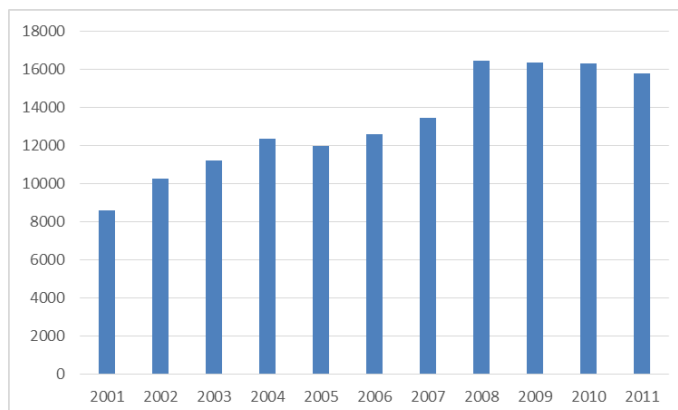


Figure 34 : Évolution du nombre de PST signalés annuellement par les CCPP entre 2001 et 2011

Les 2 principaux motifs à l'origine du PST sont le diagnostic d'une origine professionnelle pour 58,6% des cas et le conseil pour aptitude pour 16,1% des cas. La répartition reste relativement stable selon les années (Figure 35).

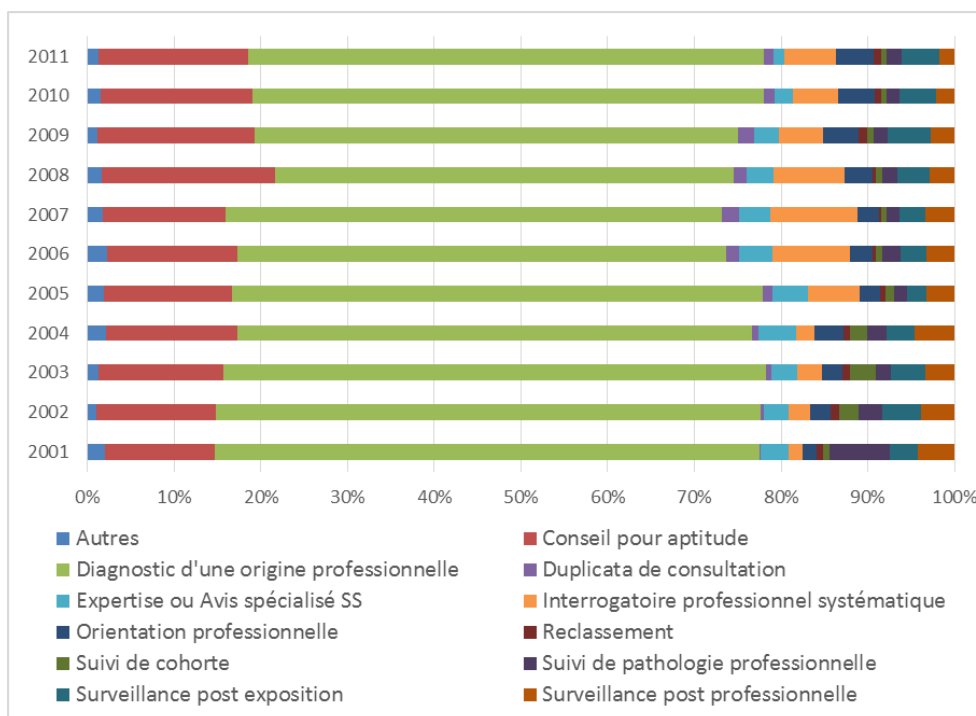


Figure 35 : Évolution de la répartition du motif de consultation des PST par les CCPP entre 2001 et 2011

L'origine des PST est présentée dans la Figure 36. Que cela soit pour les SST ou les CCPP, les médecins du travail sont les premiers pourvoyeurs de patients (85,6% et 54,8% respectivement). Pour les CCPP, les deuxièmes pourvoyeurs de patients sont les médecins spécialistes hospitaliers (15,9%). Cette répartition des origines des patients reste stable dans le temps.

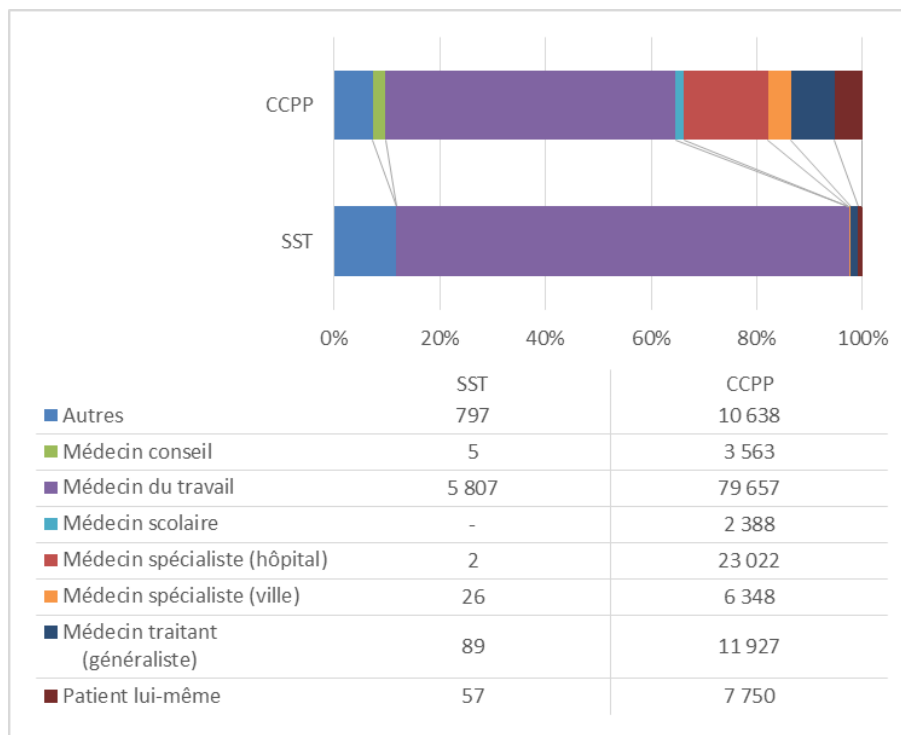


Figure 36 : Répartition de l'origine de l'ensemble des patients pour les SST et les CCPP

La répartition des groupes de pathologies selon les chapitres de la classification internationale des maladies, 10ème version (CIM-10), pour les CCPP et les SST est présentée dans le Tableau VII. Il existe une disparité importante entre les maladies rencontrées en SST par rapport au CCPP. Ainsi alors que les maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif sont les plus fréquentes en SST (50,7%), ce sont les maladies de l'appareil respiratoire qui sont les plus fréquentes en CCPP (18,0) ; les maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif arrivant en deuxième position (14,2%). Un peu plus des trois quarts des cas (76,4%) se répartissent en 6 chapitres de la CIM-10 pour les CCPP. 84,3% des cas se répartissent sur trois chapitres de la CIM-10 pour les SST.

Concernant les CCPP, hormis pour le code CIM-10 « Z03 - Mise en observation et examen médical pour suspicion de maladies » qui représente 7,6% des cas de la base de données, les cinq maladies les plus fréquemment identifiées sont :

- C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon avec 9 934 cas, soit 6,84% ;
- J92 - Plaque pleurale avec 9 492 cas, soit 6,53% ;
- M54 – Dorsalgies avec 8 017 cas, soit 5,52% ;
- F41 - Autres troubles anxieux avec 6 637 cas, soit 4,57% ;
- J45 – Asthme avec 6 146 cas, soit 4,23% ;

Tableau VII : Répartition des groupes de pathologies selon les chapitres de la classification internationale des maladies, 10<sup>ème</sup> version, pour les CCPP et les SST

Groupes de pathologies (chapitre de la CIM-10)	CCPP		SST	
	Nombre de PST	% du total	Nombre de PST	% du total
Certaines maladies infectieuses et parasitaires (A00–B99)	768	0,5%	67	1,0%
Tumeurs (C00–D48)	<b>16 721</b>	<b>11,5%</b>	33	0,5%
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire (D50–D89)	730	0,5%	7	0,1%
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (E00–E90)	775	0,5%	13	0,2%
Troubles mentaux et du comportement (F00–F99)	<b>20 170</b>	<b>13,9%</b>	<b>1 575</b>	<b>23,2%</b>
Maladies du système nerveux (G00–G99)	6 782	4,7%	<b>704</b>	<b>10,4%</b>
Maladies de l'œil et de ses annexes (H00–H59)	3 692	2,5%	26	0,4%
Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde (H60–H95)	5 132	3,5%	165	2,4%
Maladies de l'appareil circulatoire (I00–I99)	2 028	1,4%	95	1,4%
Maladies de l'appareil respiratoire (J00–J99)	<b>26 172</b>	<b>18,0%</b>	116	1,7%
Maladies de l'appareil digestif (K00–K93)	539	0,4%	82	1,2%
Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané (L00–L99)	<b>13 781</b>	<b>9,5%</b>	220	3,2%
Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif (M00–M99)	<b>20 575</b>	<b>14,2%</b>	<b>3 438</b>	<b>50,7%</b>
Maladies de l'appareil génito-urinaire (N00–N99)	269	0,2%	2	0,0%
Grossesse, accouchement et puerpéralité (O00–O99)	25	0,0%	1	0,0%
Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale (P00–P96)	18	0,0%	0	0%
Malformations congénitales et anomalies chromosomiques (Q00–Q99)	284	0,2%	0	0%
Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs (R00–R99)	7 963	5,5%	101	1,5%
Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes (S00–T98)	3 498	2,4%	0	0%
Codes d'utilisation particulière (U00–U99)	332	0,2%	0	0%
Codes spécifiques RNV3P (U00–U99)	1 496	1,0%	0	0%
Causes externes de morbidité et de mortalité (V01–Y98)	8	0,0%	0	0%
Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé (Z00–Z99)	<b>13 535</b>	<b>9,3%</b>	0	0%
<b>Total</b>	<b>145 293</b>	<b>100%</b>	<b>6 783</b>	<b>100%</b>

Les Tableau VIII et Tableau IX présentent la répartition selon les groupes de secteur d'activité (NAF-2000) et de métier (CITP-88) pour les SST et les CCPP respectivement. Nous pouvons constater une disparité importante entre les CCPP et les SST tant pour les métiers que les secteurs d'activité. Cela s'explique probablement par le recrutement des différents patients vus par les SST par rapport au CCPP. Ainsi alors que près du quart des cas vus en SST proviennent du secteur de la construction, le quart des cas vus en CCPP provient du secteur des industries manufacturières.

Nous pouvons déjà noter le nombre important de données manquantes à la fois pour les secteurs d'activité (8,45% pour les CCP) et les métiers (3,64% pour les CCPP). En effet, l'absence de l'un ou l'autre engendre l'impossibilité d'appliquer une MEE.

De plus, en raison de la disparité importante entre les cas issus des CCPP et des SST et du faible nombre de cas issus des SST, nous avons choisi de ne pas intégrer les SST à la suite de ce travail.

**Tableau VIII : Répartition des groupes de secteur d'activité selon la NAF-2000 pour les CCPP et les SST**

Groupes de secteurs d'activité (NAF-2000)	CCPP		SST	
	Nombre de PST	% du total	Nombre de PST	% du total
Activités financières (65-67)	1 698	1,17%	168	2,48%
Administrations publiques (75)	10 840	7,46%	523	7,71%
Agriculture, pêche, sylviculture (01,02)	1 829	1,26%	378	5,57%
Autres services collectifs, et sociaux personnels (90-93)	6 746	4,64%	295	4,35%
Commerces, réparation automobile et d'articles domestiques (50-52)	12 358	8,51%	<b>815</b>	<b>12,02%</b>
Construction (45)	<b>15 197</b>	<b>10,46%</b>	<b>1 601</b>	<b>23,60%</b>
Éducation (80)	5 023	3,46%	141	2,08%
Hôtels et restaurants (55)	3 043	2,09%	219	3,23%
Immobilier, location et services aux entreprises (70-74)	8 207	5,65%	<b>897</b>	<b>13,22%</b>
Industries extractives (10-14)	1 469	1,01%	2	0,03%
Industries manufacturières (15-37)	<b>37 027</b>	<b>25,48%</b>	<b>786</b>	<b>11,59%</b>
Pêche, aquaculture (05)	94	0,06%	3	0,04%
Production et distribution de gaz, d'eau et d'électricité (40, 41)	2 258	1,55%	31	0,46%
Santé et action sociale (85)	<b>14 583</b>	<b>10,04%</b>	<b>745</b>	<b>10,98%</b>
Services domestiques (95, 99)	4 091	2,82%	24	0,35%
Transport et communication (60-64)	8 560	5,89%	108	1,59%
Pas de secteur d'activité responsable déclaré ou hors nomenclature	12 270	8,45%	47	0,69%
<b>Total</b>	<b>145 293</b>	<b>100%</b>	<b>6 783</b>	<b>100%</b>

Tableau IX : Répartition des groupes de métiers selon la CITP-88 pour les CCPP et les SST

Groupes de métiers (CITP-88)	CCPP		SST	
	Nombre de PST	% du total	Nombre de PST	% du total
Agriculteurs et ouvriers de l'agriculture et de la pêche de subsistance	56	0,04%	1	0,01%
Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche destinées aux marchés	2 560	1,76%	353	5,20%
Artisans et ouvriers de la mécanique de précision des métiers d'art de l'imprimerie et assimilés	2 086	1,44%	22	0,32%
Artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie de la construction mécanique et assimilés	<b>18 724</b>	<b>12,89%</b>	286	4,22%
Artisans et ouvriers des métiers de l'extraction et du bâtiment	<b>19 612</b>	<b>13,50%</b>	<b>1 485</b>	<b>21,89%</b>
Autres artisans et ouvriers des métiers de type artisanal	5 510	3,79%	120	1,77%
Autres professions intermédiaires	6 099	4,20%	<b>487</b>	<b>7,18%</b>
Autres spécialistes des professions intellectuelles et scientifiques	2 029	1,40%	125	1,84%
Conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage	7 552	5,20%	274	4,04%
Conducteurs de véhicules et d'engins lourds de levage et de manœuvre	6 764	4,66%	245	3,61%
Conducteurs d'installations et de matériels fixes et assimilés	3 176	2,19%	51	0,75%
Directeurs de société	2 728	1,88%	128	1,89%
Dirigeants et gérants	713	0,49%	43	0,63%
Employés de bureau	6 938	4,78%	391	5,76%
Employés de réception caissiers guichetiers et assimilés	2 313	1,59%	176	2,59%
Employés non qualifiés des services et de la vente	<b>10 666</b>	<b>7,34%</b>	<b>989</b>	<b>14,58%</b>
Forces armées	568	0,39%	1	0,01%
Manœuvres de l'agriculture de la pêche et assimilés	273	0,19%	12	0,18%
Manœuvres des mines du bâtiment et des travaux publics des industries manufacturières et des transports	6 702	4,61%	239	3,52%
Membres de l'exécutif et des corps législatifs et cadres supérieurs de l'administration publique	251	0,17%	20	0,29%
Modèles vendeurs et démonstrateurs	3 210	2,21%	303	4,47%
Personnel des services directs aux particuliers et des services de protection et de sécurité	<b>11 837</b>	<b>8,15%</b>	<b>488</b>	<b>7,19%</b>
Personnes en formation élèves stagiaires (à l'exception des apprentis à ventiler par profession)	480	0,33%	0	0%
Professions intermédiaires de l'enseignement	938	0,65%	32	0,47%
Professions intermédiaires des sciences de la vie et de la santé	4 440	3,06%	131	1,93%
Professions intermédiaires des sciences physiques et techniques	7 557	5,20%	188	2,77%
Spécialistes de l'enseignement	1 349	0,93%	21	0,31%
Spécialistes des sciences de la vie et de la santé	2 176	1,50%	37	0,55%
Spécialistes des sciences physiques mathématiques et techniques	2 694	1,85%	134	1,98%
Pas de métier responsable déclaré ou hors nomenclature	5 292	3,64%	1	0,01%
<b>Total</b>	<b>145 293</b>	<b>100%</b>	<b>6 783</b>	<b>100%</b>

## B. Présentation des pathologies retenues

La première partie de ce travail consiste à étudier l'applicabilité des matrices emploi/exposition (MEE) sur les données du RNV3P. Pour évaluer les résultats obtenus à partir des MEE, nous avons choisi 4 pathologies / groupes de pathologies : la silicose, la sclérose systémique, les maladies hématopoïétiques et les troubles musculo-squelettiques des membres supérieurs. Ces choix, dépendant du choix des MEE (silice, solvants chlorés, benzène) nous permettront d'explorer des associations pathologie – exposition bien connues et d'autres pour lesquelles des interrogations subsistent. Enfin, le groupe de pathologies « troubles musculo-squelettiques des membres supérieurs » nous servira de groupe témoin. En effet, il ne devrait pas y avoir de relation entre les expositions choisies et ce type de pathologie.

### 1. Généralités sur les pathologies

#### a) *La silicose*

La silicose est une maladie pulmonaire fibrogène due à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice sous forme cristalline. À ce titre, elle fait partie des pneumoconioses. L'apparition de la silicose résulte d'un déséquilibre entre la pénétration des particules et les moyens d'épuration broncho-pulmonaires, ainsi qu'entre la toxicité de la silice et les possibilités normales de réparation. Il n'existe pas de traitement curatif à la maladie donc la prévention est essentielle. La silicose est une maladie professionnelle reconnue au tableau n°25 du régime général (en annexe, paragraphe VII.G.7, page 230) et au tableau n°22 du régime agricole (en annexe, paragraphe VII.G.16, page 238).

Il existe trois types de silice cristalline : le quartz, la cristobalite et la tridymite. Après chauffage à 100°C, le quartz peut se transformer en cristobalite puis tridymite plus pathogène. Les silices amorphes ne sont pas responsables de la pathologie. En plus du type de silice, l'apparition de la silicose va dépendre de la taille des particules (et donc de sa capacité à pénétrer jusqu'à l'alvéole), de l'intensité et la durée de l'exposition ainsi que de susceptibilités individuelles.

Les trois étapes de l'évolution des particules de silice dans les alvéoles sont présentées dans la Figure 37. Les particules les plus fines de silice pénètrent jusqu'aux alvéoles pulmonaires où elles sont phagocytées par les macrophages alvéolaires. En perturbant le fonctionnement de ces derniers, elles entraînent la production de facteurs de prolifération des fibroblastes, notamment l'interleukine 1, le tumour necrosis factor (TNF) et le recrutement d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles (PNN). La lyse des macrophages et des PNN relargue les particules de silice dans l'interstitium qui seront à nouveau phagocytées

(un nouveau cycle commence) ainsi que les enzymes intracellulaires entraînant une lyse du collagène. Il s'ensuit un déséquilibre entre la synthèse et la destruction du collagène. Un emphysème apparaîtra dans les zones où la destruction du collagène prédomine. À l'inverse, l'hyperstimulation des fibroblastes conduira à la formation de nodules fibrohyalins au niveau de l'espace interstitiel par hyperproduction de collagène. Ces nodules sont composés des particules de silice (cristaux biréfringents en microscopie polarisée) entourées de couches concentriques de collagènes avec présence de macrophages, lymphocytes et fibroblastes en périphérie.

Les macrophages ayant phagocyté des particules de silice peuvent également s'accumuler le long des vaisseaux lymphatiques : plèvre, septa interlobulaires et axes broncho-vasculaires. Ces amas de macrophages augmenteront progressivement de taille pour devenir micronodulaires puis nodulaires (3 à 6 mm) de siège parenchymateux, pleural et ganglionnaire. Ces nodules évolueront vers les nodules fibrohyalins décrits ci-dessus. Ils seront parfois le siège de remaniements nécrotiques évoluant vers la calcification. Dans certains cas, ces nodules vont s'agglomérer en formations nodulaires supra-centimétriques pouvant réaliser des pseudo-tumeurs dites fibrosilicotiques. Ces formations peuvent se compliquer de cavitation et de nécrose avec risque de surinfection notamment tuberculeuse (silico-tuberculose).

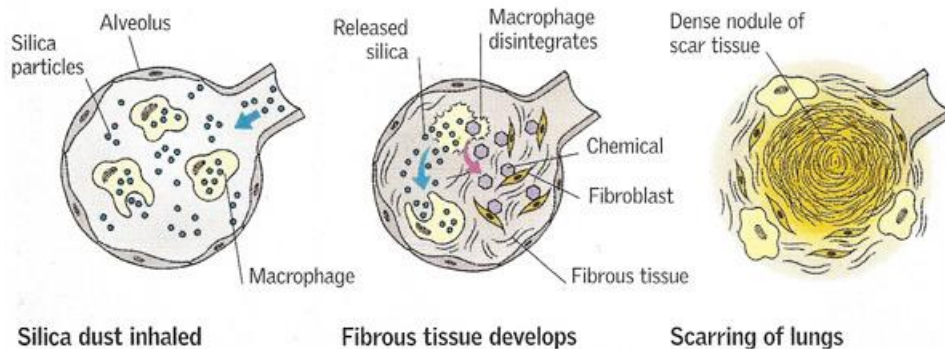


Figure 37 : Évolution des alvéoles pulmonaires après inhalation de poussières de silice cristalline libre



La maladie concerne donc principalement les métiers exposés à la poussière de silice cristalline libre. Ces métiers peuvent être regroupés en 2 gros secteurs d'activités :

- Les secteurs d'activité dits « d'extraction »
  - Exploitations minières (mines de charbon, mines de fer principalement en France) en fonction du pourcentage de silice cristalline (en général quartz) de la roche mère ;
  - Exploitations des carrières ;
  - Forage de tunnels ;
- Les secteurs d'activité dits « d'utilisation »
  - Fonderies ;
  - Industrie du verre ;
  - Industrie de la céramique (carrelage, sanitaire) ;
  - Fabrication de briques réfractaires ;
  - Fabrication ou utilisation d'abrasifs, en particulier de sable (quartz) au cours d'opérations de ravatement, ponçage ou de polissage (prothésistes dentaires) ;

La maladie peut se présenter sous 3 formes : aiguë, accélérée et chronique. La forme aiguë est due à une inhalation massive de silice cristalline et se déclenche seulement quelques mois après l'exposition. Elles sont souvent mortelles en quelques années. D'un point de vue anatomopathologique, cette forme est proche d'une protéinose alvéolaire. La forme accélérée survient dans les 5 à 10 ans suite à des expositions d'intensité importante.

La forme chronique présente un temps d'incubation encore plus long de 10 à 30 ans. C'est la forme la plus fréquente. Les signes cliniques sont souvent absents au début de la maladie et se résument souvent à une dyspnée d'effort avec toux et expectoration. Le diagnostic sera posé par une exposition professionnelle (ou environnementale) retrouvée à l'interrogatoire et par la radiographie pulmonaire, voir un scanner thoracique, qui mettra en évidence des petites opacités de taille variable (punctiforme, micronodulaire, nodulaire) représentant les nodules fibrohyalins décrits précédemment ou les évolutions de ces nodules par le biais d'opacités étendues (opacité confluente ou de type pseudo-tumorales). La radiographie pourra également montrer des adénopathies hilaires plus ou moins calcifiées ou de l'emphysème. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) montrent dans les phases précoces de la maladie une diminution du transfert du CO et une hypoxémie d'effort. Dans les phases d'état, l'EFR met en évidence un syndrome restrictif ou mixte le plus souvent associé à une hypoxémie. Une étude

du liquide broncho-alvéolaire permet la détection de particules de silice. L'évolution de rapidité variable, mais irréversible se fait vers la fibrose pulmonaire avec une insuffisance respiratoire chronique puis une insuffisance cardiaque droite.

Il existe de nombreuses complications à la maladie en plus des phénomènes liés à sa physiopathologie. La formation des confluences avec nécrose aseptique puis cavitation entraîne une augmentation importante du risque infectieux pulmonaire notamment par mycobactéries atypiques (l'incidence de la tuberculose est multipliée par 3 chez les patients silicotiques) ou d'aspergillose (formation d'aspergillome à l'intérieur des cavités). De plus, l'exposition à la silice est associée à des maladies auto-immunes telles que la sclérose systémique (92), le lupus érythémateux aigu disséminé (93, 94) et la polyarthrite rhumatoïde (95, 96). Une augmentation d'un facteur 7 du risque de glomérulonéphrite a également été identifiée (97). Le risque de cancer bronchique lié à l'exposition à la silice est clairement identifié (facteur de risque compris entre 1,2 et 2,8 selon les métaanalyses) (98-102). La silice est reconnue comme cancérigène certain pour l'homme par le CIRC (groupe 1)

#### *b) La sclérose systémique*

Incluse dans le groupe des connectivites, la sclérose systémique est une maladie auto-immune et inflammatoire. La maladie touche le tissu conjonctif interstitiel, les artérioles et les microvaisseaux associés à des anomalies du système immunitaire (marqueurs biologiques d'auto-immunité). La pathologie sera donc marquée par des phénomènes ischémiques dus à l'oblitération vasculaire ainsi qu'une fibrose cutanée (localisation principale) et viscérale (tube digestif, poumons, reins) conditionnant le pronostic.

La sclérose systémique a une prévalence variable selon les pays et les populations étudiées comprises entre 3,6 et 66 cas pour 100 000 habitants et une incidence comprise entre 0,4 et 2 cas par an et pour 100 000 habitants (103). La sclérose systémique est plus fréquente chez la femme (sex-ratio de 3/1) avec un pic d'apparition entre 45 et 60 ans.

À ce jour, la physiopathologie de la sclérose systémique reste inexplicée, mais une origine plurifactorielle ne laisse plus de doute. Chez tous les patients, l'activation des fibroblastes conduit à la fibrose, caractéristique de la maladie. Une synthèse de ces dysfonctionnements est présentée dans le Tableau X.

**Tableau X : Mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la sclérose systémique. Extrait de (104)**

<p><b>Dysfonctionnement des cellules endothéliales</b>  Perte du rôle de barrière  Perturbation de la synthèse du vascular endothelial growth factor  Apoptose précoce  Synthèse de chémokines</p>
<p><b>Dysfonctionnement des fibroblastes</b>  Acquisition d'un phénotype de myofibroblaste  Défaut d'apoptose  Augmentation de synthèse de la matrice extracellulaire : augmentation de la synthèse du transforming growth factor-bêta et du connective tissue growth factor, élévation des taux d'interleukine 4  Défaut de synthèse de protéases  Résistance à l'effet inhibiteur de l'interféron alpha</p>
<p><b>Dysfonctionnement du système immunitaire</b></p>

Depuis plusieurs années, l'impact de la génétique a été évalué sur le développement de la maladie tel que les gènes acteurs de la fibrose (fibronectine, collagène I et IV, ...) ou les gènes de la réponse immunitaire (molécules HLA de type II). En plus des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux ont été identifiés notamment liés à des expositions professionnelles. Ainsi, Erasmus découvre en 1957 les premières associations silice/sclérose systémique. L'association porte depuis le nom de « syndrome d'Erasmus ». Hausteïn et *coll.* rapportent un risque relatif 25 fois plus élevé de développer la maladie chez les hommes exposés à la silice (105). À noter que le syndrome d'Erasmus est reconnu comme une maladie professionnelle au tableau 25 du régime général (en annexe, paragraphe VII.G.7, page 230) et 22 du régime agricole (en annexe, paragraphe VII.G.16, page 238).

### *c) Les maladies hématopoïétiques*

Les hémopathies malignes sont un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Elles sont séparées en 3 groupes : les leucémies, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes. Aujourd'hui, il est également classique de séparer ces pathologies en deux grandes catégories : les hémopathies myéloprolifératives (HM) et les hémopathies lymphoprolifératives (HL).

- Les hémopathies myéloprolifératives (HM) concernent les cellules souches de la moelle osseuse ;
- Les hémopathies lymphoprolifératives (HL) concernent les cellules lymphoïdes B et T proliférant au niveau du tissu lymphatique ;

### (1) Les leucémies

Les leucémies sont des affections malignes de la moelle osseuse responsable de la fabrication des cellules du sang : érythrocytes, leucocytes et plaquettes. Elles peuvent être aiguës ou chroniques. Parmi les leucémies aiguës, on distingue les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) touchant les précurseurs des lymphocytes et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) pouvant affecter les précurseurs de toutes les autres cellules (autres que les lymphocytes) fabriquées par la moelle osseuse. Parmi les leucémies chroniques, on différencie la leucémie lymphoïde chronique (LLC) touchant les précurseurs des lymphocytes et la leucémie myéloïde chronique (LMC) touchant toutes les autres cellules produites par la moelle osseuse.

### (2) Les syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont caractérisés par un dysfonctionnement de l'hématopoïèse, responsable de l'atteinte d'une ou plusieurs lignées sanguines entraînant une diminution de leur production (cytopénie). Il existe un risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde. Les SMD touchent essentiellement les personnes âgées.

### (3) Les lymphomes

Les lymphomes sont également des maladies du sang, caractérisées par la prolifération maligne de cellules lymphoïdes et réticulaires. On distingue le lymphome (ou maladie) de Hodgkin, plus fréquent chez l'adulte jeune, et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) touchant plutôt les personnes plus âgées (autour de 60 ans). Ces derniers sont également les plus nombreux avec environ 12 500 cas estimés en France en 2012 selon l'InVS. Les lymphomes de type B sont les plus représentés avec environ 85% des cas par rapport au lymphome de type T.

### (4) Physiopathologie

La physiopathologie des hémopathies malignes est complexe et plurifactorielle. À ce titre plusieurs facteurs de risque environnementaux et professionnels sont mis en cause dans l'apparition de la maladie. Ainsi certaines bactéries telles que *Helicobacter Pylori* ou *Borrelia Burgdorferi* et certains virus tels que EBV, HIV, HTLV1 ou encore HHV8 sont suspectés ou associés au développement d'hémopathies malignes. Aujourd'hui, deux expositions professionnelles sont reconnues en maladie professionnelle dans l'apparition d'hémopathies malignes. Il s'agit du benzène, classé cancérogène avéré par le CIRC (groupe 1), dont la survenue des leucémies (LLC, LAL, LMC, LAM) et des syndromes myéloprolifératifs après exposition professionnelle est reconnue aux tableaux 4 du régime général (en annexe, paragraphe VII.G.2, page 225) et 19 du régime agricole (en annexe, paragraphe

VII.G.12VII.G.16, page 235). La deuxième exposition est les rayonnements ionisants. Les affections professionnelles consécutives à cette exposition font l'objet du tableau n°6 des maladies professionnelles du régime général (en annexe, paragraphe VII.G.4, page 227) et du tableau n°20 dans le régime agricole (en annexe, paragraphe VII.G.14, page 236).

L'oxyde d'éthylène, utilisé dans l'industrie chimique et de la stérilisation, et le Butadiène 1,3, utilisé dans l'industrie du caoutchouc de synthèse et du latex, tous deux classés cancérigène certain (groupe 1) par le CIRC, sont reconnus comme facteur de risque d'hémopathie maligne et plus spécifiquement de leucémie pour le second. Le rôle du trichloréthylène et des pesticides reste encore débattu à ce jour. À noter que depuis 2015, les lymphomes malins non hodgkiniens survenant après 10 années d'expositions à certains pesticides sont reconnus au tableau 59 du régime agricole (en annexe, paragraphe VII.G.21VII.G.16, page 241). Parmi les expositions environnementales, nous pouvons citer les rayonnements ionisants, les dioxines, les champs électromagnétiques ou encore le radon.

#### *d) Les troubles musculo-squelettiques des membres supérieurs*

Les troubles musculo-squelettiques (TMS) sont un ensemble polymorphe de maladies de l'appareil locomoteur pouvant toucher l'ensemble des segments du corps humain et se traduisant principalement par une douleur et une gêne fonctionnelle. Ce sont toutes des affections périarticulaires touchant les tissus mous (muscles, tendons, nerfs, vaisseaux et cartilages) des membres et du dos. L'expression clinique est très variable tant en type qu'en intensité : douleur périarticulaire, raideur, maladresse ou perte de force. Les TMS les plus fréquents sont les lombalgies/cervicalgies touchant le dos, le syndrome du canal carpien touchant le poignet, le syndrome de la coiffe des rotateurs touchant l'épaule, l'épicondylite latérale touchant le coude et enfin l'hygroma du genou.

Les TMS sont d'origine plurifactorielle, mais le rôle des facteurs de risque professionnels n'est plus discuté aujourd'hui. Ainsi en plus de facteurs individuels tels que l'âge, le diabète ou encore l'obésité, les contraintes professionnelles favorisantes sont de nature physique (biomécanique), psychosociale et organisationnelle (Figure 38). Les facteurs de risques biomécaniques sont constitués par les mouvements en force (efforts excessifs) ou à forte contrainte articulaire (mouvement de torsion par exemple), les positions angulaires articulaires extrêmes (bras au-dessus des épaules par exemple), les mouvements répétitifs ou le travail en position statique maintenue (travail sur poste informatique par exemple). Certains facteurs sont indirects comme la transmission des vibrations par l'outil de travail, l'ambiance climatique

(froid notamment) ou encore l'éclairage. Les contraintes psychosociales et organisationnelles sont symbolisées par le stress au travail. Les origines de ce stress sont multiples : travail sous contrainte de temps, insuffisance de temps de récupération, perte du contrôle du travail, réduction des marges de manœuvre, relations interpersonnelles difficiles avec soutien social faible...

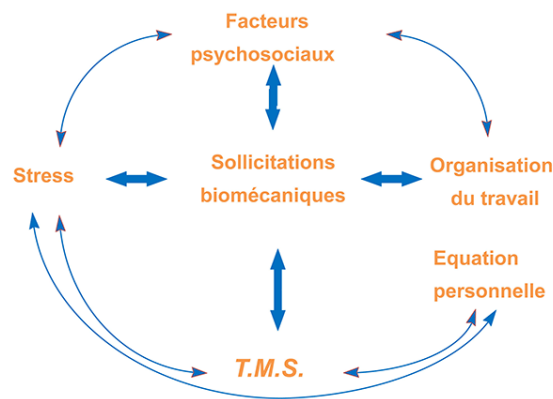


Figure 38 : Modélisation de la dynamique d'apparition des TMS. Extrait de (106).

Ces maladies professionnelles sont reconnues pour le régime général dans les tableaux 57, 69 et 79 (en annexe, paragraphes VII.G.8, VII.G.9 et VII.G.10 respectivement, pages 231, 233 et 234 respectivement) et pour le régime agricole dans les tableaux 29, 39 et 53 (en annexe, paragraphes VII.G.17, VII.G.18 et VII.G.21 respectivement, pages 239, 240 et 241 respectivement). Le tableau 57 du régime général représente à lui seul près de trois quarts des maladies professionnelles indemnisées dont 45% en 2012 était des pathologies de la main et du poignet.

Les TMS sont aujourd'hui un enjeu important de santé publique et de santé au travail en raison de leur fréquence et de leurs conséquences médicales, fonctionnelles et professionnelles (réduction d'aptitude voire d'inaptitude au poste de travail, risque de rupture de la vie professionnelle). En augmentation constante depuis les années 1990, les TMS sont devenus la première cause des maladies professionnelles indemnisées en France et dans le monde (Figure 39). Ainsi en 2015, les TMS représentaient 87% des maladies professionnelles reconnues par le régime général. Au niveau européen, la 6<sup>ème</sup> enquête européenne sur les conditions de travail, réalisée en 2015, rapporte que 44% des travailleurs européens ont souffert de douleurs dorsales, 42% de douleurs musculaires des membres supérieurs et 30% de douleurs musculaires des membres inférieurs, les 2 premiers étant les maladies les plus fréquemment rapportées. Bien que plus fréquents dans le secteur économique secondaire, les TMS touchent l'ensemble des professions et des secteurs d'activité. Leur coût sociétal est important. En 2011 et en France,

les TMS ont entraîné plus de 10 millions de journées d'arrêt de travail (première cause nationale) et des dépenses de plus d'un milliard d'euros.

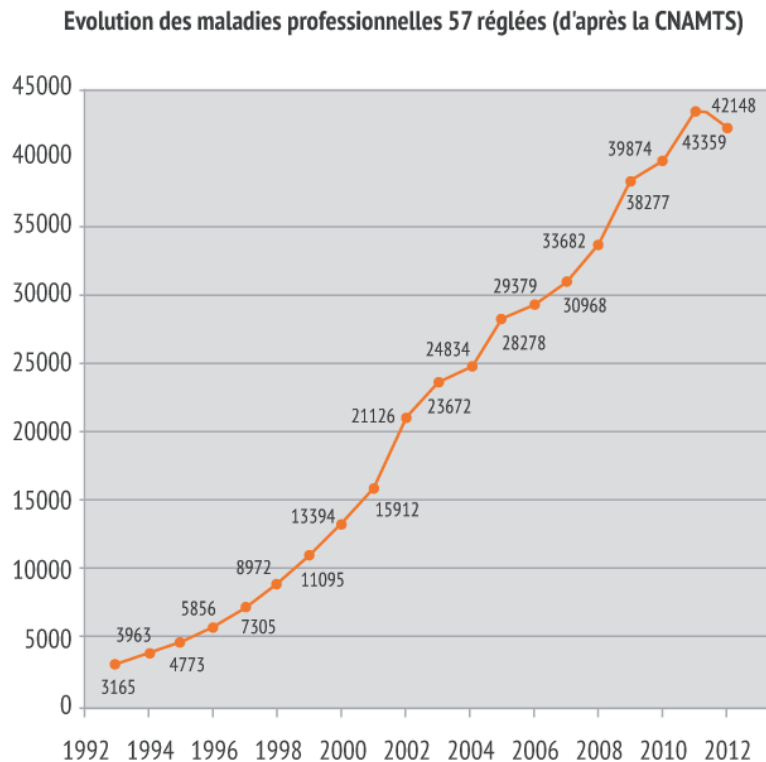


Figure 39 : Évolution du nombre de TMS reconnus en maladie professionnelle et indemnisés au titre du tableau 57 du régime général entre 1992 et 2012. Extrait de (106).

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes centrés sur les troubles musculo-squelettiques des membres supérieurs (TMS-MS). En effet, ce groupe bénéficie de nombreux outils spécifiques permettant d'améliorer leur dépistage et leur prévention. Ainsi nous avons ciblé les TMS-MS définis par le programme européen pour la recherche en santé au travail SALTSA piloté par le « National Institute for Working Life » de Suède, fermé depuis 2007. L'outil a été présenté en 2001 par Sluiter et coll. (107) dans sa version puis présenté en français en 2002 par Meyer et coll. (108). Cet outil présente une démarche diagnostique des TMS-MS ainsi que les critères d'imputabilité au travail. Les treize troubles cliniques sélectionnés par le SALTA et les codes CIM-10 correspondant sont présentés dans le Tableau XI (109). Le groupe des arthroses du coude, du poignet et de la main n'a pas été retenu dans notre étude.

Tableau XI : Table de correspondance entre les pathologies du SALTA et les codes CIM-10. Inspiré de (109).

Pathologies	Correspondances avec la CIM-10
Les cervicalgies avec irradiation	<b>M53.1</b> : Syndrome cervico-brachial à l'exclusion de l'atteinte des disques cervicaux et syndrome de traversée cervico-brachiale. <b>M54.2</b> : Cervicalgie, à l'exclusion de cervicalgie due à une atteinte des disques cervicaux.
Le syndrome de la coiffe des rotateurs	<b>M75.1</b> : Syndrome de la coiffe des rotateurs. Rupture complète ou incomplète du sus-épineux ou de la coiffe des rotateurs, non précisée comme traumatique. Syndrome sus-épineux. <b>M75.2</b> : Tendinite du biceps.
L'épicondylite latérale (épicondylite) et médiale (épitrôchléite)	<b>M77.1</b> : Épicondylite. Épicondylite des joueurs de tennis. Tennis elbow. <b>M77.0</b> : Apophysite interne du coude.
Le syndrome du tunnel cubital (compression du nerf ulnaire dans la gouttière épitrôchléo-olécranienne, au niveau du coude)	<b>G56.2</b> : Lésion du nerf cubital. Paralysie lente du nerf cubital.
Le syndrome du tunnel radial (compression du nerf radial au niveau de l'arcade de Fröhse, au niveau du coude)	<b>G56.3</b> : Lésion du nerf radial.
La tendinite des extenseurs de la main et des doigts	<b>M70.0</b> : Synovite sèche de la main et du poignet. <b>M70.8</b> : Autres affections des tissus mous par sollicitation excessive.
La tendinite des fléchisseurs de la main et des doigts	
La ténosynovite de De Quervain	<b>M65.4</b> : Ténosynovite chronique sténosante du pouce.
Le syndrome du canal carpien	<b>G56.0</b> : Syndrome du canal carpien.
Le syndrome du canal de Guyon (compression du nerf ulnaire dans la loge de Guyon, au niveau du poignet)	<b>G56.2</b> : Lésion du nerf cubital. Paralysie lente du nerf cubital.
Le syndrome de Raynaud et les neuropathies périphériques, provoqués par l'exposition aux vibrations de la main et du bras	<b>I73.0</b> : Syndrome de Raynaud.
Les arthroses du coude, du poignet et des doigts	<b>M19.02</b> : Arthrose primaire d'autres articulations - Articulation du coude <b>M19.03</b> : Arthrose primaire d'autres articulations - Articulation du poignet <b>M19.04</b> : Arthrose primaire d'autres articulations - Articulations de la main
Un syndrome général sans localisation spécifique	<b>M 75.9</b> : Lésion de l'épaule, sans précision. <b>M 79.9</b> : Affection des tissus mous, sans précision.

Après cette rapide présentation des 4 pathologies (ou groupes de), nous allons décrire leur représentation au sein du RNV3P.



## 2. Description des pathologies dans la base de données du RNV3P

### a) Nombre de cas et évolution

Entre 2001 et 2011, un total de 806, 258, 1 327 et 6 994 PST ayant respectivement pour diagnostic principal une silicose, une sclérose systémique, une maladie hématoïétique ou un trouble musculo-squelettique des membres supérieurs ont été enregistrés. L'évolution annuelle du recrutement est présentée en Figure 40. Pour la silicose, le recrutement varie légèrement avec une moyenne de 73 cas/an sur la période (amplitude : 45 à 97 cas/an). Pour la sclérose systémique, le recrutement augmente régulièrement de 2001 à 2008 (pic) puis se stabilise autour de 30 cas annuels (amplitude : 3 à 49 cas/an). L'inclusion des maladies hématoïétiques augmente de façon quasi constante sur la période (amplitude : 45 à 192 cas/an) avec une impression de plateau depuis 2010. Pour les TMS-MS, le recrutement évolue de manière biphasique : une première phase de 2001 à 2007 avec une moyenne de 511 cas/an et une deuxième phase de 2008 à 2011 en moyenne 853 cas/an.

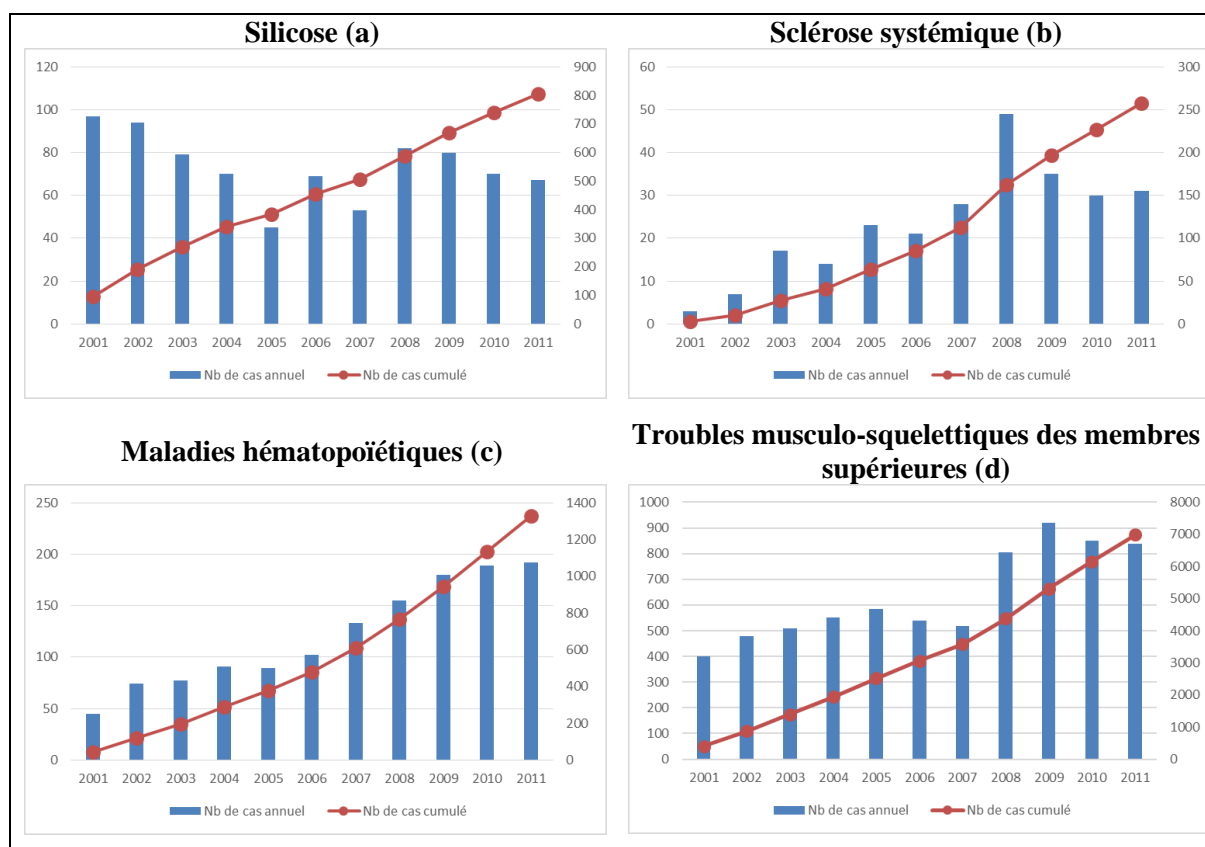


Figure 40 : Évolution du nombre, annuel et cumulé, de PST présentant une silicose (a), une sclérose systémique (b), une maladie hématoïétique (c) ou un trouble musculo-squelettique des membres supérieurs (d) enregistrés dans les CCPP du RNV3P sur la période 2001 à 2011

Les maladies hématopoïétiques étudiées correspondent aux codes CIM-10 C81 à C96 « Tumeurs malignes primitives ou présumées primitives des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés », D45 « Polyglobulie essentielle », D46 « Syndromes myélodysplasiques » et D47 « Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue ». Les hémopathies lymphoprolifératives (HL) représentent 642 PST (48,4%), les hémopathies myéloïdes (HM) 456 PST (34,4%) et 229 PST (17,2%) sont des hémopathies indifférenciées (Tableau XII). Les leucémies myéloïdes et les lymphomes non hodgkiniens, de types autres et non précisés sont les 2 hémopathies malignes les plus représentées (223 et 221 PST respectivement).

**Tableau XII : Fréquence absolue et relative des PST avec pour diagnostic principal une maladie hématopoïétique et ayant consultés dans un CCPP du RNV3P entre 2001 et 2011**

Groupe	Code CIM-10 à 3 digits	Nombre de PST	Pourcentage de PST
Hémopathies lymphoprolifératives (HL)	C81 - Maladie de Hodgkin	61	4,60%
	C82 - Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien	65	4,90%
	C83 - Lymphome diffus non hodgkinien	53	3,99%
	C84 - Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T	17	1,28%
	C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	221	16,65%
	C88 - Maladies immunoprolifératives malignes	10	0,75%
	C90 - Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes	75	5,65%
	C91 - Leucémie lymphoïde	140	10,55%
	<b>Sous-total</b>	<b>642</b>	<b>48,38%</b>
Hémopathies myéloïdes (HM)	C92 - Leucémie myéloïde	223	16,80%
	C93 - Leucémie monocyttaire	2	0,15%
	C94 - Autres leucémies à cellules précisées	12	0,90%
	C96 - Tumeurs malignes des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés, autres et non précisées	6	0,45%
	D45 - Polyglobulie essentielle	18	1,36%
	D46 - Syndromes myélodysplasiques	76	5,73%
	D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue	119	8,97%
	<b>Sous-total</b>	<b>456</b>	<b>34,36%</b>
Hémopathies indifférenciées	C95 - Leucémie à cellules non précisées	229	17,26%
	<b>Total général</b>	<b>1 327</b>	<b>100,00%</b>

La répartition des pathologies au sein du groupe des TMS-MS est présentée dans le Tableau XIII. Le syndrome de la coiffe des rotateurs (épaule), le syndrome du canal carpien (main/poignet) et l'épicondylite sont les 3 pathologies les plus représentées avec respectivement 32%, 30% et 18% des cas.

**Tableau XIII : Fréquence absolue et relative des PST avec pour diagnostic principal un trouble musculo-squelettique des membres supérieurs et ayant consulté dans un CCPP du RNV3P entre 2001 à 2011**

Pathologies par code CIM-10	Nombre	Proportion
<b>G560 - Syndrome du canal carpien</b>	<b>2 126</b>	<b>30,40%</b>
G562 - Lésion du nerf cubital	163	2,33%
G563 - Lésion du nerf radial	8	0,11%
I730 - Syndrome de Raynaud	160	2,29%
M531 - Syndrome cervico-brachial	78	1,12%
M542 - Cervicalgie	680	9,72%
M654 - Ténosynovite chronique sténosante du pouce (de Quervain)	67	0,96%
M700 - Synovite sèche de la main et du poignet	2	0,03%
M708 - Autres affections des tissus mous par sollicitation excessive	6	0,09%
M751 - Syndrome de la coiffe des rotateurs	<b>2 267</b>	<b>32,41%</b>
M752 - Tendinite du biceps	13	0,19%
M759 - Lésion de l'épaule sans précision	36	0,51%
M770 - Apophysite interne du coude	136	1,94%
M771 - Epicondylite	<b>1 248</b>	<b>17,84%</b>
M799 - Affection des tissus mous sans précision	4	0,06%
<b>Total général</b>	<b>6 994</b>	<b>100,00%</b>

Comme nous l'avons vu précédemment, les pathologies résultant de l'exposition à la silice cristalline libre, dont la silicose et la sclérose systémique, sont présentées dans les tableaux des maladies professionnelles 25 du régime général et 22 du régime agricole. 677 PST (84%) avec pour diagnostic principal une silicose sont déclarés à un de ces 2 tableaux. Cette proportion importante était attendue étant donné le lien de causalité unique entre la silicose et l'exposition à la silice. Concernant la sclérose systémique qui est d'origine multifactorielle, 70 PST (27,1%) sont déclarés à l'un de ces 2 tableaux.

Les maladies hématopoïétiques sont un groupe de pathologies variées aux facteurs de risque multiples. Seuls 325 PST (24,5%) sont déclarés dans un tableau des maladies professionnelles, dont 3 (0,9%) au régime agricole (tableau 19). Nous avons indiqué que deux expositions professionnelles étaient aujourd'hui reconnues aux tableaux des maladies professionnelles : le benzène (tableau 4 du régime général et 19 du régime agricole) et les rayonnements ionisants (tableau n°6 du régime général et n°20 dans le régime agricole). La majorité des cas sont enregistrés au tableau 4 du régime général (246 cas soit 75,7%) et au tableau 6 du régime agricole (65 cas soit 20%).

55% des TMS-MS étudiés sont déclarés dans un tableau des maladies professionnelles dont 98,7% (3 792 cas) au régime général. Comme attendu, le tableau 57 du régime général est majoritaire avec à lui seul 97% des PST déclarés.

### *b) Principales nuisances et niveau d'imputabilité selon les pathologies*

Pour la silicose, 22 nuisances principales différentes sont signalées. Les nuisances les plus rapportées sont la silice cristallisée (quartz, cristobalite ou tridymite) et la silice sous forme de sable (poussières). Elles sont rapportées pour 671 PST (83,2%) comme nuisance principale et 17 fois (2,1%) comme nuisance secondaire. L'imputabilité était jugée forte dans 547 PST (81,5%) et faible pour 18 PST (2,7%) pour ces 2 nuisances. De façon générale, l'imputabilité de la nuisance principale était rapportée comme forte dans 650 cas (80,6%), moyenne dans 101 cas (12,5%) et faible dans 27 cas (3,3%). Une absence de relation était signalée pour 15 cas (1,9%). Parmi les nuisances signalées avec une imputabilité forte, hormis la silice cristalline ou sous forme de sable, nous identifions la silice amorphe (37 PST, 5,7%), les poussières de charbon (30 PST, 4,6%) et les fibres d'amiante (8 PST, 1,2%). À noter que la silice cristalline ou sous forme de sable n'est signalée en co-exposition que dans 9 cas (12%).

Dans le cas de sclérose systémique, 68 nuisances différentes sont décrites. Les trois nuisances principales les plus rapportées sont la silice cristallisée (quartz, cristobalite ou tridymite) avec 47 cas (18,2%), les solvants et diluants organiques avec 46 cas (17,8%) et la silice sous forme de sable (poussières) avec 39 cas (15,1%). Elles sont également fréquemment citées comme nuisances secondaires (27 fois). L'imputabilité de la nuisance principale était jugée forte pour 62 PST (24%), moyenne pour 45 PST (17,4%), faible pour 74 PST (28,7%) et sans relation pour 62 PST (24%). La silice cristalline ou sous forme de sable représente la majorité des imputabilités jugées fortes (48 PST, 77,4%) et reste la plus fréquente des imputabilités moyennes (13 PST, 28,9%). Les solvants et diluants organiques sont plutôt jugés avec une imputabilité moyenne (11 PST), faible (17 PST) voir nulle (14 PST).

Pour les maladies hématopoïétiques, nous observons une variété importante des nuisances principales déclarées avec 220 codes « nuisance » différents. Les trois nuisances principales rapportées (46,6% des cas) sont le benzène (303 cas soit 22,8%), les solvants et diluants organiques (171 cas soit 12,9%) et les radiations ionisantes (radioactivité) (144 cas soit 10,9%). Pour la nuisance principale déclarée, l'imputabilité est jugée faible dans 415 cas (31,3%), moyenne dans 240 cas (18,1%) et forte dans 189 cas (14,2%). Une absence de relation est indiquée dans 376 cas (28,3%). Quel que soit le niveau d'imputabilité, les 3 premières nuisances restent semblables. Néanmoins le benzène et les radiations ionisantes sont les 2 nuisances les plus reconnues comme ayant une imputabilité forte (114 et 28 PST respectivement) ou moyenne (87 et 27 PST respectivement).

Dans le cas des TMS-MS, la variété des nuisances principales est plus limitée avec 83 codes « nuisance » différents. La diversité des codes est surtout induite par la précision du libellé, mais peut correspondre au même facteur de risque (ex : le facteur de risque « vibrations » se retrouve sous les formes suivantes : « Vibrations transmises par outils manuels », « Vibrations corps entier (véhicules) » ou encore « Machines-outils percutantes (vibrations) »). Les 4 nuisances les plus fréquemment signalées sont les mouvements répétitifs (2519 cas, soit 36%), les mouvements répétitifs des mains/poignets/avant-bras (1263 cas, soit 18,1%), le port de charges (957 cas, soit 13,7%) et enfin les mouvements répétitifs de l'épaule (837 cas, soit 12%). L'imputabilité est jugée faible pour 772 cas (11%), moyenne pour 1 697 cas (24,3%) et forte pour 2 918 cas (41,7%). Une absence de relation est signalée pour 415 cas (5,9%).

Au final, nous retrouvons bien les principaux facteurs de risque identifiés dans la littérature et, plus encore, les facteurs de risque inscrits dans les tableaux des maladies professionnelles pour nos 4 pathologies. La diversité des nuisances est également bien liée au caractère multifactoriel de la pathologie. Nous pouvons remarquer aussi que l'imputabilité est souvent cotée plus haute pour les facteurs de risque bien connus que pour ceux qui restent discutés.

### *c) Métiers et secteurs d'activité selon les pathologies*

Les Tableau XIV et Tableau XV présentent la fréquence absolue et relative des PST respectivement des métiers et des secteurs d'activité considérés comme responsable par le médecin du travail du CCPP pour les 4 pathologies étudiées.

Pour la silicose, les secteurs d'activité de la construction, de l'extraction et de l'utilisation/transformation (industries manufacturières) sont les plus représentés (84%). Les métiers « Artisans et ouvriers des métiers de l'extraction et du bâtiment » sont les plus fréquents avec 308 PST (44,7%). Les dentistes et les assistants dentaires représentent 43 PST (5,3%).

Nous observons des éléments similaires, mais plus modérés pour la sclérose systémique où les secteurs d'activité de la construction et de l'industrie manufacturière sont les plus représentés (56,6%).

Les maladies hématopoïétiques touchent de nombreux métiers et secteurs d'activité. Néanmoins, le secteur de l'industrie manufacturière est le plus touché (36,5% des PST). Ce secteur concentre un peu plus du tiers des expositions au benzène et un peu de plus de la moitié des expositions aux solvants et diluants organiques. Les métiers les plus représentés sont les « Artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie de la construction mécanique et assimilés » avec 17,8% des cas.

Comme attendu, les TMS-MS touchent de façon plus disparate les métiers et les secteurs d'activité. Dans notre échantillon, ils sont prédominants chez les employés non qualifiés des services et de la vente (20,3%) et les personnels des services directs aux particuliers et des services de protection et de sécurité (12,8%). Les trois secteurs d'activité les plus représentés sont les industries manufacturières (16,6%), les administrations publiques (14,2%) et la santé et action sociale (12,4%).

Tableau XIV : Répartition des groupes de métiers selon la CITP-88 des PST avec pour diagnostic principal une des quatre pathologies sélectionnées et ayant consulté dans un CCPP du RNV3P entre 2001 et 2011

Groupes de métiers (CITP-88)	TMS-MS		Maladies hémato-poïétiques		Sclérose systémique		Silicose	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Agriculteurs et ouvriers de l'agriculture et de la pêche de subsistance	3	0,04%	4	0,30%	9	3,49%	0	0,00%
Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche destinées aux marchés	179	2,56%	94	7,08%	0	0,00%	0	0,00%
Artisans et ouvriers de la mécanique de précision des métiers d'art de l'imprimerie et assimilés	99	1,42%	49	3,69%	11	4,26%	51	7,40%
Artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie de la construction mécanique et assimilés	368	5,26%	<b>236</b>	<b>17,78%</b>	<b>30</b>	<b>11,63%</b>	<b>71</b>	<b>10,30%</b>
Artisans et ouvriers des métiers de l'extraction et du bâtiment	<b>690</b>	<b>9,87%</b>	<b>176</b>	<b>13,26%</b>	<b>70</b>	<b>27,13%</b>	<b>308</b>	<b>44,70%</b>
Autres artisans et ouvriers des métiers de type artisanal	300	4,29%	28	2,11%	7	2,71%	2	0,29%
Autres professions intermédiaires	183	2,62%	17	1,28%	4	1,55%	0	0,00%
Autres spécialistes des professions intellectuelles et scientifiques	62	0,89%	5	0,38%	5	1,94%	0	0,00%
Conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage	409	5,85%	115	8,67%	<b>23</b>	<b>8,91%</b>	45	6,53%
Conducteurs de véhicules et d'engins lourds de levage et de manœuvre	269	3,85%	48	3,62%	7	2,71%	26	3,77%
Conducteurs d'installations et de matériels fixes et assimilés	65	0,93%	57	4,30%	6	2,33%	56	8,13%
Directeurs de société	21	0,30%	16	1,21%	0	0,00%	0	0,00%
Dirigeants et gérants	16	0,23%	5	0,38%	3	1,16%	0	0,00%
Employés de bureau	458	6,55%	19	1,43%	6	2,33%	2	0,29%
Employés de réception caissiers guichetiers et assimilés	226	3,23%	3	0,23%	1	0,39%	0	0,00%
Employés non qualifiés des services et de la vente	<b>1 422</b>	<b>20,33%</b>	39	2,94%	20	7,75%	2	0,29%
Forces armées	0	0,00%	18	1,36%	0	0,00%	0	0,00%
Manœuvres de l'agriculture de la pêche et assimilés	13	0,19%	1	0,08%	0	0,00%	0	0,00%
Manœuvres des mines du bâtiment et des travaux publics des industries manufacturières et des transports	508	7,26%	52	3,92%	17	6,59%	<b>69</b>	<b>10,01%</b>
Membres de l'exécutif et des corps législatifs et cadres supérieurs de l'administration publique	5	0,07%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

Groupes de métiers (CITP-88)	TMS-MS		Maladies hématoïétiques		Sclérose systémique		Silicose	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Modèles vendeurs et démonstrateurs	182	2,60%	15	1,13%	3	1,16%	0	0,00%
Pas de métier renseigné	147	2,10%	18	1,36%	2	0,78%	10	1,45%
Personnel des services directs aux particuliers et des services de protection et de sécurité	<b>896</b>	<b>12,81%</b>	35	2,64%	7	2,71%	1	0,15%
Personnes en formation élèves stagiaires (à l'exception des apprentis à ventiler par profession)	3	0,04%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Professions intermédiaires de l'enseignement	48	0,69%	2	0,15%	0	0,00%	0	0,00%
Professions intermédiaires des sciences de la vie et de la santé	164	2,34%	37	2,79%	9	3,49%	7	1,02%
Professions intermédiaires des sciences physiques et techniques	150	2,14%	<b>139</b>	<b>10,47%</b>	11	4,26%	6	0,87%
Spécialistes de l'enseignement	42	0,60%	10	0,75%	0	0,00%	0	0,00%
Spécialistes des sciences de la vie et de la santé	26	0,37%	30	2,26%	3	1,16%	32	4,64%
Spécialistes des sciences physiques mathématiques et techniques	40	0,57%	59	4,45%	4	1,55%	1	0,15%
<b>Total général</b>	<b>6 994</b>	<b>100%</b>	<b>1327</b>	<b>100%</b>	<b>258</b>	<b>100%</b>	<b>806</b>	<b>100%</b>



Tableau XV : Répartition des groupes de secteurs d'activité selon la NAF-2000 des PST avec pour diagnostic principal une des quatre pathologies sélectionnées et ayant consulté dans un CCPP du RNV3P entre 2001 et 2011

Groupes de secteurs d'activité (NAF-2000)	TMS		Maladies hématoïétiques		Sclérose systémique		Silicose	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Activités financières (65-67)	54	0,77%	6	0,45%	0	0,00%	0	0%
Administrations publiques (75)	990	14,15%	83	6,25%	6	2,33%	5	0,73%
Agriculture, pêche, sylviculture (01,02)	80	1,14%	83	6,25%	6	2,33%	0	0%
Autres services collectifs, et sociaux personnels (90-93)	311	4,45%	38	2,86%	6	2,33%	3	0,44%
Commerces, réparation automobile et d'articles domestiques (50-52)	738	10,55%	115	8,67%	16	6,20%	1	0,15%
Construction (45)	604	8,64%	111	8,36%	63	24,42%	106	15,38%
Éducation (80)	263	3,76%	31	2,34%	4	1,55%	0	0%
Hôtels et restaurants (55)	245	3,50%	4	0,30%	3	1,16%	0	0%
Immobilier, location et services aux entreprises (70-74)	477	6,82%	58	4,37%	10	3,88%	4	0,58%
Industries extractives (10-14)	12	0,17%	24	1,81%	10	3,88%	268	38,90%
Industries manufacturières (15-37)	1 162	16,61%	485	36,55%	83	32,17%	205	29,75%
Pas de secteur d'activité déclaré	666	9,52%	121	9,12%	30	11,63%	41	5,95%
Pêche, aquaculture (05)	3	0,04%	1	0,08%	0	0,00%	0	0%
Production et distribution de gaz, d'eau et d'électricité (40, 41)	34	0,49%	24	1,81%	2	0,78%	4	0,58%
Santé et action sociale (85)	870	12,44%	71	5,35%	10	3,88%	46	6,68%
Services domestiques (95, 99)	165	2,36%	10	0,75%	6	2,33%	1	0,15%
Transport et communication (60-64)	320	4,58%	62	4,67%	3	1,16%	5	0,73%
<b>Total général</b>	<b>6 994</b>	<b>100%</b>	<b>1 327</b>	<b>100%</b>	<b>258</b>	<b>100%</b>	<b>806</b>	<b>100%</b>

## C. Choix et applications des matrices emplois – expositions (MEE)

Comme nous venons de le décrire, les 4 pathologies sélectionnées sont bien représentées au sein de la base de données du RNV3P avec leur métier et secteur d'activité considérés comme responsable par le médecin du travail. Les facteurs de risque classiquement décrits pour chacune des maladies sont bien déclarés par les experts. Nous pourrions donc bien comparer la déclaration des experts aux résultats des MEE.

Les MEE du programme Matgéné, applicables en population générale, nous permettrons d'explorer des facteurs de risque bien connus pour les pathologies choisies : la silice pour la silicose et la sclérose systémique et le benzène pour les maladies hématoïétiques. Le rôle des solvants chlorés est régulièrement évoqué dans la genèse des maladies hématoïétiques et de la sclérose systémique. Le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène sont d'ailleurs cités par les experts pour ces 2 pathologies. Ainsi pour les maladies hématoïétiques, le trichloroéthylène est cité 28 fois en nuisance principale et 36 fois en nuisances secondaires et le tétrachloroéthylène 8 fois comme nuisance principale et 6 comme secondaires. Pour la sclérodermie systémique, le trichloroéthylène est déclaré 4 fois en nuisance principale et 3 fois en secondaires et le tétrachloroéthylène 1 fois en principal et 2 fois en secondaires.

### 1. Les MEE du programme Matgéné

Le programme Matgéné, créé et piloté par la Direction Santé Travail de Santé Publique France, est un programme de réalisation de matrices emplois – expositions adaptées à la population générale française.

En 2017, le programme Matgéné met à disposition 9 MEE historisées (pour tenir compte des variations d'exposition dans le temps) et spécifiques d'une nuisance ou d'un groupe de nuisances :

- Solvants chlorés regroupant les expositions au :
  - Trichloroéthylène
  - Perchloroéthylène
  - Chlorure de méthylène
  - Tétrachlorure de carbone
  - Chloroforme
- Carburants et solvants pétroliers regroupant les expositions au(x) :
  - Benzène
  - Essences spéciales et autres solvants pétroliers aliphatiques

- Essence carburant
- White-spirits et autres coupes légères aromatiques
- Gazole, fiouls et kérosène
- Fibres d'amiante
- Fibres de laines minérales regroupant les expositions aux fibres de :
  - Verre, roche, laitier
- Poussières de farine
- Fibres céramiques réfractaires (FCR)
- Poussières de cuir
- Poussières alvéolaires de silice cristalline libre
- Poussières alvéolaires de ciment

Au sein de chaque MEE, un emploi est considéré comme le croisement d'une profession et d'un secteur d'activité. Les nomenclatures françaises et internationales sont utilisées, à savoir :

- **Pour les professions**
  - Classification internationale type des professions version 1968 (CITP 1968) du Bureau international du travail (BIT)
  - Classification des professions et catégories socioprofessionnelles version 1994 (PCS 1994)
- **Pour les secteurs d'activité :**
  - Nomenclature d'activités française version 2000 (NAF 2000)
  - Nomenclature d'activités de la communauté européenne version 1996 (NACE 1996)
    - Transposition directe de la NAF 2000
  - Classification internationale type des industries version 1975 (CITI 1975) éditée par le Bureau de statistiques des Nations-Unies

Toutes les nomenclatures ne sont pas disponibles pour toutes les MEE du programme Matgéné.

Les MEE retracent les expositions à des nuisances sur des périodes allant des années 1940-50 aux années 2000-2010.

Par rapport aux pathologies que nous avons explorées précédemment, 3 MEE nous semblent intéressantes à appliquer en raison de l'implication importante de la nuisance dans la pathologie :

- MEE silice cristalline libre / silicose et sclérose systémique
- MEE benzène / maladies hématopoïétiques
- MEE solvants chlorés / sclérose systémique et maladies hématopoïétiques

*a) Matrice emplois-expositions aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre (110, 111)*

Le silicium peut se retrouver sous forme de silice libre ou de silicates, eux même regroupés sous forme cristalline telle que le quartz (silice) ou l'argile et le kaolin (silicates) ou sous forme amorphe telle que la terre de diatomées (silice) ou l'opale (silicates). La proportion de silice cristalline libre est variable selon les matériaux allant de 1 à 10% pour le charbon ou le ciment à plus de 50% pour le sable. La silice cristalline libre est classée cancérogène pour l'homme (groupe 1) par le CIRC et les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) sur 8 heures en France sont de 0,1mg/m<sup>3</sup> pour le quartz et de 0,05mg/m<sup>3</sup> pour la trydimite et la cristobalite. La silice est inscrite aux tableaux des maladies professionnelles 25 du régime général (en annexe, paragraphe VII.G.7, page 230) et 22 du régime agricole (en annexe, paragraphe VII.G.16, page 238).

La MEE n'intègre que les expositions à la silice cristalline libre et dont le diamètre est inférieur à 5µm de diamètre (poussières pouvant pénétrer les alvéoles pulmonaires). Les expositions sont retracées pour la période 1947 à 2007. Le découpage des périodes est variable selon le secteur d'activité (Tableau XVI).

**Tableau XVI : Définition des périodes d'exposition par secteur d'activité pour la MEE Silice cristalline libre du programme Matgéné. Issu de (110).**

Secteur d'activité	Périodes
<b>Mines</b>	1947-1960 (instruction du 30 novembre 1956) 1961-1980 (circulaire du 15 décembre 1975) 1981-2007
<b>Carrières</b>	1947-1960 (instruction du 30 novembre 1956) 1961-1995 (décret du 2 septembre 1994) 1996-2007
<b>Secteurs industriels</b>	1947-1970 (amélioration globale des conditions de travail en France) 1971-1985 (circulaire du 21 mars 1983) 1986-1998 (décret du 10 avril 1997) 1999-2007

Les professions et les secteurs d'activité sont codés dans les nomenclatures citées précédemment. Les indices d'exposition proposés sont :

- **La probabilité d'exposition :**

- Proportion de travailleurs de l'emploi concerné qui sont exposés aux poussières alvéolaires de silice cristalline
- Décomposé en 11 classes ([1-5[ ; [5-15[ ; [15-25[ ; [25-35[ ; [35-45[ ; [45-55[ ; [55-65[ ; [65-75[ ; [75-85[ ; [85-95[ ; [95-100])
- Si proportion inférieure à 1%, l'emploi est considéré comme non exposé

- **La fréquence d'exposition :**

- Proportion du temps passé par le travailleur sur des tâches exposantes par rapport à son temps de travail
- Décomposé en 11 classes comme la probabilité ([1-5[ ; [5-15[ ; [15-25[ ; [25-35[ ; [35-45[ ; [45-55[ ; [55-65[ ; [65-75[ ; [75-85[ ; [85-95[ ; [95-100])
- Si proportion inférieure à 1%, l'emploi est considéré comme non exposé

- **L'intensité d'exposition :**

- Exposition du travail pendant les tâches exposantes
- Répartie en 4 classes considérées comme supérieures au niveau minimum d'exposition (0,02 mg/m<sup>3</sup>) :
  - **Classe 1 :** de 0,02 à 0,1 mg/m<sup>3</sup>
  - **Classe 2 :** de 0,1 à 0,5 mg/m<sup>3</sup>
  - **Classe 3 :** de 0,5 à 1 mg/m<sup>3</sup>
  - **Classe 4 :**  $\geq 1$  mg/m<sup>3</sup>

*b) Matrices emplois-expositions aux carburants et solvants pétroliers  
(112, 113)*

Dans ce groupe de nuisance, la seule matrice qui nous intéresse est la MEE benzène. Le benzène est un hydrocarbure aromatique, solvant aromatique issu du pétrole ou de la houille. Grâce à ces propriétés, ces deux utilisations principales sont l'utilisation en tant que solvant et qu'additif dans l'essence carburant. Aujourd'hui son utilisation est limitée à celle où il ne peut pas être substitué (additifs de carburant, laboratoire, synthèse des dérivés par exemple). Le benzène est classé cancérogène pour l'homme (groupe 1) par le CIRC et la VLEP (8h) en France est de 1ppm soit 3,25mg/m<sup>3</sup>. Le benzène est inscrit dans les tableaux des maladies professionnelles 4 (en annexe, paragraphe VII.G.2, page 225), 4bis (en annexe, paragraphe VII.G.3, page 226), 59 (en annexe, paragraphe VII.G.21, page 241) et 84 (en annexe, paragraphe VII.G.8, page 231)

du régime général et 19 (en annexe, paragraphe VII.G.12, page 235), 19bis (en annexe, paragraphe VII.G.13, page 235) et 48 (en annexe, paragraphe 0, page 240) du régime agricole.

Les nomenclatures prévues par le programme Matgéné sont utilisées et la période couverte va de 1947 à 2005. Le découpage des périodes varie en fonction du type d'utilisation du benzène (pur, dilué, essence carburant).

Les indices d'exposition proposés sont :

- **La probabilité d'exposition** est répartie en 5 classes (< 1% ; entre 1 et < 10% ; entre 10 et < 50% ; entre 50 et < 90% ; > 90%). Si proportion inférieure à 1%, l'emploi est considéré comme non exposé.
- **La fréquence d'exposition** est répartie en 5 classes également
  - < 0,5 % du temps de travail = exposition nulle
  - Entre 0,5 et 5% : exposition occasionnelle
  - Entre 5 et 30% : exposition intermittente
  - Entre 30 et 70% : exposition fréquente
  - Supérieure à 70% : exposition permanente
- **L'intensité d'exposition** est répartie en 4 classes considérées comme supérieures au niveau minimum d'exposition (0,1ppm) :
  - De 0,1 et 1 ppm : intensité faible
  - De 1 et 5 ppm : exposition moyenne
  - De 5 et 15 ppm : exposition forte
  - $\geq$  15 ppm : exposition très forte

*c) Matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés ou à au moins un des cinq solvants chlorés (114, 115)*

Les solvants chlorés appartiennent à la famille des hydrocarbures halogénés, dans lesquels un ou des atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes d'halogène tels que le chlore, le fluor, le brome ou l'iode. Ces solvants sont liquides à température ambiante pour la plupart et peu soluble dans l'eau. Ils solubilisent efficacement de nombreux composés organiques, qui sont récupérables par distillation, et sèchent rapidement. Leur utilisation principale tient à leur propriété : le décapage et le nettoyage à sec. Ils sont également utilisés comme intermédiaires de synthèse et diluants. Cinq de ces solvants ont été retenus dans la MEE solvants chlorés. Trois sont issus du méthane : dichlorométhane (alias chlorure de méthylène), trichlorométhane (alias chloroforme) et tétrachlorométhane (alias tétrachlorure de carbone). Deux sont issus de

l'éthylène : trichloroéthylène et tétrachloroéthylène (alias perchloroéthylène). Leur classement par le CIRC, les tableaux des maladies professionnelles dans lesquels ils figurent, leur VLEP (8h) et leur valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) sont présentés dans le Tableau XVII.

**Tableau XVII : VLEP (8h), VLCT, classements CIRC et tableaux des maladies professionnelles des cinq solvants chlorés inclut dans la MEE solvants chlorés du programme Matgéné. Issu de (114).**

Substance	VLEP (8h) en ppm	VLEP (8h) en mg/m3	VLCT en ppm	VLCT en mg/m3	Classements CIRC*	Tableaux des maladies professionnelles**
Dichlorométhane	50	175	100	350	2B	RG 12 et RA 21
Trichlorométhane	2	10	50	250	2B	RG 12 et RA 21
Tétrachlorométhane	2	12	10	60	2B	RG 11
Trichloroéthylène	75	405	200	1080	2A	RG 3, RG 12 et RA 21
Tétrachloroéthylène	50	335			2A	RG 3, RG 12 et RA 21

\* Classement CIRC 2A = cancérogène probable pour l'homme ; 2B = cancérogène possible pour l'homme

\*\* tableaux présentés en annexe.

Les nomenclatures prévues par le programme Matgéné sont utilisées et la période couverte va de 1950 à 2007. Le découpage des périodes varie en fonction du solvant chloré, mais de manière générale, elles sont découpées en 4 périodes :

- De 1950 à 1969 (évolution technique)
- De 1970 à 1984 (évolution technique)
- De 1985 à 1994 (évolution technique + législations environnementales et professionnelles)
- De 1995 à 2007

Pour les 5 MEE où chacun des solvants chlorés est évalué individuellement, les indices d'exposition proposés sont :

- **La probabilité d'exposition** est répartie en classes de 10%. Si proportion inférieure à 1%, l'emploi est considéré comme non exposé.
- **La fréquence d'exposition** est répartie en classes de 10%. Si proportion inférieure à 1%, l'emploi est considéré comme non exposé.
- **L'intensité d'exposition** est répartie en 4 classes :
  - **Quantitatives** pour le trichloroéthylène, le tétrachloroéthylène et le dichlorométhane :
    - Entre 5 et 25 ppm
    - Entre 26 et 50 ppm

- Entre 51 et 100 ppm
- Supérieure à 100 ppm
- **Semi-quantitatives** pour le trichlorométhane et le tétrachlorométhane : très faible, faible, moyenne, forte

Pour la MEE « exposition à au moins un des 5 solvants », 2 indices d'exposition sont proposés intégrant les données individuelles :

- Probabilité d'exposition
- Niveau moyen sur une journée de travail
  - Combinaison de la fréquence et de l'intensité
  - Codé en 4 catégories (très faible, faible, moyen, fort)

## 2. Modalités d'application des MEE Matgéné aux données du RNV3P

### a) Première étape : harmonisation des nomenclatures

Pour pouvoir appliquer une MEE, il est nécessaire de connaître l'emploi d'un individu, c'est-à-dire sa profession et son secteur d'activité, et au mieux, les années travaillées à cet emploi. Au sein du RNV3P, nous ne disposons que de la profession et du secteur d'activité actuels et considérés comme responsables de la pathologie du problème de santé au travail (PST). Pour rappel, au sein du RNV3P, la profession est codée avec la Classification internationale type des professions version 1988 (CITP-88) du Bureau international du travail (BIT) et le secteur d'activité selon la Nomenclature d'activités française, version 1993 (NAF-93).

Bien qu'utilisant les mêmes nomenclatures pour les professions (CITP) et les secteurs d'activité (NAF), celles-ci diffèrent par leur version, CITP-68 et NAF-2000 pour les MEE du programme Matgéné. L'application directe de ces dernières n'est donc pas possible. Une étape supplémentaire consistant à transcoder d'une version à l'autre de la nomenclature va donc être nécessaire. Concernant la NAF, la version 2000 n'est qu'une deuxième édition de la version 1993. Il n'existe que très peu de différence entre les deux et le transcodage n'est pas nécessaire. Concernant la nomenclature des professions CITP, il existe des différences majeures entre la version 1968 et 1988. Aussi, il est nécessaire de disposer d'une table de correspondance entre les deux versions pour réaliser le transcodage. La table utilisée contient 5 138 correspondances. Notre base de données RNV3P contient 145 239 PST dont seulement 138 902 PST sont transposables de la CITP 1988 vers 1968 en raison de l'absence de métier déclaré ou d'un code « métier » inexistant dans la version 1968. Après application de la table de correspondance,



nous obtenons 869 142 équivalences en CITP68, soit une correspondance moyenne de 6,3 codes CTIP-68 pour un code CITP-88.

*b) Deuxième étape : application de la matrice emplois – expositions*

Les MEE silice, benzène et solvants chlorés du programme ont été fournies gracieusement par la Direction Santé Travail de Santé Publique France sous la forme de fichiers Excel®. Les mêmes données peuvent être extraites depuis le site <http://exppro.santepubliquefrance.fr/exppro/accueil> sous une forme identique, plateforme que nous avons utilisée pour nos premiers tests. Chaque fichier contient, a minima, les colonnes suivantes : le code profession, le code secteur d'activité, la période et les indices d'exposition probabilité, fréquence et intensité.

Nous allons donc croiser ces données avec l'emploi considéré comme responsable de la pathologie pour chacun des PST de la base RNV3P. Néanmoins, la base du RNV3P ne contient pas la période de travail dans cet emploi. De ce fait, l'information contenue dans la MEE ne pourra pas être appliquée. Il nous sera nécessaire de dédoublonner notre MEE en supprimant cette notion de période. Comme l'illustre le Tableau XVIII, en supprimant cette information, nous supprimons toutes les informations sur les variations des indices d'exposition selon les périodes. Par défaut, un couple profession/emploi sera considéré comme exposé s'il est exposé sur au moins une des périodes contenues dans la MEE. Des seuils seront appliqués pour faire varier le niveau minimum d'un ou de plusieurs indices d'exposition.

**Tableau XVIII : Extrait de la MEE silice cristalline libre du programme Matgéné.**

Code CITP 1968	Libellé CITP1968	Code NAF 2000	Libellé NAF 2000	Période	Probabilité en %	Intensité en mg/m <sup>3</sup>	Fréquence en %
7-00.20	Agent de maîtrise et assimilé (mines, carrières et forage de puits)	01	Agriculture, chasse, services annexes	1947-1960	[5-15]	[0,1-0,5]	[65-75]
				1961-1995	[5-15]	[0,02-0,1]	[45-55]
				1996-2007	[5-15]	[0,02-0,1]	[45-55]

La MEE est ensuite appliquée à l'ensemble des correspondances obtenues lors du passage de la CITP-88 à la CITP-68. A l'issue les doublons de PST sont regroupés pour obtenir une valeur d'exposition par PST. Nous avons considéré que le PST était exposé si au moins une des équivalences CITP-68 est considérée comme exposée par la MEE. Par défaut, l'exposition à une nuisance d'une MEE est donc une variable binaire (oui/non) au sein de nos modèles.

## **D. Application des matrices emplois – expositions du programme Matgéné sur les données du RNV3P**

Dans ce chapitre, nous évaluerons l'applicabilité des matrices emplois – expositions sur les données contenues dans la base du RNV3P et leur apport. L'intérêt des MEE est de fournir des données exhaustives d'exposition pour l'ensemble des PST contenus dans la base de données du RNV3P. En effet, les systèmes de surveillance reposent principalement sur des données d'exposition déclarées par les médecins, induisant potentiellement un biais déclaratif en fonction des connaissances et de l'expérience du médecin.

L'objectif est donc d'évaluer l'intérêt des MEE pour améliorer l'exhaustivité de déclarations des expositions et de comparer les résultats obtenus grâce aux MEE aux déclarations des experts du RNV3P.

L'annexe 9 (page 252) présente la publication en lien avec ce chapitre.

### **1. Méthodologie**

Pour cette partie, nous allons utiliser les données du RNV3P décrite précédemment (période 2001-2011) en sélectionnant uniquement les problèmes de santé au travail ayant été envoyé pour le diagnostic d'une pathologie professionnelle à un CCPP du RNV3P.

Comme explicité précédemment, nous avons décidé d'explorer des couples pathologie/exposition dont la MEE du programme Matgéné était disponible et dont les niveaux de connaissances et de certitudes scientifiques varient :

- Associations pathologie / exposition connues et validées scientifiquement
  - Silice / silicose (116)
  - Silice / sclérose systémique (116)
  - Benzène / maladies hématopoïétiques (117)
- Associations pathologie / exposition discutées scientifiquement
  - Trichloroéthylène (solvants chlorés) / Sclérose systémique (118, 119)
  - Trichloroéthylène (solvants chlorés) / Maladies hématopoïétiques (120)

Nous avons également exploré les PST dont la pathologie diagnostiquée était un TMS-MS pour servir de groupe de référence. Un deuxième groupe de référence est constitué de l'ensemble des patients inclus ne présentant pas une des pathologies sélectionnées.

Les pathologies ont été sélectionnées selon les codes CIM-10 suivants :

- Silicose : J62, J620 et J628;
- Sclérose systémique : M34, M340, M341, M342, M348 et M349;
- Maladies hématopoïétiques : de D46 à D47 et de C81 à C96;
- Troubles musculo-squelettiques (consensus clinique SALTSA (107)): G560, G562, G563, I730, M531, M542, M654, M700, M708, M751, M752, M759, M770, M771, M799

Les MEE du programme Matgéné (silice cristalline libre, solvants chlorés) ont été appliquées à 3 seuils différents de probabilité d'exposition (supérieur à 0%, environ 30% et environ 50%) selon la méthodologie décrite au chapitre précédent.

Dans un premier temps, une description puis une comparaison des différentes pathologies testées (silice, sclérose systémique, maladies hématopoïétiques, troubles musculo-squelettiques et autres pathologies) ont été réalisées. Les comparaisons statistiques ont été réalisées avec un test ANOVA (test post-hoc de Bonferroni) pour les moyennes et un test Khi-deux avec ajustement de Bonferroni pour les proportions.

Dans un second temps, la prévalence d'exposition pour les nuisances sélectionnées a été explorée et comparée notamment par le biais de ratios de prévalence (prévalence obtenue par la MEE / prévalence déclarée par les experts (RNV3P)).

Enfin, 3 seuils de probabilité d'exposition des MEE ont été confrontés : au moins 0%, au moins 30% et au moins 50% (ajustés selon le découpage inhérent à chaque MEE) pour évaluer leur impact sur la prévalence d'exposition et leur concordance avec la déclaration des experts du RNV3P. Pour évaluer la concordance entre les experts et les MEE, les coefficients de Kappa de Cohen ont été calculés.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R project, version 3.2.2.

## 2. Résultats

Sur la période 2001-2011, 58 188 PST sont adressés pour un diagnostic de pathologie professionnelle et la relation avec le travail est confirmée. Le flow-chart est présenté en Figure 41.

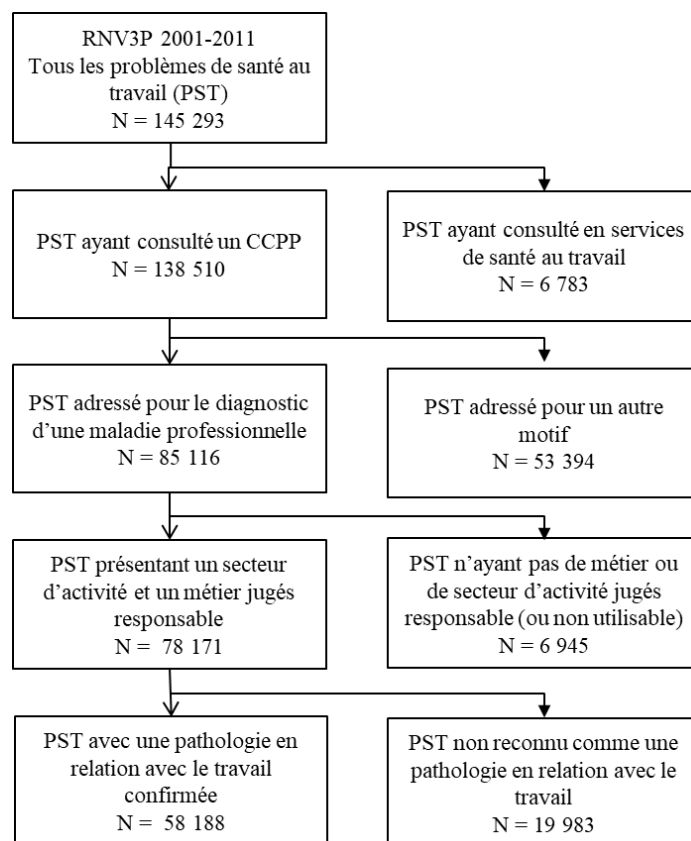
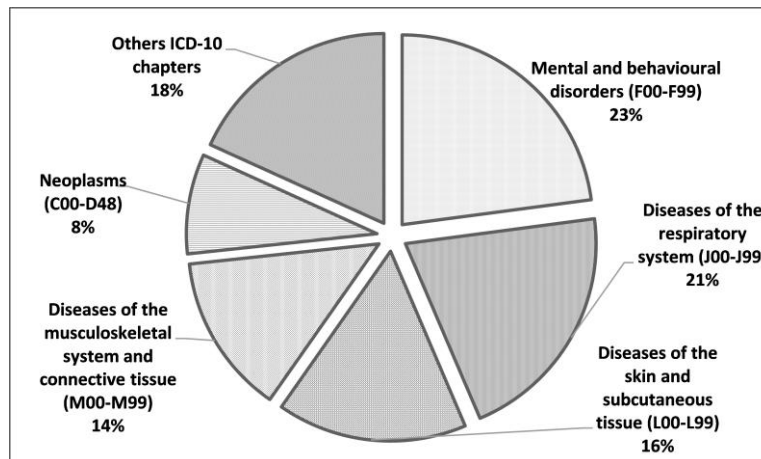


Figure 41 : Flow-chart de la population étudiée

La répartition par groupe de pathologies selon la CIM-10 est présentée en Figure 42. La distribution varie par rapport à la population totale du RNV3P (cf. Tableau VII). Néanmoins, les principaux groupes de pathologies restent semblables.

Les 5 pathologies les plus représentées sont l'asthme (5,9%), la dermatite allergique de contact (5,9%), le cancer des bronches et du poumon (4,5%), les plaques pleurales (4,5%) et la perte de l'audition (3,4%). Après application des MEE, elles restent les plus représentées en association avec la nuisance. Ainsi l'asthme représente 4,7% et 6,6% des patients exposés à la silice et au trichloroéthylène respectivement, la dermatite allergique de contact 4,9% et 7,3% respectivement, le cancer des bronches et du poumon 8,5% et 6,6% respectivement, les plaques pleurales 8,9% et 8,3% respectivement et la perte de l'audition 5,4% et 4,2% respectivement.



**Figure 42 : Distribution des pathologies diagnostiquées selon les chapitres de la CIM-10 pour les PST ayant consulté dans un CCPP entre 2001 et 2011 et ayant un diagnostic de pathologie en relation avec le travail (N=58 188)**

Les caractéristiques de la population sélectionnée (58 188PST) sont présentées en Annexe 9. L'âge moyen au diagnostic était de 45,8 ans (IC-95% : 45,7; 45,9) et 57,2% sont des hommes. L'âge moyen est plus important pour les pathologies silice, sclérose systémique et maladies hématopoïétiques. Les artisans et ouvriers des métiers de type artisanal sont les plus représentés.

La forte imputabilité de l'association entre la nuisance et la pathologie est rapporté dans moins d'un cas sur deux, hormis pour la silice (81,1%) et les TMS-MS (53,7%). L'imputabilité est même jugée faible pour un peu plus d'un cas sur deux pour les maladies hématopoïétiques.

Le Tableau XIX présente la prévalence des expositions pour les experts du RNV3P et les MEE selon les nuisances et les pathologies investiguées. Pour les nuisances explorées, la prévalence d'exposition est très faible (< 5%) pour la population globale et les TMS. Comme attendu, les MEE permettent de retrouver un pourcentage significatif d'exposition dans ces populations avec des ratios de prévalence compris entre 12,0 (IC : 11,3/12,8) pour la silice et 194 (IC : 160/236) pour le trichloroéthylène. Le même modèle est retrouvé pour les autres groupes hormis pour la silicose où le ratio est inférieur à 1 (0,83 (CI: 0,78/0,88)).

Les fréquences d'exposition des MEE étaient toujours inférieures pour les TMS en comparaison avec les 3 autres pathologies avec des ratios compris entre 1,4 et 4,5 ( $p < 0,001$ ), hormis pour l'association silicose/tétrachloroéthylène avec un ratio de 0,88 (IC: 0,54/1,57;  $p = 0,82$ ). Comparées à la condition « autres pathologies », les fréquences d'exposition étaient plus faibles pour les TMS avec des ratios compris entre 1,2 et 1,6 ( $p < 0,003$ ).

Tableau XIX : Prévalence d'exposition selon les experts et les MEE pour les PST présentant un diagnostic confirmé de pathologie en relation avec le travail (PRT) et pour les pathologies explorées.

	RNV3P	Conditions explorées (PST)				
	PRT	TMS	Silicose	Sclérose systémique	Maladies hématopoïétiques	Autres pathologies
<b>NOMBRE DE PST (N)</b>	58,188	4090	407	143	667	52 881
<b>EXPOSITION SELON LES EXPERTS (N, (%))</b>						
<b>Imputabilité au moins faible</b>						
<b>Silice</b>	980 (1,7)	0 (0,0)	374 (91,9)	67 (46,9)	1 (0,1)	538 (1,0)
<b>Benzène</b>	256 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	211 (31,6)	45 (0,1)
<b>Solvants organiques</b>	1 314 (2,3)	2 (0,0)	0 (0,0)	25 (17,5)	87 (13,0)	1 200 (2,3)
<b>Solvants chlorés</b>	243 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,2)	24 (3,6)	213 (0,4)
<b>Trichloroéthylène</b>	102 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	17 (2,5)	82 (0,2)
<b>Tétrachloroéthylène</b>	90 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	5 (0,7)	84 (0,2)
<b>EXPOSITION SELON LES MEE (N, (%))</b>						
<b>Probabilité d'exposition &gt; 0%</b>	11 791 (20,3)	689 (16,8)	311 (76,4)	78 (54,5)	160 (24,0)	10 553 (20,0)
<b>Silice</b>	16 132 (27,7)	911 (22,3)	154 (37,8)	55 (38,5)	359 (53,8)	14 653 (27,7)
<b>Benzène</b>	20 434 (35,1)	890 (21,8)	128 (31,4)	68 (47,6)	383 (57,4)	18 965 (35,9)
<b>Solvants chlorés</b>	19 828 (34,1)	868 (21,2)	128 (31,4)	65 (45,5)	366 (54,9)	18 401 (34,8)
<b>Trichloroéthylène</b>	3 265 (5,6)	181 (4,4)	16 (3,9)	15 (10,5)	73 (10,9)	2 980 (5,6)
<b>Tétrachloroéthylène</b>						
<b>MEE/EXPERTS RATIOS D'EXPOSITION <sup>1</sup></b>						
<b>Silice</b>	12,0 (11,3 / 12,8)	Non calculable	0,83 (0,78 / 0,88)	1,16 (0,92 / 1,47)	160 (22 / 1139)	19,6 (18,0 / 21,4)
<b>Benzène</b>	63 (56 / 71)	Non calculable	Non calculable	Non calculable	1,7 (1,5 / 1,9)	325 (243 / 436)
<b>Solvants chlorés</b>	84 (74 / 95)	Non calculable	Non calculable	11,3 (5,1 / 25,3)	15,9 (10,7 / 23,7)	89,0 (77,8 / 101)
<b>Trichloroéthylène</b>	194 (160 / 236)	Non calculable	Non calculable	21 (7 / 67)	21,5 (13,4 / 34,6)	224 (180 / 278)
<b>Tétrachloroéthylène</b>	36 (29 / 44)	Non calculable	Non calculable	15 (2 / 112)	14,6 (5,9 / 35,9)	35,5 (28,6 / 44,1)

<sup>1</sup> Ratio de la prévalence d'exposition des MEE sur la prévalence d'exposition des experts. Les intervalles de confiance entre parenthèses sont calculés selon la méthode Wald/Katz-log.

Tableau XX : Exploration de l'accord entre les experts et les MEE pour 3 associations : Silicose/Silice, Sclérose systémique/Silice et Maladies hématopoïétiques/trichloroéthylène

MEE EXPERTS	Silicose (PST) / silice			Sclérose systémique (PST) / silice			Maladies hématopoïétiques (PST) / trichloroéthylène		
	Non exposé	Exposé	K <sup>c</sup>	Non exposé	Exposé	K	Non exposé	Exposé	K
<b>PROBABILITÉ D'EXPOSITION &gt;0%</b>			κ 0.06			κ 0.43			κ 0.02
Non exposé	11	85		50	15		296	5	
Exposé	22	289		26	52		354	12	
<b>PROBABILITÉ D'EXPOSITION &gt;30%<sup>a</sup></b>			κ 0.07			κ 0.44			κ -0.01
Non exposé	13	96		51	15		606	16	
Exposé	20	278		25	52		44	1	
<b>PROBABILITÉ D'EXPOSITION &gt;50%<sup>b</sup></b>			κ 0.07			κ 0.43			κ -0.03
Non exposé	14	105		54	19		623	17	
Exposé	19	269		22	48		27	0	

a. Probabilité d'exposition > 35% pour la silice

b. Probabilité d'exposition > 55% pour la silice

c. Le coefficient Kappa correspond à l'accord entre l'exposition déclarée par les experts et celle retrouvée par la MEE. L'accord devient plus fort quand le Kappa tend vers 1. Quand le Kappa est inférieur ou égal à 0, il n'y a pas d'accord hormis par chance.

Conformément à notre hypothèse, les prévalences d'exposition des associations attendues étaient significativement plus élevées que dans les groupes témoins (autres maladies ou TMS-MS). Par exemple, concernant les associations attendues, les couples de silice / silicose ou sclérose systémique ont montré une exposition plus élevée à la silice que les « autres maladies » ( $p < 0,001$ ), et ce chez les experts et la MEE. Les ratios d'exposition des MEE, par rapport aux « autres maladies », étaient plus élevés pour la silicose (3,8 (IC95 : 3,6/4,1) ou la sclérose systémique (2,7 (IC95 : 2,4/3,2) que pour les TMS (0,84 (IC95 : 0,79/0,91)) ou les maladies hématopoïétiques (1,2 (IC95 : 1,0/1,4)). Il en est de même avec les maladies hématopoïétiques et le benzène (MEE) ( $p < 0,001$ ; ratio d'exposition: 1,9 (IC95: 1,8/2,1). Pour les associations évoquées comme la sclérose systémique ou des maladies hématopoïétiques / solvants chlorés, nous avons également constaté des expositions plus élevées par rapport à la condition « autres maladies », avec des ratios d'exposition de 1,3 (IC95 : 1,1/1,6) et 1,6 (IC95: 1,5/1,7) respectivement. Comparée à la condition "autres maladies", l'association est statistiquement différente pour les maladies hématopoïétiques ( $p < 0,001$ ) et pour la sclérose systémique ( $p = 0,006$ ). Des résultats semblables sont retrouvés pour le trichloroéthylène.

Comme nous pouvions nous y attendre, les prévalences d'exposition issues des MEE ont diminué fortement avec l'augmentation du seuil de la probabilité d'exposition dans notre population. Ce phénomène était plus marqué pour le trichloroéthylène (-89,5% et -94,6% pour les seuils  $>30\%$  et  $>50\%$  par rapport au premier seuil  $>0\%$ ) et le tétrachloroéthylène (-93,1% ; -93,1%); la chute était plus modérée pour la silice (-8,2%; - 17,5%). Une figure en Annexe 9 présente les prévalences d'exposition pour chaque pathologie et chaque nuisance selon les différentes sources (experts, MEE au seuil 0, 30 et 50%). Pour certaines associations, nous avons observé que la prévalence d'exposition des MEE devenait inférieure à celle rapportée par les experts. Cela concerne les associations tétrachloroéthylène/maladies hématopoïétiques au seuil de 30%, et les associations solvants chlorés/sclérose systémique, trichloroéthylène/sclérose systémique, benzène/maladies hématopoïétiques au seuil de 50%. Dans certains cas, les prévalences d'exposition étaient devenues plus importantes dans les TMS-MS (groupe témoin) que pour les 3 pathologies sélectionnées. Cela ne concernait que les solvants chlorés, plus précisément le trichloroéthylène pour la silicose (ratio 0,35; IC95 : 0,09/1,44) et la sclérose systémique (0,47; IC95 : 0,07/3,36) et le tétrachloroéthylène pour les maladies hématopoïétiques (0,84; IC95: 0,25/2,8).

Le Tableau XX compare la classification de l'exposition par les experts et les MEE aux trois seuils de probabilité d'exposition des MEE. Comme prévu, les discordances sont



particulièrement importantes entre les cas signalés comme exposés par les MEE mais pas par les médecins. Cela reflète l'exhaustivité des MEE par rapport aux déclarations des médecins. Toutefois, de façon inattendue, il existait un écart entre les cas signalés comme exposés par les médecins, mais pas par les MEE, et ce principalement pour l'association silicose/silice (20,8% des cas pour une probabilité d'exposition des MEE supérieure à 0%). Ces écarts ont persisté après prise en compte du niveau d'imputabilité déclaré par les experts.

### 3. Discussion

Notre étude montre que l'application d'une matrice d'exposition professionnelle est possible sur une grande base de données telle que le RNV3P (plus de 145 000 enregistrements) et permet de récupérer des expositions supplémentaires pour la silice, les solvants chlorés comme le trichloréthylène et le benzène par rapport aux déclarations des experts. Fait intéressant, les taux de prévalence ont montré un gradient significatif en fonction du degré d'incertitude concernant les associations entre les expositions et les pathologies explorées. Alors que les MEE n'ont pas fourni d'informations supplémentaires pour les associations bien connues comme silice/silicose, les MEE ont fourni plus de cas exposés pour les solvants chlorés notamment pour les pathologies sclérose systémique et maladies hématopoïétiques. De plus, cette information supplémentaire était significativement différente de celle apportée par les MEE pour les groupes « contrôle » (TMS-MS et « autres pathologies »). L'exposition aux solvants chlorés retrouvée par les MEE a été significativement plus fréquente pour les maladies hématopoïétiques ou les TMS-MS par rapport à la déclaration des experts, ce qui suggère que l'utilisation de méthodes statistiques d'émergence pourrait entraîner un potentiel plus important pour générer des signaux (81, 82). Ces résultats sont conformes à notre hypothèse et démontrent l'utilité des JEM pour l'étude de nouvelles associations ou des associations insoupçonnées entre les expositions professionnelles et les maladies dans notre base de données.

Cependant, cette approche présente des limites. La concordance entre les MEE et les médecins est très médiocre pour les conditions que nous avons explorées. Deux situations sont rencontrées : une exposition signalée par les experts, mais non retrouvée par les MEE, et vice versa. La deuxième situation était attendue, compte tenu du mode de fonctionnement des MEE, mais la première est plus surprenante. L'exposition signalée par des experts, mais non retrouvée par la MEE était importante pour l'association silicose/silice (environ 21% des PST). Ces résultats suggèrent un biais de déclaration possible de la profession par les experts, une erreur de diagnostic ou les limites intrinsèques des MEE. Ceci est confirmé par l'exploration des données pour lesquelles les experts ont déclaré une exposition non retrouvée par la MEE silice

(85 PST). Pour ces cas, les métiers les plus représentés ont été les dentistes - CITP-88 2222 (21 cas, 24,7%) (ce qui est probablement une classification erronée du prothésiste dentaire, CITP-88 7311) et les mineurs et les travailleurs des carrières - CITP-88 7110 (11 cas, 12,9%) associés aux secteurs de l'activité tels que « pratiques dentaires » (14 cas, 16,4%), « autres mines et des carrières » (13 cas, 15,2%) et « extraction du charbon, de la lignite et de la tourbe » (9 cas, 10,6%). La MEE silice considère les dentistes comme non exposés, quel que soit le secteur d'activité. La non-reconnaissance des mineurs et des travailleurs des carrières par la MEE est liée à un codage sur 2 chiffres (au lieu de 3 ou 4) du secteur d'activité par les experts. En effet le code CITP-88 7110 n'est considéré comme étant exposé à la silice que pour des sous-groupes mineurs d'activités (codage à 3 ou 4 chiffres), et non au groupe majeur d'activité (codage à 2 chiffres). Cela met en évidence la nécessité d'un codage rigoureux pour l'application des MEE. Comme indiqué précédemment, les médecins attribuent massivement la silicose à une exposition à la silice, ceci en lien avec un fort niveau de preuve scientifique *a priori* de cette relation. En revanche, les données de la littérature sur la relation entre les maladies hématopoïétiques et l'exposition au trichloroéthylène sont plus rares et contradictoires. Par conséquent, les experts ne déclarent pas cette exposition comme une nuisance causale possible. Au contraire, ils ont tendance à déclarer d'autres expositions dangereuses possibles, comme le benzène ou les solvants organiques.

Pour appliquer les MEE du programme Matgéné, nous avons dû transcoder les codes métier de la CITP-88 vers la CITP-68. En outre, pour un code CITP-88, il existe plusieurs correspondances en CITP-68. En l'absence de données cliniques et compte tenu de la quantité d'enregistrements, nous ne pouvions pas recoder manuellement chacun d'eux. Nous avons donc décidé de tester les MEE pour tous les équivalences possibles et avons considéré le PST comme exposé si au moins l'un des codes était positif après l'application de la MEE. Par conséquent, nous avons peut-être surestimé le nombre de PST jugés comme exposés. Les prévalences d'exposition que nous avons trouvées sont supérieures à celles rapportées dans plusieurs études. Les données de la littérature montrent que la prévalence de l'exposition à la silice varie entre 4% et 15,6% (98, 121-124), à comparer aux 20,3% de notre étude. Cependant, l'InVS a appliqué la MEE silice à la population française en général et a constaté des prévalences d'exposition comparables à la littérature (111). Des écarts d'exposition sont également constatés pour le trichloroéthylène (prévalence d'exposition de 5% à 9% dans la littérature contre 34,1% dans notre étude), mais pas pour le tétrachloroéthylène (5% -6% contre 5,6% dans notre étude) (115, 124, 125). Ces estimations élevées de l'exposition pourraient résulter de plusieurs limitations

ou caractéristiques de notre étude. Tout d'abord, les sujets du RNV3P ne sont pas représentatifs de la population générale des travailleurs. Il comprend les patients qui ont consulté un CCPP. Par conséquent, ces patients ont probablement une carrière plus touchée par des emplois présentant des expositions importantes ou spécifiques, éventuellement associés à de nombreuses co-expositions. Deuxièmement, les données du RNV3P fournissent uniquement le métier et le secteur d'activité pour le poste considéré comme responsable de la maladie observée par l'expert. Par conséquent, nous n'avons pas eu accès à l'ensemble de la carrière des cas ni au nombre d'années dans ce poste. Dans le même ordre d'idée, nous ne pouvions pas utiliser les périodes d'exposition des MEE. Pour surmonter cette limitation, nous avons choisi de considérer un couple comme exposé par les MEE indépendamment des années d'exposition. Néanmoins, il a été prouvé que l'exposition à plusieurs substances telles que la silice ou le trichloréthylène avait considérablement diminué au cours des dernières décennies (111, 115, 126, 127). Une possibilité est également de coder à l'avenir toute la carrière des sujets au sein du RNV3P.

Les inconvénients des MEE pour évaluer l'exposition sont bien connus (128, 129). Elles offrent une sensibilité médiocre et ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité de l'exposition au sein des emplois et au fil du temps. Comme les autres MEE, les MEE conçues par le programme Matgéné peuvent générer une classification erronée : les personnes travaillant dans un métier classé comme « exposé » pourraient, en fait, ne pas l'être et vice versa (variabilité intramétier). Un autre inconvénient est la disponibilité des MEE pour toutes les substances. Cet inconvénient limitera les explorations selon notre approche.

Malgré ces inconvénients, l'utilisation de MEE permet de générer de nombreuses expositions pour les MEE que nous avons testées. Des fréquences d'exposition plus élevées ont été trouvées entre les solvants chlorés et la sclérose systémique ou les maladies hématopoïétiques, par rapport aux groupes contrôles, ainsi que par comparaison avec les déclarations des experts. Ces nouvelles expositions ouvrent des perspectives pour les travaux sur l'émergence par rapport aux données d'exposition des experts seuls. A noter que la capacité à mieux récupérer l'exposition à une nuisance pourrait également limiter l'apparition de faux signaux alors que de nouvelles déclarations d'exposition par un expert, même rare, pourraient induire une génération de signal, car l'exposition n'avait pas été signalée auparavant.

## **E. Synthèse : apports et limites des MEE appliquées au RNV3P**

Notre travail montre que l'application d'une matrice emplois – expositions est possible sur la base de données du RNV3P contenant plus de 145 000 enregistrements au moment du test. Comme attendu, l'utilisation des MEE a permis d'identifier des expositions complémentaires pour l'ensemble des nuisances explorées (silice, benzène et solvants chlorés). Par ailleurs, le nombre de nouvelles expositions retrouvées est lié à la connaissance préalable du lien entre la nuisance et la pathologie. Ainsi, alors que l'application des MEE n'apporte pas ou peu d'information supplémentaire pour les associations bien connues comme le couple silice/silicose ou encore le couple benzène/maladies hématopoïétiques, celle-ci est très contributive dans les autres cas. Dans le cas de nos deux associations incertaines (solvants chlorés / sclérose systémique et maladies hématopoïétiques), la prévalence retrouvée est supérieure à celle des deux groupes contrôles (TMS-MS et « autres pathologies »). Ces informations supplémentaires pourraient impacter la recherche de nouvelles émergences au sein du RNV3P.

Au cours de ce travail, plusieurs limites ont été identifiées et décrites dans les chapitres précédents. Elles sont liées pour la plupart à l'application elle-même des MEE. Les limites intrinsèques des MEE sont bien connues (128, 129) : faible sensibilité et absence de prise en compte de l'hétérogénéité de l'exposition au sein d'un emploi. Néanmoins, leur avantage majeur est de fournir des informations plus précises et spécifiques que le recueil unique de l'intitulé de l'emploi.

Comme nous l'avons vu, l'application des MEE nécessite l'utilisation de nomenclatures adaptées pour le métier et le secteur d'activité. La nomenclature utilisée par le RNV3P pour les métiers (CITP 1988) n'est pas utilisée par les MEE françaises. Ainsi les MEE Matgéné proposent les nomenclatures PCS 1994 et CITP 1968 pour les métiers et seulement la PCS 2003 pour la MEE Sumex2. Cette absence de correspondance directe impose la conversion de la CITP-88 vers la CITP-68 qui génère plusieurs équivalences pour un seul code à l'origine (plus d'un facteur 6 dans notre échantillon). Devant l'impossibilité de retourner individuellement dans chaque dossier, il est nécessaire de prendre en compte toutes ces équivalences potentielles pouvant induire une mésestimation de l'exposition du PST.

Par ailleurs, en raison l'utilisation de nomenclatures, l'application des MEE nécessitent un codage rigoureux du métier et du secteur d'activité. En effet, la finesse du codage peut avoir un impact important. La nomenclature NAF-2000 utilise 4 caractères pour coder l'information : 3

chiffres suivis d'une lettre. Les deux premiers chiffres représentent la division (ex. : 17 = industrie du textile), le troisième chiffre le groupe (ex. : 17.1 = filature) et la lettre la classe d'activité (ex. : 17.1A = filature de l'industrie cotonnière). Dans la base de données du RNV3P, le code NAF est codé avec 2 chiffres 13 149 fois et sur 3 chiffres 366 fois. De plus, 3 218 codes sont inexistant dans la NAF-2000 et aucun code n'est saisi pour 12 266 PST. La nomenclature CITP-88 est aussi une classification à 4 chiffres. Le premier chiffre correspond au grand groupe (ex. : 2 = professions intellectuelles et scientifiques), le deuxième au sous-grand-groupe (ex. : 21 = spécialistes des sciences physiques, mathématiques et techniques) et le troisième au sous-groupe (ex. : 211 = physiciens, chimistes et assimilés) et le dernier à l'intitulé de l'emploi (ex. : 2111 = Physiciens et astronomes). Le codage du métier est mieux réalisé avec seulement 5 772 codes non exploitables soit par non-déclaration soit par non-correspondance avec la classification CITP-88. En conclusion, toute erreur de codage initial ou d'un niveau de finesse trop grossier induit soit l'absence de correspondance dans la MEE, soit une correspondance erronée comme nous avons pu le montrer pour les discordances entre experts et MEE lorsque l'expert retrouve une exposition à la nuisance.

Les nomenclatures utilisées par le RNV3P et leur possibilité de transcodage impactent directement sur le choix des MEE utilisables. Ainsi bien que très intéressante (très larges panels de nuisance, population générale), la MEE Sumex2 n'a pas pu être utilisée. En effet, la MEE Sumex2 utilise les nomenclatures PCS-03 et NAF-03. Autant le passage de la NAF-2000 à 2003 aurait été « simple » autant le passage de la CITP-88 à la PCS-03 aurait été difficile nécessitant l'utilisation successive d'au moins 2 tables de correspondance (par exemple avec les tables disponibles sur l'outil Exp-Pro de Santé Publique France : passage de CITP-88 vers CITP-68 puis vers PCS-94 puis vers PCS-03). Cette multiplication des transcodages induit un trop grand nombre d'équivalences pour être utilisable et l'information finale pourrait ne plus correspondre à l'emploi réel exercé par l'individu.

De plus, la base de données du RNV3P ne contient pas les périodes d'emploi pour le couple métier/secteur d'activité jugé responsable de la pathologie identifiée. En l'absence de cette donnée temporelle, il n'est pas possible d'affiner l'exposition (probabilité, fréquence, intensité) fournie par la MEE. En effet, il est bien démontré que l'exposition de plusieurs nuisances comme la silice ou les solvants chlorés a considérablement diminué au cours des dernières décennies grâce à l'évolution des réglementations et des technologies (111, 115, 126, 127). En supprimant l'information de la période, nous entraînons également une mésestimation de l'exposition. Néanmoins malgré ces limites, les niveaux d'exposition retrouvés par les MEE

Matgéné au sein du RNV3P restent compatibles avec les données de la littérature en tenant compte des spécificités de cette population (patients non représentatifs de la population générale). Une autre limite du RNV3P provient du fait que seuls les couples métier/secteur d'activité d'une part jugés responsables de la pathologie et d'autre part actuellement occupés par l'individu sont saisis. Il n'est ainsi pas possible de retracer l'historique complet d'exposition d'un individu. Toute erreur de saisie ou de jugement sur l'emploi considéré comme responsable de la pathologie sera susceptible d'induire une erreur de résultats lors de l'application des MEE. Par ailleurs, malgré l'absence des périodes d'emploi, nous avons pu tester différents seuils pour la probabilité d'exposition. La variation du seuil de probabilité a un impact important sur le nombre de PST exposés retrouvés (hormis pour la silice). En faisant varier les seuils des 3 paramètres des MEE (probabilité, fréquence, intensité), nous pourrions faire émerger différents types de pathologies dans les méthodes statistiques d'émergence.

Pour rappel, notre hypothèse était que la sélection et la déclaration des nuisances par les experts étaient soumises à un biais en fonction de leur connaissance sur le lien de causalité entre la pathologie et les nuisances détectées lors de l'interrogatoire du patient. La base de données du RNV3P permet la saisie d'une nuisance principale et de 4 nuisances secondaires. Dans les faits, la première co-nuisance n'est remplie que pour 22,65% des PST, puis 6,62%, 1,87% et 0,53% des PST pour respectivement la 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> co-nuisance. Les nuisances jugées sans relation avec la pathologie restent minoritaires (22% à 38%). De plus, les couples nuisance/pathologie dont le lien de causalité est bien établi ou fortement suspecté présentent un ratio de prévalence important par rapport aux groupes « témoin » (ratio de 91,9 et 46,9 pour les associations silice/silicose et silice/sclérose systémique respectivement ou encore ratio de 316 pour l'association benzène/maladies hématopoïétiques). Ce constat peut induire deux problèmes opposés :

- Un signal est généré à tort notamment dans le cas méthodes d'émergence très sensible comme les mesures de disproportion. En effet, le signalement à trois reprises d'un même couple pathologie/nuisance pourrait induire la création d'un signal si son occurrence est rare dans la base de données. Si nous prenons l'exemple de la nuisance trichloroéthylène, nous observons peu de signalements par les experts du RNV3P. L'application de la MEE retrouve de nombreuses expositions avec un ratio de 194 sur la population totale.
- Un signal ne peut être généré en l'absence complète de signalement par les experts d'une nuisance pour une pathologie. Les MEE peuvent nous permettre de retrouver ces

nuisances comme le montre l'évolution des prévalences d'exposition après leur application.

Au final, l'application de MEE sur les données du RNV3P est faisable et permet d'apporter de nouvelles informations concernant les expositions. Ces dernières peuvent impacter de manière intéressante la détection des émergences de nouvelles associations nuisance/pathologie.

Ainsi dans la partie suivante, nous allons appliquer une méthode statistique d'émergence que sont les mesures de disproportion.

## IV. Partie 3 : impact de l'utilisation des matrices emplois – expositions sur la détection des émergences statistiques par la méthode des mesures de disproportion.

Comme nous l'avons vu en introduction, les mesures de disproportion sont des méthodes statistiques de détection d'émergence utilisées depuis plusieurs décennies dans le domaine de la pharmacovigilance. Ces méthodes sont construites pour explorer des bases de données importantes et permettre la détection d'une anomalie à partir de base de données regroupant des cas uniquement. Elles ont été appliquées avec succès aux données du RNV3P par l'équipe de V. Bonnetterre et *coll.* (81, 82) et sont intégrées en routine à la détection d'émergence de nouvelles associations nuisance/pathologie ou nuisance/pathologie/emploi au sein du groupe émergence du RNV3P.

À l'issue de la comparaison de 7 mesures de disproportion (81), la méthode fréquentiste du « proportionnal reporting ratio » (PRR) a été retenue en raison de sa facilité de mise en œuvre et de l'absence de différences majeures par rapport aux autres méthodes. Aussi dans le cadre de ce travail, nous utiliserons cette méthode pour nos investigations. Nous avons décidé d'y expérimenter également une méthode bayésienne retrouvée fréquemment dans la littérature, le « Bayesian Confidence Propagation Neural Network » (BCPNN).

### A. Réflexions préalables au test des mesures de disproportion

Pour appliquer les tests de mesure de disproportion, il est nécessaire de construire des tableaux de contingence contenant pour chaque ligne les associations que nous souhaitons tester et leur occurrence dans la base de données. Classiquement, ces associations sont représentées par la pathologie et la nuisance. Néanmoins, il est également possible de tester d'autres associations comme la pathologie et le métier ou le secteur d'activité ou encore des triades pathologie/nuisance/métier par exemple.

À cette étape, la finesse de codage des éléments que nous souhaitons tester est primordiale. Pour rappel, au sein du RNV3P, les pathologies sont codées selon la CIM-10. La CIM-10 a pour objectif de permettre l'analyse, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans le monde. Elle regroupe des diagnostics de maladies ou symptômes, des motifs de recours aux soins et des facteurs influant sur la santé. Sa version française est gérée par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation.



Elle se divise en 12 chapitres associés à leur code (Tableau XXI). Chaque chapitre est sous-divisé en groupes homogènes (ex. : A00-A09 Maladies intestinales infectieuses et A15-A19 Tuberculose sont deux groupes du chapitre I). Le code alphanumérique à 3 caractères représente une maladie ou un ensemble de pathologies ayant des caractères communs. Pour apporter plus de précision, un quatrième caractère, séparé des 3 premiers par un point, permet d'apporter plus de détails (siège de la pathologie, type de micro-organismes ou de résistance microbienne ...). Par exemple, le choléra se code A00 – Choléra sur 3 caractères et la précision du biovar est obtenue par le code à 4 caractères A00.0 – A *Vibrio cholerae* 01, biovar cholerae.

Il existe également des niveaux de codage encore plus fin à 5 voire 6 caractères. À noter que certains codes à 4 caractères renvoient vers le code à 3 caractères, car ils sont codés « sans précision » ou « autres ...). Il s'agit généralement, des codes .8 et .9.

Tableau XXI : Liste des chapitres de la CIM 10<sup>ème</sup> version avec leur code

Chapitre	Codes	Titre
I	A00-B99	Certaines maladies infectieuses et parasitaires
II	C00-D48	Tumeurs
III	D50-D89	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire
IV	E00-E90	Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
V	F00-F99	Troubles mentaux et du comportement
VI	G00-G99	Maladies du système nerveux
VII	H00-H59	Maladies de l'œil et de ses annexes
VIII	H60-H95	Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde
IX	I00-I99	Maladies de l'appareil circulatoire
X	J00-J99	Maladies de l'appareil respiratoire
XI	K00-K93	Maladies de l'appareil digestif
XII	L00-L99	Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
XIII	M00-M99	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif
XIV	N00-N99	Maladies de l'appareil génito-urinaire
XV	O00-O99	Grossesse, accouchement et puerpéralité
XVI	P00-P96	Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
XVII	Q00-Q99	Malformations congénitales et anomalies chromosomiques
XVIII	R00-R99	Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs
XIX	S00-T98	Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes
XX	V01-Y98	Causes externes de morbidité et de mortalité
XXI	Z00-Z99	Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé
XXII	U00-U99	Codes d'utilisation particulière

Au sein du RNV3P, le niveau de codage est très variable. Ainsi sur l'ensemble de la base de données, 41 442 PST (28,5%) présentent un code CIM-10 codé sur 3 caractères, 101 908 (70,1%) sur 4 caractères et 1 943 sur 5 caractères (1,4%). Le codage sur 5 caractères est très majoritairement utilisé pour les pathologies du chapitre XIII – « Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif » (1 838 PST soit 94,6%) puis plus marginalement pour le chapitre XIX – « Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes » (105 PST).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il en va de même pour le codage des métiers et des secteurs d'activité. Concernant les nuisances, la nomenclature des nuisances développée par l'INRS pour la CNAM est un code emboîté avec 12 racines principales (1 à 9, puis A, B et C). Il comporte, dans la version utilisée par le RNV3P, 4 codes complémentaires (99999 : pas de nuisance identifiée, 00THS : pas de nuisance identifiée-travail en hauteur, 00ASP : pas de nuisance identifiée poste de sécurité, ZZZZZ : autre agent causal connu non listé). Le code est composé systématiquement de 5 caractères. Ainsi, dans la base du RNV3P, nous retrouvons 14 racines (Tableau XXII). Les nuisances physiques et l'exposition aux substances industrielles sont les plus déclarées, représentant près de 80% des déclarations.

**Tableau XXII : Répartition des nuisances principales déclarées selon leur code racine au sein du RNV3P**

Code Racine	Titre de la racine	Nb de code utilisé (possible)	Nb de PST	% de PST
<b>0</b>	Pas de nuisance (codes RNV3P)	3 (3)	16 307	11,22%
<b>1</b>	Composés inorganiques	205 (527)	5 128	3,53%
<b>2</b>	Composés organiques	351 (1 060)	5 830	4,01%
<b>3</b>	Substances industrielles	377 (497)	58 182	40,04%
<b>4</b>	Nuisances physiques	133 (169)	55 757	38,38%
<b>5</b>	Champignons moisissures	19 (463)	242	0,17%
<b>6</b>	Microorganismes	41 (1 337)	268	0,18%
<b>7</b>	Virus	22 (424)	188	0,13%
<b>8</b>	Végétaux et substances d'origine végétale	50 (175)	1 623	1,12%
<b>9</b>	Espèces animales et substances d'origine animale	44 (239)	684	0,47%
<b>A</b>	Parasites	4 (98)	21	0,01%
<b>B</b>	Helminthes	4 (237)	4	0,00%
<b>C</b>	Médicaments et drogues	121 (1 493)	867	0,60%
<b>Z</b>	Inconnu (code RNV3P)	1 (1)	192	0,13%
	<b>Total</b>	<b>1 375</b>	<b>145 293</b>	<b>100%</b>

Si nous nous intéressons plus précisément à la racine 3 – « Substances industrielles », nous observons que la nuisance « Amiante (fibres) » représente à elle seule plus de la moitié des PST (53,8%). Ainsi parmi les 377 codes différents utilisés dans cette racine, 69 ne sont cités qu'une

seule fois et 205 moins de 10 fois. En complément, cette racine représente bien les expositions complexes des milieux industriels où les nuisances se caractérisent par un cocktail complexe de polluants chimiques, physiques ou microbiologiques. Il est donc plus facilement utilisé et retrouvé par l'interrogatoire par l'expert (ex. : « anesthésiques halogènes (halothane, enflurane...) » ou encore « Solvants et diluants organiques » le deuxième en termes de déclaration après l'amiante).

Sur les 1 375 codes « nuisance » utilisés pour décrire la nuisance principale, 432 (31,4%) ne sont cités qu'une seule fois dans la base de données et 918 (66,8%) sont cités moins de 10 fois. Ainsi un tiers des codes « nuisance » utilisés représente 142 981 PST soit 98,4% (cités au moins 10 fois). En prenant en compte l'ensemble des co-nuisances, un total de 191 311 nuisances sont rapportées. La diversité des codes utilisés par racine augmente légèrement passant à 265, 473, 406, 139, 23, 50, 23, 60, 61, 4, 4 et 171 pour les racines de 1 à C respectivement. 460 codes « nuisance » ne sont cités qu'une seule fois et 601 codes au moins 10 fois représentant 188 444 PST (98,5%). La nuisance « Amiante (fibres) » reste la nuisance la plus fréquemment citée (32 883 citations, 17,2%) dans la base. Ce résultat est à mettre en perspective du nombre de cas de pathologie en lien avec l'amiante comme les plaques pleurales (CIM-10 J92) avec 9 492 PST ou le mésothéliome (CIM-10 C45) avec 1 146 PST.

Dans le cadre de la nomenclature des nuisances, il est important de prendre en compte qu'une nuisance peut apparaître plusieurs fois notamment dans des racines différentes. C'est par exemple le cas du tétrachloroéthylène qui apparaît sous le code 22225 et C0H0E. De plus, la présence de tétrachloroéthylène pourrait être liée à l'utilisation du code 35110 « Solvants et diluants organiques » de la racine 3. Certains codes pourront également nécessiter un regroupement avant analyse ou interprétation. Si nous prenons l'exemple de l'exposition à la silice libre cristalline, nous pouvons voir qu'il existe une variété de code permettant de traduire cette exposition. Les deux codes les plus directs sont les codes « 31161 - Silice cristallisée quartz cristobalite tridymite... » et « 31160 - Silice, sable (poussières) ». Néanmoins comme nous l'avons décrit, la silice cristalline libre est également présente dans de nombreux matériaux utilisés dans le monde professionnel comme le « Béton (poussières) – 31131 », le « Charbon (poussières) – 31240 » ou encore le « Talc kaolin argile ardoise schiste (poussières) – 31170 ».

## B. Préparation des données avant application des mesures de disproportion

Dans cette partie, nous avons utilisé les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que le GT « émergence » du RNV3P pour nous rapprocher au plus près de l'utilisation quotidienne. Ainsi sont exclus les PST dont la nature est « Absence de pathologie », « Conseil pour aptitude » ou « En attente » et dont le code CIM-10 commence par un Z (chapitre XXI, code CIM-10 de Z00 à Z99 - Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé). Dans notre cas, nous sommes obligés d'exclure les PST pour lesquels nous ne disposons pas de code « métier » ou de code « secteur d'activité » ou d'un code non transposable d'une nomenclature à l'autre pour l'application des MEE. Ainsi nous disposons d'un total de 95 772 PST pour notre étude. Par rapport au précédent chapitre, nous incluons les PST présentant une pathologie conclue comme environnementale ou ni environnementale ni professionnelle. En effet, ces PST pourraient contenir des associations pathologie/nuisance inconnues jusqu'alors dans le domaine des pathologies professionnelles.

Dans un premier temps, il a fallu harmoniser le codage des nuisances pour avoir une correspondance la plus fidèle possible entre l'exposition des experts et l'exposition de la MEE. Ainsi lorsqu'il existait plusieurs codes pour décrire une même nuisance de la MEE, ces codes ont été recodés en un seul.

Trois MEE du programme Matgéné ont été appliquées : silice cristalline libre, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène. Les MEE ont été utilisées à différents seuils de probabilité, de fréquence et d'intensité d'exposition individuellement puis en combinaison pour tester leur impact. Pour rappel, le résultat obtenu à l'issue de l'application des MEE est un résultat binaire : exposé / non exposé. Pour comparer les résultats de la MEE et des experts, nous avons recodé de façon binaire l'exposition pour les experts.

Pour construire les tables de contingence, en plus de la pathologie et de la nuisance principale, nous y ajoutons chacun des couples pathologies / conuisances. Nous avons construit pour chaque nuisance 4 tables de contingence : experts versus MEE et CIM-10 détaillée versus CIM-10 tronquée à 3 caractères. Le résultat est présenté dans les Figure 43, Figure 44, Figure 45 pour respectivement la silice, le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène. D'une manière générale, nous pouvons constater à nouveau l'apport d'informations des MEE avec un nombre d'associations toujours plus importantes pour ces dernières. Ainsi pour le trichloroéthylène, nous passons de 15 associations avec les experts à 122 avec la MEE pour la CIM-10 détaillée.

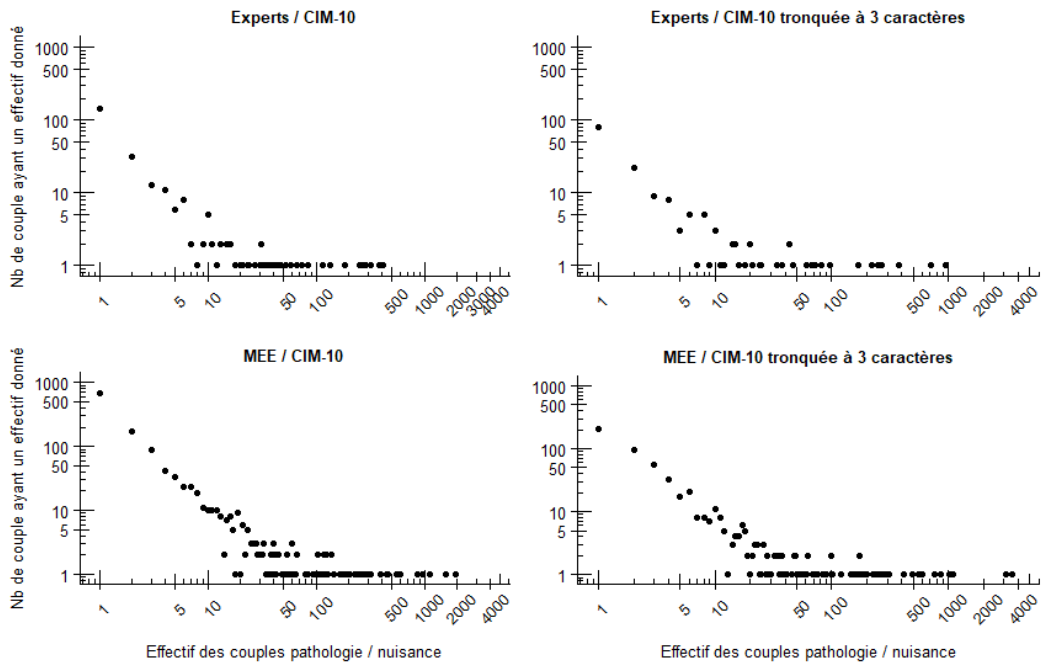


Figure 43 : Comparaison de la distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie / silice rapportées par les experts ou par la MEE en fonction du niveau de détail du code CIM-10 de la pathologie

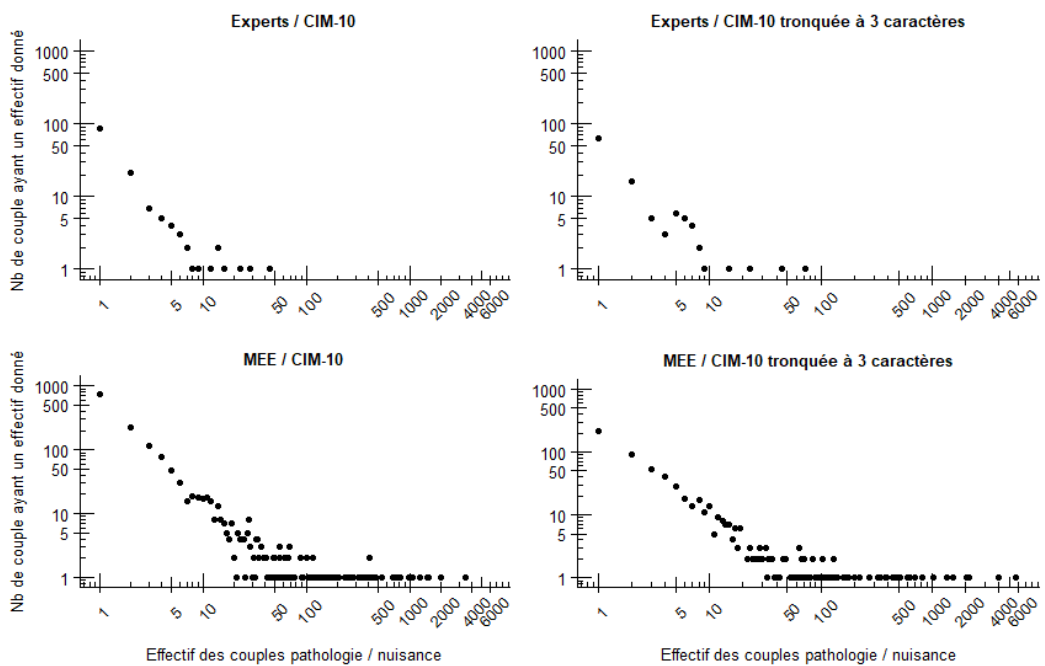
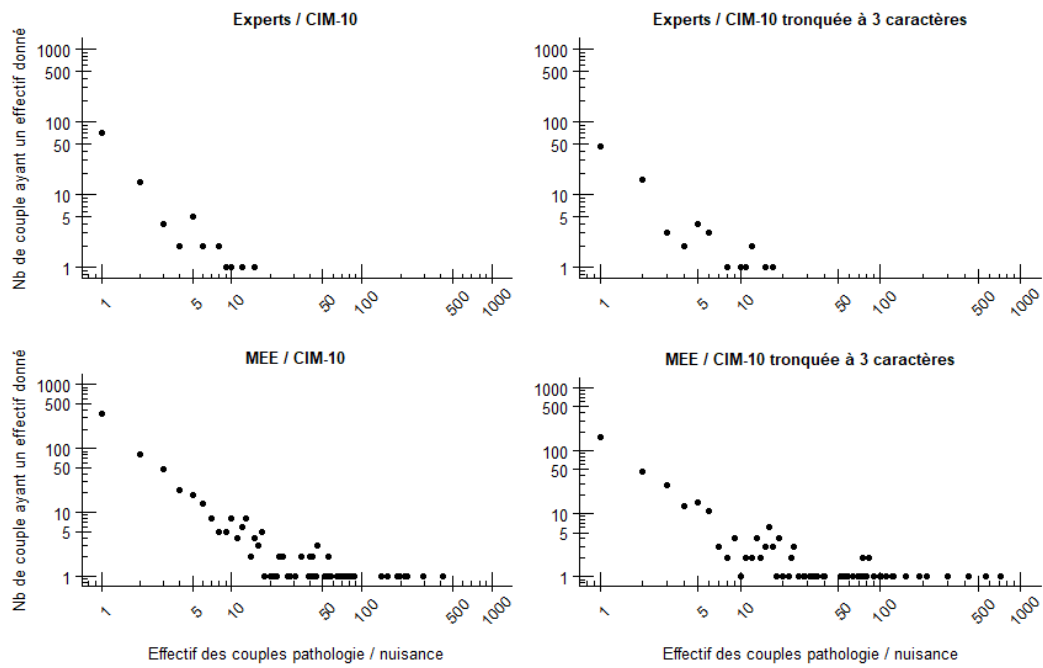


Figure 44 : Comparaison de la distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie / trichloroéthylène rapportées par les experts ou par la MEE en fonction du niveau de détail du code CIM-10 de la pathologie



**Figure 45 : Comparaison de la distribution du nombre d’occurrences des associations pathologie / tetrachloroéthylène rapportées par les experts ou par la MEE en fonction du niveau de détail du code CIM-10 de la pathologie.**

Comme attendu, l’utilisation d’un code CIM-10 tronqué à 3 caractères diminue le nombre d’associations générées en moyenne de 10,1% (min=0 ; max=21,7%).

### C. Application des statistiques de mesure de disproportion

Dans le cadre de ce travail, nous avons décidé d'utiliser les codes CIM-10 tronqués à 3 caractères. À partir des tables de contingence, nous avons appliqué les tests statistiques. Le logiciel statistique R et son interface graphique Rstudio ont été utilisés pour le traitement des données et les tests statistiques. Nous avons utilisé le paquet PhViD en version 1.0.8 (PharmacoVigilance Signal Detection). Ce package permet la réalisation d'une variété importante de mesure de disproportion tant fréquentiste (Proportional Reporting Ratio (PRR), Reporting Fisher's Exact Test ou Reporting Odds Ratio (ROR)) que bayésienne (Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) et Gamma Poisson Shrinkage). Comme expliqué précédemment, nous avons choisi de tester uniquement la méthode fréquentiste PRR retenue par V. Bonneterre ((81)) et le RNV3P pour son GT émergence ainsi que la méthode bayésienne BCPNN fréquemment utilisée dans le domaine de la pharmacovigilance, notamment par l'OMS. Pour rappel, l'objectif des mesures de disproportion est de générer des signaux pour lesquels le nombre de cas notifiés pour une association donnée est significativement supérieur à ce qui aurait été observé en cas d'indépendance entre la nuisance et la pathologie dans la table de contingence. Dans le cas de la méthode PRR, la mesure d'association est équivalente au risque relatif.

Le paquet PhViD propose plusieurs méthodes pour déterminer la présence d'un signal en s'appuyant sur un risque relatif testé de 1. Historiquement pour le modèle PRR, 2 méthodes de décision sont proposées dont seule la deuxième est implémentée sous PhViD :

- Selon Evans et coll. (75), un signal est généré quand A est supérieur ou égal à 3 ET le PR est supérieur ou égal à 2 ET la statistique Chi2 de Yates à 1 degré de liberté est supérieure ou égale à 4
- Selon van Puijenbroek et coll. (74), un signal est généré quand la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (LI95) du logarithme du PRR est strictement supérieure à 0 ou lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (LI95) du PRR est strictement supérieure à 1 avec

$$LI95(PRR) = e^{(\ln(PRR) - 1,96x \left( \frac{1}{A-1} /_{A+B} + \frac{1}{C+1} /_{C+D} \right)^{1/2})}$$

Cette règle a été adaptée par Bate et coll. (76) pour la méthode BCPNN. Ainsi en considérant que la distribution des IC est normale, un signal est généré lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'IC est supérieure à 0.

Le paquet PhViD introduit également une méthode de décision basée sur la probabilité de commettre une fausse découverte ou le False Discovery Rate (FDR) (130). Cette méthode de décision a été implémentée pour les mesures de disproportion fréquentiste et bayésienne contenue dans le paquet. Un seuil de détection  $\alpha$  à 5% est proposé par défaut.

Pour ce travail, nous avons choisi d'utiliser les méthodes de décision classique pour des associations apparaissant au moins deux fois au sein de la table de contingence.



## **D. Application des mesures de disproportion PRR et BCPNN pour les expositions à la silice, au trichloroéthylène et au tétrachloroéthylène**

Dans ce chapitre, notre objectif est d'évaluer la contribution et les limites des MEE comme moyen d'améliorer les bénéfices des méthodes d'exploration statistiques des émergences, notamment les mesures de disproportion PRR et BCPNN, utilisées en pharmacovigilance et testées sur le RNV3P.

Ce chapitre fait l'objet d'un article intitulé « Usage of job exposure matrices to assess statistical emergence: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network » et soumis dans le journal « Scandinavian Journal of Work, Environment & Health ». L'article est présenté en Annexe 10, page 266).

### **1. Méthodologie**

Nous avons exploré 3 nuisances (silice cristalline libre, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène) pour lesquelles les MEE du programme Matgéné ont été explorées précédemment.

Pour sélectionner notre population, nous nous sommes approchés des critères utilisés par le GT émergence, à savoir :

- Une nature de PST différente d'un conseil d'aptitude ou de l'absence de pathologie ;
- Un codage CIM-10 n'impliquant pas l'absence de pathologie (code débutant par un Z)

L'utilisation des MEE nous a obligés à supprimer les PST pour lesquels le code métier et/ou secteur d'activité n'était pas présent ou non transcodable.

Pour permettre l'application des mesures de disproportion, les données sont préparées selon la méthodologie explicitée antérieurement : harmonisation du codage de la nuisance d'intérêt, transformation en variable binaire de l'exposition pour les experts et la MEE, création d'une table de contingence entre la variable exposition et la variable pathologie (code CIM-10 tronqué à 3 caractères). Pour limiter la génération de signaux déjà connue, nous avons également créé un jeu de données en supprimant les PST pour lesquels une reconnaissance à un tableau des maladies professionnelles est mentionnée.

Les mesures de disproportion sont appliquées sur les tables de contingence générées pour les 3 nuisances retenues : silice, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène.

Afin d'observer l'impact des différents paramètres d'exposition présents dans les MEE, nous avons également généré plusieurs tables de contingence en variant seul ou de façon associée les seuils de la probabilité d'exposition, du niveau d'exposition et de la fréquence d'exposition.

Pour nous assurer de la capacité des MEE à générer un signal pour des associations bien connues, nous avons retenu 4 associations comme contrôle positif :

- Silicose (code CIM-10 : J62, J620 et J628) / silice cristalline libre
- Sclérose systémique (code CIM-10 : M34, M340, M341, M342, M348 et M349) / silice cristalline libre
- Cancer du rein (code CIM-10 : C64) / trichloroéthylène (CIRC, groupe 1, (131))
- Cancer de la vessie (code CIM-10 : C67) / tétrachloroéthylène (CIRC, groupe 2A, (131))

## 2. Résultats

La Figure 46 présente les étapes de sélection de notre population d'étude.

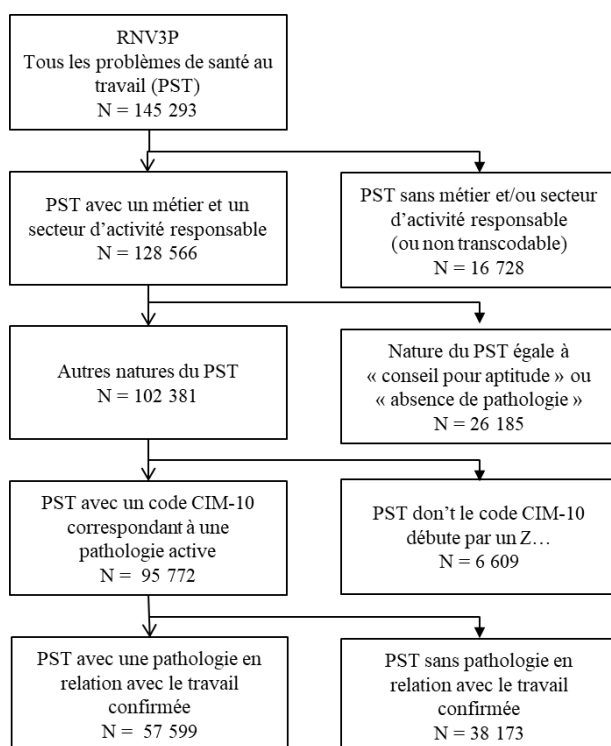


Figure 46 : Flowchart de la population étudiée

Au final, notre population est constituée de 95 772 PST. L'âge moyen au diagnostic était de 49,0 ans (IC95 48,9; 49,1) et 64,1% étaient des hommes.

En se basant sur les déclarations des experts, les 95 772 PST ont généré 131 417 couples, représentant 23 587 associations uniques nuisance/pathologie. Seulement un tiers des

associations (32,7%, n = 7 723) ont été signalées plus d'une fois par les experts et pour environ la moitié (49,5%; n = 2 467) dans le cas des MEE. Pour nos nuisances d'intérêt et les experts, 167, 110 et 82 associations uniques ont été générées respectivement pour la silice, le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène. L'application des MEE a permis de retrouver 3,5 à 6 fois plus d'associations uniques que les déclarations des experts avec 588 couples pour l'exposition à la silice, 668 pour le trichloroéthylène et 357 pour le tétrachloroéthylène.

Le Tableau XXIII présente le nombre de signaux générés en fonction de l'exposition, de la source de déclaration d'exposition (experts ou MEE) et de méthodes statistiques. Les MEE ont permis de récupérer plus de signaux que les experts. Les méthodes PPR ont généré plus de signaux que la méthode BCPNN pour chaque condition. La suppression des PST, qui amènent une reconnaissance/compensation, tend à augmenter le nombre de signaux générés à la fois pour le PPR et pour les méthodes BCPNN.

Le Tableau XXIV montre la concordance entre les experts et les MEE pour les signaux générés. Ce tableau confirme que les MEE ont généré de nouveaux signaux non récupérés par les déclarations des experts. En explorant la discordance pour l'exposition à la silice, en particulier pour les signaux trouvés par les MEE mais pas par les experts, les signaux générés se réfèrent à des maladies pour lesquelles une co-exposition pourrait contribuer à la pathologie. Par exemple, la pneumoconiose due à l'amiante et à d'autres fibres minérales (J61) ou la plaque pleural (J92) est liée à l'exposition à l'amiante. Un autre exemple est celui des troubles des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation (M70), ce qui est fréquent dans le secteur d'activité de la construction et du bâtiment, où l'exposition à la silice est également fréquente.

Le Tableau XXV présente les résultats des analyses PPR et BCPNN pour les associations « contrôles positifs » selon la source de déclaration des expositions (experts versus MEE) et le niveau de probabilité d'exposition des MEE. Pour les associations nuisance/pathologie bien connues, un signal fort est récupéré par les 2 méthodes (PRR et BCPNN) pour les experts. Ainsi, les signaux les plus élevés (PRR / BCPNN) sont l'association silicose / silice, ce qui est attendu compte tenu du lien fort entre l'exposition et la maladie. En utilisant les MEE, la force du signal diminue de façon drastique, mais demeure significative. Cela s'accompagne d'une augmentation importante du nombre de sujets considérés comme exposés pour certaines nuisances. Par exemple, l'exposition au trichloroéthylène est déclarée par les experts 392 fois; ce nombre s'élève à 35 848 PST pour la MEE avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% et à 1 669 pour la MEE avec une probabilité d'exposition supérieure à 50%. En ce qui concerne les associations nuisance/pathologie discutées, comme la sclérose systémique et le

trichloréthylène ou le tétrachloroéthylène, il existe des différences entre les méthodes d'analyse (PRR / BCPNN) et entre les sources de déclaration des expositions (MEE / experts). Ainsi, l'association sclérose systémique / trichloréthylène génère un signal pour les experts, tant pour la méthode PRR que BCPNN, mais pas pour les MEE. Alors que l'association sclérose systémique / tétrachloroéthylène ne génère un signal que pour les experts et avec la méthode PRR.

Les résultats de l'exploration de l'impact des indices d'exposition des MEE (probabilité, intensité et fréquence d'exposition) sur les analyses PRR et BCPNN sont présentés dans le Tableau XXVI pour les associations silicose / silice, sclérose systémique / silice et sclérose systémique / trichloréthylène. Indépendamment du seuil, du choix ou de la combinaison d'indice d'exposition, les associations bien connues généraient toujours un signal. En revanche, pour l'association sclérose systémique / trichloréthylène, qui est débattue, un signal n'était retrouvé qu'avec un niveau d'exposition supérieur à 50 ppm et utilisant la méthode PRR. Toutes les autres combinaisons ne généraient pas de signal.

Tableau XXIII : Variation du nombre de signaux générés par les méthodes PRR et BCPNN pour les 3 nuisances explorées (silice, trichloroéthylène and tetrachloroéthylène) selon les déclarations des experts ou les MEE.

Conditions d'exploration de l'exposition	Nombre d'associations <sup>1</sup>	Number of signals generated <sup>2</sup>					
		Signaux avec une exposition à la silice		Signaux avec une exposition au trichloroéthylène		Signaux avec une exposition au tétrachloroéthylène	
		PRR	BCPNN	PRR	BCPNN	PRR	BCPNN
Experts	N=131 417	41	30	34	15	20	11
Experts, sans les associations reconnues et compensées <sup>3</sup>	N=91 208	45	28	26	10	19	11
MEE (probabilité d'exposition ≥ 0%)	N=95 772	66	38	83	44	63	32
MEE (probabilité d'exposition ≥ 0%) sans les associations reconnues et compensées	N=65 591	79	44	102	53	66	32
MEE (probabilité d'exposition ≥ 50%)	N=95 772	59	39	52	23	15	9
MEE (probabilité d'exposition ≥ 50%) sans les associations reconnues et compensées	N=65 591	73	40	48	19	12	5

1. Pour les experts, toutes les nuisances ont été considérées (nuisance principale et conuisances)
2. Pour la méthode PRR, un signal était généré quand la limite basse de l'IC95(PRR) était supérieure à 1. Pour la méthode BCPNN, un signal était généré quand  $0.025(\log(IC))$  était supérieur à 0.
3. Le caractère "reconnue et compensable" de l'association repose sur les tableaux des maladies professionnelles et leur déclaration par les experts.

Tableau XXIV : Accord entre les signaux générés par les experts et les MEE selon les méthodes PRR et BCPNN pour les 3 nuisances étudiées et en supprimant les associations reconnues et compensées.

		PRR		BCPNN	
		Signal avec MEE	Pas de signal avec MEE	Signal avec MEE	Pas de signal avec MEE
Silice	Signal avec experts	26	19	19	9
	Pas de signal avec experts	53		25	
Trichloroéthylène	Signal avec experts	18	8	8	2
	Pas de signal avec experts	84		45	
Tétrachloroéthylène	Signal avec experts	15	4	9	2
	Pas de signal avec experts	51		23	

Tableau XXV : Comparaison des signaux obtenus pour les associations explorées selon la source de déclaration de l'exposition (experts versus MEE)

Source de déclaration de l'exposition	Pathologie	Code CIM-10	Nb de citations de la pathologie	Nuisance	Nb de citations de la nuisance	Nb de citations de l'association nuisance/pathologie	PRR	LI95% PRR	Q2.5% (IC) BCPNN
<b>Experts</b>			958		4 059	703	86.5	73.7	79.5
<b>MEE au-delà de 0%</b>	Silicose	J62	725	Silice	22 497	560	11.1	9.3	4.7
<b>MEE au-delà de 50%</b>			725		18 564	520	10.5	9.0	5.6
<b>Experts</b>			336		4 059	97	12.7	10.0	16.0
<b>MEE au-delà de 0%</b>			213	Silice	22 497	98	2.8	2.1	1.8
<b>MEE au-delà de 50%</b>			213		18 564	88	2.9	2.2	2.0
<b>Experts</b>	Sclérose systémique	M34	336	Trichloroéthylène	392	5	5.0	2.0	1.3
<b>MEE au-delà de 0%</b>			213		35 848	89	1.2	0.9	0.8
<b>MEE au-delà de 50%</b>			213		1 669	2	0.3	0.07	0.07
<b>Experts</b>			336		219	3	5.4	1.6	0.7
<b>MEE au-delà de 0%</b>			213	Tétrachloroéthylène	5 716	18	1.5	0.9	0.8
<b>MEE au-delà de 50%</b>			213		339	2	2.7	0.7	0.3
<b>Experts</b>	Cancer du rein	C64	221	Trichloroéthylène	392	23	38.8	25.5	24.4
<b>MEE au-delà de 0%</b>			114		35 848	67	2.4	1.6	1.2
<b>MEE au-delà de 50%</b>			114		1 669	7	3.7	1.7	1.3
<b>Experts</b>	Cancer de la vessie	C67	1 445	Tétrachloroéthylène	219	10	4.2	2.3	2.1
<b>MEE au-delà de 0%</b>			826		5 716	100	2.2	1.8	2.0
<b>MEE au-delà de 50%</b>			826		339	8	2.8	1.4	1.1

Tableau XXVI : Comparaison des signaux obtenus pour les associations silice/silicose et sclérose systémique et le trichloroéthylène/sclérose systémique selon les indices d'exposition des MEE.

Probabilité d'exposition MEE <sup>a</sup>	Fréquence d'exposition MEE <sup>b</sup>	Niveau d'exposition MEE <sup>c</sup>	Association pathologie / nuisance	Nb de citations de la pathologie	Nb de citations de la nuisance	Nb de citations de l'association nuisance/pathologie	PRR	LI <sub>95%</sub> PRR	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>	Silicose / Silice	725	22 497	560	11.1	9.3	4.7
≥ 35%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>			20 898	542	10.6	9.0	5.0
≥ 55%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>			18 564	520	10.5	9.0	5.6
≥ 0%	≥ 35%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>			10 760	493	16.8	14.4	11.2
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>			13 063	308	4.7	4.0	4.2
≥ 35%	≥ 35%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>			10 176	481	16.6	14.2	11.7
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>	Sclérose systémique / Silice	213	22 497	98	2.8	2.1	1.8
≥ 35%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>			20 898	96	2.9	2.2	2.0
≥ 55%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>			18 564	88	2.9	2.2	2.0
≥ 0%	≥ 35%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>			10 760	70	3.9	2.9	3.0
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>			13 063	70	3.1	2.3	2.3
≥ 35%	≥ 35%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>			10 176	66	3.8	2.8	3.0
≥ 0%	≥ 0%	≥ 5 ppm	Sclérose systémique / Trichloroéthylène	213	35 848	89	1.2	0.9	0.8
≥ 30%	≥ 0%	≥ 5 ppm			3 878	11	1.3	0.7	0.5
≥ 50%	≥ 0%	≥ 5 ppm			1 669	2	0.3	0.1	0.1
≥ 0%	≥ 30%	≥ 5 ppm			3 465	7	0.9	0.4	0.3
≥ 0%	≥ 0%	≥ 50 ppm			20 945	60	1.4	1.04	0.93
≥ 30%	≥ 30%	≥ 50 ppm			1 709	3	0.8	0.3	0.1

<sup>a</sup> pourcentage de personne exposée au travail

<sup>b</sup> pourcentage de temps travaillé pendant lequel une exposition existe

<sup>c</sup> intensité d'exposition (en x classes)

### 3. Discussion

Les résultats présentés ont démontré que les expositions générées par les MEE sur cette grande base de données pouvaient générer des signaux PRR et BCPNN partagés ou non avec les experts.

Le RNV3P a établi une analyse systématique des données du RNV3P afin de détecter les associations nuisance/pathologie potentiellement émergentes basées sur les déclarations des experts en utilisant des outils statistiques comme la méthode PRR. Cependant, les résultats de ces analyses sont influencés par les expositions et les co-expositions signalées par les experts. Les déclarations d'exposition dépendent principalement des connaissances des experts et de leur pratique clinique (exhaustivité de l'examen, par exemple). En outre, les experts peuvent avoir tendance à ne déclarer que les expositions qu'ils pensent en relation avec la maladie diagnostiquée, ce qui introduit un biais de sélection. L'application d'une MEE permet de récupérer toutes les expositions potentielles pour compléter les déclarations d'experts et n'est de fait pas soumise à un tel biais. Malgré ces avantages, certaines limitations liées aux MEE, à la base de données du RNV3P ou aux méthodes statistiques persistent.

#### *a) Limites dues aux MEE*

Une des limites est due à la disponibilité des MEE elles-mêmes. Contrairement aux experts qui connaissent, théoriquement, une liste illimitée d'expositions, les MEE doivent être construites et disponibles pour chaque famille de nuisance explorée. Bien que les MEE globales existent, il se pose, entre autres, le problème des expositions survenues avant leur date de construction (par exemple, la MEE Sumex en France, avec une première version en 1994 mise à jour en 2003). Ainsi, il est impossible de couvrir l'ensemble du domaine des expositions professionnelles par le biais des MEE. Néanmoins, elles sont un complément utile aux données fournies par les experts, lorsqu'elles existent.

Plusieurs autres limites des MEE ont été abordées précédemment : nécessité d'une nomenclature adaptée, transcodage des nomenclatures, sensibilité des MEE et hétérogénéité au sein d'un emploi.

#### *b) Limites dues aux données du RNV3P*

Comme mentionné dans la littérature (82), la dispersion des codes perturbe l'analyse par méthode PRR. Par exemple, la base de données RNV3P contient 677 valeurs CIM-10 à 3 caractères, dont 34,8% ont été signalés une ou deux fois et 1 565 valeurs CIM-10 à 4 caractères dont 52,0% ont été signalés sur ou deux fois. En outre, 21,7% des codes CIM-10 sont directement codés avec 3 chiffres par les experts. Ainsi, l'absence de génération de signal peut



être due à des situations où le nombre observé de déclarations est faible tandis que la pathologie et/ou l'exposition sont souvent rapportées. Cela pourrait être illustré par l'association de leucémie myéloïde / tétrachloroéthylène pour laquelle un signal a été récupéré pour les MEE avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% mais pas lorsque la probabilité d'exposition était supérieure à 50%. Pour prendre en compte ce problème, nous avons utilisé uniquement des codes CIM-10 à 3 chiffres tout en gardant en tête la perte de détail engendrée par ce choix.

Le même problème pourrait découler du codage de l'exposition. Comme mentionné, le code utilisé par le RNV3P a été initialement développé par l'INRS pour le système national d'assurance maladie français. La gamme des codes utilisés pour décrire les nuisances est très large (synonymes ou concepts étroitement liés). Par exemple, la poussière respirable de silice cristalline libre (MEE silice) correspond à 7 codes potentiels dans la classification de l'INRS. Par conception, les MEE sont représentatives d'une nuisance ou d'une famille de nuisances. Pour tenir compte de cela, nous avons recodé les nuisances des experts dans la base de données RNV3P pour les 4 composés que nous avons explorés. Dans toutes exploitations des MEE, il conviendra de prêter une attention particulière à la concordance du codage entre les experts et les MEE. En effet, en cas de cumul des 2 sources d'information, l'absence de concordance pourrait amener à une surdéclaration de l'exposition.

### *c) Limites dues aux mesures de disproportion*

Découlant de la pharmacovigilance, les techniques d'analyse par datamining pour détecter l'émergence sont nombreuses : méthodes classiques ou fréquentistes (PRR, reporting odds ratios - ROR- et sa dérivée Yule Q), méthodes utilisant la distribution de Poisson (sequential probability ratio test SPRT2) et même des méthodes bayésiennes (BCPNN ou multi-item gamma Poisson shrinker MGPS). Plusieurs de ces méthodes ont été testées sur la base de données du RNV3P (81, 82) sans différences significatives dans leurs résultats. Le critère de la génération de signal semble être le plus important pour éviter l'identification de trop d'associations, ce qui serait considéré par les experts comme des faux positifs.

Toutes ces méthodes sont très sensibles aux nombres de cas signalés et en particulier à un faible nombre de cas de la maladie et de la nuisance d'intérêt. Par conséquent, un signal fort pourrait être observé avec un petit nombre de cas, voir seulement deux cas. Mais à l'inverse, un signal est susceptible de ne pas être généré pour des associations connues si elles sont rapportées rarement par rapport au nombre de signalement de la maladie ou de l'exposition. Nous avons pu l'observer pour les associations que nous avons explorées. L'application des MEE a généré un nombre accru de déclaration d'exposition (environ 4 à 90 fois par rapport aux experts). Cette

augmentation a été liée à une diminution de la force du signal. Par exemple, le PRR de l'association silicose / silice est passé de 86,5 (experts) à 3,8 (MEE) avec une augmentation de 5,5 fois du nombre de rapports d'exposition. Cela pourrait également expliquer le nombre plus élevé de signaux lorsque la probabilité d'exposition des MEE passe de 0% à 50%.

Dans tous les cas, il est important de se rappeler que ces méthodes statistiques ne génèrent que des hypothèses. Leur importance clinique doit être évaluée par des experts par rapport à d'autres paramètres (facteurs physiopathologiques, degré d'exposition, durée d'exposition, facteurs de risque extra-professionnels, etc.). Plusieurs auteurs nous avertissent que, bien que les méthodes d'exploration de données soient utiles pour le dépistage systématique de grandes bases de données, elles ne doivent être utilisées qu'avec une connaissance approfondie de leurs limites et des limites des bases de données auxquelles elles sont appliquées (132, 133).

## E. Exploration des signaux et des discordances entre experts et MEE

Dans la section précédente, nous avons pu observer une variabilité importante tant en termes de quantités de signaux générés que de l'intensité de ce signal selon la source utilisée pour définir l'exposition. Ainsi pour une exposition à la silice et avec la méthode PRR, 41 signaux sont générés avec une exposition définie par les experts, 66 signaux pour la MEE avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% et 59 avec une probabilité d'exposition supérieure ou égale à 50%. Les constats sont similaires pour les 3 nuisances explorées et les deux méthodes de mesure de disproportion utilisées. À noter que l'utilisation d'une MEE permet la génération de plus de signaux que les experts hormis pour le tétrachloroéthylène lorsque la probabilité d'exposition est forte, supérieure ou égale à 50%.

Pour les signaux communs, l'utilisation des MEE entraîne une décroissance importante de l'intensité du signal. À titre d'exemple, l'exposition au tétrachloroéthylène est connue pour déclencher la survenue d'un syndrome aigu neuro-digestif (code CIM-10 U07). Pour les experts, il génère un signal avec un PRR de 71,9 versus un PRR de 4,8 pour la MEE avec une probabilité d'exposition supérieure à 0%, soit un rapport de 15 environ. En augmentant la probabilité d'exposition à 50% ou plus, l'intensité du signal augmente à 42,5. Ces variations étaient attendues en raison de la sensibilité des méthodes de disproportion au nombre de cas, tant d'exposés que de malades. Dans notre exemple, les experts dénombrent 219 PST exposés, la MEE avec une probabilité d'exposition à 0% dénombre 5 716 PST (augmentation d'un facteur 26) et enfin 339 PST (augmentation d'un facteur 1,5) pour la MEE à 50% de probabilité d'exposition. La pathologie est dénombrée 140 fois pour les experts versus 99 pour la MEE. Pour rappel, la variation des indices des MEE impacte directement le nombre de PST retrouvé comme exposé et donc influe sur les résultats du PRR.

Pour rappel, nous avons généré des tableaux de contingence en supprimant les PST dont l'association était reconnue à un tableau des maladies professionnelles. Le bénéfice attendu de cette suppression est d'éliminer les signaux déjà connus et de permettre à de nouveaux signaux d'être visibles. Dans notre cas et comme attendu, leur suppression entraîne une variation quantitative, à la baisse ou à la hausse, du nombre de signaux.

Nous allons explorer pour chacune des nuisances les signaux et les différences observés. La littérature a été explorée au travers du moteur de recherche scientifique Pubmed et en utilisant lorsqu'ils étaient disponibles les rapports des agences nationales et internationales telles que le CIRC ou l'US-EPA.

## 1. Signaux générés pour une exposition à la silice

Les Tableau XXVII, Tableau XXVIII, Tableau XXIX présentent les signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice en comparant respectivement les experts à la MEE 0%, la MEE selon le seuil de probabilité d'exposition (0% versus 50%) et enfin la MEE 0% avec ou sans les PST reconnues en maladies professionnelles. Les tableaux présentant les signaux obtenus par méthode BCPNN sont présentés en annexe (chapitre VII.H.1, page 242). La méthode BCPNN génère moins de signaux que la méthode PRR, mais ces derniers restent similaires qualitativement.

Les experts et la MEE 0% permettent de générer 41 et 66 signaux respectivement dont 27 sont communs. Parmi les signaux communs, nous retrouvons de nombreuses pathologies dont l'association avec une exposition à la silice est connue telles que les bronchites chroniques, l'emphysème (134), les cancers du poumon (98), la sarcoïdose (135) ou encore la sclérose systémique (119). On constate également la présence de signes cliniques et paracliniques des différents stades de la maladie. Ainsi l'exposition à la silice est associée à différents troubles respiratoires comme la dyspnée ou la toux (code CIM-10 R06 et R09), la présence d'adénopathies (R59), des anomalies en radiologie pulmonaire (R91) ou encore à l'exploration fonctionnelle respiratoire (R94).

Par les signaux générés par les experts uniquement, nous retrouvons la tuberculose respiratoire (A15 et A16), maladie connue pour être une complication de la silicose. A contrario, la MEE met en évidence les séquelles d'une tuberculose respiratoire (B90). Les bronchites (J40), l'insuffisance respiratoire (J96), les atteintes du tissu conjonctif (L94 et M35) peuvent être la conséquence clinique d'une exposition à la silice.

La MEE génère 39 signaux distinctifs, c'est-à-dire non retrouvés par les experts. Parmi ceux-ci, nous retrouvons des pathologies spécifiquement liées à une exposition à l'amiante comme le mésothéliome (C45), les plaques pleurales (J92) ou les atélectasies par enrroulement (U00). Deux hypothèses peuvent expliquer ces signaux. Premièrement ces trois pathologies représentent 10,3% du total des PST. Deuxième il existe une forte co-exposition entre amiante et silice pour nos sujets. En effet, sur les 20 985 PST déclarés exposés à l'amiante par les experts, 8 766 (soit 41,8%) présentent une exposition à la silice (MEE). D'autres pathologies sont clairement en lien avec les co-expositions de nos sujets exposés à la silice tels que les effets toxiques de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques (T53) ou des métaux par exemple (T56). On observe également un signal pour l'insuffisance rénale chronique (N18). Les pathologies rénales chroniques sont fortement évoquées dans les complications d'une exposition à la silice ces dernières années. Une méta-analyse récente n'a pas permis de conclure,

malgré des données concordantes en faveur d'un risque, en raison de l'absence de dose-réponse et des limites méthodologiques importantes des différentes études (136).

**Tableau XXVII : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE silice ou les deux**

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	Experts		MEE silice	
	LB95(PRR)	PRR	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour les experts</b>				
A15 - Tuberculose de l'appareil respiratoire, avec confirmation bactériologique et histologique	1,14	3,77		
A16 - Tuberculose de l'appareil respiratoire, sans confirmation bactériologique ou histologique	1,31	2,70		
C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx	1,07	2,99		
C78 - Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs	1,67	4,24		
D14 - Tumeur bénigne de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire	1,06	3,49		
D15 - Tumeur bénigne des organes intrathoraciques, autres et non précisés	1,02	4,48		
E66 - Obésité	3,94	12,55		
I27 - Autres affections cardiopulmonaires	1,67	7,84		
J40 - Bronchite (non précisée comme aiguë ou chronique)	2,62	7,84		
J96 - Insuffisance respiratoire, non classée ailleurs	1,54	3,18		
L94 - Autres affections localisées du tissu conjonctif	2,70	6,49		
M05 - Polyarthrite rhumatoïde séropositive	3,94	12,55		
M35 - Autres atteintes systémiques du tissu conjonctif	1,02	3,36		
R68 - Autres symptômes et signes généraux	2,44	12,55		
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE</b>				
B90 - Séquelles de tuberculose			1,77	4,65
C31 - Tumeur maligne des sinus de la face			1,89	2,55
C32 - Tumeur maligne du larynx			1,94	2,67
C44 - Autres tumeurs malignes de la peau			1,19	1,92
C45 - Mésothéliome			1,21	1,38
C67 - Tumeur maligne de la vessie			1,26	1,45
C80 - Tumeur maligne de siège non précisé			1,67	5,70
C91 - Leucémie lymphoïde			1,01	1,49
D64 - Autres anémies			1,29	2,41
D70 - Agranulocytose			1,16	1,69
G64 - Autres affections du système nerveux périphérique			1,02	9,77
H82 - Syndromes vertigineux au cours de maladies classées ailleurs			1,02	9,77
H83 - Autres maladies de l'oreille interne			1,28	1,59
H90 - Surdité de transmission et neurosensorielle			1,48	1,80
H91 - Autres pertes de l'audition			1,58	1,70
I26 - Embolie pulmonaire			1,28	3,80
I48 - Fibrillation et flutter auriculaires			1,02	9,77
I77 - Autres atteintes des artères et artérioles			1,03	1,70
J21 - Bronchiolite aiguë			1,63	6,51
J32 - Sinusite chronique			1,00	1,40
J33 - Polype nasal			1,45	2,38
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez			1,85	3,42
J91 - Épanchement pleural au cours de maladies classées ailleurs			1,19	6,51
J92 - Plaque pleurale			2,06	2,15
J99 - Troubles respiratoires au cours de maladies classées ailleurs			1,19	6,51
K71 - Maladie toxique du foie			2,00	3,17

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	Experts		MEE silice	
	LB95(PRR)	PRR	LB95(PRR)	PRR
L85 - Autres épaissements de l'épiderme			1,00	1,55
M23 - Lésion interne du genou			1,67	2,35
M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation			3,21	5,04
N18 - Insuffisance rénale chronique			1,24	2,37
R04 - Hémorragie des voies respiratoires			1,15	1,73
R07 - Douleur au niveau de la gorge et du thorax			1,21	2,00
R10 - Douleur abdominale et pelvienne			1,83	4,34
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques			1,53	1,99
T53 - Effet toxique de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques			2,77	13,03
T56 - Effet toxique des métaux			4,97	6,16
T65 - Effet toxique de substances autres et non précisées			2,21	5,97
T75 - Effets d'autres causes externes			1,77	4,65
U00 - Atélectasie par enroulement			1,30	2,20
<b>Associations générant un signal pour les experts et la MEE</b>				
C33 - Tumeur maligne de la trachée	3,93	15,69	1,19	6,51
C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon	2,31	2,45	1,68	1,75
C61 - Tumeur maligne de la prostate	1,57	4,48	1,10	1,63
D02 - Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire	2,63	5,58	2,22	4,42
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue	1,65	2,09	1,32	1,51
D86 - Sarcoïdose	4,46	6,34	1,35	1,90
I10 - Hypertension essentielle (primitive)	1,38	3,19	2,35	19,54
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	1,88	2,82	1,01	1,36
J41 - Bronchite chronique simple et mucopurulente	1,61	3,08	1,38	2,22
J43 - Emphysème	2,50	3,21	1,68	2,02
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques	4,45	4,94	1,89	2,10
J60 - Pneumoconiose des mineurs de charbon	526	1 116	14,50	24,43
J61 - Pneumoconiose due à l'amiante et à d'autres fibres minérales	1,50	2,03	2,06	2,42
J62 - Pneumoconiose due à la poussière de silice	75,21	86,50	9,30	11,05
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques	2,17	3,71	1,17	1,80
J64 - Pneumoconiose, sans précision	6,61	9,70	1,21	1,97
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles	4,97	5,83	2,08	2,42
J90 - Épanchement pleural, non classé ailleurs	1,43	2,22	1,58	2,02
J94 - Autres affections pleurales	1,23	2,03	2,12	2,76
J98 - Autres troubles respiratoires	2,64	4,53	1,35	2,17
M31 - Autres vasculopathies nécrosantes	4,37	9,65	1,03	2,61
M34 - Sclérose systémique	10,08	12,73	2,12	2,78
R06 - Anomalies de la respiration	1,13	1,46	1,05	1,20
R09 - Autres symptômes et signes relatifs aux appareils circulatoire et respiratoire	1,94	4,05	2,04	3,77
R59 - Adénopathies	8,27	15,69	2,07	4,26
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon	2,72	3,08	2,43	2,63
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles	1,71	2,33	1,94	2,34

En augmentant le seuil de probabilité à 50% ou plus de la MEE, nous générons 59 signaux dont 54 sont communs. Parmi les 12 signaux perdus par rapport à la MEE 0%, la plupart sont des pathologies pour lesquels nous ne retrouvons pas de lien avec l'exposition à la silice dans la littérature. Il en est de même pour les 5 signaux nouvellement générés par la MEE 50%.

**Tableau XXVIII : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou  $\geq$  à 50%.**

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	MEE	
	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition &gt; 0%</b>		
C33 - Tumeur maligne de la trachée	1,19	6,51
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	1,10	1,63
C91 - Leucémie lymphoïde	1,01	1,49
D70 - Agranulocytose	1,16	1,69
G64 - Autres affections du système nerveux périphérique	1,02	9,77
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	1,01	1,36
J32 - Sinusite chronique	1,00	1,40
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques	1,17	1,80
L85 - Autres épaissements de l'épiderme	1,00	1,55
N18 - Insuffisance rénale chronique	1,24	2,37
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	1,53	1,99
T75 - Effets d'autres causes externes	1,77	4,65
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition <math>\geq</math> 50%</b>		
C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx	1,07	2,31
D61 - Autres aplasies médullaires	1,20	3,56
H01 - Autres inflammations de la paupière	1,06	3,47
I63 - Infarctus cérébral	1,04	6,24
R82 - Autres résultats anormaux de l'examen des urines	1,04	6,24

En supprimant les pathologies pour lesquelles le PST bénéficie d'une reconnaissance à un des tableaux des maladies professionnelles du régime général et agricole, la MEE 0% génère 79 signaux en méthode PRR dont 56 étaient déjà retrouvés auparavant avec l'ensemble des PST. Nous pouvons constater la disparition des signaux liés à une pathologie autre que la silice telles que le mésothéliome (C45) ou la pneumoconiose des mineurs de charbon (J60). Parmi les 23 nouveaux signaux, la toux (R05) est le seul symptôme potentiellement lié à une exposition à la silice. Les autres signaux peuvent être reliés à des co-nuisances potentielles des emplois exposant à la silice (métier du bâtiment et troubles musculo-squelettiques comme l'arthrose du genou).

**Tableau XXIX : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.**

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	MEE silice	
	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en tenant compte des pathologies reconnues</b>		
C44 - Autres tumeurs malignes de la peau	1,19	1,92
C45 - Mésothéliome	1,21	1,38
G64 - Autres affections du système nerveux périphérique	1,02	9,77
I77 - Autres atteintes des artères et artérioles	1,03	1,70
J60 - Pneumoconiose des mineurs de charbon	14,50	24,43
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques	1,17	1,80
J64 - Pneumoconiose, sans précision	1,21	1,97
J91 - Épanchement pleural au cours de maladies classées ailleurs	1,19	6,51
M31 - Autres vasculopathies nécrosantes	1,03	2,61
U00 - Atélectasie par enroulement	1,30	2,20
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en supprimant les pathologies reconnues</b>		
C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx	1,08	2,33
C12 - Tumeur maligne du sinus piriforme	1,14	2,80
C15 - Tumeur maligne de l'œsophage	1,24	2,91
C66 - Tumeur maligne de l'uretère	1,05	6,30
C82 - Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien	1,09	1,98
D35 - Tumeur bénigne des glandes endocrines, autres et non précisées	1,25	5,60
D45 - Polyglobulie essentielle	1,07	3,50
H01 - Autres inflammations de la paupière	1,41	5,25
I10 - Hypertension essentielle (primitive)	1,04	2,02
I63 - Infarctus cérébral	1,05	6,30
I73 - Autres maladies vasculaires périphériques	1,19	1,75
J42 - Bronchite chronique, sans précision	1,04	1,87
K52 - Autres gastro-entérites et colites non infectieuses	1,41	5,25
K74 - Fibrose et cirrhose du foie	1,14	2,80
M17 - Gonarthrose [arthrose du genou]	1,14	2,04
M48 - Autres spondylopathies	1,26	2,80
M66 - Déchirure spontanée de la synoviale et du tendon	1,05	6,30
M72 - Affections fibroblastiques	1,22	2,24
R05 - Toux	1,06	1,22
R82 - Autres résultats anormaux de l'examen des urines	1,05	6,30
S61 - Plaie ouverte du poignet et de la main	1,05	6,30
T52 - Effet toxique de solvants organiques	1,33	3,68
T57 - Effet toxique d'autres substances non organiques	1,31	12,60



## 2. Signaux générés pour une exposition au trichloroéthylène

Les Tableau XXX, Tableau XXXI, Tableau XXXII présentent les signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène en comparant respectivement les experts à la MEE 0%, la MEE selon le seuil de probabilité d'exposition (0% versus 50%) et enfin la MEE 0% avec ou sans les PST reconnues en maladies professionnelles. Les tableaux présentant les signaux obtenus par méthode BCPNN sont présentés en annexe (chapitre VII.H.2, page 245). La méthode BCPNN n'apporte pas d'informations complémentaires.

Les experts et la MEE 0% permettent la génération de 34 et 83 signaux respectivement dont seul 17 sont communs. Parmi ces 17 signaux communs, nous retrouvons 10 signaux touchant les cellules du sang et de l'immunité. Il est aujourd'hui communément admis que le trichloroéthylène est associé à la survenue des lymphomes non hodgkiniens (code CIM-10 : C82 à C85) (131, 137). Une méta-analyse récente ne retrouve pas d'associations avec les autres formes de cancers hématopoïétiques (138). Les autres troubles hématopoïétiques ne sont reportés que très rarement (139). L'association cancer du rein et exposition au trichloroéthylène est également reconnue par le CIRC (131) et l'US-EPA (137) tout comme les tumeurs du foie et des voies biliaires. Ces dernières ne génèrent un signal qu'avec les experts et uniquement avec la MEE lors de la suppression des PST avec maladies professionnelles reconnues. Le signal lié au « syndrome aigu neuro-digestif » est à associer aux symptômes liés à l'inhalation de faibles quantités de trichloréthylène telles que céphalées, étourdissements et somnolence.

Le lien entre trichloroéthylène et d'autres types de cancers ou encore la cirrhose sont régulièrement évoqués dans la littérature, mais les résultats restent contradictoires avec des différences importantes entre les études épidémiologiques et les modèles animaux. Dans notre cas, nous retrouvons également un nombre important de signaux pour d'autres types de cancers tant pour les experts que la MEE. Parmi les associations connues et retrouvées uniquement en signal chez les experts, nous pouvons citer la sclérose systémique (code CIM-10 : M34) ou les autres polynévrites (code CIM-10 : G62).

Comme pour l'exposition à la silice, la MEE génère un nombre important de nouveaux signaux. De la même façon, ces nouveaux signaux sont parfois associables aux co-expositions potentielles des travailleurs. Ainsi les signaux « plaque pleurale » ou « mésothéliome » sont liés à une co-exposition importante de notre population à l'amiante. Toutefois, certaines associations peuvent être mises en lien avec la littérature. C'est le cas, par exemple, des maladies hépatiques (code CIM-10 : K71, K72 et K75). En effet, plusieurs études font état d'une toxicité hépatique souvent infraclinique (élévation enzymatique) allant parfois jusqu'à

l'hépatite. L'exposition au trichloroéthylène est également suspectée d'être ototoxique (code CIM-10 : H90 et H91) (140, 141). De plus, l'exposition conjointe entre certains solvants et le bruit est reconnue pour provoquer une ototoxicité plus importante que le bruit seul (142).

**Tableau XXX : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE trichloroéthylène ou les deux**

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	Experts		MEE trichloroéthylène	
	LB95(PRR)	PRR	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour les experts</b>				
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	3,62	14,86		
C25 - Tumeur maligne du pancréas	5,52	23,05		
C62 - Tumeur maligne du testicule	4,74	19,66		
C71 - Tumeur maligne de l'encéphale	1,03	4,13		
C82 - Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien	3,10	9,74		
C84 - Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T	5,34	22,28		
D09 - Carcinome in situ de sièges autres et non précisés	16,10	74,28		
D45 - Polyglobulie essentielle	11,72	38,57		
D75 - Autres maladies du sang et des organes hématopoïétiques	3,20	13,11		
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	3,93	7,86		
G20 - Maladie de Parkinson	2,23	9,03		
G47 - Troubles du sommeil	1,51	3,63		
G62 - Autres polynévrites	6,68	12,91		
H10 - Conjonctivite	1,56	3,75		
K74 - Fibrose et cirrhose du foie	4,26	17,59		
M34 - Sclérose systémique	2,10	5,05		
U03 - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques	1,13	2,51		
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE</b>				
C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx			1,60	3,53
C12 - Tumeur maligne du sinus piriforme			1,24	3,10
C15 - Tumeur maligne de l'œsophage			1,57	3,82
C16 - Tumeur maligne de l'estomac			1,33	3,13
C30 - Tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne			1,01	3,90
C31 - Tumeur maligne des sinus de la face			3,79	5,38
C32 - Tumeur maligne du larynx			1,52	2,10
C38 - Tumeur maligne du cœur, du médiastin et de la plèvre			1,10	1,86
C39 - Tumeur maligne de l'appareil respiratoire et des organes intrathoraciques, de sièges autres et mal définis			1,63	7,52
C45 - Mésothéliome			1,24	1,40
C78 - Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs			1,03	2,41
C90 - Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes			1,19	1,98
D02 - Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire			1,01	2,01
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue			1,65	1,88
D60 - Aplasie médullaire acquise pure [érythroblastopénie]			1,53	5,57
D70 - Agranulocytose			1,52	2,19
D76 - Certaines maladies du tissu lymphoréticulaire et du système réticulo-histiocytaire			1,63	7,52
D86 - Sarcoïdose			1,24	1,72

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	Experts		MEE trichloroéthylène	
	LB95(PRR)	PRR	LB95(PRR)	PRR
G12 - Amyotrophie spinale et syndromes apparentés			1,03	2,51
G92 - Encéphalopathie toxique			1,13	2,87
H83 - Autres maladies de l'oreille interne			1,65	2,03
H90 - Surdité de transmission et neurosensorielle			1,48	1,79
H91 - Autres pertes de l'audition			1,34	1,43
I31 - Autres maladies du péricarde			1,53	5,57
I42 - Myocardiopathie			1,31	4,18
I74 - Embolie et thrombose artérielles			1,01	2,79
I77 - Autres atteintes des artères et artérioles			2,48	4,22
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé			1,07	1,41
J31 - Rhinite, rhinopharyngite et pharyngite chroniques			1,29	1,46
J32 - Sinusite chronique			1,44	1,96
J33 - Polype nasal			1,79	2,98
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez			1,39	2,61
J41 - Bronchite chronique simple et mucopurulente			1,07	1,72
J43 - Emphysème			1,91	2,29
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques			1,27	1,41
J45 - Asthme			1,07	1,13
J61 - Pneumoconiose due à l'amiante et � d'autres fibres minérales			1,84	2,15
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques			2,61	4,11
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles			1,43	1,66
J90 - épanchement pleural, non classé ailleurs			1,38	1,76
J92 - Plaque pleurale			2,93	3,05
J94 - Autres affections pleurales			1,96	2,57
J98 - Autres troubles respiratoires			1,24	1,99
K52 - Autres gastro-entérites et colites non infectieuses			1,01	3,90
K71 - Maladie toxique du foie			3,00	5,11
K72 - Insuffisance hépatique, non classée ailleurs			1,21	10,03
K75 - Autres maladies inflammatoires du foie			1,21	2,58
L23 - Dermite allergique de contact			1,29	1,37
L80 - Vitiligo			1,01	3,34
M23 - Lésion interne du genou			1,03	1,44
M30 - Périartérite noueuse et affections apparentées			1,67	13,37
M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation			1,65	2,59
N18 - Insuffisance rénale chronique			2,04	4,10
R04 - Hémorragie des voies respiratoires			1,93	2,89
R05 - Toux			1,25	1,41
R06 - Anomalies de la respiration			1,26	1,43
R07 - Douleur au niveau de la gorge et du thorax			1,63	2,72
R10 - Douleur abdominale et pelvienne			1,35	3,34
R50 - Fièvre d'origine inconnue			1,01	5,01
R72 - Anomalies des globules blancs, non classées ailleurs			1,00	2,03
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon			2,54	2,75
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles			2,28	2,76
T52 - Effet toxique de solvants organiques			1,03	2,51
T53 - Effet toxique de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques			1,91	15,04
T56 - Effet toxique des métaux			3,89	4,91
U00 - Atélectasie par enroulement			1,56	2,66
<b>Associations générant un signal pour les experts et la MEE</b>				
C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon	1,52	1,87	1,28	1,33
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	25,51	38,83	1,64	2,38

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	Experts		MEE trichloroéthylène	
	LB95(PRR)	PRR	LB95(PRR)	PRR
C67 - Tumeur maligne de la vessie	8,12	10,74	1,70	1,94
C81 - Maladie de Hodgkin	3,79	11,94	1,21	2,26
C83 - Lymphome diffus non hodgkinien	3,62	11,39	1,16	2,09
C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	8,85	14,70	1,08	1,45
C91 - Leucémie lymphoïde	6,48	13,04	1,38	1,98
C92 - Leucémie myéloïde	3,54	7,43	1,52	2,02
C95 - Leucémie à cellules non précisées	3,85	8,10	1,47	1,95
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue	1,05	4,20	1,94	2,95
D64 - Autres anémies	2,57	10,45	1,33	2,51
D69 - Purpura et autres affections hémorragiques	1,69	6,82	1,40	2,31
D72 - Autres anomalies des leucocytes	1,58	6,37	1,83	2,96
F18 - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils	12,02	33,42	1,57	3,82
J64 - Pneumoconiose, sans précision	1,17	4,71	1,01	1,62
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	2,57	5,39	1,93	2,51
U07 - Syndrome aigu neuro-digestif	6,65	14,97	1,52	2,27

Lorsque la césure de la probabilité d'exposition passe à 50%, 55 signaux sont perdus et 24 nouveaux signaux sont générés. Ainsi de nombreux signaux liés aux cancers disparaissent. Les tumeurs malignes du rhinopharynx (code CIM-10 : C11) sont le seul cancer parmi les nouveaux signaux générés avec une MEE à 50% de probabilité. Il n'existe pas de données dans la littérature sur cette association. Les cancers du rein (code CIM-10 : C64), de la vessie (C67) et trois hémopathies malignes (lymphome diffus non hodgkinien (C83), leucémie lymphoïde (C91) et leucémie myéloïde (C92)) sont communs aux 2 niveaux de césure. Le CIRC dans sa dernière évaluation présente des résultats contradictoires pour l'association cancer de la vessie et trichloroéthylène (131). Il existe souvent des facteurs confondants tels qu'une co-exposition à d'autres facteurs de risque comme d'autres solvants. Dans notre cas, les 31 patients atteints du cancer de la vessie sont également exposés au tétrachloroéthylène et au benzène.

Parmi les nouveaux signaux générés, nous retrouvons des symptômes qui peuvent être mis en lien avec l'atteinte du système nerveux central (nausées, étourdissements, malaises ...)

**Tableau XXXI : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou  $\geq$  à 50%.**

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	MEE	
	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition &gt; 0%</b>		
C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx	1,60	3,53
C12 - Tumeur maligne du sinus piriforme	1,24	3,10
C15 - Tumeur maligne de l'œsophage	1,57	3,82
C16 - Tumeur maligne de l'estomac	1,33	3,13
C30 - Tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne	1,01	3,90
C31 - Tumeur maligne des sinus de la face	3,79	5,38
C32 - Tumeur maligne du larynx	1,52	2,10
C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon	1,28	1,33
C38 - Tumeur maligne du cœur, du médiastin et de la plèvre	1,10	1,86
C39 - Tumeur maligne de l'appareil respiratoire et des organes intrathoraciques, de sièges autres et mal définis	1,63	7,52
C45 - Mésothéliome	1,24	1,40
C78 - Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs	1,03	2,41
C81 - Maladie de Hodgkin	1,21	2,26
C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	1,08	1,45
C90 - Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes	1,19	1,98
C95 - Leucémie à cellules non précisées	1,47	1,95
D02 - Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire	1,01	2,01
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue	1,65	1,88
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue	1,94	2,95
D60 - Aplasie médullaire acquise pure [érythroblastopénie]	1,53	5,57
D76 - Certaines maladies du tissu lymphoréticulaire et du système réticulo-histiocytaire	1,63	7,52
D86 - Sarcoïdose	1,24	1,72
H83 - Autres maladies de l'oreille interne	1,65	2,03
H90 - Surdité de transmission et neurosensorielle	1,48	1,79
H91 - Autres pertes de l'audition	1,34	1,43
I31 - Autres maladies du péricarde	1,53	5,57
I42 - Myocardiopathie	1,31	4,18
I74 - Embolie et thrombose artérielles	1,01	2,79
I77 - Autres atteintes des artères et artérioles	2,48	4,22
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	1,07	1,41
J32 - Sinusite chronique	1,44	1,96
J41 - Bronchite chronique simple et mucopurulente	1,07	1,72
J43 - Emphysème	1,91	2,29
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques	1,27	1,41
J61 - Pneumoconiose due à l'amiante et � d'autres fibres minérales	1,84	2,15
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques	2,61	4,11
J64 - Pneumoconiose, sans précision	1,01	1,62
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles	1,43	1,66
J90 - épanchement pleural, non classé ailleurs	1,38	1,76
J92 - Plaque pleurale	2,93	3,05
J94 - Autres affections pleurales	1,96	2,57
J98 - Autres troubles respiratoires	1,24	1,99
K52 - Autres gastro-entérites et colites non infectieuses	1,01	3,90
K72 - Insuffisance hépatique, non classée ailleurs	1,21	10,03
L80 - Vitiligo	1,01	3,34
M23 - Lésion interne du genou	1,03	1,44
M30 - Périartérite noueuse et affections apparentées	1,67	13,37

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	MEE	
	LB95(PRR)	PRR
M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation	1,65	2,59
R06 - Anomalies de la respiration	1,26	1,43
R07 - Douleur au niveau de la gorge et du thorax	1,63	2,72
R10 - Douleur abdominale et pelvienne	1,35	3,34
R50 - Fièvre d'origine inconnue	1,01	5,01
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon	2,54	2,75
T53 - Effet toxique de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	1,91	15,04
U00 - Atélectasie par enroulement	1,56	2,66
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition ≥ 50%</b>		
B36 - Autres mycoses superficielles	1,06	3,38
C11 - Tumeur maligne du rhinopharynx	1,26	5,37
D41 - Tumeur des organes urinaires à évolution imprévisible ou inconnue	3,80	18,79
D46 - Syndromes myélodysplasiques	1,30	3,58
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	2,49	4,06
G21 - Syndrome parkinsonien secondaire	1,53	6,63
G43 - Migraine	1,97	6,51
G93 - Autres affections du cerveau	1,34	4,34
I27 - Autres affections cardiopulmonaires	4,38	22,55
J47 - Bronchectasie	1,04	3,32
J68 - Affections respiratoires dues à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées et de gaz	1,85	2,52
K74 - Fibrose et cirrhose du foie	2,52	8,46
M48 - Autres spondylopathies	2,30	7,69
R11 - Nausées et vomissements	7,06	28,19
R19 - Autres symptômes et signes relatifs à l'appareil digestif et à l'abdomen	7,95	56,38
R25 - Mouvements involontaires anormaux	1,26	5,37
R42 - Étourdissements et éblouissements	1,27	3,47
R43 - Troubles de l'odorat et du goût	1,34	4,34
R51 - Céphalée	2,47	4,88
R53 - Malaise et fatigue	1,72	4,27
R55 - Syncope et collapsus (sauf choc)	1,25	4,03
U01 - Fièvres d'inhalation	1,26	5,37
U03 - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques	1,39	2,16
U06 - Fibromyalgie	1,04	3,32

La suppression des PST ayant une maladie professionnelle reconnue à un tableau professionnel permet d'éliminer certains signaux liés à une co-exposition, par exemple le mésothéliome (code CIM-10 : C45). Elle permet l'émergence de 30 nouveaux signaux. Parmi ces signaux, nous retrouvons des associations connues comme le cancer du foie (C22) ou encore la sclérose systémique (M34).

**Tableau XXXII : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.**

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	MEE	
	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en tenant compte des pathologies reconnues</b>		
C30 - Tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne	1,01	3,90
C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon	1,28	1,33
C38 - Tumeur maligne du cœur, du médiastin et de la plèvre	1,10	1,86
C39 - Tumeur maligne de l'appareil respiratoire et des organes intrathoraciques, de sièges autres et mal définis	1,63	7,52
C45 - Mésothéliome	1,24	1,40
D02 - Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire	1,01	2,01
I31 - Autres maladies du péricarde	1,53	5,57
I74 - Embolie et thrombose artérielles	1,01	2,79
M23 - Lésion interne du genou	1,03	1,44
T53 - Effet toxique de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	1,91	15,04
U00 - Atélectasie par enroulement	1,56	2,66
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en supprimant les pathologies reconnues</b>		
C01 - Tumeur maligne de la base de la langue	1,09	4,34
C04 - Tumeur maligne du plancher de la bouche	1,12	2,33
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	1,04	2,17
C82 - Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien	1,06	1,85
C84 - Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T	1,01	2,90
D35 - Tumeur bénigne des glandes endocrines, autres et non précisées	1,05	5,43
D46 - Syndromes myélodysplasiques	1,44	2,61
D75 - Autres maladies du sang et des organes hématopoïétiques	1,10	2,65
G11 - Ataxie héréditaire	1,05	5,43
G62 - Autres polynévrites	1,02	1,43
H46 - Névrite optique	1,01	2,90
J30 - Rhinite allergique et vasomotrice	1,10	1,27
J42 - Bronchite chronique, sans précision	1,26	2,17
J47 - Bronchectasie	1,21	2,09
J68 - Affections respiratoires dues à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées et de gaz	1,27	1,45
J96 - Insuffisance respiratoire, non classée ailleurs	1,04	1,89
K74 - Fibrose et cirrhose du foie	1,33	3,26
K76 - Autres maladies du foie	1,14	3,48
L21 - Dermite séborrhéique	1,08	1,73
L25 - Dermite de contact, sans précision	1,08	1,21
M13 - Autres arthrites	1,01	2,90
M31 - Autres vasculopathies nécrosantes	1,04	2,79
M34 - Sclérose systémique	1,18	1,64
M35 - Autres atteintes systémiques du tissu conjonctif	1,18	3,10
M48 - Autres spondylopathies	1,07	2,35
R25 - Mouvements involontaires anormaux	1,05	2,37
R29 - Autres symptômes et signes relatifs aux systèmes nerveux et ostéo-musculaire	1,32	6,52
R43 - Troubles de l'odorat et du goût	1,02	1,88
U01 - Fièvres d'inhalation	1,34	3,14
U05 - Hyperréactivité bronchique	1,09	1,39

### 3. Signaux générés pour une exposition au tétrachloroéthylène

Les Tableau XXXIII, Tableau XXXIV, Tableau XXXV présentent les signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrachloroéthylène en comparant respectivement les experts à la MEE 0%, les seuils de probabilité d'exposition de la MEE (0% versus 50%) et enfin la MEE 0% avec ou sans les PST reconnues en maladies professionnelles. Les tableaux présentant les signaux obtenus par méthode BCPNN sont présentés en annexe (chapitre VII.H.3VII.H.2, page 249).

Les experts et la MEE 0% permettent la génération de 20 et 63 signaux respectivement dont seul 16 sont communs. Les signaux générés sont proches de ceux identifiés pour une exposition au trichloroéthylène (6 sur les 16 signaux communs sont partagés avec le trichloroéthylène). Dans sa dernière évaluation, le CIRC met en évidence des données contradictoires pour les cancers associés au tétrachloroéthylène (131). Le cancer de la vessie est le cancer pour lequel les données sont les plus convergentes, mais il persiste des interrogations pour de nombreux cancers comme les cancers de l'œsophage (signal avec la MEE), du rein (signal avec les experts et la MEE), du col utérin (pas de signal), du foie (signal avec la MEE) ou encore le lymphome non hodgkinien (signal avec les experts et la MEE). Tout comme le trichloroéthylène, une exposition au tétrachloroéthylène génère une dépression du système nerveux central qui peut se manifester par une somnolence, des céphalées ou encore des nausées (associations retrouvées soit par les experts ou la MEE). Les troubles psychiques induits par une exposition chronique au tétrachloroéthylène font partie des signaux communs retrouvés par les experts et la MEE.

Comme précédemment, nous constatons des signaux en lien avec les co-expositions comme les plaques pleurales.



Tableau XXXIII : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE tétrachloroéthylène ou les deux

Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène	Experts		MEE trichloroéthylène	
	LB95(PRR)	PRR	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour les experts</b>				
C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	4,63	10,27		
D75 - Autres maladies du sang et des organes hématopoïétiques	5,76	23,49		
K74 - Fibrose et cirrhose du foie	7,65	31,53		
M34 - Sclérose systémique	1,75	5,40		
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE</b>				
B00 - Infections par le virus de l'herpès [herpes simplex]			1,04	3,64
B07 - Verrues d'origine virale			1,04	3,64
C15 - Tumeur maligne de l'œsophage			1,13	3,32
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques			1,91	4,41
C25 - Tumeur maligne du pancréas			1,69	5,25
C30 - Tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne			1,75	6,75
C33 - Tumeur maligne de la trachée			1,44	7,88
C77 - Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée			1,06	5,25
C83 - Lymphome diffus non hodgkinien			1,59	3,41
C92 - Leucémie myéloïde			1,91	2,84
D35 - Tumeur bénigne des glandes endocrines, autres et non précisées			1,22	6,30
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue			1,09	1,37
D41 - Tumeur des organes urinaires à évolution imprévisible ou inconnue			1,06	5,25
D46 - Syndromes myélodysplasiques			1,02	2,14
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue			1,56	2,76
D64 - Autres anémies			1,17	2,78
D69 - Purpura et autres affections hémorragiques			2,81	5,03
D72 - Autres anomalies des leucocytes			3,62	6,06
G11 - Ataxie héréditaire			1,22	6,30
G12 - Amyotrophie spinale et syndromes apparentés			1,91	5,25
G21 - Syndrome parkinsonien secondaire			1,39	4,20
G92 - Encéphalopathie toxique			2,03	5,63
I27 - Autres affections cardiopulmonaires			1,22	6,30
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé			1,19	1,84
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez			2,49	5,08
J42 - Bronchite chronique, sans précision			1,45	2,95
J43 - Emphysème			1,04	1,44
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques			1,01	1,22
J45 - Asthme			1,30	1,43
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles			1,20	1,56
J92 - Plaque pleurale			1,31	1,41
K22 - Autres maladies de l'œsophage			2,86	31,51
K72 - Insuffisance hépatique, non classée ailleurs			1,22	6,30
K75 - Autres maladies inflammatoires du foie			2,23	5,25
K77 - Atteintes hépatiques au cours de maladies classées ailleurs			1,44	7,88
M48 - Autres spondylopathies			1,03	3,00
Q82 - Autres malformations congénitales de la peau			1,76	10,50

Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène	Experts		MEE trichloroéthylène	
	LB95(PRR)	PRR	LB95(PRR)	PRR
R11 - Nausées et vomissements			1,97	7,88
R16 - Hépatomégalie et splénomégalie, non classées ailleurs			2,22	15,76
R19 - Autres symptômes et signes relatifs à l'appareil digestif et à l'abdomen			2,22	15,76
R43 - Troubles de l'odorat et du goût			1,40	3,15
R72 - Anomalies des globules blancs, non classées ailleurs			1,16	3,03
R80 - Protéinurie isolée			2,86	31,51
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon			1,30	1,50
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles			1,60	2,14
S22 - Fracture de côte(s), du sternum et du rachis dorsal			1,06	5,25
T56 - Effet toxique des métaux			1,04	1,49
<b>Associations générant un signal pour les experts et la MEE</b>				
C32 - Tumeur maligne du larynx	2,55	7,92	1,40	2,27
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	5,77	13,87	1,65	2,76
C67 - Tumeur maligne de la vessie	2,27	4,17	1,76	2,17
C91 - Leucémie lymphoïde	4,30	11,47	1,46	2,47
D70 - Agranulocytose	1,79	7,17	3,14	4,80
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	12,22	21,40	1,51	2,20
F18 - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils	30,56	76,80	4,39	10,13
J47 - Bronchectasie	3,85	15,56	2,68	5,00
J68 - Affections respiratoires dues à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées et de gaz	1,12	2,46	1,52	1,86
K71 - Maladie toxique du foie	32,29	57,51	4,43	7,25
K76 - Autres maladies du foie	12,88	54,46	2,16	7,00
N18 - Insuffisance rénale chronique	5,35	21,78	4,19	8,19
R51 - Céphalée	11,97	26,82	1,67	2,79
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	2,87	6,87	3,75	5,05
U03 - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques	3,04	6,01	1,35	1,78
U07 - Syndrome aigu neuro-digestif	42,79	71,89	2,99	4,77

L'augmentation du seuil de probabilité d'exposition entraîne la perte d'un nombre important de signaux (52). Seuls 2 types de cancer génèrent un signal : tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne (code CIM-10 : C30) et tumeur maligne de la vessie (C67).

**Tableau XXXIV : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrahloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou  $\geq$  50%.**

Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène	MEE	
	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition &gt; 0%</b>		
B00 - Infections par le virus de l'herpès [herpes simplex]	1,04	3,64
B07 - Verrues d'origine virale	1,04	3,64
C15 - Tumeur maligne de l'œsophage	1,13	3,32
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	1,91	4,41
C25 - Tumeur maligne du pancréas	1,69	5,25
C32 - Tumeur maligne du larynx	1,40	2,27
C33 - Tumeur maligne de la trachée	1,44	7,88
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassin	1,65	2,76
C77 - Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée	1,06	5,25
C83 - Lymphome diffus non hodgkinien	1,59	3,41
C91 - Leucémie lymphoïde	1,46	2,47
C92 - Leucémie myéloïde	1,91	2,84
D35 - Tumeur bénigne des glandes endocrines, autres et non précisées	1,22	6,30
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue	1,09	1,37
D41 - Tumeur des organes urinaires à évolution imprévisible ou inconnue	1,06	5,25
D46 - Syndromes myélodysplasiques	1,02	2,14
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue	1,56	2,76
D64 - Autres anémies	1,17	2,78
D69 - Purpura et autres affections hémorragiques	2,81	5,03
D70 - Agranulocytose	3,14	4,80
D72 - Autres anomalies des leucocytes	3,62	6,06
G11 - Ataxie héréditaire	1,22	6,30
G12 - Amyotrophie spinale et syndromes apparentés	1,91	5,25
G21 - Syndrome parkinsonien secondaire	1,39	4,20
G92 - Encéphalopathie toxique	2,03	5,63
I27 - Autres affections cardiopulmonaires	1,22	6,30
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	1,19	1,84
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez	2,49	5,08
J43 - Emphysème	1,04	1,44
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles	1,20	1,56
J92 - Plaque pleurale	1,31	1,41
K22 - Autres maladies de l'œsophage	2,86	31,51
K71 - Maladie toxique du foie	4,43	7,25
K72 - Insuffisance hépatique, non classée ailleurs	1,22	6,30
K75 - Autres maladies inflammatoires du foie	2,23	5,25
K76 - Autres maladies du foie	2,16	7,00
K77 - Atteintes hépatiques au cours de maladies classées ailleurs	1,44	7,88
M48 - Autres spondylopathies	1,03	3,00
N18 - Insuffisance rénale chronique	4,19	8,19
Q82 - Autres malformations congénitales de la peau	1,76	10,50
R11 - Nausées et vomissements	1,97	7,88
R16 - Hépatomégalie et splénomégalie, non classées ailleurs	2,22	15,76
R19 - Autres symptômes et signes relatifs à l'appareil digestif et à l'abdomen	2,22	15,76
R43 - Troubles de l'odorat et du goût	1,40	3,15

Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène	MEE	
	LB95(PRR)	PRR
R51 - Céphalée	1,67	2,79
R72 - Anomalies des globules blancs, non classées ailleurs	1,16	3,03
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	3,75	5,05
R80 - Protéinurie isolée	2,86	31,51
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon	1,30	1,50
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles	1,60	2,14
S22 - Fracture de côte(s), du sternum et du rachis dorsal	1,06	5,25
T56 - Effet toxique des métaux	1,04	1,49
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition <math>\geq</math> 50%</b>		
G44 - Autres syndromes d'algies céphaliques	4,50	18,77
G54 - Affections des racines et des plexus nerveux	1,41	5,69
M77 - Autres enthésopathies	1,28	2,23
M79 - Autres affections des tissus mous, non classées ailleurs	1,76	4,69

Comme précédemment, la suppression des PST bénéficiant d'une reconnaissance au titre d'un tableau des maladies professionnelles permet d'éliminer certains signaux liés à des co-expositions tels que l'amiante. Parmi les nouveaux signaux générés, nous retrouvons la sclérose systémique ou les effets toxiques liés aux solvants organiques ou encore la toux.

**Tableau XXXV : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.**

Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène	MEE	
	LB95(PRR)	PRR
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en tenant compte des pathologies reconnues</b>		
C30 - Tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne	1,75	6,75
C33 - Tumeur maligne de la trachée	1,44	7,88
D46 - Syndromes myélodysplasiques	1,02	2,14
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	1,51	2,20
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez	2,49	5,08
J92 - Plaque pleurale	1,31	1,41
T56 - Effet toxique des métaux	1,04	1,49
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en supprimant les pathologies reconnues</b>		
C01 - Tumeur maligne de la base de la langue	1,04	5,01
C49 - Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous	1,09	2,57
C95 - Leucémie à cellules non précisées	1,10	2,05
G70 - Myasthénie et autres affections neuro-musculaires	1,04	5,01
K52 - Autres gastro-entérites et colites non infectieuses	1,04	5,01
M34 - Sclérose systémique	1,20	2,04
R05 - Toux	1,00	1,28
T30 - Brûlure et corrosion, partie du corps non précisée	1,02	2,39
T52 - Effet toxique de solvants organiques	1,24	4,39
T75 - Effets d'autres causes externes	1,95	7,52

Au final, experts et MEE permettent de générer un nombre conséquent de signaux à partir des mesures de disproportion. De manière générale, il convient de garder une vigilance accrue sur ces signaux. Ainsi comme pour toute méthode d'émergence statistique, il convient de réaliser une analyse plus approfondie des signaux notamment avec des experts du domaine.

Notre analyse montre que les associations bien connues sont retrouvées à partir des deux sources. Ainsi de nombreuses associations validées par la littérature sont représentées tant pour la silice (la silicose et ses conséquences cliniques comme la tuberculose, les anomalies d'imagerie ou d'exploration fonctionnelle respiratoire ; ou encore la sclérose systémique) que pour le trichloroéthylène (cancer du rein, lymphome non hodgkiniens, les troubles du comportement liés aux solvants ou encore le syndrome aigu neuro-digestif) ou le tétrachloroéthylène (cancer de la vessie, perturbations hépatiques ou encore les troubles psychiques).

Les MEE génèrent un nombre important de signaux qui leur sont propres. Une partie de ces signaux semblent intéressants, car discutés dans la littérature. Néanmoins une des limites est représentée par les signaux liés aux co-expositions de notre échantillon, reflet de la vie réelle. En effet, plusieurs de ces signaux peuvent facilement être attribués à une co-exposition en raison du lien « unique » et fort de l'association, par exemple l'exposition à l'amiante et les pathologies « plaque pleurale » ou « mésothéliome ». Cette « problématique » stigmatise bien les limites intrinsèques des mesures de disproportion et nécessite des méthodes prenant en compte les multiexpositions pour tirer pleinement parti de ces informations.

Les experts génèrent des signaux non retrouvés par les MEE. Ce sont parfois des associations bien comme la tuberculose et l'exposition à la silice. Elles sont plus souvent l'écho des tendances générales de la littérature (association solvants chlorés et sclérose systémique/maladies hématopoïétiques en général ou encore trichloroéthylène et fibrose/cirrhose du foie). Dans une certaine mesure, cela étaye notre postulat de départ, soit le biais de déclaration lié à la connaissance ou au vécu du médecin déclarant.

Cependant, les MEE sont limitées par leur date de mise à jour. En conséquence, les déclarations des experts plus récentes peuvent permettre de détecter des expositions dans des secteurs d'activité ou métiers différents, non encore répertoriés dans les MEE. Dès lors, il apparaît intéressant de pouvoir combiner les deux sources d'exposition dans la pratique pour bénéficier à la fois de l'exhaustivité des MEE et de la réactivité des experts.

Dans le chapitre suivant, nous allons tester l'intérêt et les limites de cette fusion des informations d'exposition issues des experts et des MEE. Nous allons également déployer de nouvelles MEE du programme Matgéné.

## F. Intérêt et impact de la fusion des données d'exposition issues des MEE et des experts

### 1. Méthodologie et intégration des MEE du programme Matgéné

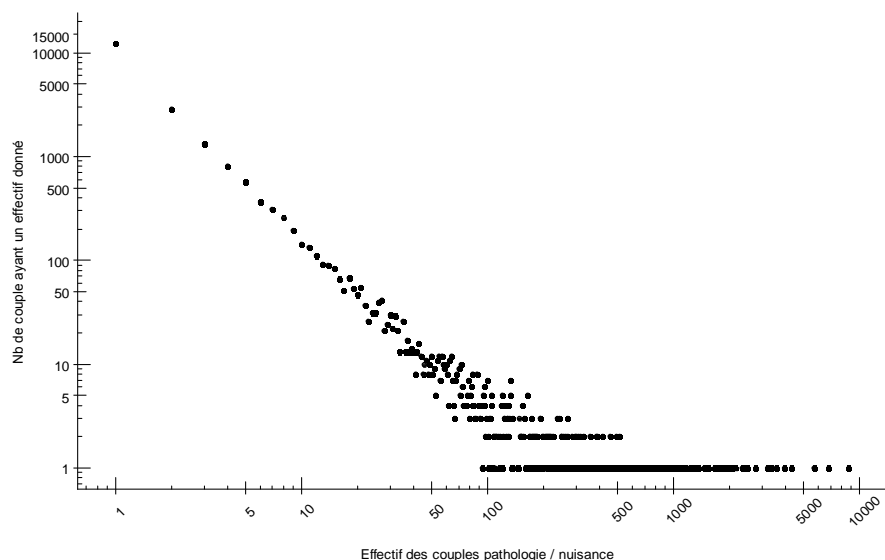
Notre objectif est d'intégrer les informations d'exposition issues des MEE en complément des déclarations des experts. Cela revient à compléter les variables « co-nuisance » de la base de données du RNV3P. Comme précédemment, le point important ici est d'harmoniser le codage entre experts et MEE mais aussi et surtout d'éviter tout doublon dans la base. En effet, la création de doublons favoriserait l'émergence d'un signal avec les mesures de disproportion.

Dans ce chapitre, Santé Publique France a mis à notre disposition l'ensemble des MEE du programme Matgéné disponible en février 2016 et utilisant les nomenclatures NAF-2000 et CITP-68 pour les secteurs d'activité et le métier respectivement :

Alcools	<b>Ethylène glycol</b>
<b>Amiante</b>	Fibres céramiques réfractaires
<b>Benzène</b>	Kérosène
Cétones et esters	Laines minérales
<b>Chloroforme</b>	<b>Silice cristalline libre</b>
<b>Chlorure de méthylène</b>	<b>Tétrachloroéthylène</b>
Ciment	<b>Tétrachlorure de carbone</b>
Essence carburant	<b>Tétrahydrofurane</b>
Essences spéciales	<b>Trichloroéthylène</b>
<b>Ether éthylique</b>	White spirit

Ces MEE fonctionnent sur le même principe que les MEE que nous avons utilisées précédemment. Nous avons intégré dans notre modèle les MEE pour lesquelles une correspondance « simple » peut être trouvée, c'est-à-dire que la nuisance de la MEE correspond à un ou plusieurs codes de la nomenclature des nuisances du RNV3P. Ces MEE sont inscrites en gras ci-dessus. L'intégration des autres MEE est possible, mais il conviendra de s'assurer du respect des correspondances avec la nomenclature « nuisance » du RNV3P.

Nous utiliserons la même population qu'au chapitre précédent, soit 95 772 PST. Néanmoins, toute la diversité des codes « nuisance » est gardée pour la construction des tables de contingence. Ainsi, 1 557 codes « nuisance » différents sont inclus dans les tables de contingence. En croisant les nuisances et les pathologies (code CIM-10 tronqué à 3 caractères), nous obtenons un total de 21 162 associations uniques nuisance/pathologie. La Figure 47 présente la répartition de la fréquence des associations selon l'effectif de ladite association. On peut constater qu'un très grand nombre d'associations ne sont rapportées qu'une seule fois (12 205 couples soit 57,7%) ou deux (2 857 couples soit 13,2%). L'association la plus fréquente est le couple « plaque pleurale J92 » et amiante avec 8 792 cas.



**Figure 47 : Distribution du nombre d'occurrences des associations pathologie / nuisance rapportées par les experts et 11 MEE du programme Matgéné**

## 2. Exploration quantitative selon les trois sources d'exposition

Le Tableau XXXVI présente, pour les nuisances des MEE sélectionnées, le nombre d'expositions déclarées par les experts, par les MEE et la combinaison des deux. Nous pouvons constater à nouveau que les MEE permettent de retrouver un très grand nombre de PST exposés à la nuisance de la MEE, même dans le cas de la nuisance la plus rapportée qu'est l'amiante. Cela est d'autant plus flagrant pour les nuisances très rapportées par les experts comme l'éther éthylique (3 cas rapportés par les experts). Nous notons également que les MEE et les experts présentent une discordance dans leur déclaration comme nous avons pu l'observer dans la première partie de ce travail. En effet, la combinaison « Experts et MEE » génère un plus grand nombre de PST exposés pour une nuisance que les MEE seules. Cela traduit l'impossibilité pour la MEE de retrouver l'exposition déclarée par les experts. Cette impossibilité peut être liée à une erreur de codage de l'emploi ou encore une exposition non codée dans la MEE (hétérogénéité d'un emploi).

L'amiante, le trichloroéthylène et le benzène sont les 3 nuisances les plus fréquentes dans notre jeu de données. Les co-expositions entre ces 3 nuisances sont ainsi fréquentes. La co-exposition « amiante – benzène » est retrouvée 23 812 fois, « amiante – trichloroéthylène » 27 500 fois et la triade « amiante – benzène – trichloroéthylène » 18 336 fois. L'association « silice cristalline libre – amiante » est également une co-exposition fréquente (19 421 cas).

**Tableau XXXVI : Nombre d'expositions retrouvées par nuisance sélectionnée et selon la source de l'exposition (experts seuls, MEE seules, combinaison « Experts et MEE »)**

Nuisance	Source de l'exposition		
	Experts	MEE	MEE&Experts
<b>Amiante</b>	22 278	46 890	50 782
<b>Benzène</b>	515	29 396	29 588
<b>Chloroforme</b>	29	1 847	1 866
<b>Chlorure de méthylène</b>	106	14 969	15 034
<b>Éther éthylique</b>	3	5 739	5 741
<b>Éthylène glycol</b>	17	6 831	6 847
<b>Silice cristalline libre</b>	4 059	22 497	23 774
<b>Tétrachloroéthylène</b>	222	5 716	5 812
<b>Tétrachlorure de carbone</b>	19	2 590	2 606
<b>Tétrahydrofurane</b>	17	2 962	2 977
<b>Trichloroéthylène</b>	392	35 848	35 968

En utilisant les mêmes règles de décision que précédemment pour la génération d'un signal, nous totalisons 4 126 signaux avec la mesure de disproportion PRR et 2 136 signaux en BCPNN.

Le Tableau XXXVII présente la répartition des signaux pour les nuisances sélectionnées selon la source de l'exposition et la méthode de mesure de disproportion. Pour les sources « experts seuls » et « MEE seules », nous avons utilisé la même méthodologie que précédemment en codant l'exposition dichotomiquement pour la nuisance identifiée.

Ces résultats confirment la sensibilité plus importante de la méthode PRR par rapport à la méthode BCPNN, cette première générant en moyenne 2,07 fois plus de signaux. Les MEE seules permettent de générer un nombre de signaux supérieurs, parfois de façon importante comme l'éther éthylique et l'éthylène glycol. La combinaison des expositions des MEE et des experts entraîne une diminution du nombre de signaux retrouvés par rapport aux MEE seules hormis pour l'éther éthylique. Globalement le nombre de signaux reste également supérieur aux experts seuls également sauf dans de rares cas : l'amiante (méthode PRR et BCPNN), la silice (méthode PRR) et le trichloroéthylène (méthode PRR).



Tableau XXXVII : Comparaison du nombre de signaux générés selon la source de l'exposition (experts, MEE ou experts+MEE), la nuisance et la mesure de disproportion utilisée

Nature de l'exposition et mesure de disproportion		Sources des expositions		
		Experts seuls	MEE seules	Combinaison des experts et des MEE
<b>Amiante</b>	<b>PRR</b>	40	83	27
	<b>BCPNN</b>	30	33	22
<b>Benzène</b>	<b>PRR</b>	25	93	36
	<b>BCPNN</b>	17	54	22
<b>Chloroforme</b>	<b>PRR</b>	5	60	53
	<b>BCPNN</b>	1	21	23
<b>Chlorure de méthylène</b>	<b>PRR</b>	17	83	25
	<b>BCPNN</b>	6	38	18
<b>Éther éthylique</b>	<b>PRR</b>	0	54	54
	<b>BCPNN</b>	0	25	28
<b>Éthylène glycol</b>	<b>PRR</b>	1	55	30
	<b>BCPNN</b>	0	31	17
<b>Silice cristalline libre</b>	<b>PRR</b>	41	66	37
	<b>BCPNN</b>	30	38	30
<b>Tétrachloroéthylène</b>	<b>PRR</b>	20	63	41
	<b>BCPNN</b>	11	32	29
<b>Tétrachlorure de carbone</b>	<b>PRR</b>	3	59	51
	<b>BCPNN</b>	1	25	23
<b>Tétrahydrofurane</b>	<b>PRR</b>	1	32	25
	<b>BCPNN</b>	0	20	18
<b>Trichloroéthylène</b>	<b>PRR</b>	34	83	26
	<b>BCPNN</b>	15	44	19

### 3. Exploration qualitative des signaux générés selon les trois sources d'exposition

Nous allons explorer qualitativement les différences de signaux entre les sources d'exposition pour la silice et le trichloroéthylène. Nous ne reviendrons pas sur la pertinence des signaux eux-mêmes qui ont été explorés dans le chapitre précédent.

Le Tableau XXXVIII présente la liste des signaux non retrouvés par la mesure de disproportion PRR pour une exposition à la silice et la combinaison « experts et MEE ». Que ce soit pour la MEE ou les experts, les signaux « perdus » sont globalement ceux pour lesquels nous n'avons pas retrouvé de littérature scientifique concordante au chapitre précédent. Parmi les contre-exemples nous pouvons citer l'insuffisance rénale chronique (code CIM-10 : N18) pour laquelle nous avons expliqué le lien potentiel, aujourd'hui discuté, avec une exposition à la silice ou encore les tuberculoses qui peuvent être des séquelles d'une exposition à la silice. Les pathologies rénales sont néanmoins peu rapportées parmi les pathologies du RNV3P. Ainsi l'insuffisance rénale chronique n'est déclarée que 38 fois même si elle est la plus fréquente du chapitre 14 de la CIM-10 (Maladies de l'appareil génito-urinaire).

Nous notons que la combinaison « Experts et MEE » pour la silice cristalline libre ne génère aucun nouveau signal non connu précédemment. Avec la combinaison « Experts et MEE », nous retrouvons toujours les signaux liés à une co-exposition. Ainsi dans le cas de la silice, nous récupérons des signaux pour le mésothéliome (C45) ou encore les plaques pleurales dus à une exposition à l'amiante.

**Tableau XXXVIII : Liste des signaux non découverts pour une exposition à la silice cristalline libre par la combinaison des expositions « Experts et MEE » comparativement à l'exposition de la MEE seule ou des experts seuls**

Signaux détectés par les experts seuls, mais absents pour la combinaison « Experts et MEE »	Signaux détectés par la MEE seule, mais absents pour la combinaison « Experts et MEE »
<p>A15 - Tuberculose de l'appareil respiratoire, avec confirmation bactériologique et histologique            A16 - Tuberculose de l'appareil respiratoire, sans confirmation bactériologique ou histologique            C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx            C33 - Tumeur maligne de la trachée            C61 - Tumeur maligne de la prostate            C78 - Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs            D14 - Tumeur bénigne de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire            D15 - Tumeur bénigne des organes intrathoraciques, autres et non précisés            E66 - Obésité            I10 - Hypertension essentielle (primitive)            I27 - Autres affections cardiopulmonaires            J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé            J96 - Insuffisance respiratoire, non classée ailleurs            L94 - Autres affections localisées du tissu conjonctif            M05 - Polyarthrite rhumatoïde séropositive            M31 - Autres vasculopathies nécrosantes            M35 - Autres atteintes systémiques du tissu conjonctif            R06 - Anomalies de la respiration            R68 - Autres symptômes et signes généraux</p>	<p>C31 - Tumeur maligne des sinus de la face            C33 - Tumeur maligne de la trachée            C44 - Autres tumeurs malignes de la peau            C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet            C67 - Tumeur maligne de la vessie            C91 - Leucémie lymphoïde            D64 - Autres anémies            D70 - Agranulocytose            G64 - Autres affections du système nerveux périphérique            H82 - Syndromes vertigineux au cours de maladies classées ailleurs            H83 - Autres maladies de l'oreille interne            I48 - Fibrillation et flutter auriculaires            I77 - Autres atteintes des artères et artéριοles            J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé            J21 - Bronchiolite aiguë            J32 - Sinusite chronique            J33 - Polype nasal            J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez            J91 - Épanchement pleural au cours de maladies classées ailleurs            J99 - Troubles respiratoires au cours de maladies classées ailleurs            K71 - Maladie toxique du foie            L85 - Autres épaissements de l'épiderme            M31 - Autres vasculopathies nécrosantes            N18 - Insuffisance rénale chronique            R04 - Hémorragie des voies respiratoires            R06 - Anomalies de la respiration            R07 - Douleur au niveau de la gorge et du thorax            R10 - Douleur abdominale et pelvienne            R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques            T53 - Effet toxique de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques</p>

Le Tableau XXXIX présente les signaux « perdus » pour une exposition au trichloroéthylène. Tout comme pour une exposition à la silice, la combinaison « Experts et MEE » n'apporte pas de nouveau signal non préalablement connu.

Le nombre de signaux « perdus » est important tant pour les experts que pour la MEE. Ainsi seuls deux signaux restent communs entre la combinaison « Experts et MEE » et les experts seuls : les cancers des bronches et du poumon (code CIM-10 : C34) et les cancers du rein (C64). Nous pouvons constater que la totalité des maladies hématopoïétiques n'est plus recensée et est « éliminée » par l'utilisation de la source d'exposition combinée (Experts + MEE).

Tout comme précédemment, il persiste de nombreux signaux en lien avec les co-expositions de nos PST (amiante et plaque pleurale/mésothéliome).

**Tableau XXXIX : Liste des signaux non découverts pour une exposition au trichloroéthylène par la combinaison des expositions « Experts et MEE » comparativement à l'exposition de la MEE seule ou des experts seuls**

Signaux détectés par les experts seuls, mais absents pour la combinaison « Experts et MEE »	Signaux détectés par la MEE seule, mais absents pour la combinaison « Experts et MEE »
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx
C25 - Tumeur maligne du pancréas	C12 - Tumeur maligne du sinus piriforme
C62 - Tumeur maligne du testicule	C15 - Tumeur maligne de l'œsophage
C67 - Tumeur maligne de la vessie	C16 - Tumeur maligne de l'estomac
C71 - Tumeur maligne de l'encéphale	C30 - Tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne
C81 - Maladie de Hodgkin	C32 - Tumeur maligne du larynx
C82 - Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien	C39 - Tumeur maligne de l'appareil respiratoire et des organes intrathoraciques, de sièges autres et mal définis
C83 - Lymphome diffus non hodgkinien	C67 - Tumeur maligne de la vessie
C84 - Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T	C78 - Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	C81 - Maladie de Hodgkin
C91 - Leucémie lymphoïde	C83 - Lymphome diffus non hodgkinien
C92 - Leucémie myéloïde	C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés
C95 - Leucémie à cellules non précisées	C90 - Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes
D09 - Carcinome in situ de sièges autres et non précisés	C91 - Leucémie lymphoïde
D45 - Polyglobulie essentielle	C92 - Leucémie myéloïde
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue	C95 - Leucémie à cellules non précisées
D64 - Autres anémies	D02 - Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire
D69 - Purpura et autres affections hémorragiques	D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue
D72 - Autres anomalies des leucocytes	D60 - Aplasie médullaire acquise pure [érythroblastopénie]
D75 - Autres maladies du sang et des organes hématopoïétiques	D64 - Autres anémies
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	D69 - Purpura et autres affections hémorragiques
	D70 - Agranulocytose

Signaux détectés par les experts seuls, mais absents pour la combinaison « Experts et MEE »	Signaux détectés par la MEE seule, mais absents pour la combinaison « Experts et MEE »
<p>F18 - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils  G20 - Maladie de Parkinson  G47 - Troubles du sommeil  G62 - Autres polynévrites  H10 - Conjonctivite  J64 - Pneumoconiose, sans précision  K74 - Fibrose et cirrhose du foie  M34 - Sclérose systémique  R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques  U03 - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques  U07 - Syndrome aigu neuro-digestif</p>	<p>D72 - Autres anomalies des leucocytes  D86 - Sarcoïdose  F18 - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils  G12 - Amyotrophie spinale et syndromes apparentés  G92 - Encéphalopathie toxique  I42 - Myocardiopathie  I74 - Embolie et thrombose artérielles  J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé  J31 - Rhinite, rhinopharyngite et pharyngite chroniques  J32 - Sinusite chronique  J33 - Polype nasal  J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez  J41 - Bronchite chronique simple et mucopurulente  J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques  J45 - Asthme  J64 - Pneumoconiose, sans précision  J98 - Autres troubles respiratoires  K52 - Autres gastro-entérites et colites non infectieuses  K71 - Maladie toxique du foie  K72 - Insuffisance hépatique, non classée ailleurs  K75 - Autres maladies inflammatoires du foie  L23 - Dermite allergique de contact  L80 - Vitiligo  M23 - Lésion interne du genou  M30 - Périartérite noueuse et affections apparentées  M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation  N18 - Insuffisance rénale chronique  R04 - Hémorragie des voies respiratoires  R10 - Douleur abdominale et pelvienne  R50 - Fièvre d'origine inconnue  R72 - Anomalies des globules blancs, non classées ailleurs  R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques  T52 - Effet toxique de solvants organiques  T53 - Effet toxique de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques  U07 - Syndrome aigu neuro-digestif</p>

#### 4. Discussion

Au final, la méthodologie utilisée au chapitre III.D (page 128) pour appliquer une MEE aux données du RNV3P a pu être déployée sur les autres MEE du programme Matgéné. Point important et limitant, seules les MEE employant les nomenclatures NAF-2000 pour les métiers et CITP-68 pour les métiers sont utilisables directement à ce jour. Pour les autres nomenclatures, une réflexion et un travail complémentaire seront nécessaires.

L'application des MEE sur les nouvelles nuisances a permis de confirmer l'intérêt des MEE pour retrouver les expositions non déclarées par les experts. Cependant, comme identifiés préalablement, les experts rapportent des expositions complémentaires non retrouvées par les MEE. Comme nous l'avons vu, plusieurs raisons sont possibles : erreur ou approximation du codage du secteur d'activité et du métier, limite liée à la MEE ou encore limite du transcodage nécessaire à l'application de la MEE. Néanmoins, il semble opportun de pouvoir garder la déclaration de l'expert, car cette dernière est probablement bien réelle et découverte lors de l'interrogatoire systématique pour construire la carrière et les expositions d'un individu.

Le nombre de signaux décroît avec la combinaison « Experts et MEE » par rapport à la MEE seule. Comme nous l'avons expliqué préalablement, les mesures de disproportion sont très sensibles au nombre de cas. Pour rappel, le PRR se calcule à partir du Tableau XL selon la formule suivante :

$$PRR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

Tableau XL : Tableau de contingence 2x2 pour le calcul du PRR pour le couple nuisance i, pathologie j

	<b>Pathologie j</b>	<b>Autres pathologies</b>	<b>MARGE</b>
<b>Nuisance i</b>	A	B	A + B
<b>Autres nuisances</b>	C	D	C + D
<b>MARGE</b>	A + C	B + D	N

Ainsi si nous calculons le PRR du couple Silice / Silicose pour les experts puis pour la combinaison « Experts et MEE », nous obtenons :

- **Pour les experts :**

	<b>Silicose</b>	<b>Autres pathologies</b>	<b>MARGE</b>
<b>Silice</b>	703	3 356	4 059
<b>Autres nuisances</b>	255	127 103	127 358
<b>MARGE</b>	958	130 459	131 417

Soit

$$PRR = \frac{703}{4\,059} / \frac{255}{127\,358} = 0,1731954 / 0,00200223 = 86,50125$$

- **Pour la combinaison « Experts et MEE » :**

	<b>Silicose</b>	<b>Autres pathologies</b>	<b>MARGE</b>
<b>Silice</b>	746	23 028	<b>23 774</b>
<b>Autres nuisances</b>	1 252	259 729	<b>260 981</b>
<b>MARGE</b>	<b>1 998</b>	<b>282 757</b>	<b>284 755</b>

Soit

$$PRR = \frac{746}{23\,774} / \frac{1\,252}{260\,981} = 0,03137882 / 0,004797284 = 6,540955$$

Avec cet exemple, l'impact du nombre de cas sur l'application des MEE est clairement visible. Ainsi nous observons l'augmentation importante du nombre d'occurrences d'exposition à la silice qui passe de 4 059 à 23 774, soit un facteur de 5,8. Celui induit une baisse du ratio « silice/silicose sur toute pathologie exposée à la silice », car le nombre d'occurrences du couple silice/silicose reste forcément stable (découverte de 43 occurrences complémentaires). L'adjonction des données d'exposition des 11 MEE entraîne le doublement des occurrences des autres nuisances, augmentant de fait le nombre d'occurrences des co-expositions possibles dans le cadre d'une silicose (facteur 4,9). Le ratio « silicose/autres nuisances sur toutes les pathologies liées à une autre nuisance » double également.

Nous constatons que l'augmentation du nombre de nuisances rapportées sans augmentation du nombre de pathologies déclarées diminue mécaniquement le score du PRR. Le seuil de décision restant le même, le nombre de signaux générés diminue. Il n'existe pas de gold standard dans la littérature sur le seuil de décision, mais il est classiquement fixé à 1. Nous observons également l'impact du nombre de cas générés dans le Table LIV. Dans ce tableau, nous avons exploré l'impact de la variation individuelle ou cumulée du seuil des indices des MEE : probabilité, fréquence et intensité d'exposition. Ainsi l'association trichloroéthylène/sclérose systémique ne génère un signal que dans une seule condition, intensité d'exposition supérieure ou égale à 50 ppm.

Les mesures de disproportion sont construites pour réaliser une analyse bivariée d'un échantillon. Elles ne sont pas adaptées pour tenir compte des co-expositions ou d'autres facteurs comme l'âge, le genre ou les tendances temporelles. Pour prendre en compte ces interactions potentielles, DuMouchel et Pregibon (143) ont introduit la méthode « Multi-item Gamma-Poisson Shrinker (MGPS) » qui est une extension de la méthode GPS. Cette méthode est utilisée

par l'agence du médicament américaine (US FDA) pour détecter des signaux. Cette méthode permet une stratification sur 1 287 catégories dont 39 liées à l'année, 11 aux classes d'âge ou encore 3 liées au sexe. D'autres méthodes ont également été testées dans la littérature pour détecter les interactions entre deux médicaments et un événement indésirable (144-146).

En France, des approches pour prendre en compte les multiexpositions professionnelles ont été testées et développées sur les données du RNV3P. Ainsi L. Faisandier a développé et appliqué la technique dite des exposomes sur le RNV3P (29). Dans le cas du RNV3P, un exposome professionnel se définit comme un réseau de PST connectés entre eux s'ils partagent au moins un élément de l'exposition professionnelle. L'approche par exposome permet de cartographier les expositions professionnelles potentiellement liées à la survenue d'une pathologie. D. Rieutort a utilisé cette méthode pour développer la surveillance observationnelle (147). Ces travaux ont abouti à la création de l'outil « Observational Surveillance Analysis ou OSA » développé sous R. Cet outil a été testé avec succès sur les données du RNV3P pour le cancer de la vessie, l'asthme ou encore les lymphomes non hodgkiniens (148) permettant de mettre en lien les co-expositions multiples pouvant être à l'origine de ces maladies.

## V. Conclusion et perspectives

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt des matrices emploi-exposition pour la recherche de nouvelles émergences sur les données du RNV3P. Pour répondre à cet objectif, deux étapes ont été nécessaires : application des MEE puis application des mesures de disproportion.

### A. Application des MEE aux données du RNV3P

La première étape a consisté à s'assurer de l'applicabilité des MEE aux données du RNV3P. Pour cela, nous avons dû rechercher des MEE dont l'utilisation était compatible, notamment en termes de nomenclature des secteurs d'activité et des métiers. Lors de notre recherche, aucune MEE n'était directement compatible avec les nomenclatures du RNV3P, à savoir CITP-88 pour les métiers et NAF-2000 pour les secteurs d'activité. Nous avons donc retenu les MEE du programme Matgéné de Santé Publique France parce le passage des nomenclatures du RNV3P à celle du programme Matgéné était possible et réalisable en une fois. Nous avons développé un programme sous Access pour réaliser à la fois le transcodage d'une nomenclature à l'autre et appliquer les MEE. Le transcodage générant plusieurs correspondances, nous avons dédoublonné « par excès » les données d'exposition obtenues : un PST sera considéré comme exposé si au moins une des correspondances est considérée comme exposé.

L'applicabilité des MEE aux données du RNV3P a été testée pour 5 MEE : silice cristalline libre, benzène, solvants chlorés, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène. Nous avons analysé l'apport des MEE pour des associations maladie/nuisance bien connue comme les associations silice/silicose, silice/sclérose systémique ou encore benzène et maladies hématopoïétiques, mais aussi pour des associations encore discutées dans la littérature comme les solvants chlorés et les maladies hématopoïétiques ou encore la sclérodermie. Les troubles musculo-squelettiques étaient utilisés comme contrôle négatif. Nous avons pu montrer que les MEE permettaient d'apporter des informations complémentaires par rapport aux experts grâce à leur exhaustivité. Cet apport était d'autant plus important que l'association maladie/nuisance était inconnue ou peu discutée dans la littérature.

Plusieurs limites ont néanmoins été soulignées qu'elles soient liées aux MEE, au RNV3P et à la méthodologie utilisée. La qualité du codage est essentielle pour permettre une application la plus exhaustive possible des MEE. En effet toute erreur de codage ou tout codage insuffisamment détaillé induit une non-reconnaissance par celle-ci de l'exposition. Le supplément d'informations découvert nous a permis d'envisager l'utilisation des méthodes statistiques de détection des émergences.



## **B. Application des mesures de disproportion sur les données des MEE**

La deuxième étape a consisté en l'application des mesures de disproportion sur les données d'exposition issue des MEE. Les mesures de disproportion sont classiquement utilisées dans le domaine de la pharmacovigilance pour découvrir de nouvelles associations médicaments/effets indésirables. V. Bonneterre a démontré leur intérêt sur les données du RNV3P pour explorer les associations nuisances/pathologies (79) et permis leur intégration au sein du groupe de travail « émergence » du RNV3P.

En nous appuyant sur cette expérience, nous avons décidé d'utiliser uniquement deux mesures de disproportion : une méthode fréquentiste du PRR et une méthode bayésienne du BCPNN. Nous nous sommes mis dans les conditions en utilisant les mêmes critères de sélection de la population. Dans un premier temps, nous avons comparé les signaux obtenus par les experts et par les MEE en utilisant un codage binaire de l'exposition choisie (silice cristalline libre, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène). Des contrôles positifs ont été choisis pour chacune de ces nuisances : silice/silicose, silice/sclérose systémique, trichloroéthylène/cancer du rein et tétrachloroéthylène/cancer de la vessie. L'utilisation des MEE augmente de façon substantielle le nombre de signaux générés. Les contrôles positifs généraient bien un signal chez les experts et les MEE. Certains signaux générés par les experts n'étaient pas retrouvés pour les MEE. Comme la littérature, nous avons constaté que la méthode BCPNN générait un nombre moins important de signaux que la méthode PRR sans que la nature de ces signaux diffère.

Les signaux générés par les mesures de disproportion n'impliquant pas une relation causale, il est nécessaire que ces signaux soient analysés par un groupe d'experts pour s'assurer de la plausibilité du signal. Dans notre cas, l'exploration qualitative grâce à la littérature a montré que certains signaux obtenus pour les MEE sont liés aux co-expositions des patients (exposition à la silice et à l'amiante concomitante par exemple entraînant la génération d'un signal pour l'association mésothéliome / silice). Certains signaux générés par les MEE sont également intéressants, car discutés dans la littérature. Ils pourraient mériter une exploration plus poussée comme l'association insuffisance rénale chronique et silice.

Dans un deuxième temps, nous avons développé une méthodologie permettant d'associer les expositions déclarées par les experts et les expositions retrouvées par les MEE en évitant tout doublon qui serait préjudiciable pour les mesures de disproportion. Le but de cette méthode est de pouvoir conserver toutes les déclarations des experts. En effet, lors de la première étape nous avons pu constater que certaines expositions déclarées par les experts n'étaient pas retrouvées par les MEE. Considérant qu'il est peu probable que les experts aient mal saisi la nuisance,

nous avons jugé qu'il était opportun de les conserver. Nous avons également ajouté à cette étape toutes les MEE du programme Matgéné disponibles et utilisant les mêmes nomenclatures. La combinaison des deux sources d'exposition permet de générer globalement plus de signaux que les experts seuls. Néanmoins, nous observons une diminution conséquente des signaux générés avec la combinaison « experts et MEE » par rapport aux deux autres sources seules. Cette diminution peut être imputée à la mécanique même des mesures de disproportion. L'addition de nouvelles expositions augmente les co-expositions potentielles pour une pathologie donnée. Ainsi dans notre exemple, la silice est plus fréquemment rapportée pour d'autres pathologies et en corollaire la silicose est également plus fréquemment rapportée pour d'autres nuisances. Les mesures de disproportion ne sont pas développées à l'origine pour prendre en compte ces co-nuisances. Dès lors les variations importantes du nombre d'occurrences d'une nuisance ou d'une pathologie impactent profondément les résultats de ces méthodes pouvant masquer certains signaux pourtant prouvés dans la littérature. Au final, pour limiter l'impact négatif de l'apport des MEE, il serait intéressant de n'explorer qu'une nuisance (ou un grand type de nuisance) à la fois en cumulant les déclarations des experts à l'apport de la MEE.

### C. Perspectives

Avec la méthodologie développée, nous pouvons maintenant appliquer aux données du RNV3P toute MEE utilisant les nomenclatures CITP version 1968 ou 1988 pour les métiers et NAF version 1993 ou 2000 pour les secteurs d'activité. Néanmoins les contraintes liées au transcodage et à l'absence des périodes d'emploi considérées comme responsable de la pathologie biaisent l'estimation de l'exposition. À défaut de faire évoluer le codage au sein du RNV3P, il serait intéressant de développer de nouveaux outils de transcodage plus direct vers les nomenclatures utilisées par d'autres MEE telles que la MEE Sumex notamment.

L'utilisation des MEE nous a permis d'améliorer substantiellement la liste des nuisances associées à un PST. Comme nous avons pu le constater, cette amélioration peut bénéficier à la détection des émergences à partir des mesures de disproportion. Néanmoins, ces mesures restent bivariées et mettent en évidence des signaux en lien avec ces co-expositions lorsqu'elles sont fréquentes. Toutes ces informations apportées pourraient être exploitées pleinement par les méthodes développées par D. Rieutort prenant en compte les multiexpositions. Dans ce but, un travail est en cours avec D. Bicout pour tester l'apport des MEE pour détecter les multiexpositions par le biais de l'outil OSA sur les données du RNV3P.

## D. Conclusion

À travers ce travail, nous avons pu démontré que les MEE étaient applicables aux données du RNV3P malgré quelques limites techniques et qu'elles permettaient d'explorer de nouvelles émergences potentielles. En effet, les MEE permettent de récupérer un nombre conséquent d'expositions non rapportées par les experts. Cet apport d'informations complémentaires permet la génération de nouveaux signaux avec les mesures de disproportion (PRR et BCPNN) pour toutes les nuisances testées. Parmi ces nouveaux signaux, nous retrouvons des pathologies discutées dans la littérature scientifique actuelle.

L'application des MEE a également montré la richesse des co-expositions dans la population du RNV3P. Ainsi, plusieurs signaux générés sont en lien avec ces co-expositions. Les méthodes statistiques testées lors de ce travail ne permettent pas de prendre en compte toutes ces co-expositions. Dès lors, notre travail sur les MEE et le RNV3P ouvre des perspectives intéressantes pour tester les outils spécifiques des multiexpositions.

## VI. Bibliographie

1. Stokes J, Noren J, Shindell S. Definition of terms and concepts applicable to clinical preventive medicine. *Journal of Community Health*. 1982;8(1):33-41.
2. Conférence internationale de la Santé. Constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé 1946 [Available from: <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/FR/constitution-fr.pdf?ua=1>].
3. Organisation Mondiale de la Santé. Charte d'Ottawa - Promotion de la santé 1986 [Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/129675/Ottawa\\_Charter\\_F.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/129675/Ottawa_Charter_F.pdf)].
4. Lesage M. Work-related diseases and occupational diseases: the ILO international list: International Labour Office,; 2011 [Available from: <http://www.iloencyclopaedia.org/part-iii-48230/topics-in-workers-compensation-systems/36-26-workers-compensation-systems-topics-in/work-related-diseases-and-occupational-diseases-the-ilo-international-list>].
5. EUROGIP. Point statistique AT-MP - FRANCE - Données 2014 - Collection de données statistiques relatives aux accidents du travail(AT) et maladies professionnelles (MP) dans les pays de l'Union européenne Paris2015 [Available from: [http://www.eurogip.fr/\\_scripts\\_externe/pdf.php?a=e&f=../images/documents/4175/Eurogip\\_Point\\_Stat\\_Fra1214-112FR.pdf](http://www.eurogip.fr/_scripts_externe/pdf.php?a=e&f=../images/documents/4175/Eurogip_Point_Stat_Fra1214-112FR.pdf)].
6. Institut de veille sanitaire. L'alerte sanitaire en France - Principes et organisation - Contribution de l'InVS à l'élaboration du Plan Régional de santé publique - Plan d'action relatif à l'Alerte et à la Gestion des situations d'Urgence Sanitaire: Institut de veille sanitaire,; 2005 [Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/prsp/rapport\\_prsp.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/prsp/rapport_prsp.pdf)].
7. Institut de veille sanitaire. La veille et l'alerte sanitaires en France Saint Maurice: Institut de veille sanitaire,; 2011 [Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/7863/52553/version/1/file/rapport\\_veille\\_alerte\\_sanitaire.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/7863/52553/version/1/file/rapport_veille_alerte_sanitaire.pdf)].
8. Eilstein D, Salines G, Desenclos JC. ["Veille sanitaire": tools, functions, process of healthcare monitoring in France]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012;60(5):401-11.
9. Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des infections associées aux soins: Santé Publique France; [Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS>].
10. Nadège Caillère AF, Valérie Henry, Pascal Vilain, Arnaud Mathieu, Bruno Maire, Gilles Viudès, Pascal Chansard, Richard Merlen, Gérard Pavillon, Céline Caserio-Schönemann. Le système français de Surveillance sanitaire des urgences et des décès (SurSaUD®). Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2012. p. 12p.
11. Thacker SB, Dannenberg AL, Hamilton DH. Epidemic intelligence service of the Centers for Disease Control and Prevention: 50 years of training and service in applied epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2001;154(11):985-92.
12. Thacker SB, Stroup DF, Sencer DJ. Epidemic assistance by the Centers for Disease Control and Prevention: role of the Epidemic Intelligence Service, 1946-2005. *Am J Epidemiol*. 2011;174(11 Suppl):S4-15.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemic intelligence Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017 [Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/what-we-do/epidemic-intelligence/Pages/epidemic-intelligence.aspx>].
14. Paquet C, Coulombier D, Kaiser R, Ciotti M. Epidemic intelligence: a new framework for strengthening disease surveillance in Europe. *Euro Surveill*. 2006;11(12):212-4.
15. Rotureau B, Barboza P, Tarantola A, Paquet C. International Epidemic Intelligence at the Institut de Veille Sanitaire, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2007;13(10):1590-2.
16. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*. 1955;12(2):81-6.

17. IARC. Asbestos (IARC monographs – 14). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1977;14:1-104.
18. Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Gramond C, Audignon-Durand S, Chamming's S, De Quillacq A, et al. Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Actualisation des principaux résultats. . Bull Epidémiol Hebd. 2015(3-4):28-37.
19. Imbernon E. Quelle place pour les risques professionnels dans la santé publique ? Santé Publique. 2008;20(hs):17.
20. Imbernon E, Goldberg M. Surveillance épidémiologique des risques professionnels : pourquoi et comment ? Bull Epidémiol Hebd. 2006;46-47:356-8.
21. Valenty M, Chevalier A, Homère J, Le Naour C, Mevel M, Touranchet A, et al. Surveillance des maladies à caractère professionnel par un réseau de médecins du travail en France. Bull Epidémiol Hebd. 2008;32:281-4.
22. Santé Publique France. Maladies à caractère professionnel - Contexte, dispositif de surveillance 2017 [Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Travail-et-sante/Maladies-a-caractere-professionnel/Contexte-dispositif-de-surveillance>].
23. DARES. Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels (Sumer) : édition 2016-2017: Ministère du travail; 2017 [Available from: <http://dares.travail-emploi.gouv.fr/dares-etudes-et-statistiques/enquetes-de-a-a-z/article/surveillance-medicale-des-expositions-aux-risques-professionnels-sumer-edition-118967>].
24. Boiano JM, Hull RD. Development of a National Occupational Exposure Survey and Database associated with NIOSH hazard surveillance initiatives. Appl Occup Environ Hyg. 2001;16(2):128-34.
25. Kauppinen TP, Partanen TJ, Hernberg SG, Nickels JI, Luukkonen RA, Hakulinen TR, et al. Chemical exposures and respiratory cancer among Finnish woodworkers. British Journal of Industrial Medicine. 1993;50(2):143-8.
26. 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. Ann Occup Hyg. 2007;51(5):463-70.
27. EUROGIP. Déclaration des maladies professionnelles : problématique et bonnes pratiques dans cinq pays européens Paris2015 [Available from: [http://www.eurogip.fr/images/publications/2015/Rapport\\_DeclarationMP\\_EUROGIP\\_102F.pdf](http://www.eurogip.fr/images/publications/2015/Rapport_DeclarationMP_EUROGIP_102F.pdf)].
28. Réseau Nationale de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P). Rapport d'activité 2015: Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail (Anses); 2016 [Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/RNV3P-RA-2015.pdf>].
29. Faisandier L. De la surveillance à la détection des Problèmes de Santé au Travail potentiellement émergents dans un contexte de multi-exposition : Développement de méthodes appliquées au Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles: Grenoble; 2011.
30. Toma B, Thiry E. Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? Epidémiol et santé anim. 2003;44:1-11.
31. Houtman I, Douwes M, Zondervan E, Jongen M. Monitoring new and emerging risks: European Risk Observatory - European Union information agency for occupational safety and health (OSHA); 2017 [Available from: [https://oshwiki.eu/wiki/Monitoring\\_new\\_and\\_emerging\\_risks](https://oshwiki.eu/wiki/Monitoring_new_and_emerging_risks)].
32. ECETOC ECfEoC. 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.

33. 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(4):243-50.
34. Dik S, Ezendam J, Cunningham AR, Carrasquer CA, van Loveren H, Rorije E. Evaluation of In Silico Models for the Identification of Respiratory Sensitizers. *Toxicological Sciences*. 2014;142(2):385-94.
35. Seed MJ, Agius RM. Prediction of asthma hazard of thiamine. *Allergy*. 2006;61(5):648-.
36. Seed M, Agius R. Further validation of computer-based prediction of chemical asthma hazard. *Occupational Medicine*. 2010;60(2):115-20.
37. agricole Ccdlms. Phyt'attitude, signalez vos symptômes 2017 [Available from: <http://www.msa.fr/lfr/sst/phyt-attitude>].
38. Manchester CfOaEHC-Uo. THOR-EXTRA 2017 [Available from: <http://research.bmh.manchester.ac.uk/epidemiology/COEH/research/thor/schemes/thorextra>].
39. Buehler JW, Hopkins RS, Overhage JM, Sosin DM, Tong V. Framework for evaluating public health surveillance systems for early detection of outbreaks: recommendations from the CDC Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-5):1-11.
40. Laaidi K, Ung A, Wagner V, Beaudeau P, Pascal M. Le Système d'alerte canicule et santé - Sacs 2011 InVS. Saint-Maurice2011 [updated 10 mai 2011. 9]. Available from: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=7310](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7310).
41. Santé Publique France. Surveillance syndromique - SurSaUD®: Santé Publique France; 2017 [Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Surveillance-syndromique-SurSaUD-R>].
42. Woodall WH. Use of control charts in health care and public health surveillance. *J Qual Techno*. 2006;38(2):88-103.
43. Schuh A, Canham-Chervak M, Jones BH. Statistical process control charts for monitoring military injuries. *Injury Prevention*. 2017.
44. Noyez L. Control charts, Cusum techniques and funnel plots. A review of methods for monitoring performance in healthcare. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2009;9(3):494-9.
45. Gomes IC, Mingoti SA, Di Lorenzo Oliveira C. A novel experience in the use of control charts for the detection of nosocomial infection outbreaks. *Clinics*. 2011;66(10):1681-9.
46. Morton AP, Whitby M, McLaws M-L, Dobson A, McElwain S, Looke D, et al. The application of statistical process control charts to the detection and monitoring of hospital-acquired infections. *Journal of Quality in Clinical Practice*. 2001;21(4):112-7.
47. Nicolay CR, Purkayastha S, Greenhalgh A, Benn J, Chaturvedi S, Phillips N, et al. Systematic review of the application of quality improvement methodologies from the manufacturing industry to surgical healthcare. *British Journal of Surgery*. 2012;99(3):324-35.
48. Shewhart WA. Economic Quality Control of Manufactured Product1. *Bell System Technical Journal*. 1930;9(2):364-89.
49. Schuh A, Canham-Chervak M. Statistical Process Control Charts for Public Health Monitoring. *Epidemiology and Disease Surveillance Portfolio - Injury Prevention Program*. 2014;Public Health Report No. S.0023112:1-13.
50. Williamson GD, Weatherby Hudson G. A monitoring system for detecting aberrations in public health surveillance reports. *Stat Med*. 1999;18(23):3283-98.
51. Hawkins NC, Landenberger BD. Statistical Control Charts: A Technique for Analyzing Industrial Hygiene Data. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1991;6(8):689-95.
52. Hayati F, Maghsoodloo S, DeVivo MJ, Thomas RE, Lemiere C. Quality control chart method for analyzing PEF variability in occupational asthma. *Am J Ind Med*. 2008;51(3):223-8.

53. Roberts SW. Control Chart Tests Based on Geometric Moving Averages. *Technometrics*. 1959;1(3):239-50.
54. Whitby M, McLaws ML, Slater K. Needlestick injuries in a major teaching hospital: the worthwhile effect of hospital-wide replacement of conventional hollow-bore needles. *Am J Infect Control*. 2008;36(3):180-6.
55. Page ES. CONTINUOUS INSPECTION SCHEMES. *Biometrika*. 1954;41(1-2):100-15.
56. Pelat C. Nouveaux outils et nouvelles données pour la surveillance des maladies infectieuses: Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2010.
57. Lucas JM. Counted Data CUSUM's. *Technometrics*. 1985;27(2):129-44.
58. Reynolds MR, Stoumbos ZG. A general approach to modeling CUSUM charts for a proportion. *IIE Transactions*. 2000;32(6):515-35.
59. Cowling BJ, Wong IO, Ho LM, Riley S, Leung GM. Methods for monitoring influenza surveillance data. *Int J Epidemiol*. 2006;35(5):1314-21.
60. Brownstein JS, Sordo M, Kohane IS, Mandl KD. The Tell-Tale Heart: Population-Based Surveillance Reveals an Association of Rofecoxib and Celecoxib with Myocardial Infarction. *PLOS ONE*. 2007;2(9):e840.
61. Schuh A, Camelio JA, Woodall WH. Control charts for accident frequency: a motivation for real-time occupational safety monitoring. *International Journal of Injury Control and Safety Promotion*. 2014;21(2):154-62.
62. Woodall WH, Brooke Marshall J, Joner Jr MD, Fraker SE, Abdel-Salam A-SG. On the use and evaluation of prospective scan methods for health-related surveillance. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2008;171(1):223-37.
63. Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assuncao R, Mostashari F. A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection. *PLoS Med*. 2005;2(3):e59.
64. Tango T. A class of tests for detecting 'general' and 'focused' clustering of rare diseases. *Statistics in Medicine*. 1995;14(21-22):2323-34.
65. Knox EG, Bartlett MS. The Detection of Space-Time Interactions. *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*. 1964;13(1):25-30.
66. Naus J, Wallenstein S. Temporal surveillance using scan statistics. *Statistics in Medicine*. 2006;25(2):311-24.
67. Kulldorff M, Mostashari F, Duczmal L, Katherine Yih W, Kleinman K, Platt R. Multivariate scan statistics for disease surveillance. *Statistics in Medicine*. 2007;26(8):1824-33.
68. Faires MC, Pearl DL, Ciccotelli WA, Berke O, Reid-Smith RJ, Weese JS. The use of the temporal scan statistic to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clusters in a community hospital. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):375.
69. Farrington CP, Andrews NJ, Beale AD, Catchpole MA. A Statistical Algorithm for the Early Detection of Outbreaks of Infectious Disease. *Journal of the Royal Statistical Society Series A (Statistics in Society)*. 1996;159(3):547-63.
70. Rath TM, Carreras M, Sebastiani P. Automated Detection of Influenza Epidemics with Hidden Markov Models. In: R. Berthold M, Lenz H-J, Bradley E, Kruse R, Borgelt C, editors. *Advances in Intelligent Data Analysis V: 5th International Symposium on Intelligent Data Analysis, IDA 2003, Berlin, Germany, August 28-30, 2003 Proceedings*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 521-32.
71. Nobre FF, Stroup DF. A Monitoring System to Detect Changes in Public Health Surveillance Data. *International Journal of Epidemiology*. 1994;23(2):408-18.
72. Le Strat Y, Carrat F. Monitoring epidemiologic surveillance data using hidden Markov models. *Statistics in Medicine*. 1999;18(24):3463-78.
73. Stroup DF, Williamson GD, Herndon JL, Karon JM. Detection of aberrations in the occurrence of notifiable diseases surveillance data. *Statistics in Medicine*. 1989;8(3):323-9.

74. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2002;11(1):3-10.
75. Evans SJW, 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(6):483-6.
76. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;54(4):315-21.
77. DuMouchel W. Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. *The American Statistician*. 1999;53(3):177-90.
78. Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, McNamee R, Bensefa-Colas L, Larabi L, et al. Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001–2009. *Occupational and environmental medicine*. 2012;69(6):391-7.
79. Bonnetterre V. Détection et investigation de maladies professionnelles potentiellement émergentes à partir du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P): Université de Grenoble; 2010.
80. Réseau Nationale de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P). Rapport scientifique : Méthodes de détection et d'expertise des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes ») Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail (Anses); 2014. p. 122.
81. Bonnetterre V, Bicout DJ, de Gaudemaris R. Application of pharmacovigilance methods in occupational health surveillance: comparison of seven disproportionality metrics. *Safety and health at work*. 2012;3(2):92-100.
82. Bonnetterre V, Bicout DJ, Larabi L, Bernardet C, Maitre A, Tubert-Bitter P, et al. 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). *Occupational and environmental medicine*. 2008;65(1):32-7.
83. Reed J, Harcourt A. *The essentials of occupational diseases*. Baltimore: CC Thomas; 1941.
84. Hoar S. Job Exposure Matrix Methodology. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1983;21(1-2):9-26.
85. Siemiatycki J. *Risk Factors for Cancer in the Workplace*. Boca Raton: CRC Press; 1991.
86. Luce D, Févotte J. *Le programme Matgéné - Matrices emplois-expositions en population générale - État d'avancement - septembre 2005*. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; Avril 2006.
87. Suarez-Almazor ME, Soskolne CL, Fung K, Jhangri GS. Empirical assessment of the effect of different summary worklife exposure measures on the estimation of risk in case-referent studies of occupational cancer. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1992;18(4):233-41.
88. Kauppinen T, Uuksulainen S, Saalo A, Mäkinen I, Pukkala E. Use of the Finnish Information System on Occupational Exposure (FINJEM) in Epidemiologic, Surveillance, and Other Applications. *The Annals of Occupational Hygiene*. 2014;58(3):380-96.
89. Pukkala EI. *Cancer risk by social class and occupation: a survey of 109,000 cancer cases among Finns of working age*: Karger Medical and Scientific Publishers; 1995.
90. Luce D, Guéguen A. *Sumex 2 - Réalisation d'une matrice emplois-expositions à partir des données de l'enquête Sumer 2003*. In: *Travail DS*, editor. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire (InVS); 2007.
91. Orłowski E, Audignon-Durand S, Goldberg M, Imbernon E, Brochard P. EV@LUTIL: An open access database on occupational exposures to asbestos and man-made mineral fibres. *Am J Ind Med*. 2015;58(10):1059-74.



92. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(7):763-9.
93. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population- and clinic-based studies. *Lupus*. 2006;15(11):728-36.
94. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2172-80.
95. Olsson A, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occupational and environmental medicine*. 2004;61(3):233-8.
96. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(4):582-6.
97. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, Daelemans RA, Rorive G, Elseviers MM, et al. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(7):1162-5.
98. Cassidy A, t Mannelje A, van Tongeren M, Field JK, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology*. 2007;18(1):36-43.
99. Lacasse Y, Martin S, Simard S, Desmeules M. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2005;31(6):450-8.
100. Zeka A, Mannelje A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, et al. Lung cancer and occupation in nonsmokers: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology*. 2006;17(6):615-23.
101. Erren TC, Glende CB, Morfeld P, Piekarski C. Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82(8):997-1004.
102. Pelucchi C, Pira E, Piolatto G, Coggiola M, Carta P, La Vecchia C. Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005. *Ann Oncol*. 2006;17(7):1039-50.
103. Magnant J, Diot E. Sclérodémie systémique: épidémiologie et facteurs environnementaux. *La Presse Médicale*. 2006;35(12):1894-901.
104. Puzenat E, Aubin E, Humbert P. Sclérodémie systémique. *EMC - Dermatologie*. 2010;Article 98-505-A-10:1-14.
105. Hausteil UF, Andereg U. Silica induced scleroderma--clinical and experimental aspects. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1917-26.
106. Institut national de recherche et de sécurité (INRS). Troubles musculosquelettiques (TMS) 2015 [Available from: <http://www.inrs.fr/risques/tms-troubles-musculosquelettiques/statistiques.html>].
107. Sluiter JK, Rest KM, Frings-Dresen MH. Criteria document for evaluating the work-relatedness of upper-extremity musculoskeletal disorders. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2001;27 Suppl 1:1-102.
108. Meyer J, Sluiter J, Rest K, Frings-Dresen M, Delaruelle D, Privet L, et al. Troubles musculosquelettiques du membre supérieur liés au travail - Consensus clinique pour le repérage des formes précoces de TMS. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2002;63(1):32-45.
109. Aublet-Cuvelier A, Ha C, Roquelaure Y, D'Escatha A, Meyer J, Sluiter J, et al. Protocole d'examen clinique pour le repérage des troubles musculosquelettiques du membre supérieur - Adaptation française du consensus européen SALTSA. Institut national de recherche et de sécurité

Institut de veille sanitaire; 2010.

110. Delabre L, Pilorget C, Garras L, Fevotte J, Groupe de travail Matgéné. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre. Présentation d'une matrice emplois-expositions aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010 [Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=775](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=775)].

111. Groupe de travail Matgéné. Présentation d'une matrice emplois-expositions aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre – Quelques applications à un échantillon de population en France. [Rapport/Synthèse]. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2010 [Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=717](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=717)].

112. Groupe de travail Matgéné. Matrice emplois-expositions aux carburants et solvants pétroliers [Rapport/Synthèse]. Saint-Maurice (Fra): Institut de Veille Sanitaire; 2007 [Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=3753](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3753)].

113. Pilorget C, Dananche B, Luce D, Fevotte J. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux carburants et solvants pétroliers. Matrice emplois-expositions aux carburants et solvants pétroliers [Rapport/Synthèse]. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2007 [Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=3658](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3658)].

114. Dananche B, Fevotte J. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants chlorés. Matrices emplois-expositions à :  
- cinq solvants chlorés : trichloroéthylène, perchloroéthylène, chlorure de méthylène, tétrachlorure de carbone, chloroforme  
- au moins un de ces cinq solvants [Rapport/Synthèse]. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2009 [Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=1028](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=1028)].

115. Groupe de travail Matgéné. Présentation de matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés. Quelques applications à un échantillon de population en France. [Rapport/Synthèse]. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2009 [Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=1029](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=1029)].

116. IARC. Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite (IARC monographs – 100C). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2011;100C:355-406.

117. IARC. Benzene (IARC monographs – 100F). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012;100F:249-94.

118. Garabrant DH, Lacey JV, Jr., Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, et al. Scleroderma and solvent exposure among women. *Am J Epidemiol*. 2003;157(6):493-500.

119. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):151-6.

120. Rusyn I, Chiu WA, Lash LH, Kromhout H, Hansen J, Guyton KZ. Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacol Ther*. 2014;141(1):55-68.

121. Bruske-Hohlfeld I, Mohner M, Pohlabein H, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Kreienbrock L, et al. Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol*. 2000;151(4):384-95.

122. Diot E, Lesire V, Guilmet JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(8):545-9.

123. Laforest L, Luce D, Goldberg P, Begin D, Gerin M, Demers PA, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occupational and environmental medicine*. 2000;57(11):767-73.

124. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occupational and environmental medicine*. 2000;57(1):10-8.
125. Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, Kauppinen T, Kyyronen P, Martinsen JJ, et al. Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occupational and environmental medicine*. 2013;70(6):393-401.
126. Bakke B, Stewart PA, Waters MA. Uses of and exposure to trichloroethylene in U.S. industry: a systematic literature review. *J Occup Environ Hyg*. 2007;4(5):375-90.
127. Gold LS, De Roos AJ, Waters M, Stewart P. Systematic literature review of uses and levels of occupational exposure to tetrachloroethylene. *J Occup Environ Hyg*. 2008;5(12):807-39.
128. Friesen MC, Coble JB, Lu W, Shu XO, Ji BT, Xue S, et al. Combining a job-exposure matrix with exposure measurements to assess occupational exposure to benzene in a population cohort in Shanghai, China. *Ann Occup Hyg*. 2012;56(1):80-91.
129. Mannelje A, Kromhout H. The use of occupation and industry classifications in general population studies. *International Journal of Epidemiology*. 2003;32(3):419-28.
130. Ahmed I, Dalmasso C, Haramburu F, Thiessard F, Broet P, Tubert-Bitter P. False discovery rate estimation for frequentist pharmacovigilance signal detection methods. *Biometrics*. 2010;66(1):301-9.
131. IARC. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents (IARC monographs – 106). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2014;106:1-514.
132. Hauben M, Patadia V, Gerrits C, Walsh L, Reich L. Data mining in pharmacovigilance: the need for a balanced perspective. *Drug Saf*. 2005;28(10):835-42.
133. Stephenson WP, Hauben M. Data mining for signals in spontaneous reporting databases: proceed with caution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(4):359-65.
134. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occupational and environmental medicine*. 2003;60(4):237-43.
135. Newman KL, Newman LS. Occupational Causes of Sarcoidosis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(2):145-50.
136. Mohner M, Pohrt A, Gellissen J. Occupational exposure to respirable crystalline silica and chronic non-malignant renal disease: systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017.
137. U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological review of Trichloroéthylène (CAS No. 79-01-6) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). [www.epa.gov/iris](http://www.epa.gov/iris) 2011. p. 1200.
138. Karami S, Bassig B, Stewart PA, Lee KM, Rothman N, Moore LE, et al. Occupational trichloroethylene exposure and risk of lymphatic and haematopoietic cancers: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2013;70(8):591-9.
139. Burg J, Gist G. Health effects of environmental contaminant exposure: An intrafile comparison of the Trichloroethylene Subregistry. *Arch Environ Health*. 1999;54(4):231-41.
140. Vyskocil A, Truchon G, Leroux T, Lemay F, Gendron M, Gagnon F, et al. A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals. *Toxicology and Industrial Health*. 2012;28(9):796-819.
141. Vyskocil A, Leroux T, Truchon G, Lemay F, Gagnon F, Gendron M, et al. Ototoxicity of trichloroethylene in concentrations relevant for the working environment. *Hum Exp Toxicol*. 2008;27(3):195-200.
142. Campo P. Les ototoxiques exacerbent les surdités induites par le bruit. *Environnement, Risques & Santé*. 2015;14(2):125-34.

143. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical bayes screening for multi-item associations. Proceedings of the seventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining; San Francisco, California. 502526: ACM; 2001. p. 67-76.
144. Norén GN, Sundberg R, Bate A, Edwards IR. A statistical methodology for drug–drug interaction surveillance. *Statistics in Medicine*. 2008;27(16):3057-70.
145. van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM. Detecting drug–drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;56(9):733-8.
146. van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Signalling possible drug–drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;47(6):689-93.
147. Rieutort D. Développement de la surveillance observationnelle: Grenoble; 2015.
148. Rieutort D, Moyne O, Cocco P, de Gaudemaris R, Bicout DJ. Ranking occupational contexts associated with risk of non-Hodgkin lymphoma. *American Journal of Industrial Medicine*. 2016;59(7):561-74.
149. Henning KJ. What is Syndromic Surveillance? *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2004;53:7-11.
150. Wagner MM, Espino J, Tsui FC, Gesteland P, Chapman W, Ivanov O, et al. Syndrome and Outbreak Detection Using Chief-Complaint Data &#x2014; Experience of the Real-Time Outbreak and Disease Surveillance Project. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2004;53:28-31.
151. Watson WA, Litovitz TL, Belson MG, Wolkin AB, Patel M, Schier JG, et al. The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207(2 Suppl):604-10.
152. Lindquist M, Edwards IR, Bate A, Fucik H, Nunes AM, Stahl M. From association to alert--a revised approach to international signal analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8 Suppl 1:S15-25.
153. Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):127-34.
154. World Health Organization, Uppsala Monitoring Center. Glossary of terms used in Pharmacovigilance 2011 [Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>].
155. Hauben M, Bate A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. *Drug Discov Today*. 2009;14(7-8):343-57.
156. Bonneterre V, Faisandier L, Bicout D, Bernardet C, Piollat J, Ameille J, et al. Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(3):178-86.
157. Florentin A, Zmirou-Navier D, members RP, Paris C. Contribution of job-exposure matrices for exposure assessment in occupational safety and health monitoring systems: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017.
158. Institut National de Veille Sanitaire. Occupational health / Topics 2015 [Available from: [http://www.invs.sante.fr/en/Invs\\_en/Topics/Occupational-health](http://www.invs.sante.fr/en/Invs_en/Topics/Occupational-health)].
159. Institut National de Veille Sanitaire. ExpPro outils d'aide à l'évaluation des Expositions professionnelles 2015 [Available from: <http://expopro.invs.sante.fr/expopro/matrices>].



## VII. Annexes

### A. Annexe 1 : Formulaire de signalement, au GT Émergence du RNV3P, de suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (80)

Date du signalement *: JJ/MM/AAAA	
Auteurs du signalement et affiliation, contact (email/tel) du médecin correspondant pour le signalement * <i>Ajouter autant de lignes que nécessaire</i>	
Votre cas clinique se rapporte-t-il à un nouveau couple {pathologie x exposition(s)} ou à une nouvelle triade {pathologie x exposition(s) x circonstance d'exposition} ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
<ul style="list-style-type: none"><li>• J'ai vérifié qu'il s'agit du premier, ou l'un des tous premiers cas décrits dans la littérature * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</li><li>• Il s'agit d'un nouveau couple {pathologie x exposition(s)} * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</li><li>• Il s'agit d'une nouvelle triade {pathologie x exposition(s) x circonstance d'exposition} * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</li><li>• La situation est nouvelle et mérite d'être reportée pour tout autre raison (gravité, nouvelle exposition, autre). Préciser : _____ <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</li></ul>	
<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Votre cas est-il en lien avec une exposition professionnelle qui suscite un intérêt particulier en termes de vigilance actuellement ?	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nanoparticules <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</li><li>• Perturbateurs endocriniens <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</li><li>• "Green jobs" (recyclage, etc.) <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</li></ul>	
<i>NB: pour ces observations, le niveau de preuve attendu est moindre afin de conserver une meilleure sensibilité</i> <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Le cas que vous signalez est-il en lien avec une autre exposition professionnelle qui vous semble importante en termes de vigilance ? (préciser SVP) <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
_____	
_____	

	ICD-10 code:
<b>Résumé</b>	_____
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologie *: _____</li> <li>• Métier et secteur d'activité *: _____</li> <li>• Exposition *: _____</li> </ul>	
<b>Y a t'il plusieurs cas impliqués ? *</b>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<b>Si oui :</b>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'agit-il d'un cluster ? (plusieurs cas sur un même lieu de travail)</li> <li>• Ils proviennent de lieux de travail différents</li> </ul>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<b>Consentement éclairé</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• J'ai le consentement éclairé du patient m'autorisant à ce que le cas soit communiqué : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Avec les partenaires cliniciens en dehors du rnv3p (Modernet notamment, via la plateforme OccWatch) *</li> <li>○ De façon plus large (publication, communication) *</li> </ul> </li> <li>• J'attends le consentement *</li> <li>• Le patient a refusé ce type de communication *</li> <li>• Commentaires _____</li> </ul>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<b>Publication</b>	
<input type="checkbox"/> Publié <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Attente de la recherche de cas similaires <input type="checkbox"/> Non considéré pour publication actuellement	
Citation / commentaires _____	

<b>Résumé du / des cas*</b>
<i>(3 à 5 lignes environ)</i>
<b>Informations sur la maladie*</b>
<i>Notez ici les éléments positifs et négatifs du diagnostic</i>  <i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i>
<b>Informations sur les expositions*</b>
<i>Préciser les éléments utiles <u>actuellement à votre disposition</u> concernant les expositions : activité, nature des expositions (directes voire indirectes), modalités d'exposition, durée (changements dans le temps éventuels), fréquence, intensité : niveaux d'expositions estimés ou mesurés (niveau de confiance dans ces mesures), mesures de prévention collective et individuelles en mesure d'influencer les niveaux réels d'exposition. Souhaitez-vous faire part de limites identifiées dans l'appréciation de ces expositions ? Si vous disposez de peu d'information, votre signalement nous intéresse tout de même !</i>  <i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i>
<b>Discussion sur l'origine professionnelle*</b>
<i>Indiquer les informations relatives à l'imputabilité intrinsèque (cas) et extrinsèque (bibliographie)</i>  <i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i>
<b>Discussion / Conclusion*</b>
<i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i>
<b>Le cas échéant, messages clés pour la prévention*</b>
<i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i>
<b>Liste des fichiers attachés</b>





## B. Annexe 2 : guide d'usage de la grille « imputabilité » (80)

### RESEAU NATIONAL DE VIGILANCE ET DE PREVENTION DES PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES

#### Guide d'usage de la grille « Imputabilité »

##### 1- Origine de la pathologie (expositions)

La 1<sup>re</sup> étape consiste à définir l'étiopathogénie de la pathologie, 2 modalités sont proposées :

- maladie d'origine professionnelle,
- maladie préexistante d'origine non professionnelle mais aggravée par le travail.

##### 2- Chronologie

La 2<sup>e</sup> étape s'intéresse à la chronologie des événements. C'est une combinaison des 3 paramètres suivants :

###### A. Evolution des symptômes après arrêt de l'exposition

- Amélioration : diminution franche ou normalisation des symptômes ou signes para-cliniques après arrêt de l'exposition ;
- Stabilisation / fluctuation : pas de modification de la symptomatologie ou alternance de diminution voire de normalisation et de réapparition de la symptomatologie après arrêt de l'exposition ;
- Aggravation : aggravation après arrêt de l'exposition ;
- Sans objet (effet irréversible) : pathologie dont l'évolution naturelle est connue pour ne pas pouvoir évoluer une fois les symptômes installés ;
- Non renseignée.

###### B. Evolution des symptômes après réexposition

- Positive : réapparition ou ré-augmentation des signes cliniques ou para-cliniques après réexposition ;
- Négative : ré-exposition sans effet par rapport à la réapparition des symptômes, avec une durée et des modalités d'exposition considérées pertinentes par rapport à l'exposition présumée à l'origine de l'affection ;
- Sans objet : ininterprétable ;
- Non renseignée.

###### C. Relation temporelle exposition-maladie

Il s'agit du délai entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie pour les maladies dites chroniques (autrement appelé temps de latence) ou bien du délai entre la fin de l'exposition et la fin des symptômes pour les effets aigus. Cette relation doit être estimée au regard de l'histoire naturelle de la maladie.

- Plutôt compatible : la plus habituellement observée pour une pathologie ;
- Discutable : inhabituelle par rapport à la survenue de la pathologie ;
- Incompatible : ne répond pas aux mécanismes habituels de la pathologie, ne permet pas d'incriminer l'exposition compte tenu de la physiopathologie ;
- Non renseignée.

### 3- Exposition

La 3<sup>e</sup> étape caractérise l'exposition sur la base d'une combinaison des 2 paramètres suivants :

- A. **Intensité ou dose cumulée** : correspond à la synthèse des expositions sur l'ensemble du parcours professionnel du patient en référence à la gamme des expositions habituellement rencontrées. Les informations apportées par la biométrie sont à prendre en compte. Pour les pathologies chroniques, c'est la combinaison de la fréquence, du niveau d'exposition et de la durée d'exposition ; pour les pathologies aiguës, la combinaison du niveau d'exposition et de la fréquence :
- Très faible ;
  - Faible ;
  - Modérée ;
  - Forte.
- B. **Probabilité d'exposition**
- Certaine : certitude d'exposition ou preuve d'exposition selon des données de l'interrogatoire professionnel ou de la métrologie ;
  - Probable : exposition vraisemblable mais non prouvée (habituelle dans ce métier ou cette activité) ;
  - Possible ou douteuse : peu vraisemblable ou inhabituelle dans ce métier ou cette activité.

### 4- Sémiologie

La 4<sup>e</sup> étape s'intéresse à la sémiologie du PST en combinant les 3 paramètres suivants :

- A. **Données de la littérature**
- Convaincantes : lien admis dans la littérature et données reproductibles par rapport aux conditions d'exposition renseignées dans l'observation ;
  - Discutables ou absentes : lien controversé et/ou données non reproductibles par rapport aux conditions d'exposition renseignées dans l'observation ;
  - Incompatibles : l'effet ne peut pas intervenir dans les conditions d'exposition observées dans l'observation.
- B. **Facteurs extra-professionnels** : facteurs de risque avérés de la pathologie
- Absents (mais recherchés) ;
  - Présents mais discutables dans cette observation pour induire seuls la pathologie ;
  - Présents et suffisants pour induire seuls la pathologie ;
  - Non disponibles.
- C. **Examens spécifiques** : tous examens para-cliniques voire cliniques qui confortent la plausibilité du lien étiologique entre exposition et pathologie (physiopathologie).
- Positifs ;
  - Négatifs ;
  - Non disponibles ;
  - Non pertinents.

## C. Annexe 3 : Paramétrages et calcul du score global d'Imputabilité (80)

### Paramétrage de la fiche Imputabilité mise en place dans la version 1.0.16

Etiopathogénie :

- Maladie d'origine professionnelle ou environnementale
- Maladie préexistante d'origine non professionnelle mais aggravée par le travail

Exposition	Substance :  _   _   _   _   _   _   _   _   _   _		Usage :  _   _   _   _   _   _   _   _   _   _		
Critère Chronologique Paramètres	Arrêt Exposition	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Stabilisation/fluctuation	<input type="checkbox"/> Aggravation	<input type="checkbox"/> Sans objet
	Ré-Exposition	<input type="checkbox"/> Positive	<input type="checkbox"/> Négative	<input type="checkbox"/> Sans objet	
	Relation temporelle	<input type="checkbox"/> Plutôt Compatible	<input type="checkbox"/> Discutable	<input type="checkbox"/> Incompatible	
Critère Exposition Paramètres	Intensité de la dose cumulée	<input type="checkbox"/> Forte	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Faible	<input type="checkbox"/> Très faible
	Probabilité	<input type="checkbox"/> Certaine	<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Possible ou douteuse	
Critère Sémiologie Paramètres	Données de la littérature	<input type="checkbox"/> Convaincantes	<input type="checkbox"/> Discutables ou absentes	<input type="checkbox"/> Incompatibles	
	Facteurs extra-professionnels	<input type="checkbox"/> Absents	<input type="checkbox"/> Présents mais discutables	<input type="checkbox"/> Présents et suffisants	<input type="checkbox"/> Non disponibles
	Examens spécifiques	<input type="checkbox"/> Positifs	<input type="checkbox"/> Négatifs	<input type="checkbox"/> Non disponibles	<input type="checkbox"/> Non pertinents

### Paramétrage pour le score Chronologie

Evolution des symptômes après arrêt de l'exposition	Evolution des symptômes après réexposition	Relation temporelle exposition-maladie (temps de latence)	Résultat matrice	Paramétrage Application
Amélioration	Positive	Plutôt compatible	9	3-Très compatible
Amélioration	Positive	Discutable	7	3-Très compatible
Amélioration	Positive	Incompatible	0	0 - Incompatible
Amélioration	Positive	Non renseignée	6	2-Compatible
Amélioration	Négative	Plutôt compatible	5	2-Compatible
Amélioration	Négative	Discutable	3	1-Discutable
Amélioration	Négative	Incompatible	0	0 - Incompatible
Amélioration	Négative	Non renseignée	2	1-Discutable
Amélioration	Sans Objet	Plutôt compatible	7	3-Très compatible
Amélioration	Sans Objet	Discutable	5	2-Compatible
Amélioration	Sans Objet	Incompatible	0	0 - Incompatible
Amélioration	Sans Objet	Non renseignée	4	2-Compatible
Amélioration	Non renseignée	Plutôt compatible	6	2-Compatible
Amélioration	Non renseignée	Discutable	4	2-Compatible
Amélioration	Non renseignée	Incompatible	0	0 - Incompatible
Amélioration	Non renseignée	Non renseignée	3	1-Discutable

Stabilisation/ Fluctuation	Positive	Plutôt compatible	7	3-Très compatible
Stabilisation/ Fluctuation	Positive	Discutable	5	2-Compatible
Stabilisation/ Fluctuation	Positive	Incompatible	0	0 - Incompatible
Stabilisation/ Fluctuation	Positive	Non renseignée	4	2-Compatible
Stabilisation/ Fluctuation	Négative	Plutôt compatible	3	1-Discutable
Stabilisation/ Fluctuation	Négative	Discutable	1	1-Discutable
Stabilisation/ Fluctuation	Négative	Incompatible	0	0 - Incompatible
Stabilisation/ Fluctuation	Négative	Non renseignée	0	0 - Incompatible
Stabilisation/ Fluctuation	Sans Objet	Plutôt compatible	5	2-Compatible
Stabilisation/ Fluctuation	Sans Objet	Discutable	3	1-Discutable
Stabilisation/ Fluctuation	Sans Objet	Incompatible	0	0 - Incompatible
Stabilisation/ Fluctuation	Sans Objet	Non renseignée	2	1-Discutable
Stabilisation/ Fluctuation	Non renseignée	Plutôt compatible	4	2-Compatible
Stabilisation/ Fluctuation	Non renseignée	Discutable	2	1-Discutable
Stabilisation/ Fluctuation	Non renseignée	Incompatible	0	0 - Incompatible
Stabilisation/ Fluctuation	Non renseignée	Non renseignée	1	1-Discutable
Aggravation	Positive	Plutôt compatible	5	2-Compatible
Aggravation	Positive	Discutable	3	1-Discutable
Aggravation	Positive	Incompatible	0	0 - Incompatible
Aggravation	Positive	Non renseignée	2	1-Discutable
Aggravation	Négative	Plutôt compatible	1	1-Discutable
Aggravation	Positive	Discutable	-1	0 - Incompatible
Aggravation	Positive	Incompatible	0	0 - Incompatible
Aggravation	Positive	Non renseignée	-2	0 - Incompatible
Aggravation	Sans Objet	Plutôt compatible	3	1-Discutable
Aggravation	Sans Objet	Discutable	1	1-Discutable
Aggravation	Sans Objet	Incompatible	0	0 - Incompatible
Aggravation	Sans Objet	Non renseignée	0	0 - Incompatible
Aggravation	Non renseignée	Plutôt compatible	2	1-Discutable
Aggravation	Non renseignée	Discutable	0	0 - Incompatible
Aggravation	Non renseignée	Incompatible	0	0 - Incompatible
Aggravation	Non renseignée	Non renseignée	-1	0 - Incompatible
Sans objet	Positive	Plutôt compatible	7	3-Très compatible
Sans objet	Positive	Discutable	5	2-Compatible
Sans objet	Positive	Incompatible	0	0 - Incompatible
Sans objet	Positive	Non renseignée	4	2-Compatible
Sans objet	Négative	Plutôt compatible	3	1-Discutable
Sans objet	Négative	Discutable	1	1-Discutable
Sans objet	Négative	Incompatible	0	0 - Incompatible
Sans objet	Négative	Non renseignée	0	0 - Incompatible
Sans objet	Sans Objet	Plutôt compatible	5	2-Compatible
Sans objet	Sans Objet	Discutable	3	1-Discutable
Sans objet	Sans Objet	Incompatible	0	0 - Incompatible
Sans objet	Sans Objet	Non renseignée	2	1-Discutable
Sans objet	Non renseignée	Plutôt compatible	4	2-Compatible
Sans objet	Non renseignée	Discutable	2	1-Discutable

Sans objet	Non renseignée	Incompatible	0	0 - Incompatible
Sans objet	Non renseignée	Non renseignée	1	1-Discutable
Non renseignée	Positive	Plutôt compatible	6	2-Compatible
Non renseignée	Positive	Discutable	4	2-Compatible
Non renseignée	Positive	Incompatible	0	0 - Incompatible
Non renseignée	Positive	Non renseignée	3	1-Discutable
Non renseignée	Négative	Plutôt compatible	2	1-Discutable
Non renseignée	Négative	Discutable	0	0 - Incompatible
Non renseignée	Négative	Incompatible	0	0 - Incompatible
Non renseignée	Négative	Non renseignée	-1	0 - Incompatible
Non renseignée	Sans Objet	Plutôt compatible	4	2-Compatible
Non renseignée	Sans Objet	Discutable	2	1-Discutable
Non renseignée	Sans Objet	Incompatible	0	0 - Incompatible
Non renseignée	Sans Objet	Non renseignée	1	1-Discutable
Non renseignée	Non renseignée	Plutôt compatible	3	1-Discutable
Non renseignée	Non renseignée	Discutable	1	1-Discutable
Non renseignée	Non renseignée	Incompatible	0	0 - Incompatible
Non renseignée	Non renseignée	Non renseignée	0	0 - Incompatible

Légende : 0 - Incompatible (valeur s ≤ 0) ; 1 - Discutable (valeur s de 1 à 3) ; 2 - Compatible (valeurs de 4 à 6) ; 3 - Très compatible (valeurs de 7 à 9).

### Paramétrage pour le score Exposition

Intensité ou dose cumulée	Probabilité d'exposition	Résultat matrice	Paramétrage Application
Forte	Certaine	7	3- Compatible
Forte	Probable	5	1-Discutable
Forte	Possible/douteuse	4	1-Discutable
Modérée	Certaine	6	3-Compatible
Modéré	Probable	4	1-Discutable
Modérée	Possible/douteuse	3	1-Discutable
Faible	Certaine	5	1-Discutable
Faible	Probable	3	1-Discutable
Faible	Possible/douteuse	2	0 - Incompatible
Très faible	Certaine	4	1-Discutable
Très faible	Probable	2	0 - Incompatible
Très faible	Possible/douteuse	1	0 - Incompatible

Légende : 0 - Incompatible (valeurs de 1 à 2) ; 1 - Discutable (valeur s de 3 à 5) ; 3 - Compatible (valeurs de 6 à 7).

## Paramétrage pour le score Sémiologie

Données de la littérature	Facteurs professionnels extra	Examens spécifiques para cliniques voire cliniques	Résultat matrice	Paramétrage Application
Convaincantes	Absents	Positifs	9	3-Très compatible
Convaincantes	Absents	Négatifs	5	1-Discutable
Convaincantes	Absents	Non disponibles	6	2-Compatible
Convaincantes	Absents	Non pertinents	7	2-Compatible
Convaincantes	Présents mais discutables	Positifs	8	3-Très compatible
Convaincantes	Présents mais discutables	Négatifs	4	1-Discutable
Convaincantes	Présents mais discutables	Non disponibles	5	1-Discutable
Convaincantes	Présents mais discutables	Non pertinents	6	2-Compatible
Convaincantes	Présents et suffisants	Positifs	7	2-Compatible
Convaincantes	Présents et suffisants	Négatifs	3	1-Discutable
Convaincantes	Présents et suffisants	Non disponibles	4	1-Discutable
Convaincantes	Présents et suffisants	Non pertinents	5	1-Discutable
Convaincantes	Non renseignée	Positifs	6	2-Compatible
Convaincantes	Non renseignée	Négatifs	2	1-Discutable
Convaincantes	Non renseignée	Non disponibles	3	1-Discutable
Convaincantes	Non renseignée	Non pertinents	4	1-Discutable
Discutables ou absentes	Absents	Positifs	7	2-Compatible
Discutables ou absentes	Absents	Négatifs	3	1-Discutable
Discutables ou absentes	Absents	Non disponibles	4	1-Discutable
Discutables ou absentes	Absents	Non pertinents	5	1-Discutable
Discutables ou absentes	Présents mais discutables	Positifs	6	2-Compatible
Discutables ou absentes	Présents mais discutables	Négatifs	2	1-Discutable
Discutables ou absentes	Présents mais discutables	Non disponibles	3	1-Discutable
Discutables ou absentes	Présents mais discutables	Non pertinents	4	1-Discutable
Discutables ou absentes	Présents et suffisants	Positifs	5	1-Discutable
Discutables ou absentes	Présents et suffisants	Négatifs	1	0 - Incompatible
Discutables ou absentes	Présents et suffisants	Non disponibles	2	1-Discutable
Discutables ou absentes	Présents et suffisants	Non pertinents	3	1-Discutable
Discutables ou absentes	Non renseignée	Positifs	4	1-Discutable
Discutables ou absentes	Non renseignée	Négatifs	0	0 - Incompatible
Discutables ou absentes	Non renseignée	Non disponibles	1	0 - Incompatible
Discutables ou absentes	Non renseignée	Non pertinents	2	1-Discutable
Incompatibles	Absents	Positifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Absents	Négatifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Absents	Non disponibles	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Absents	Non pertinents	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Présents mais discutables	Positifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Présents mais discutables	Négatifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Présents mais discutables	Non disponibles	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Présents mais discutables	Non pertinents	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Présents et suffisants	Positifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Présents et suffisants	Négatifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Présents et suffisants	Non disponibles	0	0 - Incompatible

Incompatibles	Présents et suffisants	Non pertinents	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Non renseignée	Positifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Non renseignée	Négatifs	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Non renseignée	Non disponibles	0	0 - Incompatible
Incompatibles	Non renseignée	Non pertinents	0	0 - Incompatible

Légende : 0 - Incompatible (valeurs de 0 à 1) ; 1 - Discutable (valeurs de 2 à 5) ; 2 - Compatible (valeurs de 6 à 7) ; 3 - Très compatible (valeurs de 8 à 9).

#### Calcul

L'imputabilité est calculée comme le produit des valeurs prises par chacune des trois variables Chronologie, Exposition et Sémiologie (chacune comprise entre 0 et 3). Le total est donc compris entre 0 et 27.

#### Paramétrage des seuils pour le GT Emergence (imputabilité à 5 classes)

- 0 = cas exclus (« I0 »)
- De 0 à 3 = cas douteux (« I1 »)
- De 4 à 8 = cas possibles (« I2 »)
- De 9 à 17 = vraisemblable (« I3 »)
- De 18 à 27 = très vraisemblable (« I4 »)

#### Pour mémoire, paramétrage par défaut pour le score Synthèse mis en place dans le nouveau SI

Le score synthèse est obtenu par la multiplication des scores obtenus aux variables Chronologie, Exposition et Sémiologie. Le paramétrage à mettre pas défaut pour l'appréciation globale est :

- De 0 à 3 = 0- Evidence nulle
- De 4 à 9 = 1- Evidence faible
- De 10 à 15 = 2- Evidence moyenne
- De 16 à 27 = 3- Evidence forte





## D. Annexe 4 : score de gravité Poisoning Severity Score (PSS) traduit en français (80)

	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
SYMPTOMATOLOGIE	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CARDIOVASCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Extrasystoles isolées</li> <li>. Hypotension artérielle : discrète, transitoire</li> <li>. Hypertension artérielle : discrète, transitoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Bradycardie sinusale (A : 40-50 bpm ; E : 60-80 bpm ; nouveau né : 80-90 bpm)</li> <li>. Tachycardie sinusale (A: 140-180 bpm ; E : 160-190 bpm ; nouveau né : 160-200 bpm)</li> <li>. Extrasystoles fréquentes</li> <li>. Fibrillation auriculaire/flutter</li> <li>. BAV 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> degré</li> <li>. Allongement QRS et QTc</li> <li>. Troubles de la repolarisation</li> <li>. Ischémie myocardique</li> <li>. Hypotension artérielle, hypertension artérielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Bradycardie sinusale sévère (A &lt; 40 bpm ; E &lt; 60 bpm ; nouveau né &lt; 80 bpm)</li> <li>. Tachycardie sinusale sévère (A &gt; 180 bpm ; E &gt; 190 bpm ; nouveau né &gt; 200 bpm)</li> <li>. Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital</li> <li>. BAV III</li> <li>. Asystolie</li> <li>. Infarctus du myocarde</li> <li>. Choc</li> <li>. Crise hypertensive maligne</li> </ul>
RESPIRATOIRE		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible</li> <li>. Bronchospasme mineur</li> </ul> <p>Radiographie pulmonaire : anormale <u>avec ou sans symptômes mineurs</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Toux prolongée, stridor</li> <li>. Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène</li> </ul> <p>Radiographie pulmonaire : anormale <u>avec symptômes modérés</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumopathie, pneumothorax.</li> </ul> <p>Radiographie pulmonaire : anormale <u>avec symptômes sévères</u></p>
DIGESTIF		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Vomissements, diarrhée, douleurs</li> <li>. Irritation digestive</li> <li>. Brûlure du 1<sup>er</sup> degré, ulcération minime Buccale</li> <li>. Endoscopie : érythème, œdème, stade I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal</li> <li>. Brûlures du 1<sup>er</sup> degré d'une zone critique ou 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré de zone limitée</li> <li>. Dysphagie</li> <li>. Endoscopie : lésions ulcérées transmursales, stade IIa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hémorragie digestive massive, Perforation digestive</li> <li>. Brûlures du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré étendues</li> <li>. Dysphagie sévère</li> <li>. Endoscopie : lésions ulcérées transmursales, lésions circonférentielles, perforations, stades IIb, III et IV</li> </ul>
SYSTEME NERVEUX		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes</li> <li>. Glasgow 12-14</li> <li>. Faible agitation</li> <li>. Symptômes extrapyramidaux mineurs</li> <li>. Symptômes cholinergiques / anticholinergiques mineurs</li> <li>. Paresthésies</li> <li>. Troubles visuels et auditifs mineurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Inconscience avec réponse appropriée à la douleur</li> <li>. Glasgow 8-11</li> <li>. Apnée brève, bradypnée</li> <li>. Contusion, agitation, hallucination, délire</li> <li>. Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves</li> <li>. Symptômes extrapyramidaux prononcés</li> <li>. Symptômes cholinergiques / anticholinergiques prononcés</li> <li>. Paralyse localisée sans atteinte des fonctions vitales</li> <li>. Troubles visuels et auditifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur</li> <li>. Glasgow 3-7</li> <li>. Dépression ou insuffisance respiratoire</li> <li>. Agitation extrême</li> <li>. Convulsions généralisées répétées</li> <li>. Etat de mal convulsif, opisthotonos</li> <li>. Paralyse généralisée ou paralyse affectant les fonctions vitales</li> <li>. Cécité, surdité</li> </ul>

Légende : A = adulte ; E = enfant ; SC = surface corporelle.

	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
OCULAIRE		. Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale). . larmoiement . Atteinte conjonctivale . Œdème palpébral mineur	. Irritation intense . Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée)	. Ulcération cornéenne importante . Perforation cornéenne . Séquelle permanente
CUTANE		. Irritation, brûlure du 1 <sup>er</sup> degré . Brûlure du 2 <sup>e</sup> degré si < 10 % SC	. Brûlure du 2 <sup>e</sup> degré sur 10 à 50 % SC chez adulte, 10 à 30 % SC chez enfant . Brûlure du 3 <sup>e</sup> degré < 2 % SC	. Brûlure du 2 <sup>e</sup> degré > 50 % SC adulte, > 30 % SC chez enfant . Brûlure du 3 <sup>e</sup> degré > 2 % SC
MORSURE PIQÛRES		. Œdème, prurit localisé . Douleur discrète	. Œdème régional touchant la totalité du membre . Nécrose localisée. Douleur modérée	. Œdème extensif touchant le membre et ses parties adjacentes . Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures . Nécrose étendue . Douleur extrême
MUSCLES		. Douleur mineure à modérée . Sensibilité à la palpation . Rhabdomyolyse –CPK : 250-1500 UI/L	. Douleur, rigidité, crampes . Fasciculations. Rhabdomyolyse – CPK : 1500- 10 000 UI/L	. Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues . Fasciculations étendues, diffuses . Rhabdomyolyse avec complications -CPK > 10 000 UI/L . Syndrome des loges
REINS		. Protéinurie et/ou hématurie minimales	. Protéinurie et/ou hématurie massives . Oligurie, polyurie . Créatinine sérique : 200-500 µmol/L	. Insuffisance rénale, anurie . Créatinine sérique > 500 µmol/L
HEMATO		. Hémolyse mineure . Méthémoglobinémie comprise entre 10 % et 30 %	. Hémolyse . Méthémoglobinémie comprise entre 30 % et 50 % . Troubles de la coagulation sans hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie	. Hémolyse massive . Méthémoglobinémie > 50 % . Troubles de la coagulation avec hémorragie . Anémie, leucopénie ou thrombocytopénie sévères
FOIE		. ASAT, ALAT : 2 - 5 x la normale	. ASAT, ALAT ; 5 - 50 x la normale . Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique	. ASAT, ALAT > 50 x la normale . Atteinte facteurs de la coagulation . Signe clinique d'insuffisance hépatique
METABOLISME		. Acide-base - HCO <sub>3</sub> : 15-20 ou 30-40 mmol/L - pH : 7,25 - 7,32 ou 7,50 - 7,59 . Electrolytes . K : 3,0 - 3,4 ou 5,2 – 5,9 mmol/L . Hypoglycémie modérée : 0,5 - 0,7 g/L ou 2,8 - 3, 9 mmol/L . Hyperthermie de courte durée	. Acide-base - HCO <sub>3</sub> : 10-14 ou > 40 mmol/L - pH : 7,15 - 7,24 ou 7,60 - 7,69 . . Electrolytes - K : 2,5 - 2,9 ou 6,0 - 6,9 mmol/L - Hypoglycémie grave : 0,3 - 0,5 g/L ou 1,7 - 2,8 mmol/L - Hyperthermie prolongée	. Acido-base - HCO <sub>3</sub> < 10 mmol/L - pH < 7,15 ou > 7,7 . Electrolytes - K < 2,5 ou > 7,0 mmol/L - Hypoglycémie sévère < 0,3 g/L ou < 1,7 mmol/L - Hyperthermie maligne - Hypothermie dangereuse

Légende : A = adulte ; E = enfant ; SC = surface corporelle.

## E. Annexe 5 : nuisances intégrées à la MEE FINJEM (88)

Agent or stress factor	Period covered*
Physical agents ( <i>N</i> = 12)	
Noise (two indicators), noise impulses, hand vibration	1985–2000 (–2012)
Low-frequency ultrasound, high-frequency ultrasound	1985–1994
Cold	1945–2003 (–2012)
Heat, ultraviolet radiation	1985–2012
Radio frequency radiation, low-frequency magnetic fields	1985–2012
Ionizing radiation	1960–2003 (–2012)
Chemical agents ( <i>N</i> = 48)	
Organic solvents	
Aliphatic/alicyclic hydrocarbon solvents, aromatic hydrocarbon solvents, benzene, toluene, chlorinated hydrocarbon solvents, methylene chloride, perchloroethylene, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene	1945–2009 (–2012)
Other organic solvents	1945–1994
Organic dusts	
Animal dust, flour dust, leather dust, plant dust, pulp/paper dust, synthetic polymer dust, textile dust, wood dust, softwood dust, hardwood dust	1945–2009 (–2012)
Petroleum-based products	
Bitumen fumes, gasoline, oil mist	1945–2009 (–2012)
Inorganic mineral dusts	
Asbestos, man-made mineral fibers, quartz (silica) dust	1945–2009 (–2012)
Other mineral dusts	1945–1994
Metals	
Cadmium, chromium, iron, lead, nickel, welding fumes	1945–2009 (–2012)
Engine exhaust	
Diesel exhaust, gasoline engine exhaust	1945–2009 (–2012)
Pesticides	
Herbicides, insecticides	1960–2009 (–2012)
Fungicides	1945–2009 (–2012)
Formaldehyde, arsenic, carbon monoxide, PAHs, benzo(a)pyrene	1945–2009 (–2012)
Environmental tobacco smoke	1985–2009 (–2012)

<b>Agent or stress factor</b>	<b>Period covered*</b>
Volatile sulphur compounds, sulphur dioxide, detergents (dermal exposure)	1960–2009 (–2012)
Isocyanates	2001–2009 (–2012)
Microbiological agents ( <i>N</i> = 2)	
Mold spores, gram-negative bacteria of non-human origin	1945–1994
Physiological and ergonomic factors ( <i>N</i> = 8)	
Inconvenient and difficult work postures, manual handling of burdens, perceived physical workload, repetitive work movements, high accident risk	1945–1985, 1998–2003 (–2012)
Sedentary work, standing work	1945–1994
Work with video display units	1960–1985, 1998–2003 (–2012)
Psychosocial factors ( <i>N</i> = 9)	
Challenge at work, social climate at work, control possibilities at work, perceived workload, perceived risks at work, social demands at work, supervisor support at work,	1985–1994
Working time arrangements (shift work), night work	1945–1994
Lifestyle factors ( <i>N</i> = 5)	
Daily smoking, substantial alcohol use, poor diet, insufficient physical exercise, overweight	1995–2000 (–2012)

\*Range of years for which exposure estimates exist, often as divided into shorter periods. The end year in brackets refers to unchecked estimates (i.e. estimates only copied from previous checked period).

## F. Annexe 6 : nuisances intégrées à la MEE Sumex 2 (90)

TABLEAU 1 NUISANCES CHIMIQUES DE L'ENQUÊTE SUMER 2003		
Nuisance chimique	Nombre d'exposés	% d'exposés
Acide cyanhydrique	138	0,28
Acides minéraux	2 361	4,83
Acides organiques	948	1,94
Bases fortes	1 345	2,75
Ammoniac et solutions aqueuses	1 139	2,33
Essence automobile	1 096	2,24
Autres carburants	2 229	4,56
Formaldéhyde	463	0,95
Autres aldéhydes	757	1,55
Amines aliphatiques	557	1,14
Amines aromatiques	172	0,35
Hydrocarbures aliphatiques hydrogénés	406	0,83
Phénol	247	0,51
Polychlorobiphényles (PCB), polybromobiphényles (PBB)	28	0,06
Nitrosamines	24	0,05
Amiante	333	0,68
Fibres céramiques	297	0,61
Autres fibres minérales artificielles	939	1,92
Fluides aqueux	1 178	2,41
Huiles entières minérales	2 098	4,29
Huiles entières synthétiques	1 644	3,36
Fumées de dégradation thermique des matières plastiques	439	0,90
Fumées de vulcanisation	132	0,27
Fumées de soudage	1 712	3,50
Gaz d'échappement diesel	2 069	4,23
Gaz d'échappement autres	1 409	2,88
Fumées de procédés de métallurgie	331	0,68
Fumées de combustion de végétaux	131	0,27
Brome, chlore, iode, fluor	729	1,49
Phtalates (DEHP, DIDP, DINP, BBP)	106	0,22
Acrylamide	76	0,16
Acrylates	632	1,29
Résines formophénoliques	129	0,26
Épichlorhydrine	68	0,14
Résines époxydiques	476	0,97
Résines polyesters	236	0,48
Isocyanates monomères	713	1,46
Autres résines	394	0,81
Cytostatiques	257	0,53
Médicaments allergisants	876	1,79
Arsenic	43	0,09
Cadmium	84	0,17
Carbures métalliques frittés	113	0,23
Chrome	355	0,73
Cobalt	155	0,32
Nickel	295	0,60
Oxyde de fer	507	1,04
Plomb	379	0,78
Autres métaux	574	1,17
Oxyde d'éthylène	21	0,04
Ozone	164	0,34
Persulfates	232	0,47
Autres oxydants	2 320	4,75
Poussières animales	333	0,68
Poussières de bois	968	1,98

Nuisance chimique	Nombre d'exposés	% d'exposés
Poussières végétales	949	1,94
Silice cristalline	738	1,51
Autres poussières minérales	610	1,25
Fongicides	407	0,83
Herbicides	272	0,56
Insecticides organophosphorés	197	0,40
Autres insecticides	307	0,63
Méthanol	660	1,35
Autres alcools (éthanol...)	3 290	6,73
n-Méthylpyrrolidone (NMP)	104	0,21
Autres cétones	1 824	3,73
Éthers de glycol (dérivés de l'éthylène glycol)	589	1,20
Éthers de glycol (dérivés du propylène glycol)	617	1,26
n-hexane	240	0,49
Benzène	151	0,31
Styrène	134	0,27
Toluène	747	1,53
Chlorure de méthylène	264	0,54
Perchloroéthylène	120	0,25
Trichloroéthylène	439	0,90
White-spirits, solvants naphta	2 748	5,62
Hydrocarbures terpéniques	188	0,38
Diméthylformamide	122	0,25
Tétrahydrofurane	169	0,35
Autres solvants	781	1,60
Ciment	1 133	2,32
Goudrons de houille	286	0,59
Tensio-actifs	4 613	9,44

**TABLEAU 3** CONTRAINTES PHYSIQUES ÉTUDIÉES

Contrainte	Nombre d'exposés	% d'exposés
Bruit >85 dB ou bruit comportant des chocs ou des impulsions plus de 20 h/semaine	898	1,8
Travail à plus de 24 °C	2 734	5,6
Travail à moins de 15 °C	2 554	5,2

TABLEAU 4

## CONTRAINTES ORGANISATIONNELLES ÉTUDIÉES

Contrainte	Nombre d'exposés	% d'exposés
Travail en équipes (travail posté)	8 808	18,00
Travail le dimanche ou jour férié	16 309	33,40
Travail de nuit	12 015	24,60
Horaires différents d'un jour à l'autre	10 727	21,90
Horaires déterminés par l'entreprise <sup>1</sup>	31 550	64,50
Horaires à la carte <sup>2</sup>	7 260	14,90
Horaires libres <sup>3</sup>	38 877	20,50
Horaires non connus pour le lendemain	2 699	5,50
Ne disposent pas de 48h consécutives de repos	6 797	13,90
Astreintes	5 900	12,10
Polyvalence	11 954	24,50
Contact avec le public	32 959	67,40
Tensions avec le public (en permanence ou régulièrement)	5 057	10,30

<sup>1</sup> Fixés par l'entreprise sans possibilité de choix.

<sup>2</sup> Choix entre plusieurs horaires fixes proposés par l'entreprise ou horaires modifiables dans un système horaires à la carte.

<sup>3</sup> Déterminés par le salarié lui-même.





## G. Annexe 7 : tableaux des maladies professionnelles

### 1. Tableau 3 des maladies professionnelles du régime général

Intoxication professionnelle par le tétrachloréthane

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Névrite ou polynévrite.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation du tétrachloréthane ou des produits en renfermant, notamment : <ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation comme matière première dans l'industrie chimique, en particulier pour la fabrication du trichloréthylène ;</li><li>- Emploi comme dissolvant, en particulier de l'acétate de cellulose.</li></ul>
Ictère par hépatite, initialement apyrétique.	30 jours	
Hépatonéphrite initialement apyrétique, ictérogène ou non.	30 jours	
Dermites chroniques ou récidivantes.	7 jours	
Accidents nerveux aigus en dehors des cas considérés comme accidents du travail.	3 jours	

## 2. Tableau 4 des maladies professionnelles du régime général

Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Hypoplasies et aplasies médullaires isolées ou associées (anémie ; leuconéutropénie ; thrombopénie) acquises primitives non réversibles.	3 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Opérations de production, transport et utilisation du benzène et autres produits renfermant du benzène, notamment : - production, extraction, rectification du benzène et des produits en renfermant ; - emploi du benzène et des produits en renfermant pour la production de leurs dérivés, notamment en organosynthèse ; - préparation des carburants renfermant du benzène, transvasement, manipulation de ces carburants, travaux en citerne ; - emplois divers du benzène comme dissolvant des résines naturelles ou synthétiques ; - production et emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, encre, colles, produits d'entretien renfermant du benzène ; - fabrication de similicuir ; - production, manipulation et emploi des dissolutions de caoutchouc naturel ou synthétique, ou des solvants d'avivage contenant du benzène ; - autres emplois du benzène ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage et comme décapant, dissolvant ou diluant ; - opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène (ou les produits en renfermant) est intervenu comme agent d'extraction, d'élution, de séparation, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, de concentration, et comme décapant, dissolvant ou diluant ; - emploi du benzène comme déshydratant des alcools et autres substances liquides ou solides ; - emploi du benzène comme dénaturant ou réactif de laboratoire - poste de nettoyage, curage, pompage des boues de fosses de relevage dans le traitement des eaux usées de raffinerie
Syndromes myélodysplasiques acquis et non médicamenteux	3 ans	
Leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique à l'exclusion des leucémies aiguës avec des antécédents d'hémopathies.	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	
Syndromes myéloprolifératifs.	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	

### 3. Tableau 4 bis des maladies professionnelles du régime général

Affections gastro-intestinales provoquées par le benzène, le toluène, les xylènes et tous les produits en renfermant

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles gastro-intestinaux apyrétiqes accompagnés de vomissements à répétition.	7 jours	<p>Opérations de production, transport et utilisation du benzène, du toluène, des xylènes et autres produits en renfermant, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Production, extraction, rectification du benzène, du toluène et des xylènes et des produits en renfermant ;</li> <li>- Emploi du benzène, du toluène et des xylènes pour la production de leurs dérivés, notamment en organosynthèse. Préparation des carburants renfermant du benzène, du toluène et des xylènes, transvasement, manipulation de ces carburants, travaux en citerne ;</li> <li>- Emplois divers du benzène, du toluène et des xylènes comme dissolvants des résines naturelles ou synthétiques ;</li> <li>- Production et emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, encres, colles, produits d'entretien renfermant du benzène, du toluène et des xylènes ;</li> <li>- Fabrication du simili-cuir ;</li> <li>- Production, manipulation et emploi des dissolutions de caoutchouc naturel ou synthétique ou des solvants d'avivage contenant du benzène, du toluène, des xylènes ;</li> <li>- Autres emplois du benzène, du toluène, des xylènes ou des produits en renfermant comme agents d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage et comme décapants, dissolvants ou diluants ;</li> <li>- Opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène, le toluène, les xylènes (ou les produits en renfermant) interviennent comme agents d'extraction, d'élution, de séparation, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, de concentration et comme décapants, dissolvants ou diluants ;</li> <li>- Emploi du benzène comme déshydratant des alcools et autres substances liquides ou solides ;</li> <li>• - Emploi du benzène comme dénaturant ou réactif de laboratoire.</li> </ul>

#### 4. Tableau 6 des maladies professionnelles du régime général

Affections provoquées par les rayonnements ionisants

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	Tous travaux exposant à l'action des rayons X ou des substances radioactives naturelles ou artificielles, ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment :
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	Extraction et traitement des minerais radioactifs ;
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	Préparation des substances radioactives ;
Kératite.	1 an	Préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs ;
Cataracte.	10 ans	Préparation et application de produits luminescents radifères ;
Radiodermites aiguës.	60 jours	Recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires ;
Radiodermites chroniques.	10 ans	Fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X ;
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	Travaux exposant les travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux ;
Radiolésions chroniques des muqueuses.	5 ans	Travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
Radionécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire primitif par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

## 5. Tableau 11 des maladies professionnelles du régime général

Intoxication professionnelle par le tétrachlorure de carbone

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Néphrite aiguë ou subaiguë avec albuminurie, cylindrurie et azotémie progressive.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation du tétrachlorure de carbone ou des produits en renfermant, notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Emploi du tétrachlorure de carbone comme dissolvant, en particulier pour l'extraction des matières grasses et pour la teinture-dégraissage ;</li> <li>- Remplissage et utilisation des extincteurs au tétrachlorure de carbone.</li> </ul>
Hépatonéphrite initialement apyrétique, ictérogène ou non.	30 jours	
Ictère par hépatite, initialement apyrétique.	30 jours	
Dermite irritative.	7 jours	
Accidents nerveux aigus en dehors des cas considérés comme accidents du travail.	3 jours	

## 6. Tableau 12 des maladies professionnelles du régime général

Affections professionnelles provoquées par les hydrocarbures aliphatiques halogénés énumérés ci-après : dichlorométhane ; trichlorométhane ; tribromométhane ; triiodométhane ; tétrabromométhane ; chloroéthane ; 1,1-dichloroéthane ; 1,2-dichloroéthane ; 1,2-dibromoéthane ; 1,1,1-trichloroéthane ; 2-bromopropane ; 1,2-dichloropropane ; trichloroéthylène ; tétrachloroéthylène ; dichloro-acétylène ; trichlorofluorométhane ; 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-difluoroéthane ; 1,1,1-trichloro-2,2,2-trifluoroéthane ; 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane ; 1,2-dichloro-1,1-difluoroéthane ; 1,1-dichloro-1-fluoroéthane

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles cardiaques aigus à type d'hyperexcitabilité ventriculaire ou supraventriculaire et disparaissant après l'arrêt de l'exposition au produit.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, chloroéthane, 1,1-dichloroéthane, 1,1,1-trichloroéthane, trichloroéthylène, tétrachloroéthylène, trichlorofluorométhane, 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-difluoroéthane, 1,1,1,2-tétrachloro-2,2-difluoroéthane, 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane, 1,1,1,2-trichloro-2,2,2-trifluoroéthane, 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane, 1,2-dichloro-1,1-difluoroéthane, 1,1-dichloro-1-fluoroéthane.
Hépatites aiguës cytolytiques à l'exclusion des hépatites virales A, B et C ainsi que des hépatites alcooliques.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, tribromométhane, triiodométhane, tétrabromométhane, 1,2-dichloroéthane, 1,2-dibromoéthane, 1,1,2-trichloroéthane, 1,1,2,2-tétrabromoéthane, pentachloroéthane, 1,2-dichloropropane, 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane.
Néphropathies tubulaires régressant après l'arrêt de l'exposition.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, tétrabromométhane, 1,2-dichloroéthane, 1,2-dibromoéthane, pentachloroéthane, 1,2-dichloropropane.
Polyneuropathies (après exclusion de la polyneuropathie alcoolique) ou neuropathies trigéminales, confirmées par des examens électrophysiologiques.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 1-bromopropane, 2-bromopropane, dichloroacétylène (notamment en tant que contaminant du trichloroéthylène).
Neuropathies optiques rétrobulbaires bilatérales confirmées par des examens complémentaires, après exclusion de la neuropathie alcoolique.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : dichloroacétylène, notamment en tant que contaminant du trichloroéthylène.
Anémies hémolytiques de survenue brutale.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 1,2-dichloropropane.
Aplasies ou hypoplasies médullaires entraînant : – anémies ; – leucopénies ; – neutropénies.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 2-bromopropane.
Manifestations d'intoxication oxycarbonée résultant du métabolisme du dichlorométhane, avec une oxycarbonémie supérieure à 15 ml /litre de sang, ou une carboxyhémoglobine supérieure à 10 %.	3 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : dichlorométhane.

## 7. Tableau 25 des maladies professionnelles du régime général

Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A1.- Silicose aiguë : pneumoconiose caractérisée par des lésions alvéolo-interstitielles bilatérales mises en évidence par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques (lipoprotéinose) lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent de troubles fonctionnels respiratoires d'évolution rapide.	A1.- 6 mois (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 6 mois)	Travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice cristalline, notamment : Travaux dans les chantiers et installations de forage, d'abattage, d'extraction et de transport de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline ; Travaux en chantiers de creusement de galeries et fonçage de puits ou de bures dans les mines ;
A2.- Silicose chronique : pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles micronodulaires ou nodulaires bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires.  Complications : - cardiaque : - insuffisance ventriculaire droite caractérisée. - pleuropulmonaires : - tuberculose et autre mycobactériose ( <i>Mycobacterium xenopi</i> , <i>M. avium</i> intracellulare, <i>M. kansasii</i> ) surajoutée et caractérisée ; - nécrose cavitaire aseptique d'une masse pseudotumorale ; - aspergillose intracavitaire confirmée par la sérologie ;  - non spécifiques : - pneumothorax spontané ; - surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique.  Manifestations pathologiques associées à des signes radiologiques ou des lésions de nature silicotique : - cancer bronchopulmonaire primitif ; - lésions pleuropneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Collinet).	A2.- 35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 5 ans)	Concassage, broyage, tamisage et manipulation effectués à sec, de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline ; Taille et polissage de roches renfermant de la silice cristalline ; Fabrication et manutention de produits abrasifs, de poudres à nettoyer ou autres produits renfermant de la silice cristalline ; Travaux de ponçage et sciage à sec de matériaux renfermant de la silice cristalline Extraction, refente, taillage, lissage et polissage de l'ardoise ; Utilisation de poudre d'ardoise (schiste en poudre) comme charge en caoutchouterie ou dans la préparation de mastic ou aggloméré ; Fabrication de carborundum, de verre, de porcelaine, de faïence et autres produits céramiques et de produits réfractaires ; Travaux de fonderie exposant aux poussières de sables renfermant de la silice cristalline : décochage, ébarbage et dessablage ; Travaux de meulages, polissage, aiguisage effectués à sec, au moyen de meules renfermant de la silice cristalline ; Travaux de décapage ou de polissage au jet de sable contenant de la silice cristalline ; Travaux de construction, d'entretien et de démolition exposant à l'inhalation de poussières renfermant de la silice cristalline ;
A3.- Sclérose systémique progressive.	A3.- 15 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)	Travaux de calcination de terres à diatomées et utilisations des produits de cette calcination ; Travaux de confection de prothèses dentaires.



## 8. Tableau 57 des maladies professionnelles du régime général

Affections périarticulaires provoquées par certains gestes et postures de travail

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<b>- A - Épaule</b>		
Tendinopathie aiguë non rompue non calcifiante avec ou sans enthésopathie de la coiffe des rotateurs.	30 jours	Travaux comportant des mouvements ou le maintien de l'épaule sans soutien en abduction (**) avec un angle supérieur ou égal à 60° pendant au moins 3h30 par jour en cumulé.
Tendinopathie chronique non rompue non calcifiante avec ou sans enthésopathie de la coiffe des rotateurs objectivée par IRM (*).	6 mois sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Travaux comportant des mouvements ou le maintien de l'épaule sans soutien en abduction (**): - avec un angle supérieur ou égal à 60° pendant au moins deux heures par jour en cumulé ou - avec un angle supérieur ou égal à 90° pendant au moins une heure par jour en cumulé.
Rupture partielle ou transfixiante de la coiffe des rotateurs objectivée par IRM (*).	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition d'un an)	Travaux comportant des mouvements ou le maintien de l'épaule sans soutien en abduction (**): - avec un angle supérieur ou égal à 60° pendant au moins deux heures par jour en cumulé ou - avec un angle supérieur ou égal à 90° pendant au moins une heure par jour en cumulé.
<b>- B - Coude</b>		
Tendinopathie d'insertion des muscles épicondyliens associée ou non à un syndrome du tunnel radial.	14 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés de préhension ou d'extension de la main sur l'avant-bras ou des mouvements de pronosupination.
Tendinopathie d'insertion des muscles épitrochléens.	14 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés d'adduction ou de flexion et pronation de la main et du poignet ou des mouvements de pronosupination.
Hygromas : épanchement des bourses séreuses ou atteintes inflammatoires des tissus sous-cutanés des zones d'appui du coude.		Travaux comportant habituellement un appui prolongé sur la face postérieure du coude
- forme aiguë ;	7 jours	
- forme chronique.	90 jours	
Syndrome canalaire du nerf ulnaire dans la gouttière épitrochléo-olécrânienne confirmé par électroneuromyographie (EMG).	90 jours (sous réserve d'une durée d'exposition de 90 jours)	Travaux comportant habituellement des mouvements répétitifs et/ou des postures maintenues en flexion forcée. Travaux comportant habituellement un appui prolongé sur la face postérieure du coude.
<b>- C - Poignet - Main et doigt</b>		
Tendinite.	7 jours	Travaux comportant de façon habituelle des mouvements répétés ou prolongés des tendons fléchisseurs ou extenseurs de la main et des doigts.
Ténosynovite.	7 jours	
Syndrome du canal carpien.	30 jours	Travaux comportant de façon habituelle, soit des mouvements répétés ou prolongés d'extension du poignet ou de préhension de la main, soit un appui carpien, soit une pression
Syndrome de la loge de Guyon.	30 jours	

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
		prolongée ou répétée sur le talon de la main.
<b>- D - Genou</b>		
Compression du nerf sciatique poplité externe (SPE) (nerf fibulaire commun) au col du péroné (fibula) objectivée par ENMG	90 jours	Travaux comportant de manière habituelle une position prolongée en flexion forcée du genou, assis sur les talons ou accroupi.
Hygroma aigu du genou.	7 jours	Travaux comportant de manière habituelle un appui prolongé sur le genou.
Hygroma chronique du genou.	90 jours	
Tendinopathie sous quadricipitale objectivée par échographie. Tendinopathie quadricipitale objectivée par échographie.	14 jours	Travaux comportant de manière habituelle des efforts en charge avec contractions répétées du quadriceps lors de la montée ou descente d'escalier, d'escabeau ou d'échelle.
Tendinite de la patte d'oie objectivée par échographie.	14 jours	Travaux comportant de manière habituelle des mouvements répétés et rapides du genou en flexion contre résistance
Syndrome de la bandelette ilio-tibiale objectivée par échographie.	14 jours	Travaux comportant de manière habituelle des mouvements rapides du genou en flexion et extension lors des déplacements du corps.
<b>- E - Cheville et pied</b>		
Tendinite d'Achille objectivée par échographie (*). (* ) l'IRM le cas échéant..	14 jours	Travaux comportant de manière habituelle des efforts pratiqués en station prolongée sur la pointe des pieds.
(*) Ou un arthroscanner en cas de contre-indication à l'IRM (**) Les mouvements en abduction correspondent aux mouvements entraînant un décollement des bras par rapport au corps.		

## 9. Tableau 69 des maladies professionnelles du régime général

Affections provoquées par les vibrations et chocs transmis par certaines machines-outils, outils et objets et par les chocs itératifs du talon de la main sur des éléments fixes

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
- A -		
Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :		Travaux exposant habituellement aux vibrations transmises par :
- arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytoses ;	5 ans	a) Les machines-outils tenues à la main, notamment :
- ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienböck) ;	1 an	- les machines percutantes, telles que les marteaux piqueurs, les burineurs, les bouchardeuses et les fouloirs ;
- ostéonécrose du scaphoïde carpien (maladie de Kölher).	1 an	- les machines rotopercutantes, telles que les marteaux perforateurs, les perceuses à percussion et les clés à choc ;
Troubles angioneurotiques de la main, prédominant à l'index et au médium, pouvant s'accompagner de crampes de la main et de troubles prolongés de la sensibilité et confirmés par des épreuves fonctionnelles objectivant le phénomène de Raynaud.	1 an	- les machines rotatives, telles que les polisseuses, les meuleuses, les scies à chaîne, les tronçonneuses et les débroussailleuses ;
		- les machines alternatives, telles que les ponceuses et les scies sauteuses ;
		b) Les outils tenus à la main associés à certaines machines précitées, notamment dans des travaux de burinage ;
		c) Les objets tenus à la main en cours de façonnage, notamment dans les travaux de meulage et de polissage et les travaux sur machine à rétreindre.
- B -		
Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :		Travaux exposant habituellement aux chocs provoqués par l'utilisation manuelle d'outils percutants :
- arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytose ;	5 ans	- travaux de martelage, tels que travaux de forge, tôlerie, chaudronnerie et travail du cuir ;
- ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienböck) ;	1 an	- travaux de terrassement et de démolition ;
- ostéonécrose du scaphoïde carpien (maladie de Kölher).	1 an	- utilisation de pistolets de scellements ;
		- utilisation de clouteuses et de riveteuses.
- C -		
Atteinte vasculaire cubito-palmaire en règle unilatérale (syndrome du marteau hypothénar) entraînant un phénomène de Raynaud ou des manifestations ischémiques des doigts confirmée par l'artériographie objectivant un anévrisme ou une thrombose de l'artère cubitale ou de l'arcade palmaire superficielle.	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux exposant habituellement à l'utilisation du talon de la main en percussion directe itérative sur un plan fixe ou aux chocs transmis à l'éminence hypothénar par un outil percuté ou percutant.

## 10. Tableau 79 des maladies professionnelles du régime général

Lésions chroniques du ménisque à caractère dégénératif

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lésions chroniques à caractère dégénératif du ménisque isolées ou associées à des lésions du cartilage articulaire, confirmées par IRM (*) ou au cours d'une intervention chirurgicale. (* ) L'arthroscanner le cas échéant	2 ans	Travaux comportant des efforts ou des ports de charges exécutés habituellement en position agenouillée ou accroupie.

## 11. Tableau 84 des maladies professionnelles du régime général

Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel : hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leurs mélanges ; hydrocarbures halogénés liquides ; dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques ; alcools ; glycols, éthers de glycol ; cétones ; aldéhydres ; éthers aliphatiques et cycliques, dont le tétrahydrofurane ; esters ; diméthylformamide et diméthylacétamide ; acétonitrile et propionitrile ; pyridine ; diméthylsulfone et diméthylsulfoxyde

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<b>- A -</b>		<b>- A -</b>
Syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des solvants.
Dermites, conjonctivites irritatives.	7 jours	
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	
<b>- B -</b>		<b>- B -</b>
Encéphalopathies caractérisées par des altérations des fonctions cognitives, constituées par au moins trois des six anomalies suivantes : - ralentissement psychomoteur ; - troubles de la dextérité, de la mémoire, de l'organisation visuospatiale, des fonctions exécutives, de l'attention, et ne s'aggravant pas après cessation de l'exposition au risque.	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition d'au moins 10 ans).	Traitement des résines naturelles et synthétiques. Emploi de vernis, peintures, émaux, mastic, colles, laques. Production de caoutchouc naturel et synthétique
Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi après exclusion des troubles cognitifs liés à la maladie alcoolique, par des tests psychométriques et confirmé par la répétition de ces tests au moins six mois plus tard et après au moins six mois sans exposition au risque.		Utilisation de solvants comme agents d'extraction, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, comme décapants, dissolvants ou diluants. Utilisation de solvants en tant que réactifs de laboratoire, dans les synthèses organiques, en pharmacie, dans les cosmétiques.

## 12. Tableau 19 des maladies professionnelles du régime agricole

Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Affections acquises isolées ou associées de type hypoplasique, aplasique ou dysplasique :	3 ans	Emplois du benzène ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage, de décapage, de dissolution ou de dilution. Opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène (ou les produits en renfermant) est intervenu au cours des opérations ci-dessus énumérées. Préparation et emploi des vernis, peintures, émaux, mastics, colles, encres, produits d'entretien renfermant du benzène.
- anémie ;		
- leuconéutropénie ;		
- thrombopénie.		
Hypercytoses d'origine myélodysplasique.	3 ans	
Syndrome myéloprolifératif.	15 ans	
Leucémies (sous réserve d'une durée d'exposition de 1 an).	15 ans	

## 13. Tableau 19 bis des maladies professionnelles du régime agricole

Affections gastro-intestinales et neurologiques provoquées par le benzène, le toluène, les xylènes et tous les produits en renfermant

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles gastro-intestinaux apyrétiques accompagnés de vomissements à répétition.	7 jours	Emploi du benzène, du toluène, des xylènes et de tous les produits en renfermant comme agents d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage, de décapage, de dissolution ou de dilution. Opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène, le toluène, les xylènes ou les produits en renfermant sont intervenus au cours des opérations ci-dessus énumérées. Préparation et emploi des vernis, peintures, émaux, mastics, colles, encres, produits d'entretien contenant du benzène, du toluène, des xylènes ou des produits en renfermant.
Troubles neurologiques : (Cf. tableau n° 481)	Cf. tableau n° 48	

## 14. Tableau 20 des maladies professionnelles du régime agricole

Affections provoquées par les rayonnements ionisants »

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	Travaux exposant à l'action des rayonnements ionisants, notamment : - travaux effectués dans les services médicaux, ou médico-sociaux, ou dans les laboratoires ; - travaux concernant la conservation et l'analyse de produits agricoles divers.
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	
Kératite.	1 an	
Cataracte.	10 ans	
Radiodermites aiguës.	60 jours	
Radiodermites chroniques.	10 ans	
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	
Radio-lésions chroniques des muqueuses.	5 ans	
Radio-nécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

## 15. Tableau 21 des maladies professionnelles du régime agricole

Affections professionnelles provoquées par les dérivés halogénés suivants des hydrocarbures aliphatiques

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles cardiaques transitoires à type d'hyperexcitabilité ventriculaire ou supraventriculaire disparaissant après l'arrêt de l'exposition au produit.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, chloroéthane, 1,1-dichloroéthane, 1,1,1-trichloroéthane, trichloroéthylène, tétrachloroéthylène, trichlorofluorométhane, 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-difluoroéthane, 1,1,1,2-tétrachloro-2,2-difluoroéthane, 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane, 1,1,1,1-trichloro-2,2,2-trifluoroéthane, 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane, 1,2-dichloro-1,1-difluoroéthane, 1,1-dichloro-1-fluoroéthane.
Hépatites cytolitiques, à l'exclusion des hépatites virales A, B et C ainsi que des hépatites alcooliques.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, tétrachlorométhane, tribromométhane, triiodométhane, tétrabromométhane, 1,2-dichloroéthane, 1,2-dibromoéthane, 1,1,2-trichloroéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane, 1,1,2,2-tétrabromoéthane, pentachloroéthane, 1,2-dichloropropane, 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane.
Néphropathies tubulaires régressant après l'arrêt de l'exposition.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : trichlorométhane, tétrachlorométhane, tétrabromométhane, 1,2-dichloroéthane, 1,2-dibromoéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane, pentachloroéthane, 1,2-dichloropropane.
Polyneuropathies des membres (après exclusion de la polyneuropathie alcoolique) ou neuropathie trigéminal, confirmées par des examens électrophysiologiques.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 1-bromopropane, 2-bromopropane, dichloroacétylène (notamment en tant que contaminant du trichloroéthylène).
Neuropathie optique rétrobulbaire bilatérale confirmée par des examens complémentaires, après exclusion de la neuropathie alcoolique.	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : dichloroacétylène, notamment en tant que contaminant du trichloroéthylène.
Anémie hémolytique de survenue brutale.	7 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 1,2-dichloropropane.
Aplasie ou hypoplasie médullaire entraînant : - anémie ; - leucopénie ; - ou thrombopénie. Lymphopénie	30 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : 2-bromopropane.
Manifestations d'intoxication oxycarbonée résultant du métabolisme du dichlorométhane, avec une oxycarbonémie supérieure à 15 ml/litre de sang, ou une carboxyhémoglobine supérieure à 10 %.	3 jours	Préparation, emploi, manipulation des agents nocifs limitativement énumérés ci-après : dibromométhane, dichlorométhane, bromochlorométhane, diiodométhane.

## 16. Tableau 22 des maladies professionnelles du régime agricole

Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A-1. Silicose aiguë : pneumoconiose caractérisée par des lésions alvéolo-interstitielles bilatérales mises en évidence par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques (lipoprotéinose) lorsqu'elles existent : ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires d'évolution rapide.	6 mois (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins, effectués dans une exploitation ou une entreprise relevant du régime agricole de protection sociale.
A-2. Silicose chronique : pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles micronodulaires ou nodulaires bilatérales révélées par des examens radiographiques tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires. Complications : 1. Cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée ; 2. Pleuro-pulmonaires : - tuberculose et autre mycobactériose ( <i>Mycobacterium xenopi</i> , <i>M. avium</i> intracellulare, <i>M. Kansasii</i> ) surajoutée et caractérisée ; - nécrose cavitaire aseptique d'une masse pseudo-tumorale ; - aspergillose intracavitaire confirmée par la sérologie ; 3. Non spécifiques : - pneumothorax spontané ; - surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique. Manifestations pathologiques associées à des signes radiologiques ou des lésions de nature silicotique : - cancer bronchopulmonaire primitif ; - lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Collinet).	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
A-3. Maladies systémiques : - sclérose systémique progressive ; - lupus érythémateux disséminé.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	



## 17. Tableau 29 des maladies professionnelles du régime agricole

Affections provoquées par les vibrations et chocs transmis par certaines machines-outils, outils et objets et par les chocs itératifs du talon de la main sur des éléments fixes

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A - Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :		Travaux exposant habituellement aux vibrations transmises par :
- arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytose ;	5 ans	- Les machines-outils tenues à la main, notamment : les machines percutantes, telles que les marteaux piqueurs, les burineurs, les machines roto-percutantes, telles que les marteaux perforateurs, les machines rotatives, telles que les meuleuses, les scies à chaîne, les taille-haies, les débroussailleuses portatives, les tondeuses, les motohoues, les motoculteurs munis d'un outil rotatif, les machines alternatives, telles que les ponçuses et les scies sauteuses ;
- ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienböck) ;	1 an	- Les outils associés à certaines des machines précitées, notamment dans les travaux de burinage ;
- ostéonécrose du scaphoïde carpien (maladie de Köhler).	1 an	- Les objets en cours de façonnage, notamment dans les travaux de meulage et de polissage et les travaux sur machine à rétreindre.
Troubles angioneurotiques de la main, prédominant à l'index et au médium, pouvant s'accompagner de crampes de la main et de troubles prolongés de la sensibilité et confirmés par des épreuves fonctionnelles.	1 an	
B - Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :		Travaux exposant habituellement aux chocs provoqués par l'utilisation manuelle d'outils percutants :
- arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytose ;	5 ans	- travaux de martelage ;
- ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienböck) ;	1 an	- travaux de terrassement et de démolition ;
- ostéonécrose du scaphoïde carpien (maladie de Köhler).	1 an	- utilisation de pistolets de scellement ;
		- utilisation de sécateurs pneumatiques.
C - Atteinte vasculaire cubito-palmaire en règle unilatérale (syndrome du marteau hypothénar) entraînant un phénomène de Raynaud ou des manifestations ischémiques des doigts confirmée par l'artériographie objectivant un anévrisme ou une thrombose de l'artère cubitale ou de l'arcade palmaire superficielle.	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans).	Travaux exposant habituellement à l'utilisation du talon de la main en percussion directe itérative sur un plan fixe ou aux chocs transmis à l'éminence hypothénar par un outil percuté ou percutant.

## 18. Tableau 39 des maladies professionnelles du régime agricole

Affections périarticulaires provoquées par certains gestes et postures de travail

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<b>A - Épaule</b>		
Épaule douloureuse simple (tendinopathie de la coiffe des rotateurs).	7 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés ou forcés de l'épaule.
Épaule enraidie succédant à une épaule douloureuse simple rebelle.	90 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés ou forcés de l'épaule.
<b>B - Coude</b>		
Épicondylite.	7 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés de préhension ou d'extension de la main sur l'avant-bras ou des mouvements de supination et pronosupination.
Épitrôchléite.	7 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés d'adduction ou de flexion et pronation de la main et du poignet ou des mouvements de supination et pronosupination.
Hygromas :		
- hygroma aigu des bourses séreuses ou atteinte inflammatoire des tissus sous-cutanés des zones d'appui du coude ;	7 jours	Travaux comportant habituellement un appui prolongé sur la face postérieure du coude.
- hygroma chronique des bourses séreuses.	90 jours	Travaux comportant habituellement un appui prolongé sur la face postérieure du coude.
Syndrome de la gouttière épitrôchléo-olécranienne (compression du nerf cubital).	90 jours	Travaux comportant habituellement un appui prolongé sur la face postérieure du coude.
<b>C - Poignet main et doigt</b>		
Tendinite.	7 jours	Travaux comportant de façon habituelle des mouvements répétés ou prolongés des tendons fléchisseurs ou extenseurs de la main et des doigts.
Ténosynovite.	7 jours	
Syndrome du canal carpien.	30 jours	Travaux comportant de façon habituelle soit des mouvements répétés ou prolongés d'extension du poignet ou de préhension de la main, soit un appui carpien, soit une pression prolongée ou répétée sur le talon de la main.
Syndrome de la loge de Guyon.	30 jours	
<b>D - Genou</b>		
Syndrome de compression du nerf sciatique poplite externe.	7 jours	Travaux comportant de manière habituelle une position accroupie prolongée.
Hygromas :		
- hygroma aigu des bourses séreuses ou atteinte inflammatoire des tissus sous-cutanés des zones d'appui du genou ;	7 jours	Travaux comportant de manière habituelle un appui prolongé sur le genou.
- hygroma chronique des bourses séreuses.	90 jours	Travaux comportant de manière habituelle un appui prolongé sur le genou.
Tendinite sous-quadricipitale ou rotulienne.	7 jours	Travaux comportant de manière habituelle des mouvements répétés d'extension ou de flexion prolongées du genou.
Tendinite de la patte d'oie.	7 jours	Travaux comportant de manière habituelle des mouvements répétés d'extension ou de flexion prolongées du genou.
<b>E - Cheville et pied</b>		
Tendinite achilléenne.	7 jours	Travaux comportant de manière habituelle des efforts pratiqués en station prolongée sur la pointe des pieds.

## 19. Tableau 48 des maladies professionnelles du régime agricole

Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel: hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leurs mélanges, hydrocarbures halogénés liquides, dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques, alcools, glycols, éthers de glycol, cétones, aldéhydes, éthers aliphatiques et cycliques (dont le tétrahydrofurane), esters, diméthylformamide et diméthylacétamide, acétonitrile et propionitrile, pyridine, diméthylsulfoxyde.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
a) Syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma.	7 jours	Travaux exposant à des solvants organiques, en particulier dans : - des carburants ; - des agents d'extraction, d'élu­tion, d'imprégnation, d'agglomération, de décapage, de dissolution ou de dilution ; - des peintures, des colles, des vernis, des émaux, des mastics, des encres, des produits d'entretien ; - des cosmétiques, des produits pharmaceutiques, des réactifs de laboratoire ; • - des produits à usage phytopharmaceutique.
b) Dermo-épidermite irritative avec dessication de la peau récidivante après nouvelle exposition.	7 jours	
c) Dermite eczématiforme (cf. tableau n° 44).	Cf. tableau n°44	
d) Encéphalopathies caractérisées par des altérations des fonctions cognitives, constituées par au moins trois des six anomalies suivantes : - ralentissement psychomoteur ; - troubles de la dextérité, de la mémoire, de l'organisation visuospatiale, des fonctions exécutives, de l'attention, et ne s'aggravant pas après cessation de l'exposition au risque. Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi, après exclusion des troubles cognitifs liés à la maladie alcoolique, par des tests psychométriques et confirmé par la répétition de ces tests au moins six mois plus tard et après au moins six mois sans exposition au risque.	1 an (sous réserve d'une exposition d'au moins 10 ans)	

## 20. Tableau 53 des maladies professionnelles du régime agricole

Lésions chroniques du ménisque

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lésions chroniques du ménisque à caractère dégénératif, confirmées par examens complémentaires ou au cours de l'intervention curative, ainsi que leurs complications : fissuration ou rupture du ménisque.	2 ans	Travaux comportant des efforts ou des ports de charges exécutés habituellement en position agenouillée ou accroupie.

## 21. Tableau 59 des maladies professionnelles du régime agricole

Hémopathies malignes provoquées par les pesticides

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lymphome malin non hodgkinien	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

## H. Annexe 8

### 1. Tableaux pour les signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice

Tableau XLI : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE silice ou les deux

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN	
	Experts	MEE
<b>Associations générant un signal uniquement pour les experts</b>		
A16 - Tuberculose de l'appareil respiratoire, sans confirmation bactériologique ou histologique	1,03	
E66 - Obésité	1,16	
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	2,04	
J40 - Bronchite, (non précisée comme aiguë ou chronique)	1,02	
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques	2,15	
J64 - Pneumoconiose, sans précision	8,35	
J96 - Insuffisance respiratoire, non classée ailleurs	1,20	
L94 - Autres affections localisées du tissu conjonctif	1,55	
M05 - Polyarthrite rhumatoïde séropositive	1,16	
M31 - Autres vasculopathies nécrosantes	2,63	
R06 - Anomalies de la respiration	1,14	
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE</b>		
C31 - Tumeur maligne des sinus de la face		1,62
C32 - Tumeur maligne du larynx		1,64
C45 - Mésothéliome		1,17
C67 - Tumeur maligne de la vessie		1,20
H83 - Autres maladies de l'oreille interne		1,19
H90 - Surdité de transmission et neurosensorielle		1,38
H91 - Autres pertes de l'audition		1,55
J33 - Polype nasal		1,13
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez		1,28
J92 - Plaque pleurale		2,01
K71 - Maladie toxique du foie		1,53
M23 - Lésion interne du genou		1,42
M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation		2,20
R10 - Douleur abdominale et pelvienne		1,05
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques		1,37
T53 - Effet toxique de dérivés halogénés d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques		1,01
T56 - Effet toxique des métaux		3,41
T65 - Effet toxique de substances autres et non précisées		1,11
U00 - Atélectasie par enroulement		1,00
<b>Associations générant un signal pour les experts et la MEE</b>		
C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon	3,07	1,67
D02 - Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire	1,90	1,40
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques � évolution imprévisible ou inconnue	1,89	1,27
D86 - Sarcoïdose	5,83	1,18
J41 - Bronchite chronique simple et mucopurulente	1,38	1,09
J43 - Emphysème	3,23	1,56
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques	7,12	1,82
J60 - Pneumoconiose des mineurs de charbon	94,70	4,54
J61 - Pneumoconiose due à l'amianté et � d'autres fibres minérales	1,63	1,90

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN	
	Experts	MEE
J62 - Pneumoconiose due à la poussière de silice	79,52	4,71
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles	7,91	1,92
J90 - Épanchement pleural, non classé ailleurs	1,43	1,43
J94 - Autres affections pleurales	1,14	1,82
J98 - Autres troubles respiratoires	2,62	1,07
M34 - Sclérose systémique	15,95	1,82
R09 - Autres symptômes et signes relatifs aux appareils circulatoire et respiratoire	1,49	1,39
R59 - Adénopathies	6,02	1,29
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon	3,79	2,27
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles	1,93	1,77

Tableau XLII : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou  $\geq 50\%$ .

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	MEE
	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition &gt; 0%</b>	
K71 - Maladie toxique du foie	1,53
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition <math>\geq 50\%</math></b>	
C44 - Autres tumeurs malignes de la peau	1,16
J64 - Pneumoconiose, sans précision	1,03

Tableau XLIII : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition à la silice selon qu'il génère un signal pour la MEE silice en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.

Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice	MEE
	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en tenant compte des pathologies reconnues</b>	
C45 - Mésothéliome	1,17
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez	1,28
J60 - Pneumoconiose des mineurs de charbon	4,54
M23 - Lésion interne du genou	1,42
R10 - Douleur abdominale et pelvienne	1,05
T65 - Effet toxique de substances autres et non précisées	1,11
U00 - Atélectasie par enroulement	1,00
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en supprimant les pathologies reconnues</b>	
B90 - Séquelles de tuberculose	4,71
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	2,33
D64 - Autres anémies	1,85
D70 - Agranulocytose	1,82
I73 - Autres maladies vasculaires périphériques	1,63
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	1,63
J32 - Sinusite chronique	1,60
L85 - Autres épaissements de l'épiderme	1,30
N18 - Insuffisance rénale chronique	1,23
R04 - Hémorragie des voies respiratoires	1,21

<b>Pathologies générant un signal avec une exposition à la silice</b>	<b>MEE Q<sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN</b>
R05 - Toux	1,19
R06 - Anomalies de la respiration	1,18
R07 - Douleur au niveau de la gorge et du thorax	1,15

## 2. Tableaux pour les signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au trichloroéthylène

Tableau XLIV : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE trichloroéthylène ou les deux

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN	
	Experts	MEE
<b>Associations générant un signal uniquement pour les experts</b>		
C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	8,70	
D45 - Polyglobulie essentielle	1,12	
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	2,91	
F18 - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils	1,83	
G62 - Autres polynévrites	4,57	
H10 - Conjonctivite	1,01	
M34 - Sclérose systémique	1,27	
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE</b>		
C31 - Tumeur maligne des sinus de la face		1,98
C32 - Tumeur maligne du larynx		1,18
C45 - Mésothéliome		1,13
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue		1,40
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue		1,31
D70 - Agranulocytose		1,15
D72 - Autres anomalies des leucocytes		1,21
D86 - Sarcoïdose		1,01
H83 - Autres maladies de l'oreille interne		1,34
H90 - Surdité de transmission et neurosensorielle		1,25
H91 - Autres pertes de l'audition		1,23
I77 - Autres atteintes des artères et artérioles		1,42
J31 - Rhinite, rhinopharyngite et pharyngite chroniques		1,17
J32 - Sinusite chronique		1,15
J33 - Polype nasal		1,17
J43 - Emphysème		1,50
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques		1,17
J45 - Asthme		1,03
J61 - Pneumoconiose due à l'amiante et à d'autres fibres minérales		1,48
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques		1,53
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles		1,24
J90 - Épanchement pleural, non classé ailleurs		1,15
J92 - Plaque pleurale		2,10
J94 - Autres affections pleurales		1,44
K71 - Maladie toxique du foie		1,58
L23 - Dermite allergique de contact		1,21
M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation		1,15
N18 - Insuffisance rénale chronique		1,14
R04 - Hémorragie des voies respiratoires		1,32
R05 - Toux		1,14
R06 - Anomalies de la respiration		1,15
R07 - Douleur au niveau de la gorge et du thorax		1,11
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon		1,90
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles		1,66
T56 - Effet toxique des métaux		2,14
U00 - Atélectasie par enroulement		1,06

Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène	Q <sub>2.5%</sub> (IC)	
	BCPNN	Experts   MEE
<b>Associations générant un signal pour les experts et la MEE</b>		
C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon	1,66	1,21
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	24,42	1,21
C67 - Tumeur maligne de la vessie	14,14	1,42
C91 - Leucémie lymphoïde	3,98	1,07
C92 - Leucémie myéloïde	2,42	1,21
C95 - Leucémie à cellules non précisées	2,56	1,18
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	1,91	1,44
U07 - Syndrome aigu neuro-digestif	2,88	1,13



**Tableau XLV : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou ≥ à 50%.**

<b>Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène</b>	<b>MEE Q<sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN</b>
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition &gt; 0%</b>	
C31 - Tumeur maligne des sinus de la face	1,98
C32 - Tumeur maligne du larynx	1,18
C45 - Mésothéliome	1,13
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue	1,40
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue	1,31
D86 - Sarcoïdose	1,01
H83 - Autres maladies de l'oreille interne	1,34
H90 - Surdité de transmission et neurosensorielle	1,25
H91 - Autres pertes de l'audition	1,23
I77 - Autres atteintes des artères et artérioles	1,42
J31 - Rhinite, rhinopharyngite et pharyngite chroniques	1,17
J32 - Sinusite chronique	1,15
J33 - Polype nasal	1,17
J43 - Emphysème	1,50
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques	1,17
J61 - Pneumoconiose due à l'amiante et � d'autres fibres minérales	1,48
J63 - Pneumoconiose due à d'autres poussières inorganiques	1,53
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles	1,24
J90 - épanchement pleural, non classé ailleurs	1,15
J92 - Plaque pleurale	2,10
J94 - Autres affections pleurales	1,44
L23 - Dermite allergique de contact	1,21
M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation	1,15
R04 - Hémorrhagie des voies respiratoires	1,32
R06 - Anomalies de la respiration	1,15
R07 - Douleur au niveau de la gorge et du thorax	1,11
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon	1,90
T56 - Effet toxique des métaux	2,14
U00 - Atélectasie par enroulement	1,06
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition ≥ 50%</b>	
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	1,31
C67 - Tumeur maligne de la vessie	1,14
C92 - Leucémie my�lo�ide	1,06
D69 - Purpura et autres affections hémorrhagiques	4,26
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	1,94
J68 - Affections respiratoires dues à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées et de gaz	2,01
R51 - Céphalée	2,08
R53 - Malaise et fatigue	1,04
R72 - Anomalies des globules blancs, non classées ailleurs	1,15
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	11,72
U03 - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques	1,18
U07 - Syndrôme aigu neuro-digestif	1,60

**Tableau XLVI : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au trichloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE trichloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.**

<b>Pathologies générant un signal avec une exposition au trichloroéthylène</b>	<b>MEE Q<sub>2.5%</sub>(IC) BCPNN</b>
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en tenant compte des pathologies reconnues</b>	
C45 - Mésothéliome	1,13
I77 - Autres atteintes des artères et artérioles	1,42
M70 - Affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation	1,15
U00 - Atélectasie par enroulement	1,06
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en supprimant les pathologies reconnues</b>	
C10 - Tumeur maligne de l'oropharynx	1,15
C15 - Tumeur maligne de l'œsophage	1,01
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	1,52
C67 - Tumeur maligne de la vessie	1,48
C81 - Maladie de Hodgkin	1,04
C83 - Lymphome diffus non hodgkinien	1,07
C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	1,18
C90 - Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes	1,01
C91 - Leucémie lymphoïde	1,11
C92 - Leucémie myéloïde	1,22
C95 - Leucémie à cellules non précisées	1,21
D64 - Autres anémies	1,12
D69 - Purpura et autres affections hémorragiques	1,13
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	1,14
J30 - Rhinite allergique et vasomotrice	1,02
J41 - Bronchite chronique simple et mucopurulente	1,08
J68 - Affections respiratoires dues à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées et de gaz	1,18
J98 - Autres troubles respiratoires	1,15
L25 - Dermite de contact, sans précision	1,02
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	1,82
U07 - Syndrome aigu neuro-digestif	1,30

### 3. Tableaux pour les signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au tétrachloroéthylène

Tableau XLVII : Répartition des signaux générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour les experts, la MEE tétrachloroéthylène ou les deux

Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN	
	Experts	MEE
<b>Associations générant un signal uniquement pour les experts</b>		
C85 - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	2,45	
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE</b>		
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques		1,24
C32 - Tumeur maligne du larynx		1,32
C83 - Lymphome diffus non hodgkinien		1,15
C92 - Leucémie myéloïde		2,00
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue		1,07
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue		1,39
D69 - Purpura et autres affections hémorragiques		2,49
D70 - Agranulocytose		3,35
D72 - Autres anomalies des leucocytes		3,45
G92 - Encéphalopathie toxique		1,00
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé		1,11
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez		1,86
J42 - Bronchite chronique, sans précision		1,12
J45 - Asthme		1,39
J47 - Bronchectasie		2,25
J68 - Affections respiratoires dues à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées et de gaz		1,66
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles		1,20
J92 - Plaque pleurale		1,41
K75 - Autres maladies inflammatoires du foie		1,38
N18 - Insuffisance rénale chronique		3,14
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon		1,39
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles		1,73
<b>Associations générant un signal pour les experts et la MEE</b>		
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	2,18	1,54
C67 - Tumeur maligne de la vessie	2,07	2,01
C91 - Leucémie lymphoïde	1,46	1,33
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	8,59	1,54
F18 - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils	2,96	2,48
K71 - Maladie toxique du foie	12,14	4,29
R51 - Céphalée	3,51	1,56
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	1,55	4,55
U03 - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques	2,38	1,40
U07 - Syndrome aigu neuro-digestif	17,76	3,04

**Tableau XLVIII : Signaux différents générés par mesure de disproportion BCPNN pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène avec une probabilité d'exposition supérieure à 0% ou  $\geq$  50%.**

<b>Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène</b>	<b>MEE Q<sub>2.5%</sub>(IC) BCPNN</b>
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition &gt; 0%</b>	
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	1,24
C32 - Tumeur maligne du larynx	1,32
C64 - Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	1,54
C83 - Lymphome diffus non hodgkinien	1,15
C91 - Leucémie lymphoïde	1,33
C92 - Leucémie myéloïde	2,00
D38 - Tumeur de l'oreille moyenne et des organes respiratoires et intrathoraciques à évolution imprévisible ou inconnue	1,07
D47 - Autres tumeurs des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue	1,39
D69 - Purpura et autres affections hémorragiques	2,49
D70 - Agranulocytose	3,35
D72 - Autres anomalies des leucocytes	3,45
G92 - Encéphalopathie toxique	1,00
J18 - Pneumopathie à micro-organisme non précisé	1,11
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez	1,86
J42 - Bronchite chronique, sans précision	1,12
J84 - Autres affections pulmonaires interstitielles	1,20
J92 - Plaque pleurale	1,41
K71 - Maladie toxique du foie	4,29
K75 - Autres maladies inflammatoires du foie	1,38
N18 - Insuffisance rénale chronique	3,14
R51 - Céphalée	1,56
R74 - Anomalies des taux d'enzymes sériques	4,55
R91 - Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon	1,39
R94 - Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles	1,73
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE avec une probabilité d'exposition <math>\geq</math> 50%</b>	
M77 - Autres enthésopathies	1,16

**Tableau XLIX : Signaux différents générés par mesure de disproportion PRR pour une exposition au tétrachloroéthylène selon qu'il génère un signal pour la MEE tétrachloroéthylène en prenant en compte les associations reconnues aux tableaux du régime général et agricole des maladies professionnelles.**

<b>Pathologies générant un signal avec une exposition au tétrachloroéthylène</b>	<b>MEE Q<sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN</b>
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en tenant compte des pathologies reconnues</b>	
C22 - Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	1,24
F07 - Troubles de la personnalité et du comportement dus à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux	1,54
G92 - Encéphalopathie toxique	1,00
J34 - Autres maladies du nez et des sinus du nez	1,86
J92 - Plaque pleurale	1,41
<b>Associations générant un signal uniquement pour la MEE en supprimant les pathologies reconnues</b>	
G12 - Amyotrophie spinale et syndromes apparentés	1,05
J43 - Emphysème	1,17
J44 - Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques	1,12
M34 - Sclérose systémique	1,06
R43 - Troubles de l'odorat et du goût	1,10

## **I. Annexe 9 : article publié**

Article publié (116) dans la revue « International Archives of Occupational and Environmental Health », volume 90, numéro 6, août 2017, intitulé :

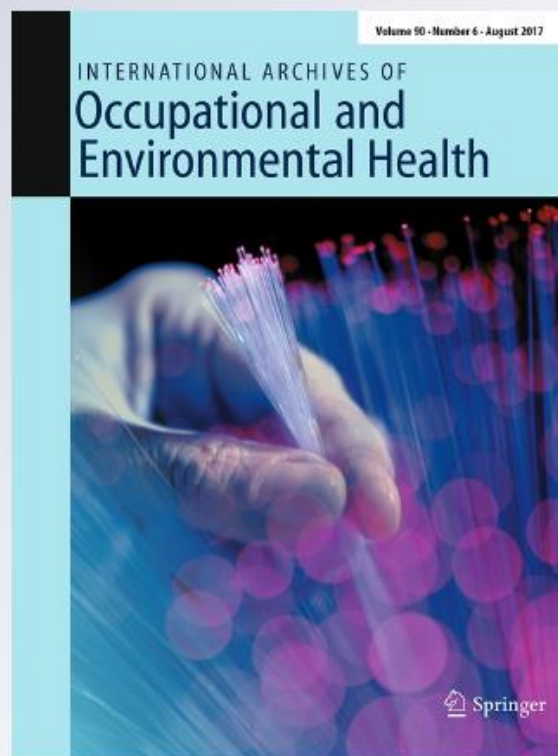
*Contribution of job-exposure matrices  
for exposure assessment in occupational  
safety and health monitoring systems:  
application from the French national  
occupational disease surveillance and  
prevention network*

**RNV3P members**

**International Archives of  
Occupational and Environmental  
Health**

ISSN 0340-0131  
Volume 90  
Number 6

Int Arch Occup Environ Health (2017)  
90:491-500  
DOI 10.1007/s00420-017-1215-1



 Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".







## Contribution of job-exposure matrices for exposure assessment in occupational safety and health monitoring systems: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network

Arnaud Florentin<sup>1,5</sup> · Denis Zmlrou-Navier<sup>1,3,4</sup> · RNV3P members · Christophe Paris<sup>1,2</sup>

Received: 9 August 2016 / Accepted: 6 March 2017 / Published online: 16 March 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

### Abstract

**Objectives** To detect new hazards (“signals”), occupational health monitoring systems mostly rest on the description of exposures in the jobs held and on reports by medical doctors; these are subject to declarative bias. Our study aims to assess whether job-exposure matrices (JEMs) could be useful tools for signal detection by improving exposure reporting.

**Methods** Using the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P) data from 2001 to 2011, we explored the associations between disease and exposure prevalence for 3 well-known pathology/exposure couples and for one debatable couple. We compared the associations measured when using physicians' reports or applying the JEMs, respectively, for these selected diseases and across non-selected RNV3P population or for cases with musculoskeletal disorders, used as two reference groups; the ratio of exposure prevalences according to the two sources of information were computed for each disease category.

**Results** Our population contained 58,188 subjects referred with pathologies related to work. Mean age at diagnosis was 45.8 years (95% CI 45.7; 45.9), and 57.2% were men. For experts, exposure ratios increase with knowledge on exposure causality. As expected, JEMs retrieved more exposed cases than experts (exposure ratios between 12 and 194), except for the couple silica/silicosis, but not for the MSD control group (ratio between 0.2 and 0.8).

**Conclusions** JEMs enhanced the number of exposures possibly linked with some conditions, compared to experts' assessment, relative to the whole database or to a reference group; they are less likely to suffer from declarative bias than reports by occupational health professionals.

**Keywords** Occupational disease · Emergence · Surveillance · Exposure assessment

### Introduction

Health surveillance in the occupational environment is a major and historical public health issue. Because work conditions and occupational exposures have been rapidly changing over the last two centuries, and this process will go on worldwide, national and international surveillance systems have to be capable of monitoring changes in occupational diseases and exposures. In particular, a critical issue is the ability of these systems to identify emerging disease–exposure associations, a challenge for the detection of new work-related diseases.

In Europe, various national occupational safety and health monitoring systems exist such as The Health and Occupation Research Network (THOR) (COEH 2017) in the UK or the National Network for Monitoring and Prevention of Occupational Diseases (RNV3P) (ANSES 2017)

RNV3P members are listed in “Acknowledgements.”

✉ Arnaud Florentin  
arnaud.florentin@univ-lorraine.fr

<sup>1</sup> INGRES, EA 7298, Lorraine University, Medical Faculty, 54505 Vandœuvre Les Nancy, France

<sup>2</sup> Occupational Diseases Department, CHRU Nancy, 54505 Vandœuvre Les Nancy, France

<sup>3</sup> EHESP School of Public Health, Sorbonne-Paris Cité, Rennes, France

<sup>4</sup> Inserm U1085-IRSET, Rennes, France

<sup>5</sup> Operational Team of Hospital Hygiene, CHRU de Nancy, Rue du Morvan, 54 505 Vandœuvre-lès-Nancy, France

in France. These systems are concerned with particular health-related events (health monitoring) and work conditions or professional exposures (risk monitoring). Mainly based on a statutory declaration system, they encounter an under-reporting problem and, among other limitations, are focused on already well-known risks. In France, the RNV3P is a mandatory network based on 30 departments of occupational diseases of university hospitals that records continuously the occupation-related conditions their expertise is called for. One challenge of these networks is to identify and address new information (“signals”) in a timely manner for the identification of unknown occupational diseases or conditions that were not previously described for a given sector or job category.

Detection is mostly based on direct reports by occupational physicians (clinical emergence) and their knowledge on exposures and their association with diseases. New methods based on data mining or surveillance approaches used in the pharmacological area (Bonneterre et al. 2008, 2012) can be applied to search for new couples of pathology/exposure or for already known couples in new sectors of activity or jobs (“statistical” emergence).

Recently, several limitations of clinical and “statistical” emergence have been highlighted by Bonneterre et al. (2008, 2010, 2012) in the context of RNV3P. Caveats of the detection approach through declarative database are manifold: unsystematic and non-exhaustive review of exposure data, dependence of the data on occupational physicians’ expertise (knowledge, methods for exploring exposures, experience, etc.), and reporting bias.

The aims of the present study are to evaluate the value of job-exposure matrices (JEMs) as a way to improve the exhaustivity of exposure declarations and to compare the results of this method with occupational physicians’ expert declarations based on the RNV3P occupational health reports collected by the network between 2001 and 2011.

## Methods

### French national occupational disease surveillance and prevention network (Reseau national de vigilance et prevention 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 Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail, Anses), the RNV3P network collects every year more than 8000 new occupational health reports throughout metropolitan France. The network consists of 33 occupational health

departments of university hospitals across the country, each having a consultation center specialized in the occupational disease diagnosis to which patients are referred by their general practitioner, an occupational physician, or other specialists (pneumologist, etc.), for investigation of the possible occupational origin of their disease. The principal reasons for referring patients include a need for expert knowledge in characterizing the link between occupational exposure and disease, or a need for technical support (diagnostic tests or strategy).

For each referred patient, the experts produce a structured occupational health report whose main coded items are as follows: main disease and comorbid diseases (ICD-10), main occupational exposure and four other possible exposures (code initially developed by the Institut National de Recherche et Sécurité [INRS] for the national health insurance system), occupation title [International standard classifications of occupation (ISCO) 1988, developed by the International Labour Office], and sector of professional activity (in French: French nomenclature of activity sector, NAF) related to the main exposure. For each of the occupational exposures that are recorded, the expert gives an opinion on how much the main disease can be attributed to this exposure (level of imputability): “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 imputability is assessed by taking into account the patient’s history of occupational exposures, the estimated levels of exposure, and the chronology of the occurrence of the disease. Demographic characteristics and administrative information on the patient are also recorded. Coding, based on personal judgment, is done by occupational physicians in each university hospital with specific skill to perform this task.

In this study, we used the RNV3P data for the period of 2001–2011. As we wanted to compare exposure assessment between physicians and JEMs, we only selected occupational health reports (OHRs) referred for the diagnosis of an occupational disease to occupational health departments of university hospitals.

### Choice of occupational disease and exposure to study

A pre-requisite for JEMs to correctly detect new couples of disease/exposure and job/exposure is that they perform well for already known couples. Moreover, JEMs have to be available. With this in mind, we chose to investigate two kinds of associations between diseases and exposures: on one hand, well-known associations such as exposure to free crystalline silica respirable dust as a predictor of silicosis and systemic sclerosis, and on the other hand discussed association such as exposure to chlorinated solvents

(trichloroethylene, perchlorethylene, methylene chloride, chloroform, and carbon tetrachloride) and benzene as the predictors of hematopoietic diseases. The relationships between silica and silicosis, as well as between benzene and leukemia, are well known (IARC 2011, 2012). Other associations are still debated as systemic sclerosis or hematopoietic diseases and chlorinated solvents like trichloroethylene (Garabrant et al. 2003; Marie et al. 2014; Rusyn et al. 2014). In conjunction with good sensitivity, the method we explore should not yield too many false-positive data (specificity); to assess this, subjects with musculoskeletal disorders (MSD) were investigated as a “control” condition because no relationship with these substances is expected. Another “control” group was defined, which was made of the whole RNV3P database, i.e., subjects with any disease that justified recourse to occupational experts’ assessment on the cause of the health condition but without one of the conditions of interest in this work; our hypothesis is that specific job-related exposure prevalence will be higher among subjects with diseases whose origin is closely related to this exposure relative to other “control” groups.

Diseases were retrieved using ICD-10:

- Silicosis: J62, J620 and J628;
- Systemic sclerosis: M34, M340, M341, M342, M348, and M349;
- Hematopoietic diseases: from D46 to D47 and C81 to C96;
- Musculoskeletal disorders (SALISA clinical consensus (Sluiter et al. 2001) concerned neck, shoulder, elbow, forearm, wrist, and hand): G560, G562, G563, I730, M531, M542, M654, M700, M708, M751, M752, M759, M770, M771, and M799.

#### Job-exposure matrices selected

We selected job-exposure matrices, each specific to a group of substances, from those constructed by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) within the Mat-géné program (Institut National de Veille Sanitaire 2015a; Institut National de Veille Sanitaire 2015b). One of the advantages of these JEMs is that they are applicable to all kinds of job or activity sector. JEMs are available in three versions of occupation/industry coding systems but we only used the ISCO 1968 x NAF 2000. Three indices to assess exposure are provided by JEMs: exposure probability, intensity, and frequency. In this work, we choose to explore the probability of exposure which represents the proportion of workers estimated to be exposed to the substance in the concerned employment.

The chlorinated solvents’ JEM encompasses job-related exposure estimates to trichloroethylene, perchlorethylene, methylene chloride, carbon tetrachloride, and/or chloroform

from 1950 to 2007. The petroleum solvents’ JEM encompasses job-related exposure estimates to benzene, special essences and other aliphatic petroleum solvents, gasoline fuel, white spirits and other aromatic light cuts, diesel, kerosene, and fuel oils from 1947 to 2005. JEM of free crystalline silica respirable dust covers occupational exposures from 1947 to 2007.

#### Application of JEMs on the RNV3P data

For this study, we selected all OHRs with the present and correct coding for occupation title and sector of professional activity. As the RNV3P occupational title is encoded with the ISCO-88 nomenclature, we have transcoded it to ISCO-68 before the application of JEMs. A Microsoft Access® program was written for ISCO transcoding and JEM application. We transcoded by excess. Namely, if an ISCO-88 code had more than one equivalent ISCO-68 code, we kept all ISCO-68 corresponding codes. During the JEM application, we explored all the possible combinations between the transcoded RNV3P data and the JEM occupation title and sector of activity. For each occupational health report, several matches could be retrieved. In our case, an average of 13.4 ISO-68 codes corresponded to one ISCO-88 code. After JEM application, we considered the report as signaling exposure if at least one of those matches was positive.

JEM applications were repeated with three thresholds of exposure probability for JEMs’ exposure assessment (greater than 0%, about 30% and 50% according to JEM). Due to JEMs’ construction, the threshold could not be exactly the same for all JEMs, except “greater than 0%.” For chlorinated solvents, silica, and benzene JEMs, the second and third thresholds were 30–50%, 35–55%, and 10–50%, respectively.

#### Exploration and comparison

First, we described and compared populations with and without pathology in relation to work and 5 conditions of OHRs: patients with silicosis, systemic sclerosis, hematopoietic diseases, musculoskeletal disorders, and all other diseases, respectively.

Statistical comparisons were realized with one-way ANOVA with Bonferroni post hoc test for means and Chi-square test with Bonferroni adjusted *p* values post hoc for proportions.

Next, we explored the exposure prevalence to the selected substances from RNV3P’s occupational physicians and JEMs. To compare physicians to JEMs, we calculated the ratio of exposure prevalence by JEMs related to exposure prevalence declared by occupational physicians. Confidence intervals for the ratio were obtained by

Wald/Katz-log method with R's BinomRatioCI package. To explore the impact of exposure probability, we studied 3 thresholds for JEMs: above 0% of probability of exposure, probability equal to and greater than 30%, and probability equal to and greater than 50%. Statistical comparisons were realized in the same way as above. To assess the concordance between physicians and JEMs, Cohen's kappa coefficients have been calculated.

All statistical computations were realized with R project 3.2.2.

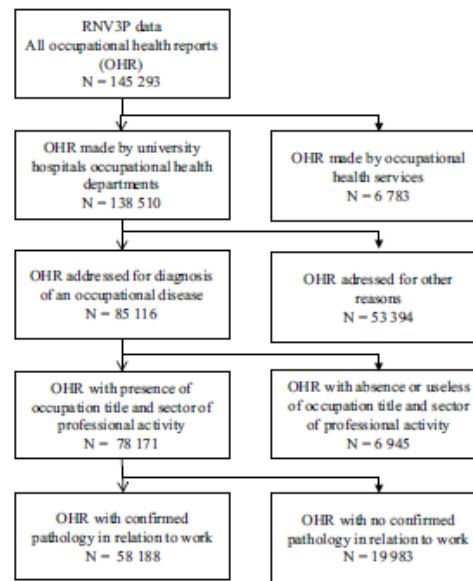
**Results**

**Descriptive data**

We explored the RNV3P data from 2001 to 2011. During this period, 145,293 occupational health reports (OHRs) were made. We choose to delete 6783 reports from Occupational Health Services because the period of surveillance (2007 to 2011) and the types of patient (ability to work, sick leave) were not the same as those from the occupational health departments of university hospitals. Of these, about 55% were referred by a doctor and 15% by a health care facility. Regarding the reason of the consultation, we kept the reports (78,171 OHRs) for which a pathology in relation to work had been suggested. At the end, we have 58,188 OHRs corresponding to a diagnosis of pathology in relation to work (PRW) and 19,983 (25.6%) other OHRs. The detailed flowchart is presented in Fig. 1.

All the results presented hereafter refer to OHRs with a diagnosis of pathology in relation to work (PRW;  $n=58,188$  OHRs). Figure 2 presents the distribution of ICD-10 diseases. With silica JEM (probability greater than 0%), the first five main diseases associated with silica were pleural plaques (8.9%), malignant neoplasm of bronchus and lung (8.5%), other hearing loss (5.4%), allergic contact dermatitis (4.9%), and asthma (4.7%). With trichloroethylene JEM (probability superior to 0%), the first five main diseases associated with trichloroethylene were pleural plaques (8.3%), allergic contact dermatitis (7.3%), asthma (6.6%), malignant neoplasm of bronchus and lung (6.6%), and other hearing loss (4.2%). This was consistent with the distribution of these diseases for OHRs with a PRW which were among the most represented (asthma 5.9%; allergic contact dermatitis 5.9%; malignant neoplasm of bronchus and lung 4.5%; pleural plaques 4.5%; and other hearing loss 3.4%).

Table 1 presents the population characteristics of the 58,188 OHR cases with a PRW. Mean age at diagnosis was 45.8 years (95% CI 45.7; 45.9) and 57.2% of OHRs concerned men. Mean age and male percentage are higher in silicosis, systemic sclerosis, and hematopoietic diseases than in musculoskeletal disorders (MSD) and in the total



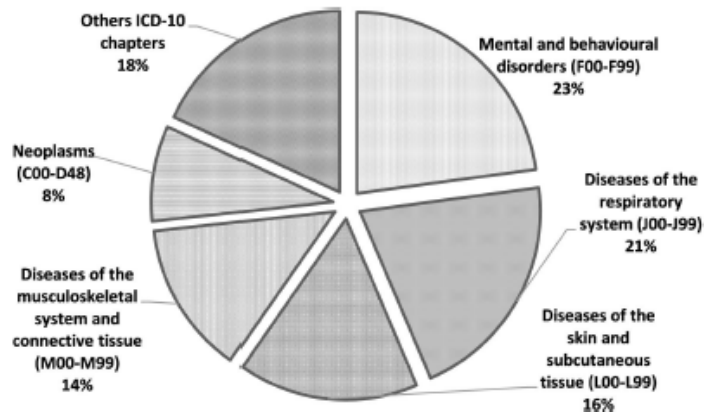
**Fig. 1** Flowchart of the study population

RNV3P population. Craft and related trade workers are the most represented major groups of ISCO-88. The association between exposure and disease was assessed with high imputability by RNV3P physicians in less than 50% of the cases, except for silicosis (81.1%) and MSD (53.7%). Conversely, low imputability was observed in 50% of cases for hematopoietic diseases.

Table 2 shows the prevalence of occupational exposure derived by the RNV3P physicians and the JEMs in RNV3P cases with a PRW, for each disease and substance investigated in the present study. Overall, exposure prevalence as reported by experts among the RNV3P OHRs with a PRW population or the MSD group was rare, less than 5% for all cases (Table 2). As expected, JEMs retrieved a significant higher percentage of exposures in these groups, with prevalence ratios (PR) ranging between 12.0 (CI 11.3/12.8) for silica and 194 (CI 160/236) for trichloroethylene. A similar pattern was observed in all 5 groups of specific conditions, except for silicosis, for which the prevalence ratio was 0.83 (CI 0.78/0.88).

Exposure frequencies found by JEMs were always lower for MSD compared to the 3 other selected pathologies with exposure ratio between 1.4 and 4.5 ( $p<0.001$ ) except for the couple silicosis/tetrachloroethylene with an exposure ratio of 0.88 (CI 0.54/1.57;  $p=0.82$ ). Compared to "other diseases" conditions, exposure frequencies were

**Fig. 2** Distribution of ICD-10 main diseases diagnosed in OHRs with a diagnosis of pathology in relation to work ( $N=58\,188$ ) from 2001 to 2011, by ICD-10 chapter



**Table 1** Population characteristics for RNV3P population with a confirmed pathology in relation to work and for each disease explored

	RNV3P population					
	PRW	Category of condition (OHRs)				
		MSD	Silicosis	Systemic sclerosis	Hematopoietic diseases	Others diseases
Number of OHR (n)	58,188	4090	407	143	667	52,881
Age (mean years $\pm$ 95% CI)	45.8 $\pm$ 0.1	48.1 $\pm$ 8.3	58.3 $\pm$ 13.0	52.1 $\pm$ 10.3	55.5 $\pm$ 9.2	45.5 $\pm$ 0.2
Gender (female, %)	42.8	42.2	4.9	21.7	12.6	42.4
Major groups (1 digit ISCO-88, %)						
1. Managers	3.6	0.6	0	0.70	1.2	3.3
2. Professionals	6.3	2.3	5.9	2.10	7.8	6.5
3. Technicians and associated professionals	14.3	7.1	3.4	7.7	14.1	14.6
4. Clerical support workers	7.2	9.8	1.0	1.4	1.6	6.8
5. Service and sales workers	13.3	16.0	0.2	2.1	4.2	12.2
6. Skilled agricultural, forestry, and fishery workers	1.9	2.8	0.2	4.2	8.1	1.8
7. Craft and related trades workers	29.7	22.0	58.2	55.2	41.4	32.1
8. Plant and machine operators and assemblers	10.5	10.0	21.6	15.4	16.5	10.8
9. Elementary occupations	13.1	29.4	9.3	11.2	5.1	12.0
Level of imputability to the main exposure (%)						
High	46.1	53.7	81.1	38.5	22.0	23.3
Medium	30.9	31.3	14.7	24.5	27.1	31.1
Low	22.9	15.0	4.2	37.0	50.9	45.6

lower for MSD with an exposure ratio between 1.2 and 1.6 ( $p \leq 0.003$ ).

In accordance with our hypothesis, the exposure prevalences, for which associations with specific conditions were expected or suggested, were significantly higher than those in the control group, the other diseases, or MSD subjects. For instance, as regards the expected associations, the couples silica/silicosis or systemic sclerosis showed higher exposure to silica than “other diseases” ( $p < 0.001$ ),

whether based on experts’ judgement or on JEMs. Exposure ratios from JEMs, compared to “other diseases” conditions, were higher for silicosis (3.8 (CI 3.6/4.1) or systemic sclerosis (2.7 (CI 2.4/3.2) than for MSD [0.84 (CI 0.79/0.91)] or hematopoietic diseases [1.2 (CI 1.0/1.4)]. The same pattern is found with the couple hematopoietic diseases and benzene (JEM) ( $p < 0.00.1$ ; exposure ratio: 1.9 (CI 1.8/2.1). Exploring putative associations like systemic sclerosis or hematopoietic diseases/chlorinated solvents,

**Table 2** Exposure prevalence according to experts and job-exposure matrices in RNV3P population with a confirmed pathology in relation to work for the study conditions and substances

	RNV3P population					
	PRW	Category of condition (OHRs)				
		MSD	Silicosis	Systemic sclerosis	Hematopoietic diseases	Others diseases
Number of OHR ( <i>n</i> )	58,188	4090	407	143	667	52,881
Exposure by experts ( <i>N</i> , (%))						
Imputability at least low						
Silica	980 (1.7)	0 (0.0)	374 (91.9)	67 (46.9)	1 (0.1)	538 (1.0)
Benzene	256 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	211 (31.6)	45 (0.1)
Organic solvents and thinners	1 314 (2.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	25 (17.5)	87 (13.0)	1 200 (2.3)
Chlorinated solvent	243 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.2)	24 (3.6)	213 (0.4)
Trichloroethylene	102 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	17 (2.5)	82 (0.2)
Tetrachloroethylene	90 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	5 (0.7)	84 (0.2)
Exposure by JEM ( <i>N</i> , (%))						
JEMs' exposure probability > 0%						
Silica	11 791 (20.3)	689 (16.8)	311 (76.4)	78 (54.5)	160 (24.0)	10 553 (20.0)
Benzene	16 132 (27.7)	911 (22.3)	154 (37.8)	55 (38.5)	359 (53.8)	14 653 (27.7)
Chlorinated solvent	20 434 (35.1)	890 (21.8)	128 (31.4)	68 (47.6)	383 (57.4)	18 965 (35.9)
Trichloroethylene	19 828 (34.1)	868 (21.2)	128 (31.4)	65 (45.5)	366 (54.9)	18 401 (34.8)
Tetrachloroethylene	3 265 (5.6)	181 (4.4)	16 (3.9)	15 (10.5)	73 (10.9)	2 980 (5.6)
JEM/experts exposure ratio <sup>a</sup>						
JEMs' exposure probability > 0%						
Silica	12.0 (11.3/12.8)	Not calculable	0.83 (0.78/0.88)	1.16 (0.92/1.47)	160 (22/1139)	19.6 (18.0/21.4)
Benzene	63 (56/71)	Not calculable	Not calculable	Not calculable	1.7 (1.5/1.9)	325 (243/436)
Chlorinated solvent	84 (74/95)	Not calculable	Not calculable	11.3 (5.1/25.3)	15.9 (10.7/23.7)	89.0 (77.8/101)
Trichloroethylene	194 (160/236)	Not calculable	Not calculable	21 (7/67)	21.5 (13.4/34.6)	224 (180/278)
Tetrachloroethylene	36 (29/44)	Not calculable	Not calculable	15 (2/112)	14.6 (5.9/35.9)	35.5 (28.6/44.1)

<sup>a</sup>Ratio of JEMs' exposure prevalence to experts' exposure prevalence. Confidence intervals between brackets are calculated using Wald/Katz-log method

we also found higher exposures relative to “other diseases” condition, with exposure ratios of 1.3 (CI 1.1/1.6) and 1.6 (CI 1.5/1.7), respectively. However, compared to the “other diseases” condition, the association is statistically different for hematopoietic diseases ( $p < 0.001$ ) and for systemic sclerosis ( $p = 0.006$ ). The same pattern was found with trichloroethylene.

As we could expect, JEMs' exposure frequencies decreased strongly with the rise of exposure probability in our population in particular for trichloroethylene (−89.5 and −94.6% for the second and third thresholds, respectively, compared to the first one) and tetrachloroethylene (−93.1; −93.1%); the fall was lower for silica (−8.2%; −17.5%) (Fig. 3). For some associations, we observed that JEMs' exposure frequencies became lesser than the exposure frequencies reported by experts. This concerned the association tetrachloroethylene/hematopoietic diseases, for the 30% threshold, and the associations chlorinated solvents/systemic sclerosis, trichloroethylene/systemic sclerosis, and benzene/hematopoietic diseases,

for the 50% threshold. In some cases, exposure frequencies became greater in MSD (control group) than for the 3 selected pathologies. This concerned only chlorinated solvents, i.e., trichloroethylene for silicosis (ratio 0.35; CI 0.09/1.44), systemic sclerosis (0.47; CI 0.07/3.36), and tetrachloroethylene for hematopoietic diseases (0.84; CI 0.25/2.8).

Table 3 shows the comparison of the classification of exposure by experts and JEMs for 3 different probabilities. As expected, discordances are especially important between the cases reported as exposed by JEMs but not by physicians. This reflects the completeness of the JEMs compared to the statements of physicians. Unexpected, however, is the discrepancy between the cases reported as exposed by physicians but not by JEMs observed mainly for silicosis and silica exposures (20.8% of cases for JEM probability greater than 0%), and these discrepancies remained after taking into account the imputability level set by physicians.

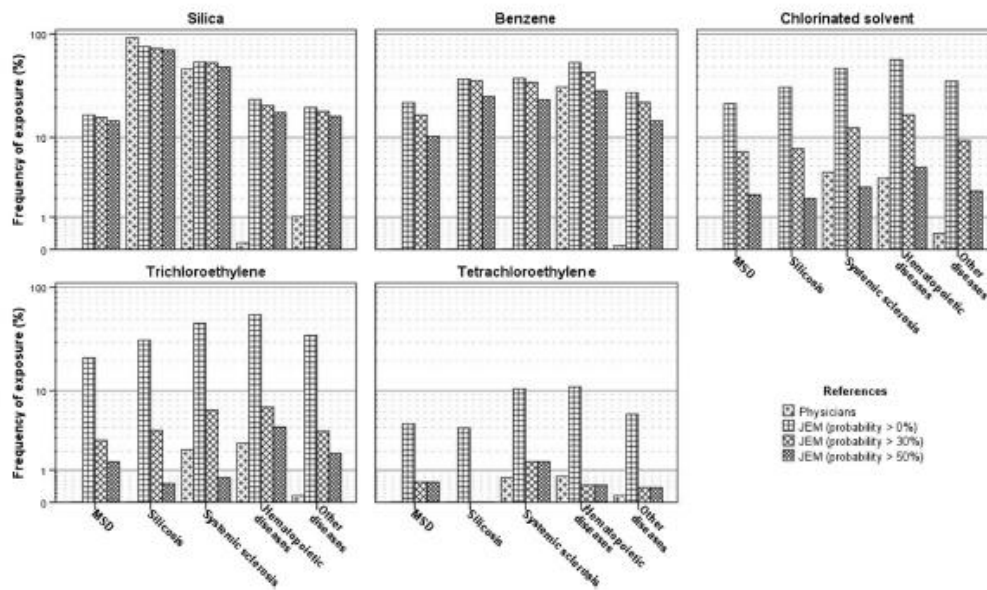


Fig. 3 Distribution of exposure frequencies according to physicians and job-exposure matrices, for the study diseases and substances

Table 3 Comparison of exposure counts according to experts and JEM for 3 exposure/disease couples: Silicosis/Silica, Sclerodermia/Silica, and Hematopoietic diseases/trichloroethylene

JEMs	Physicians								
	Silicosis (OHRs)/silica			Sclerodermia (OHRs)/silica			Hematopoietic diseases (OHRs)/trichloroethylene		
	Unexposed	Exposed	$\kappa^c$	Unexposed	Exposed	$\kappa$	Unexposed	Exposed	$\kappa$
JEMs' exposure probability >0%	$\kappa 0.06$			$\kappa 0.43$			$\kappa 0.02$		
Unexposed	11	85		50	15		296	5	
Exposed	22	289		26	52		354	12	
JEMs' exposure probability >30% <sup>a</sup>	$\kappa 0.07$			$\kappa 0.44$			$\kappa -0.01$		
Unexposed	13	96		51	15		606	16	
Exposed	20	278		25	52		44	1	
JEMs' exposure probability >50% <sup>b</sup>	$\kappa 0.07$			$\kappa 0.43$			$\kappa -0.03$		
Unexposed	14	105		54	19		623	17	
Exposed	19	269		22	48		27	0	

<sup>a</sup>JEMs' exposure probability >35% for silica

<sup>b</sup>JEMs' exposure probability >55% for silica

<sup>c</sup>Kappa coefficient corresponds to the agreement for exposure between experts and JEMs. The agreement becomes stronger when the Kappa tends toward 1. When Kappa is greater than or equal to 0, there is no agreement except by chance

Discussion

Our study shows that the application of a job-exposure matrix is possible on a large database such as the RNV3P

(over 145,000 records) and allows to recover additional exposures for silica, chlorinated solvents as trichloroethylene, and benzene as compared to expert' assessments. Interestingly, prevalence ratios showed a significant gradient

according to the degree of the uncertainty regarding the associations between exposures and specific conditions. While the JEMs did not provide supplemental information on exposure for the well-known association silica/silicosis, other JEMs provided more exposure cases for the couples chlorinated solvents/systemic sclerosis, and even more for chlorinated solvents/hematopoietic diseases. Moreover, this additional information was significantly different from that brought by JEMs for the non-specific condition chosen in this study, such MSD or “all other diseases.” Exposure to chlorinated solvents reported by JEMs was significantly more frequent in the hematopoietic diseases group compared to experts’ assessment or for the MSD conditions, suggesting that using statistical methods of emergence may result in a stronger potential of signals of association (Bonnetterre et al. 2008, 2012). This was in accordance with our hypothesis and backs the usefulness of JEMs for the study of new or unsuspected associations between occupational exposures and diseases in our database.

However, this approach has limitations. Concordance between JEMs and physicians is very poor for the conditions we explored. Both situations are encountered: an exposure reported by experts but not found by the JEM matrices, and vice versa. The second situation was expected, considering the operating mode of JEMs, but the first one is more surprising. Exposure reported by experts but not found by the JEM matrix was important for silicosis and silica (around 21% of OHRs). These results suggest a possible reporting bias of the occupation by physicians, errors in diagnosis, or limitations of the JEMs. This is confirmed by exploring data for which experts retrieved an exposure but not silica JEM (85 OHRs). The most frequent occupational titles retrieved were ISCO88 2222—dentists (21 cases, 24.7%) (which is probably a misclassification of dental prosthesis, ISCO88 7311) and ISCO88 7110—miners and quarry workers (11 cases, 12.9%) associated with sectors of activity as dental practice (14 cases, 16.4%), other mining and quarrying (13 cases, 15.2%), and mining of coal, lignite, and peat moss (9 cases, 10.6%). The silica JEM considers dentists as not exposed whatever the sector of activity. The non-recognition of miners and quarry workers as exposed by the JEM is linked to a 2-digit coding (instead of 3 or 4) of the activity sector by experts. Indeed, the ISCO88 7110 code only considered as exposed by JEM-specific minor groups of activity sector (3- or 4-digit coding), and not the major group of activity sector (2-digit coding). This highlights the necessity of a well-done encoding for applying JEMs. As stated previously, physicians massively attribute silicosis to exposure to silica in association with a strong *a priori* scientific understanding of this relationship. In contrast, literature data on the relationship between hematopoietic diseases and exposure to trichloroethylene are scarce and versatile. Therefore, experts do not

declare this exposure as a possible causal nuisance. Rather, they tend to declare other possible hazardous exposures such as benzene or organic solvents.

To apply the InVS Matgene matrices, we had to transcode business codes from ISCO 88 to 68. Also, for an ISCO 88 code, there are several possible ISCO 68 codes. In the absence of clinical data and given the amount of records, we could not recode manually each of them. We therefore decided to test the matrix for all the possible ISCO 68 codes and considered the OHR as set if at least one of the codes was positive after the application of the matrix. Therefore, we might have overestimated the number of OHRs deemed exposed. The exposure prevalences that we found are greater than those reported in several studies. Literature data show that exposure prevalences to silica range between 4 and 15.6% (Bruske-Hohlfeld et al. 2000; Cassidy et al. 2007; Diot et al. 2002; Kauppinen et al. 2000; Laforest et al. 2000), to compare with 20.3% in our study. However, the InVS applied silica JEMs to the general French population and found consistent exposure prevalences with the literature (de travail Matgéné 2010). Exposure discrepancies are also found for trichloroethylene (exposure prevalence from 5 to 9% in the literature versus 34.1% in our study) but not for tetrachloroethylene (5–6% versus 5.6% in our study) (de travail Matgéné 2009; Kauppinen et al. 2000; Vlaanderen et al. 2013). These high estimates of exposure could stem from several limitations or characteristics of our study. Firstly, the RNV3P subjects are not representative of the general population of workers. It includes patients who have consulted a university hospital-based occupational diseases center. Therefore, these patients probably have a career more impacted by jobs with significant or specific exposures, also possibly associated with numerous co-exposures. Secondly, RNV3P data provide only the occupational title and sector of activity for the job considered as responsible of the disease observed by the expert. Therefore, we did not have access to the entire job history of the cases nor to the number of years in that job. With this in mind, we could not use the calendar classification in JEMs. To overcome this limitation, we chose to consider a couple as exposed by JEMs regardless of the years of exposure. Now, it has been proved that exposure to several substances such as silica or trichloroethylene has decreased significantly in the last decade (Bakke et al. 2007; Gold et al. 2008; de travail Matgéné 2009, 2010). One possibility is also to code in the future the whole career of subjects in the RNV3P network, a solution that is currently under discussion.

Disadvantages of using JEMs to assess exposure are well known (Friesen et al. 2012; Mannetje and Kromhout 2003). They provide a poor sensitivity and fail to take into account the heterogeneity of exposure within jobs and over time. As other JEMs, the JEMs designed by InVS generate



misclassification: individuals working in a job classified as 'exposed' might, in fact, not have been so and vice versa. Another drawback is the availability of JEMs for all substances. This drawback will limit the area that could be explored using the approach we tested.

Despite these drawbacks, the use of job-exposure matrices generated significantly numerous exposure statements for the JEMs we used. Higher exposure frequencies have been found between chlorinated solvents and systemic sclerosis or hematopoietic diseases, in comparison with the controls, as well as when comparing to expert judgments. These new exposure lists of substances open the perspective to support the associations between occupational exposures and some conditions discussed in the literature, or the discovery of new emerging signals, more so than those reported by the experts alone. Conversely, the ability to better retrieve exposure to a compound might limit the occurrence of false signals, while new exposure declarations by an expert, even rare, might induce signal generation because the exposure had not been reported before.

As stated in the introduction, our hypothesis posits that experts' declarations on exposures induce a reporting bias because their appreciation of exposure–disease causality is not systematic and not exhaustive. Their convictions on causal relationships (or on the absence of association) may lend them to miss associations still poorly documented. This is clearly shown by the prevalence ratios between our index pathologies and the control group composed of all other diseases of RNV3P. The prevalence ratio increases steadily from the discussed pathologies (trichloroethylene/systemic sclerosis or hematopoietic diseases, with 10.5 and 12.5 ratios, respectively) to pathologies with well-established causalities (silica/systemic sclerosis or silicosis: 46.9 and 91.9 ratios, respectively, and benzene/hematopoietic diseases: ratio of 316). The application of JEMs drastically reduced the absolute value of ratio (trichloroethylene/systemic sclerosis: 1.3; trichloroethylene/hematopoietic diseases: 1.6; silica/systemic sclerosis: 2.7; silica/silicosis: 3.8; benzene/hematopoietic diseases: 1.9). This could be observed with the prevalence ratio between JEMs and experts' declarations. The prevalence ratio increases steadily from pathologies with well-established causalities (silica/systemic sclerosis or silicosis: 1.2 and 0.8 ratios, respectively, and benzene/hematopoietic diseases: ratio of 1.7) to the discussed pathologies (trichloroethylene/systemic sclerosis or hematopoietic diseases, with 21.7 and 22.0 ratios, respectively).

## Conclusion

The application of JEMs allowed us to generate a variety of exposures from an occupation category. This statement

suggests the possibility of making new 'big data' statistical studies to explore emerging causal associations. This could allow earlier detection of new couples of activity or disease/exposure, or new activity or disease for couples that are already known.

**Acknowledgements** This network was supported by funds from the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Anses), the National Health Insurance System for Employees (CNAM-TS), the French Occupational Medicine Society (SPMT), the Grenoble University Hospital, the National Health Insurance System for agricultural Workers (CCMSA), and the French Institute for Public Health Surveillance (InVS). The authors would like to thank the RNV3p members: Amiens (Doutrelot-Philippon C.), Angers (Roqueleure Y., Petit A.), Bordeaux (Verdun-Esquer C., Leclerc I.), Brest (Dewitte J.D., Loddé B.), Caen (Clin B.), Cherbourg (Marquignon M.F.), Clermont-Ferrand (Chamoux A., Dutheil F.), Créteil (Andujar P., Pairon J.C.), Dijon (Smolik H.J., Fernandez N.), Grenoble (Bonnetterre V., Michel E.), Le Havre (Gehanno J.F.), Lille (Frimat P., Nisse C.), Limoges (Druet-Cabanac M.), Lyon (Massardier A., Charbotel B.), Marseille (Lehucher-Michel M.P.), Montpellier (Roulet A., Lesage F.X.), Nancy (Paris C., Penven E.), Nantes (Dupas D.), Paris-Cochin (Benéfa-Colas L., Choudat D.), Paris-Garches (Descatha A., Mediouni Z.), Paris-Hôtel-Dieu (Léger D., Bayon V.), Paris-Fernand Widal (Langrand J., Villa A.), Poitiers (Ben-Brik E., Martinez H.), Reims (Deschamps F.), Rennes (Gouyet T., Vergier C.), Rouen (Gisnard A., Rollin L.), Saint-Etienne (Fontana L., Pélissier C.), Strasbourg (Gonzalez M., Nourry N.), Toulouse (Esquirol Y., Hérin F.), and Tours (Haguenoer K.). The authors would also like to thank the InVS and the contributors to Matgéne programs for the JEMs

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- ANSES (2017) National network for monitoring and prevention of occupational diseases (RNV3P). French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES). <https://www.anses.fr/en/content/rnv3p-national-network-monitoring-and-prevention-occupational-diseases>
- Bakke B, Stewart PA, Waters MA (2007) Uses of and exposure to trichloroethylene in U.S. industry: a systematic literature review. *J Occup Environ Hyg* 4:375–390. doi:10.1080/15459620701301763
- Bonnetterre V, Bicout DJ, Larabi L, Bernardet C, Maitre A, Tubert-Bitter P, de Gaudemaris R (2008) Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of the application of pharmaco-surveillance methods to the database of the French National Occupational Disease Surveillance and Prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med* 65:32–37. doi:10.1136/oem.2007.033183
- Bonnetterre V et al (2010) 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* 67:178–186. doi:10.1136/oem.2008.044610
- Bonnetterre V, Bicout DJ, de Gaudemaris R (2012) Application of pharmacovigilance methods in occupational health surveillance:

- comparison of seven disproportionality metrics. *Saf Health Work* 3:92–100. doi:10.5491/SHAW.2012.3.2.92
- Bruske-Hohfeld I et al (2000) Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 151:384–395
- Cassidy A et al (2007) Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology* 18:36–43. doi:10.1097/01.ede.0000248515.28903.3c
- COEH (2017) The Health and Occupation Research Network (THOR). Centre for Occupational and Environmental Health (COEH)—University of Manchester. <http://research.bmh.manchester.ac.uk/epidemiology/COEH/research/thor/>
- Diot E et al (2002) Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med* 59:545–549
- Friesen MC et al (2012) Combining a job-exposure matrix with exposure measurements to assess occupational exposure to benzene in a population cohort in Shanghai, China. *Ann Occup Hyg* 56:80–91. doi:10.1093/annhyg/mer080
- Groupe de travail Matgéné (2009) Présentation de matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés. Quelques applications à un échantillon de population en France. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr>
- Groupe de travail Matgéné (2010) Présentation d'une matrice emplois-expositions aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre—Quelques applications à un échantillon de population en France. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr/>
- Garabrant DH, Lacey JV Jr, Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, Schottenfeld D (2003) Scleroderma and solvent exposure among women. *Am J Epidemiol* 157:493–500
- Gold LS, De Roos AJ, Waters M, Stewart P (2008) Systematic literature review of uses and levels of occupational exposure to tetrachloroethylene. *J Occup Environ Hyg* 5:807–839. doi:10.1080/15459620802510866
- IARC (2011) Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite (IARC monographs—100 C). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 100C:355–406
- IARC (2012) Benzene (IARC monographs—100F). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100F:249–294
- Institut National de Veille Sanitaire (2015a) ExpPro outils d'aide à l'évaluation des Expositions professionnelles. <http://exppro.invs.sante.fr/exppro/matrices>.
- Institut National de Veille Sanitaire (2015b) Occupational health/topics. [http://www.invs.sante.fr/jen/mvs\\_en/Topics/Occupational-health](http://www.invs.sante.fr/jen/mvs_en/Topics/Occupational-health).
- Kauppinen T et al (2000) Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 57:10–18
- Laforest L et al (2000) Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med* 57:767–773
- Mannetje At, Kromhout H (2003) The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int J Epidemiol* 32:419–428. doi:10.1093/ije/dyg080
- Marie I et al (2014) Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev* 13:151–156. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.002
- Rusyn I, Chiu WA, Lash LH, Kromhout H, Hansen J, Guyton KZ (2014) Trichloroethylene: mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacol Ther* 141:55–68. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.08.004
- Stuie JK, Rest KM, Frings-Dresen MH (2001) Criteria document for evaluating the work-relatedness of upper-extremity musculoskeletal disorders. *Scand J Work Environ Health* 27 Suppl 1:1–102
- Vlaanderen J et al (2013) Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occup Environ Med* 70:393–401. doi:10.1136/oemed-2012-101188



## **J. Annexe 10 : article soumis**

Article soumis dans la revue dans la revue « Occupational and Environmental Medicine », intitulé :

“Usage of job exposure matrices to assess statistical emergence: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network”

et écrit par :

“Florentin Arnaud M.D., MSc, Zmirou-Navier Denis M.D., PhD, RNV3P members and Paris Christophe M.D., PhD”

### **1. Introduction**

Health surveillance is a major and historical public health activity. Health surveillance systems have to be capable to monitor changes in exposure and/or disease frequency so as to identify emerging diseases or disease-exposure couples. Since their creation, health monitoring systems, such as pharmacovigilance or toxicovigilance, collect an growing amount of data. As a result, they increasingly use data mining methods to identify and investigate unusual rises in the number of cases within chronological data (149-151). In particular, disproportionality methods (152, 153) were used in pharmacovigilance to reveal unknown or poorly-documented health effect / drug associations. Some are frequency-based methods like proportional reporting ratio (PRR) which is used in the British pharmacovigilance database; others rely on Bayesian methods, as Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN), which is used in the international pharmacovigilance database (76).

As defined by the World Health Organization, disproportionality methods generate a “signal” which is a “reported information on a possible relationship between an adverse event and a drug, of which the relationship is unknown or incompletely documented previously” (154). The relevance of these methods have been confirmed by retrospective studies which highlighted, *inter alia*, the capacity to confirm signals that had been first clinically identified, and to highlight these new associations sooner (155).

Occupational safety and associated health monitoring systems have the same objectives, and are concerned with health-related events (health monitoring) and work conditions and occupational exposures (risk monitoring). In France, the “RNV3P” (Réseau National de Vigilance et Prévention des Pathologies Professionnelles) is a mandatory network based on 33 occupational diseases departments of University Hospitals that records continuously the

occupational-related conditions their expertise is called for. One challenge of these networks is to identify and address new information ("signals") in a timely manner for identification of unknown occupational diseases or conditions that were not previously described for a given sector or job category.

Data registered in RNV3P permit to apply disproportionality methods where health events and drugs are replaced by occupational diseases and occupational exposures, respectively. Bonneterre & al (81, 82, 156) successfully applied and compared seven disproportionality methods on the RNV3P data which allowed the exploration of signals for cancer diseases and systemic sclerosis. The proportional reporting ratio method has been integrated in routine to detect new emerging disease/exposure associations to be secondarily investigated by experts. Nevertheless, several limitations have been highlighted by Bonneterre & al in the context of the French national occupational surveillance system. Caveats of the detection approach through declarative database are manifold: unsystematic and non-exhaustive review of exposure data, dependence of the data on occupational physicians' expertise (knowledge, methods for exploring exposures, experience ...) and reporting bias (81).

After demonstrating the applicability of the matrices to the RNV3P data (157), the aims of the present work is to evaluate the contribution and limitations of JEMs as a way to improve the benefits of safety datamining methods used in pharmacovigilance in view to explore "statistical" emergence, particularly proportional reporting ratios (PRR) and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN).

## 2. Methods

### *a) French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P)*

RNV3P consists of 33 university hospitals occupational health departments throughout the country, each having an consultation center specialized in occupational diseases diagnosis to which patients are referred by their general practitioner, occupational physician or other specialist (pneumologist etc.), for investigation of the possible occupational origin of their condition. For each referred patient, the experts produce a structured occupational health report whose main coded items are: main disease and comorbid diseases (ICD-10), main occupational exposure and four other possible exposures (coding initially developed by the Institut National de Recherche et Sécurité [INRS] for the national health insurance system) with four levels of imputability, occupation title (ISCO-88, developed by the International Labour Office) and

sector of professional activity (in French: Nomenclature des Activités Françaises, NAF) related to the main exposure. Demographic characteristics, administrative information on the patient and whether the disease/exposure association gives entitlement to compensation are also recorded. Coding, based on personal judgment, is done by occupational physicians in each university hospital.

In this study, we used the RNV3P data for the period of 2001 to 2011. Only occupational health reports (OHRs) with a validated and available coding for main disease, exposures, occupational titles and industrial activity sectors were kept for the present analyses.

### *b) Job-exposure matrices selected*

We selected two job exposure matrices adapted to our population and which have been studied in a previous work (157). Each JEM was specific of a group of airborne substances present in the workplace, and was constructed by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) within the Matgéné program (158, 159). JEMs are sorted by activity and occupation. Three indices to assess exposure are used in these JEMs:

- Exposure probability: it represents the proportion of workers estimated to be exposed to the substance in the concerned employment.
- Exposure intensity: it evaluates the air concentration which the operator is subject to the duration of exposure.
- Exposure frequency: it corresponds to the proportion of working time during which exposure exists.

The chlorinated solvents JEM encompasses job-related exposure estimates to trichlorethylene, perchlorethylene, methylene chloride, carbon tetrachloride, and/or chloroform from 1950 to 2007. JEM of free crystalline silica respirable dust covers occupational exposures from 1947 to 2007.

### *c) Application of JEMs on the RNV3P data*

As the RNV3P occupational title is encoded with ISCO-88 nomenclature, we have transcoded it to ISCO-68 before application of JEMs. A Microsoft Access® program was written for ISCO transcoding and JEM application. We transcoded by excess; namely, if an ISCO-88 code had more than one equivalent ISCO-68 code, we kept all ISCO-68 corresponding codes. During the JEM application, we explored all the possible combinations between the transcoded RNV3P

data and the JEM occupation title and sector of activity. For each occupational health report, several matches could be retrieved. So we considered the report as signaling exposure if at least one of those matches was positive.

JEM applications were repeated for each combination of thresholds for exposure probability, exposure frequency and exposure intensity, respectively.

#### *d) Choice of occupational diseases as positive controls*

To assess if we have the ability to generate known disease/exposure association, we chose 4 such associations: silica/silicosis, systemic sclerosis/silica, malignant kidney neoplasm (except renal pelvis)/trichloroethylene (IARC, group 1, (131)) and malignant bladder neoplasm /tetrachloroethylene (IARC, group 2A, (131)).

Diseases were retrieved by using ICD-10 codes:

- Silicosis: J62, J620 and J628;
- Systemic sclerosis: M34, M340, M341, M342, M348 and M349;
- Malignant neoplasm of kidney except renal pelvis: C64;
- Malignant neoplasm of bladder: C67

#### *e) Exploration and comparison*

As recalled above, disproportional methods generate a statistical signal when there is a discrepancy between the true number of a disease–exposure pair reported in the database and the expected number for this same pair. Generally, these methods generate, for each pair, a 2x2 contingency table. To run disproportional methods, a contingency table with the factors “main disease” and “exposures” was created, with, for each, the reports numbers of the target disease and exposure. For the experts’ assessments, disease-exposure associations were generated from the principal exposure and all the co-exposures (up to 4) they had declared. This involved a reported number of associations’ greater than the number of OHRs. Regarding the implementation of JEMs, only one disease-exposure association was generated, which was coded as a binary variable (exposed/unexposed), for each JEM. To allow comparisons between experts’ assessments and JEMs, disease-exposure associations declared by experts, were also coded into binary variable for the exposure of interest. To avoid too broad a dispersion of the ICD10 codes, analyses were conducted on three digits code.

For each exposure, we applied two disproportional methods: proportional reporting ratios (PRR) and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). For the former, were considered as a signal all associations for which the lower limit of the 95% confidence interval of PRR was greater than 1 ( $LI_{95}(PRR) > 1$ ) and a report number for the association greater or equal to 2. For the latter, were considered as a signal all associations with a quantile lower limit of 2.5% for the posterior distribution of the information component ( $Q_{2.5\%}$  (BCPNN)) and a report number for the association greater or equal to 2. All statistical computations were realized with R project 3.2.2 and PhVID package for PRR and BCPNN analysis.

We explored the distribution of the disease–exposure associations for all exposures declared by the RNV3P experts, then the 3 exposures (silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene), and assessed the signals generated by the PRR and BCPNN methods. We also compared the distribution of signals while considering or deleting the OHRs which entitle for compensation. We considered in this case that it is a valuable criteria for define well-known health effects of occupational exposures and to limite generation of signals. In a final step, we evaluated the discrepancy between the PRR and BCPNN methods.

In view to confirm the ability of exposures generated by JEMs to detect a signal for known disease-exposure associations, we explored the quality of the results obtained with our five reference disease/exposure associations. Then, we compared the quality of the signals obtained with expert’s declarations depending on whether the exposures were coded as binary or left as they had been initially coded. This was done to ensure that binary coding of exposure did not impact the results of the disproportional methods. Lastly, we explored the impact of different thresholds or combination of thresholds for JEMs exposure probability, intensity and frequency.

### **3. Results**

During the 2001 to 2011 period, 145 293 occupational health reports were registered by the RNV3P. Of these, about 52% were referred by a doctor and 19% by a health care facility. After removing OHRs without occupational title and/or sector of activity and/or pathology, with ICD-10 Z codes, 95 772 OHRs remain, among which 57 599 correspond to a diagnosis of pathology in relation to work (PRW), and 38 173 (39.9%) to other OHRs. The detailed flow-chart is presented in supplemental figure. The mean age at diagnosis of the population was 49.0 years (CI-95% 48.9; 49.1) and 64.1% of OHRs concerned males. Craft and relateqd trades workers are the most represented groups of ISCO-88. Main ICD-10 diagnosis sections were Diseases of the respiratory system J00-J99 (24.1%), Mental, Behavioral and Neurodevelopmental disorders



F00-F99 (16.0%), Neoplasms C00-D49 (15.0) and Diseases of the skin and subcutaneous tissue L00-L99 (12.5%). The RNV3P database reported 725 cases of silicosis, 213 cases of systemic sclerosis, 114 cases of malignant kidney neoplasm, except renal pelvis, and 826 cases of malignant bladder neoplasm.

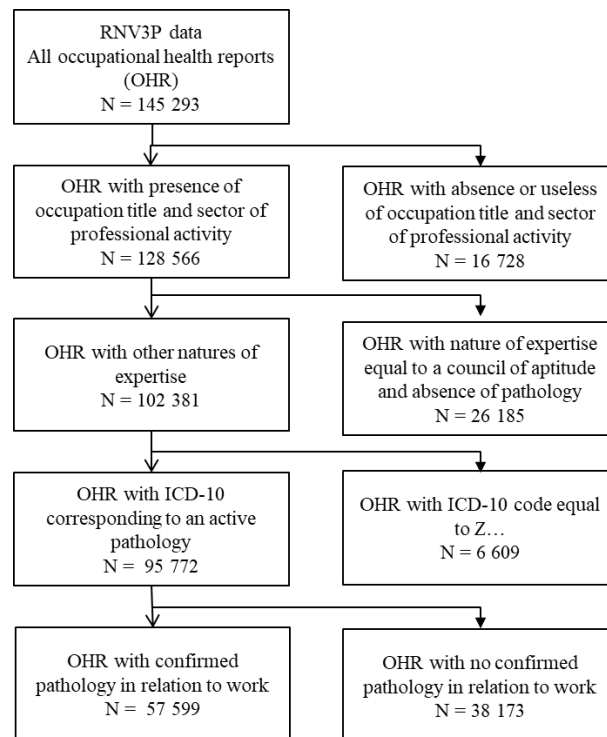


Figure 48 : Flowchart of the study population

The 95 772 OHRs in the RNV3P database generated 131 417 coupled of which 23 587 unique disease–exposure couples based on experts’ declarations. Only one-third of associations (32.7%, n=7 723) were reported more than once for experts and half (49.5%; n=2 467) for JEMs; however, these accounted for 88.0% of all reports in the database for experts and 97.3% for JEMs. Focusing on exposure of interest and experts’ declarations, 167, 110 and 82 unique couples were generated for silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene, respectively. Application of the three selected JEMs permitted to retrieve 3.5 to 6 times more unique couples than experts’ declarations with 588 couples for silica exposure, 668 for trichloroethylene and 357 for tetrachloroethylene. Respectively 890 and 726 unique diseases were reported for experts and JEMs.

Silicosis (ICD-10 J62) and silica associations were reported 703 times for experts and 560 times for JEMs. Systemic sclerosis (M34) and silica associations were 97 times for experts and 98 times for JEMs. Asbestos exposure and pleural plaques (J92) and malignant neoplasm of bronchus and lung (C34) were the two most frequent associations (8 750 and 5 065 cases respectively) reported by experts in the database. We observed that pleural plaques and

malignant neoplasm of bronchus and lung were the sixth most frequent associations with JEMs. The number of associations reported for pleural plaques were 5 709 with trichloroethylene, 726 with tetrachloroethylene and 3 509 with silica. The number of associations reported for malignant neoplasm of bronchus and lung were of 3 949 with trichloroethylene, 567 with tetrachloroethylene and 3 112 with silica.

### Application of disproportional methods

Only associations reported at least twice were included in disproportional methods. To ensure that the binary coding of our exposure variable does not alter the signal strength, we compared the generated signal with the original encoding of exposure by experts versus binary coding (yes / no). In the two cases, the results are very similar, as shown in Table L.

**Table L : Impact of exposure coding on the signal of the PRR and BCPNN methods, for silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene exposure data extracted from experts' declarations.**

Pathology	ICD-10 code	Exposure (from experts declarations)	Binary coded exposures			Original encoding of exposures		
			PRR	LI <sub>95%</sub> PRR	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN	PRR	LI <sub>95%</sub> PRR	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN
Silicosis	J62	Silica	86.5	73.7	79.5	86.5	75.2	79.5
		Silica	12.7	10.0	16.0	12.7	10.1	16.0
Systemic sclerosis	M34	Trichloroethylene	5.0	2.0	1.3	5.0	2.1	1.3
		Tetrachloroethylene	5.4	1.6	0.7	5.4	1.7	0.7
Malignant neoplasm of kidney, except renal pelvis	C64	Trichloroethylene	38.8	25.5	24.4	38.8	25.5	24.4
Malignant neoplasm of bladder	C67	Tetrachloroethylene	4.2	2.3	2.1	4.2	2.3	2.1

Table LI presents the number of signals generated according to exposure, exposure-reporting source (experts or JEMs) and statistical methods. JEMs allowed to retrieve more signals than experts. PPR methods generated more signals than BCPNN for each condition. Deleting the OHRs, which entitle for compensation, tends to raise the number of signals generated both for the PRR and for BCPNN methods.

Table LII shows the concordance between experts- and JEM generated signals. This table confirms that JEMs generated new signals not retrieved by experts' declarations. Exploring the discordance for exposure to silica, especially for the signals found by JEMs but not by experts, the signals that were generated refer to diseases for which a co-exposure could contribute to the pathology. For example, pneumoconiosis due to asbestos and other mineral fibers (J61) or

pleural plaque (J92) are linked to asbestos exposure. Another example is soft tissue disorders related to use, overuse and pressure (M70) pathologies, which is frequent in the building and construction activity sector, and where exposure to silica is common.

Table LIII presents the results of PRR and BCPNN analyses for selected associations comparing experts versus JEMs and JEMs probabilities of exposure. For well-established disease-exposure associations, a strength signal is retrieved for both PRR and BCPNN based on experts' declarations. Thus, the highest signals (PRR/BCPNN) is the silicosis / silica association, which is expected given the strong link between exposure and disease. Using JEMs, the strength of the signal decreases drastically but remains significant. This is accompanied by a significant increase in the number of subjects considered to be exposed. For example, trichloroethylene exposure is declared for 392 cases; this figure rises to 35 848 subjects for JEM with an exposure probability greater than 0%, and to 1 669 for JEM with an exposure probability greater than 50%. Regarding discussed disease-exposure associations, like systemic sclerosis and trichloroethylene or tetrachloroethylene, there are differences between the methods of analysis (PRR / BCPNN) and between sources of exposures assessment (JEMs / experts). Thus, systemic sclerosis / trichloroethylene association generates signals for experts, for both the PRR and BCPNN analyses, but not for JEMs. While systemic sclerosis / tetrachloroethylene only generate a signal for experts using the PRR analysis.

Results of the exploration of the impact of JEMs exposure probability, intensity and frequency thresholds on the PRR and BCPNN signal quality are presented in Table LIV for the association silicosis/silica, systemic sclerosis/silica and systemic sclerosis/trichloroethylene. Irrespective of the threshold, the choice or combination of exposure items, well-known associations always generate a signal for both methods. By contrast, for the systemic sclerosis/trichloroethylene association, which is a debated one, a signal is only retrieved with an exposure level greater than 50 ppm and using the PRR method. All other combinations do not generate a signal.

**Table LI : Variation of the number of signals generated by the PRR and BCPNN methods with binary coded exposures (yes/no) to silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene, as extracted from experts' declarations or from JEMs.**

Explored exposure conditions	Number of associations <sup>1</sup>	Number of signals generated <sup>2</sup>					
		Signals with silica exposure		Signals with trichloroethylene exposure		Signals with tetrachloroethylene exposure	
		PRR	BCPNN	PRR	BCPNN	PRR	BCPNN
<b>Experts</b>	N=131 417	41	30	34	15	20	11
<b>Experts, without recognized and compensable associations<sup>3</sup></b>	N=91 208	45	28	26	10	19	11
<b>JEM (exposure probabilities <math>\geq 0\%</math>)</b>	N=95 772	66	38	83	44	63	32
<b>JEM (exposure probabilities <math>\geq 0\%</math>) without recognized and compensable associations</b>	N=65 591	79	44	102	53	66	32
<b>JEM (exposure probabilities <math>\geq 50\%</math>)</b>	N=95 772	59	39	52	23	15	9
<b>JEM (exposure probabilities <math>\geq 50\%</math>) without recognized and compensable associations</b>	N=65 591	73	40	48	19	12	5

1. For experts, all exposures were considered (main and co-exposures)
2. For PRR, a signal was considered when  $LB95(PRR)$  was greater than 1. For BCPNN, a signal was considered when  $0.025(\log(IC))$  was greater than 0. See text (Methods section) for the definition of the PRR and BCPNN methods.
3. Recognized and compensable associations were declared by experts using French national recommendations.

**Table LII : Concordance between experts- and JEM generated signals by the PRR and BCPNN methods for silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene exposures in the population without recognized and compensable associations**

		PRR		BCPNN	
		Signal with JEM	No signal with JEM	Signal with JEM	No signal with JEM
<b>Silica</b>	<b>Signal with experts</b>	26	19	19	9
	<b>No signal with experts</b>	53		25	
<b>Trichloroethylene</b>	<b>Signal with experts</b>	18	8	8	2
	<b>No signal with experts</b>	84		45	
<b>Tetrachloroethylene</b>	<b>Signal with experts</b>	15	4	9	2
	<b>No signal with experts</b>	51		23	

Table LIII : Comparison of signals from experts or JEMS exposure data for known associations reported more than twice, according to JEMs probabilities of exposure

Source of exposure declaration	Pathology	ICD-10 code	Nb of reports of disease	Exposure	Nb of reports of exposure	Nb of reports of exposure/disease couple	PRR	LI <sub>95%</sub> PRR	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN
Experts			958		4 059	703	86.5	73.7	79.5
JEMs over 0%	Silicosis	J62	725	Silica	22 497	560	11.1	9.3	4.7
JEMs over 50%			725		18 564	520	10.5	9.0	5.6
Experts			336		4 059	97	12.7	10.0	16.0
JEMs over 0%			213	Silica	22 497	98	2.8	2.1	1.8
JEMs over 50%			213		18 564	88	2.9	2.2	2.0
Experts			336		392	5	5.0	2.0	1.3
JEMs over 0%	Systemic sclerosis	M34	213	Trichloroethylene	35 848	89	1.2	0.9	0.8
JEMs over 50%			213		1 669	2	0.3	0.07	0.07
Experts			336		219	3	5.4	1.6	0.7
JEMs over 0%			213	Tetrachloroethylene	5 716	18	1.5	0.9	0.8
JEMs over 50%			213		339	2	2.7	0.7	0.3
Experts			221		392	23	38.8	25.5	24.4
JEMs over 0%	Malignant neoplasm of kidney, except renal pelvis	C64	114	Trichloroethylene	35 848	67	2.4	1.6	1.2
JEMs over 50%			114		1 669	7	3.7	1.7	1.3
Experts			1 445		219	10	4.2	2.3	2.1
JEMs over 0%	Malignant neoplasm of bladder	C67	826	Tetrachloroethylene	5 716	100	2.2	1.8	2.0
JEMs over 50%			826		339	8	2.8	1.4	1.1

Table LIV : Signal detection by the PRR and BCPNN methods for silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene according to the JEMs characteristics

JEM exposure probability <sup>a</sup>	JEM exposure frequency <sup>b</sup>	JEM exposure level <sup>c</sup>	Pathology / Exposure	ICD-10 code	Nb of disease reports	Nb of exposure reports	Nb of reports of exposure/disease couple	PRR	LI <sub>95%</sub> PRR	Q <sub>2.5%</sub> (IC) BCPNN
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>				22 497	560	11.1	9.3	4.7
≥ 35%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>				20 898	542	10.6	9.0	5.0
≥ 55%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>	Silicosis / Silica	J62	725	18 564	520	10.5	9.0	5.6
≥ 0%	≥ 35%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>				10 760	493	16.8	14.4	11.2
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>				13 063	308	4.7	4.0	4.2
≥ 35%	≥ 35%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>				10 176	481	16.6	14.2	11.7
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>				22 497	98	2.8	2.1	1.8
≥ 35%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>				20 898	96	2.9	2.2	2.0
≥ 55%	≥ 0%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>	Systemic sclerosis / Silica	M34	213	18 564	88	2.9	2.2	2.0
≥ 0%	≥ 35%	≥ 0.02mg/m <sup>3</sup>				10 760	70	3.9	2.9	3.0
≥ 0%	≥ 0%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>				13 063	70	3.1	2.3	2.3
≥ 35%	≥ 35%	≥ 0.1mg/m <sup>3</sup>				10 176	66	3.8	2.8	3.0
≥ 0%	≥ 0%	≥ 5 ppm				35 848	89	1.2	0.9	0.8
≥ 30%	≥ 0%	≥ 5 ppm				3 878	11	1.3	0.7	0.5
≥ 50%	≥ 0%	≥ 5 ppm	Systemic sclerosis / Trichloroethylene	M34	213	1 669	2	0.3	0.1	0.1
≥ 0%	≥ 30%	≥ 5 ppm				3 465	7	0.9	0.4	0.3
≥ 0%	≥ 0%	≥ 50 ppm				20 945	60	1.4	1.04	0.93
≥ 30%	≥ 30%	≥ 50 ppm				1 709	3	0.8	0.3	0.1

<sup>a</sup> percentage of people exposed at work

<sup>b</sup> percentage of working time during which exposure exists

<sup>c</sup> exposure intensity (as x classes)

## 4. Discussion

### *a) Value of JEMs for the application of datamining methods to the RNV3P data*

The aim of this work was to evaluate the ability and the contribution of JEMs to detect occupational risks using datamining methods to the RNV3P network database (hypothesis-generating function). The results presented in this paper demonstrate that exposures generated by JEMs on this large database could generate PRR and BCPNN signal both for known and unknown associations.

RNV3P has established a systematic analysis of RNV3P data in order to detect potentially emerging disease–exposure associations by experts’ opinions using statistical tools as PRR analysis. However the results of these analyses are impacted by the exposures and co-exposures reported by experts. The exposure declarations are mainly reliant on experts’ knowledge and their clinical practice (completeness of the examination for example). Furthermore, the experts may tend to declare only exposures that they think in relation with the disease diagnosed, which introduces a possible information bias. The application of a job-exposure matrix, on the other hand, permits to recover all potential exposures to complete expert declarations and is less subject to such an information bias. Despite these advantages, some limitations related to JEMs, to the RNV3P database or to the statistical methods persisted.

### *b) Limitations due to JEMs*

The first limitation is due to the availability of JEMs themselves. Unlike experts who may be knowledgeable, theoretically, of an unlimited list of exposures, JEMs need to be built and available for use for each family of exposures. Although global JEMs exist, arises, among others, the problem of exposures that occurred prior to their date of construction (for example the Sumex JEM in France, with a first version in 1994 updated in 2003). Thus, it is impossible to cover the whole field of occupational exposures through JEMs. Nevertheless, they are a useful supplement to data provided by the experts, when they exist.

Other limitations are encountered in relation with the use of JEMs themselves. To apply the InVS Matgéné matrices, we had to transcode occupational title codes from ISCO 88 to 68. Now, for an ISCO 88 code, there are several possible ISCO 68 codes. In the absence of clinical data and given the amount of records, we could not recode all. We decided to test the matrix for all the possible ISCO codes 68 and considered the OHR as set if at least one of the codes was positive after application of the matrix. Therefore, we might have overestimated the number of OHRs deemed exposed.

Disadvantages of using JEMs to assess exposure are well known (126, 127). They provide a poor sensitivity and fail to take into account heterogeneity of exposure within jobs and over time. As other JEMs, the JEMs designed by InVS generate misclassification: individuals working in a job classified as ‘exposed’ might, in fact, not have been so and vice versa.

### *c) Limitations due to RNV3P data*

As mentioned in the literature (82), dispersal of codes disturbs the analysis by the PRR method. For example, the RNV3P database contains 677 entries of 3 digits ICD10 codes of which 34.8% were reported once or twice versus 1 565 entries of 4 digits ICD10 codes of which 52.0% were reported onve or twice. Moreover, 21.7% of ICD10 codes are directly coded with 3 digits by experts. So, absence of signal generation might be due to situations where the observed number of reports is low while the pathology and/or the exposure are often reported. This could be illustrated by the association myeloid leukemia / tetrachloroethylene for which a signal was retrieved for JEMs with exposure probability over 0% but not when the exposure probability was over 50%. To take into account this issue, we only used with 3 digits ICD10 codes.

The same issue could derive from exposure coding. As mentioned, the code for exposure used by RNV3P was initially developed by the “Institut National de Recherche et Sécurité” [INRS] for the national health insurance system of France. The range of codes used to describe exposures is very broad (synonyms or very closely related concepts). For example, free crystalline silica respirable dust (silica JEM) matches with 7 codes in the INRS exposure classification. By design, JEMs are representative of one exposure or a family of exposures. To account for this, we recoded the experts’ exposures in the RNV3P database for the 4 compounds that we explored.

The high prevalences of exposure derived from the RNV3P database could stem from several limitations or characteristics of our study. Firstly, the RNV3P subjects are not representative of the general population of workers in France. The database includes patients who have consulted a university hospital-based occupational diseases center which serve as a second-recourse specialized consultation. Therefore, these patients probably have a career more impacted by jobs with significant or specific exposures, also possibly associated with numerous co-exposures. Secondly, RNV3P data provide only the occupational title and sector of activity for the job considered as responsible of the disease observed by the experts. Therefore, we did not have access to the entire job history of the cases nor to the number of years in that job. With this in mind, we could not use the calendar classification in JEMs. To overcome this limitation, we chose to consider a couple as exposed by JEMs regardless of the years of exposure. Now, it



has been proved that exposure to several substances such as silica or trichloroethylene have decreased significantly in the last decade (111, 115, 126, 127).

#### *d) Inherent limitations of the datamining method*

Stemming from the pharmacovigilance domain, datamining analyses techniques to detect emergence are numerous: “classical or frequentist forms of disproportionality analysis” (PRR, reporting odds ratios - ROR- and its derivative Yule’s Q), methods using Poisson distribution (Poisson, sequential probability ratio test or SPRT2 methods) and even Bayesian methods (Bayesian confidence propagation neural network -BCPNN- or multi-item gamma Poisson shrinker -MGPS). Several have been tested on the RNV3P database (81, 82) without significant differences in their results. The criterion of signal generation seems to be the most important to avoid identification of too many associations, which would be considered by the experts as false positives.

All of these datamining methods are highly sensitive to the reported cases numbers and particularly to a low count of the disease and exposure of interest. Consequently, a strong signal could be observed with a small number of reports and only two cases. But conversely, a signal is liable not to be generated for known associations if they are reported rarely compared to the number of reports for diseases or exposures. We observed this for the associations we explored. The application of JEM generated an increased number of exposure reports (about 4 to 90 fold). This increase was linked with a decrease in the signal strength. For example, the PRR of the silicosis/silica association rose from 86.5 (experts) to 3.8 (JEM) with a 5.5 fold increase in the number of exposure reports. This also could explain the higher number of signals when the JEMs probability of exposure step from 0% to 50%.

In all cases, it is important to remember that datamining statistical methods only generate hypotheses. Their clinical significance has to be evaluated by the experts in relation to other parameters (mechanistic and pathophysiological factors, degree of exposure, duration of exposure, extra-professional risk factors, etc.). Several authors warn us that while data mining methods are useful for systematic screening of large databases, they must only be used with full awareness of their limitations and of the limitations of the databases to which they are applied (132, 133).

## **5. Conclusion**

Early detection of new disease–occupational exposure associations is an important health issue. Through datamining statistical methods derived from pharmacovigilance, the application of JEMs, which are increasingly available, could help to detect new associations, a signal that

should trigger launching etiologic epidemiological studies to confirm or refute this hypothesis. Our results support the hypothesis that JEMs can generate signals that were undetected by experts; they might also compensate for limitations in exposure assessment by experts, decreasing the signal number of very rare reported associations, diseases or exposures. Hence, this method could be used as a new way to detect possible associations and could be integrated in the current exploration of the RNV3P database. However further tests have to be conducted on similar databases in order to confirm these previous results and contribute to detect new statistical emergences of occupational diseases.



## Liste des travaux

### Articles scientifiques

**Arnaud Florentin**, Denis Zmirou-Navier, RNV3P members, Christophe Paris  
Contribution of job-exposure matrices for exposure assessment in occupational safety and health monitoring systems: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network  
International Archives of Occupational and Environmental Health, 2017, 90, pp.491-500

**Florentin Arnaud**, Zmirou-Navier Denis, RNV3P members and Paris Christophe  
Usage of job exposure matrices to assess statistical emergence: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network  
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 2017, Soumis

### Communications orales

**Arnaud FLORENTIN**, Christophe PARIS  
Application of chlorinated solvents Job – Exposure Matrix on the data of the French National Network of Vigilance and prevention of Occupational Diseases (RNV3P)  
31st International Congress on Occupational Health, 2015, Seoul

**Arnaud FLORENTIN**  
Couplage des « big data » du Réseau national de veille et de prévention des pathologies professionnelles avec les matrices emploi/exposition comme moyen de repérer de nouvelles émergences (nuisance, profession, secteur d'activité) en milieu professionnel  
Séminaire IRSET, 18/01/2016, Rennes

**Arnaud FLORENTIN**  
Apport des MEE (matrice emploi exposition) pour la mise en évidence de nouvelles associations avec certaines pathologies. Perspectives pour l'émergence dans le RNV3P  
ANSES – RNV3P – GT méthodologie du 7/12/2016, Paris

## Résumé

La veille sanitaire dans le champ de la santé au travail est cruciale pour détecter l'apparition de nouveaux risques. Le réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P), réseau national d'experts opérationnel depuis 2011, y participe activement. Pour cela, le RNV3P a déployé plusieurs méthodes pour détecter les nouveaux risques : émergence clinique et émergence statistique. La méthode des mesures de disproportion couramment utilisée dans le domaine de la pharmacovigilance a déjà été appliquée avec succès aux données du RNV3P. Néanmoins, une limite importante peut être soulevée. Les professionnels de santé déclarant les expositions qui leur semble liées à la pathologie déclarée, nous pouvons légitimement suspecter l'existence d'un biais de sélection de ces expositions : l'exposition la plus reconnue par le monde professionnel sera forcément déclarée. Pour tenter de maîtriser ce biais, nous avons proposé d'appliquer les matrices emploi / exposition (MEE) sur les données du RNV3P et d'examiner leur impact sur les mesures de disproportion. Dans un premier temps, nous avons testé la faisabilité de l'application des MEE au RNV3P et leur apport. Pour cela, 3 MEE issues du programme Matgéné ont été appliquées (benzène, poussières respirables de silice cristalline libre et solvants chlorés). Les données d'exposition rapportées respectivement par les experts et par la MEE ont été comparées en particulier pour des associations bien connues comme la silicose/silice ou les maladies hématopoiétiques/benzène, et pour des associations moins connues ou douteuses comme la sclérose systémique/silice et les maladies hématopoiétiques/solvants chlorés (trichloréthylène). Dans un second temps, nous avons appliqué les mesures de disproportion de type fréquentielle et bayésienne en comparant les résultats obtenus par les experts et les MEE pour trois nuisances : silice, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène. Au final, les MEE permettent de rapporter plus d'expositions que les experts pour chaque nuisance testée et ce d'autant plus que l'association est peu connue. Cet apport d'information permet la génération de nouveaux signaux avec les mesures de disproportion qu'il est intéressant de discuter et d'explorer avec des experts.

**Mots-clés :** pathologie professionnelle ; émergence statistique ; matrice emploi-exposition ; évaluation de l'exposition ; mesure de disproportion

## Abstract

Health surveillance in the field of occupational health is crucial to detect the emergence of new risks. The National Network of Vigilance and Prevention of Occupational Pathologies (RNV3P), a national network of experts operating since 2011, actively participates in. The RNV3P has deployed several methods to detect new risks: clinical emergence and statistical emergence. In the latter case, the disproportionate measures used in the field of pharmacovigilance have been successfully applied to RNV3P. Nevertheless, an important limitation can be raised. As health professionals report exposures associated with the declared pathology, we can legitimately suspect the existence of a selection bias: the most well known exposures of the professional community inevitably are most liable to be more frequently declared. To try to control this bias, we proposed to apply job / exposure matrices (JEM) on the data of the RNV3P and to examine their impact on the measures of disproportion. Initially, we tested the feasibility of applying MEE to the RNV3P data and their contribution. For this, 3 JEMs from the Matgéné program were applied (benzene, free crystalline silica breathing dusts and chlorinated solvents). The exposure data reported by the experts and the JEM were compared in particular for well-known associations such as silicosis / silica or hematopoietic / benzene diseases, and for less known or doubtful associations such as systemic sclerosis and hematopoietic diseases / chlorinated solvents (trichloroethylene). Secondly, we applied the frequency and Bayesian disproportion measures by comparing the results obtained for experts and JEM and for three nuisances: silica, trichloroethylene and tetrachloroethylene. In summary, MEE help to provide more exposure than the experts for each tested chemicals and especially if the association is little known. These new data allow the generation of new signals with the disproportion measures that it is interesting to discuss and explore with experts.

**Keywords:** occupational disease; statistical emergence; job-exposure matrix; exposure assessment; disproportionality measure