

SANTÉ TRAVAIL

PRÉSENTATION DES RÉSULTATS
DES PROJETS DE RECHERCHE
SOUTENUS PAR LE PROGRAMME NATIONAL
ENVIRONNEMENT SANTÉ TRAVAIL
ET DES DERNIERS RÉSULTATS
D'EXPERTISE COLLECTIVE DE L'AFSSET

Mardi 8 décembre 2009

Maison internationale
Cité internationale universitaire de Paris



Réseau RNV3P

Détection des pathologies potentiellement émergentes en santé au travail

BONNETERRE V^{1,2}, FAISANDIER L², BICOUD DJ², DE GAUDEMARIS R^{1,2}, pour le RNV3P

1- CHU Grenoble; 2- Equipe EPSP (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations), laboratoire TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525), Université Joseph Fourier, Grenoble

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

Systemes de recueil d'informations utilises pour la surveillance en sante au travail

- « **Risk monitoring** » : surveillance des risques professionnels
- « **Health monitoring** » : surveillance d'evenements de sante au travers de systemes de recueil d'informations
 - **specifiques a certaines pathologies** : Reseau de surveillance epidemiologique des TMS (Pays de Loire), mesotheliome (PNSM), asthme professionnel (ONAP), ...
 - **specifiques a un type d'exposition professionnelle** : systeme de notification « Phyt'attitude » (pesticides)
 - **large spectre** : donnees assurantielles, programme MCP, **RNV3P**
- **Deficit de systeme capable de jouer un role de « vigie » et d'alerte vis-a-vis de nouvelles pathologies professionnelles**

Mardi 8 decembre 2009

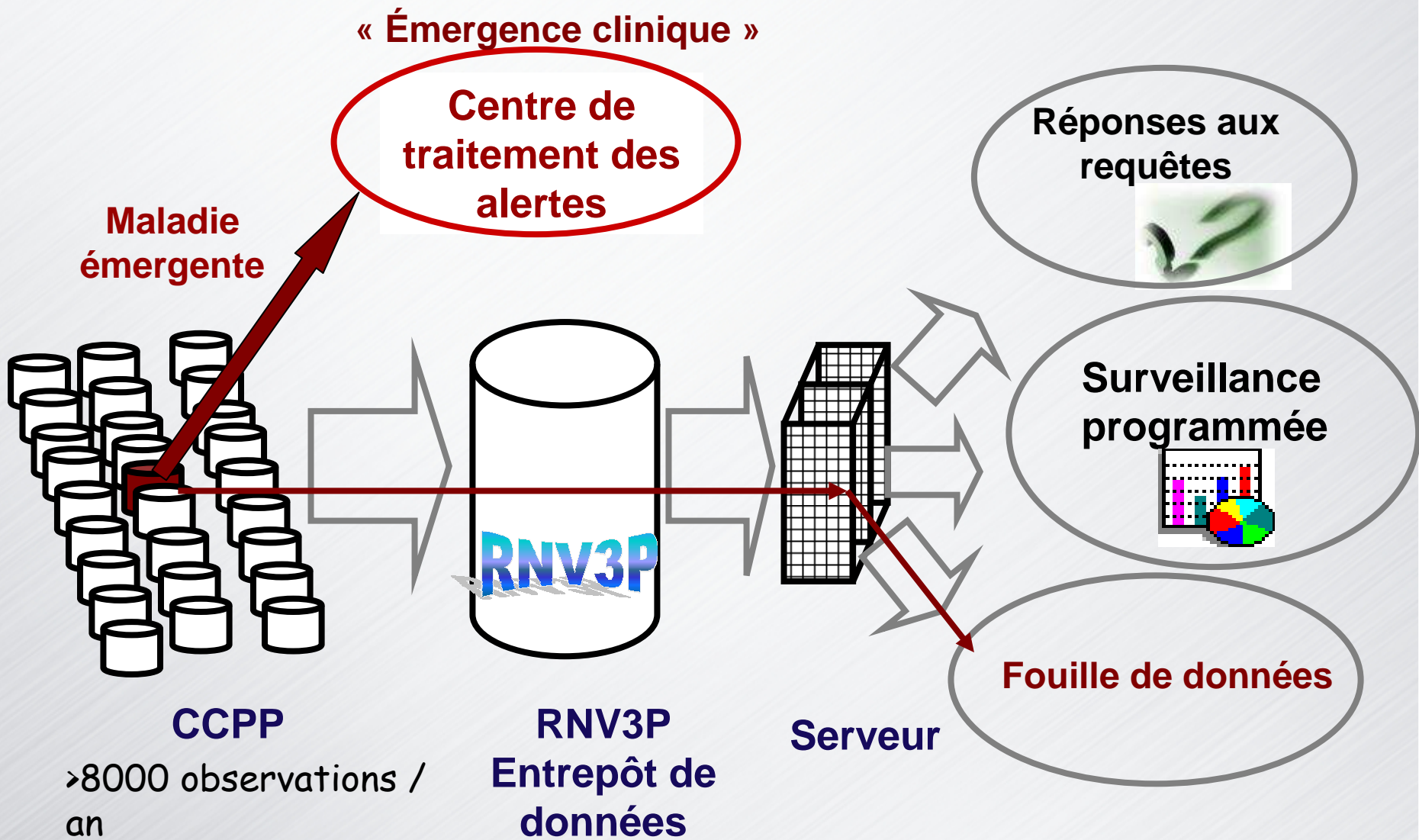
LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

RNV3P

- Le RNV3P enregistre depuis 2001 un résumé standardisé des consultations réalisées par les **Centres Consultations de Pathologies Professionnelles hébergés au sein des CHU** (système de recours aux spécialistes = plus value qualitative)
- Plus de 8000 nouvelles observations / an depuis 2001
- Consultants adressés par des médecins de toutes spécialités (>50% de médecins du travail), afin **d'établir et préciser le lien entre une maladie et des expositions professionnelles voire environnementales**
 - indépendamment des considérations relatives à l'indemnisation
 - sans contrôle *a priori* du recrutement des patients afin de répondre à des objectifs épidémiologiques

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET



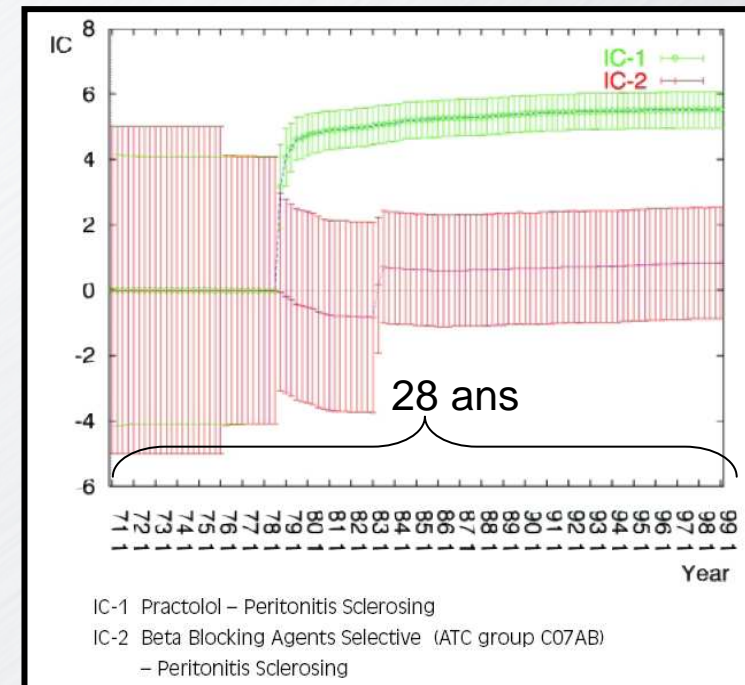
« Pathologies Professionnelles potentiellement émergentes »

= associations « pathologie x exposition professionnelle » pour lesquelles la littérature scientifique est silencieuse ou non concluante, et qui semblent justifier d'une exploration complémentaire, de part les données du RNV3P.

I / Méthode de Fouilles de Données

- Mise en évidence des **nouveaux « couples à risque : pathologie x exposition » = mesures de disproportions** utilisées en **pharmacovigilance** pour explorer les bases de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux (génération d'hypothèses)
- **7 Méthodes testées** (Chi2, PRR, ROR, Yules, Poisson, SPRT2, BCPNN)

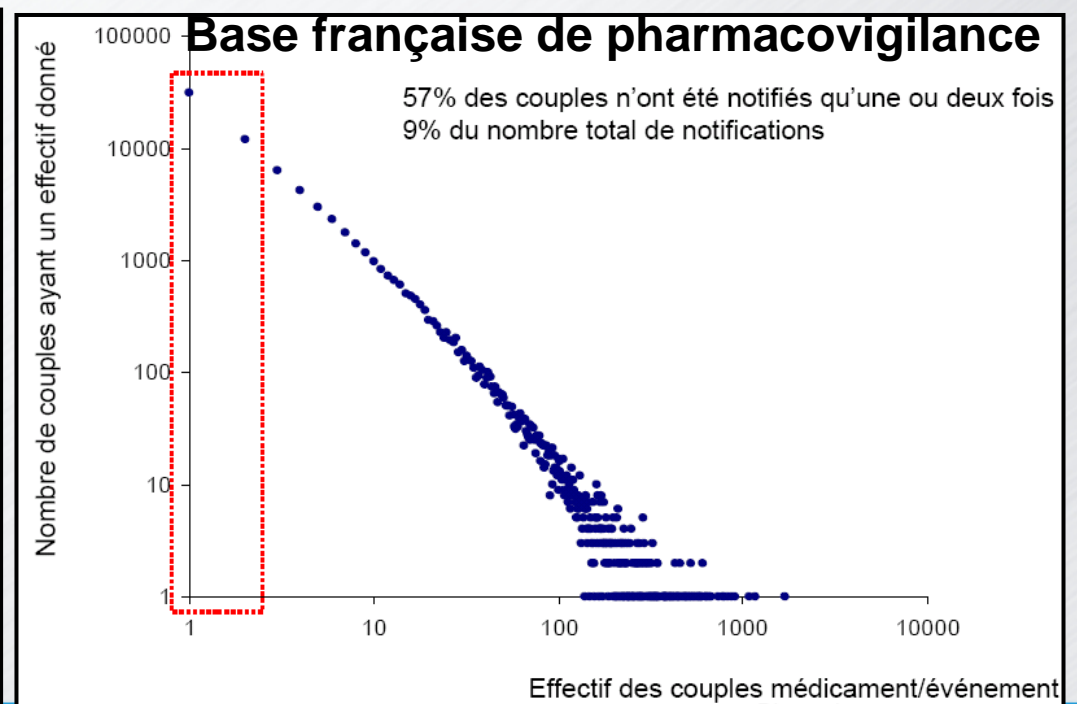
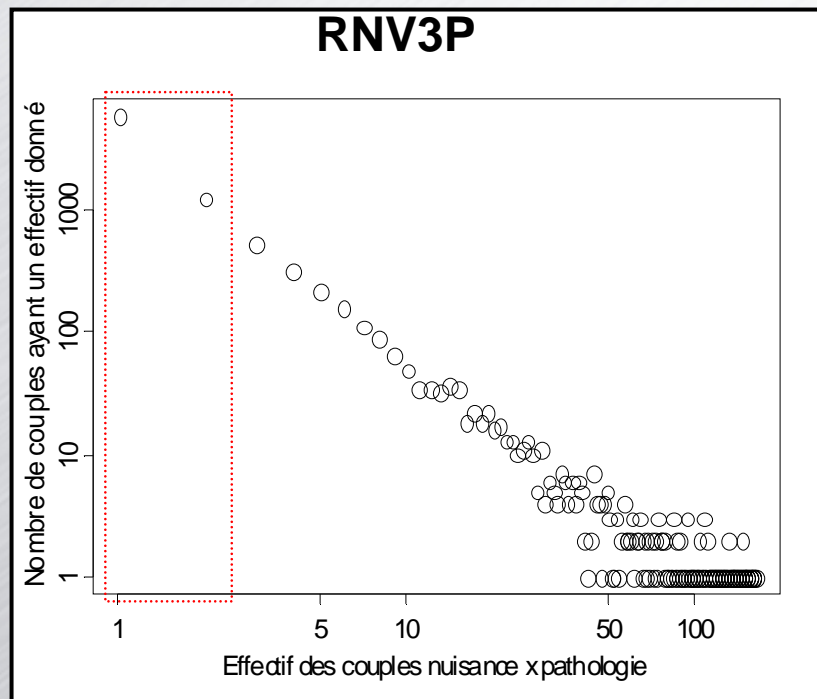
	Pathologie Pi	Autres pathologies	Marge N
Nuisance Nj	a	b	a+b
Autres nuisances	c	d	c+d
Marge P	a+c	b+d	N



Base WHO, Methode BCPNN

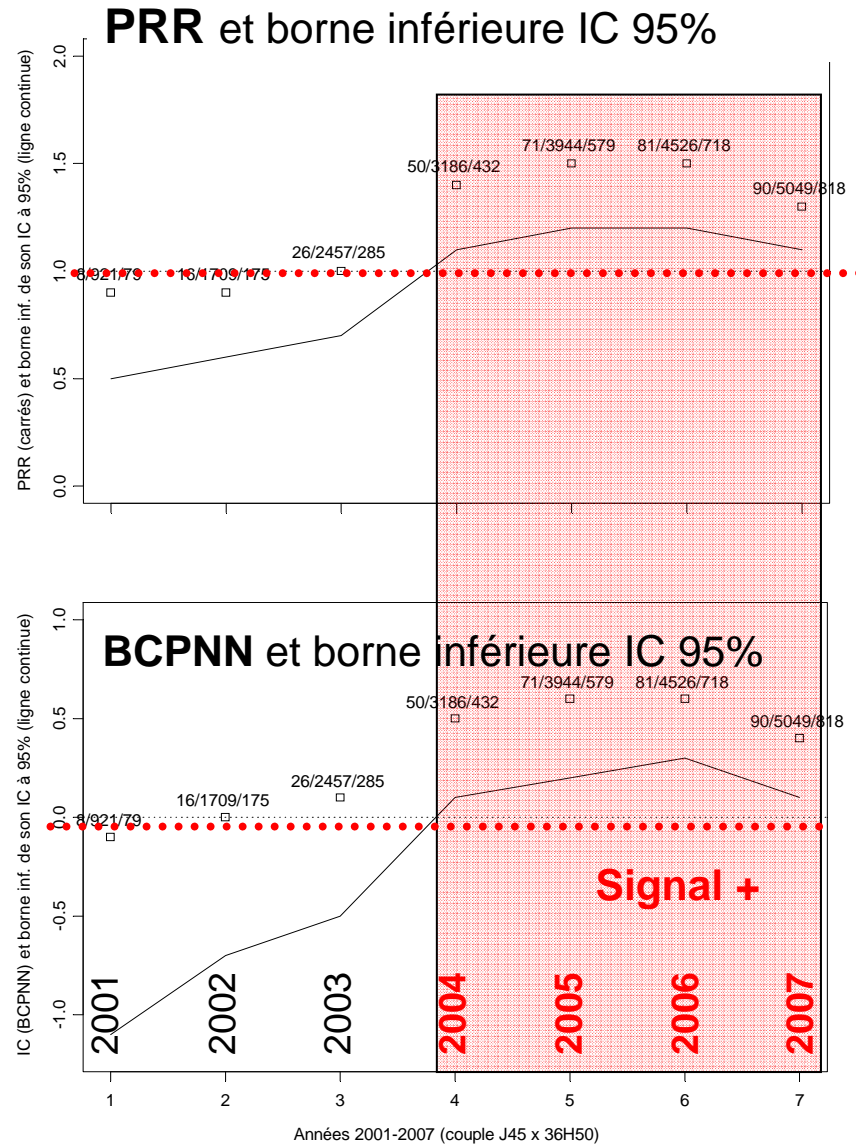
Comparaison de la structure des matrices «pathologie x expositions» du RNV3P / bases de pharmacovigilance

- matrices creuses (taux de remplissage de 1 à 6%)
- plus de 9000 couples pour le RNV3P (n=9,142, données 2001-2007)
- > 50% des associations sont rapportées seulement 1 à 2 fois

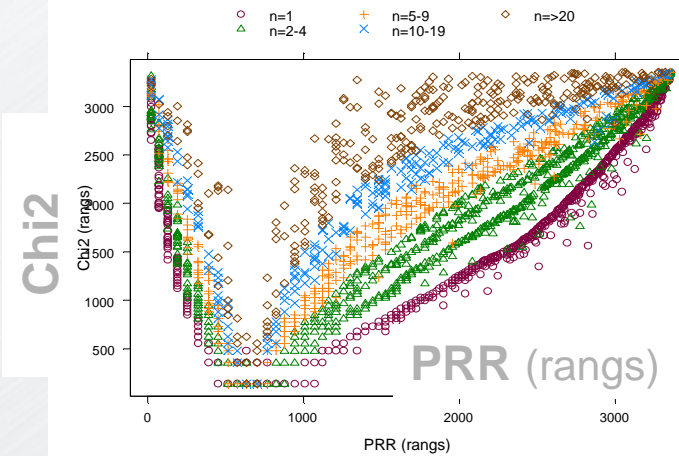
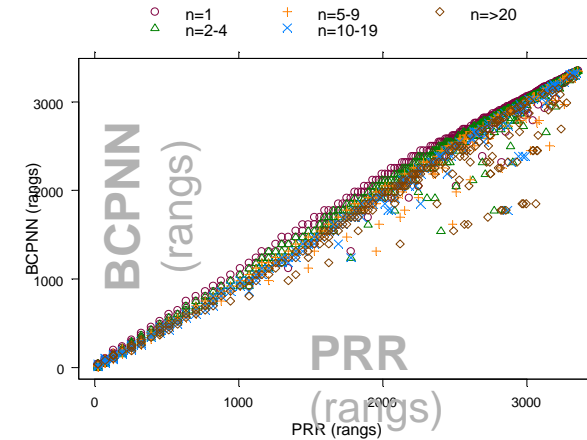


Comparaison des méthodes

Evolution temporelle par couples (ici couple asthme x désinfectants)



Comparaison des rangs des méthodes en fonction de l'effectif des couples



Proposition d'une méthode de détection et d'investigation des couples potentiellement émergents au sein du RNV3P

- Application de la méthode PRR afin d'extraire les couples générant un signal de disproportion
- Elimination des couples « pathologie x exposition » (re)connus (=ceux faisant l'objet d'un tableau de maladie professionnelle)
- Investigation des couples potentiellement émergents
 - à partir de données internes au RNV3P
 - à partir de données externes (données de la littérature, résumées selon un algorithme)

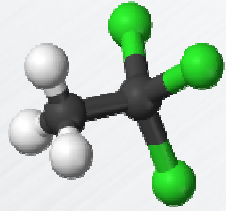
Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

Exemple de résultat (1/2)

Associations générant un signal de disproportion	x Hémopathies myéloïdes	x Hémopathies lymphoïdes
Nuisance x	n=33	n=38
Métier x	n=34	n=30
Secteur d'activité x	n=23	n=32

Couple pathologie (P) x nuisance (N)				Distribution de l'imputabilité				Résultats des mesures de disproportions (1 : signal, 0 : absence de signal)										
P	Nuisance		Effectif marginal	Effectif	Centres distincts	Ind.	3	2	1	0	Chi2	Pois	PRR ₁	PRR ₂	ROR	Yules	SPRTZ	BCPN N
	Code	Libellé																
HM	21100	Hydrocarbures aliphatiques	36	2	2	0	0	0	2	0	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	21300	Hydrocarbures aromatiques	58	3	3	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	21310	Hydrocarbures aromatiques monocycl	33	2	2	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	21311	Benzène	283	69	18	1	26	20	16	7	1	1	1	1	1	1	1	1
HM	21312	Toluène	117	11	7	0	0	2	7	2	1	1	0	1	1	1	1	1
HM	21313	Xylènes	65	3	2	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	21316	Styrène	54	3	2	0	0	0	3	0	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	22127	1.1.1 trichloroethane	7	2	2	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	1	0	1
HM	22224	Trichloréthylène	233	6	3	0	0	0	4	2	1	1	1	1	1	1	0	1
HM	22225	Tetrachloroethylene	127	2	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0



Investigations internes et externes pour documenter un signal (ex 1,1,1-trichloroéthane x hémopathie)

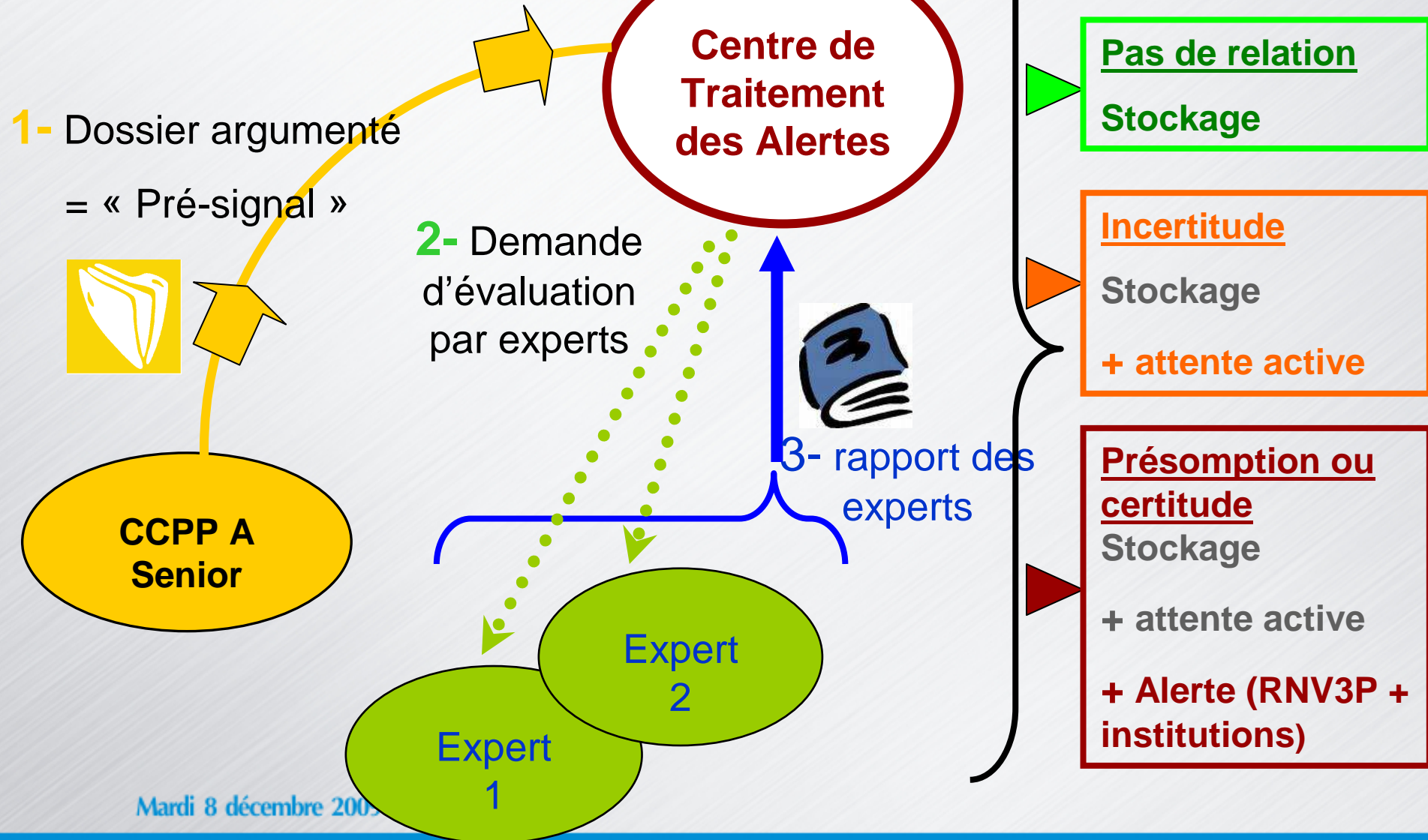
- **1,1,1Trichloroéthane et RNV3P** : rapporté 7 fois dont 4 fois avec des hémopathies différentes (2 myéloïdes, 1 lymphoïde, 1 non précisée), par 4 centres différents, toujours avec des co-expositions, mais une seule fois avec un leucémogène connu, toujours avec une imputabilité nulle. Pas de similitude parmi les métiers ou secteurs d'activité

- **1,1,1Trichloroéthane et littérature** :
 - **Non classé** UE = Groupe 3 du CIRC = Groupe D EPA, mais contient 5% de stabilisants, certains classés 2B du CIRC
 - **Littérature épidémio** pauvre / risque hémato. NB : Une étude avec excès de risques de leucémie chez les enfants des mères exposées à cette substance (n=7/1, OR ajusté = 7.55 [0.92-61.97] *Infante-Rivard .Environ Health Perspect. 2005.*
 - **Littérature toxico** : RAS pour études d'inhalation. Possible excès d'hémopathies malignes si exposition par gavage dans une étude (13/80 dans le groupe traité contre 4/100 dans le groupe placebo)

- **Conduite à tenir** : Rechercher des cas analogues pour tester la robustesse du signal

Mardi 8 décembre 2009

II / Emergence clinique



Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

Exemples d'hypothèses soulevées par la procédure émergence clinique

- **Pneumopathie d'hypersensibilité** chez prothésiste ongulaire en lien avec l'éthylméthacrylate



- **Lymphomes** chez des soudeurs et sprays anti-grattons contenant du dichlorométhane?



- Etc

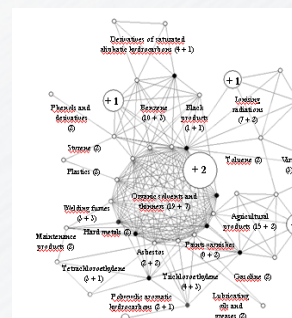
Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

RNV3P : Prospective / recherche en émergence

- Adapter les pratiques de codage de l'information
- Utilisation des méthodes de fouille de données en routine
- Suivi de la multi-exposition
- Généralisation de la procédure d'émergence clinique
- **Modernet** : Constitution d'un réseau de coopération avec experts d'autres pays en européens
- Veille programmée en région et SIG (accord du conseil scientifique du réseau pour débiter les travaux de recherche)

C85	21311	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Benzene	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C85	21312	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Toluene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C85	21316	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Styrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



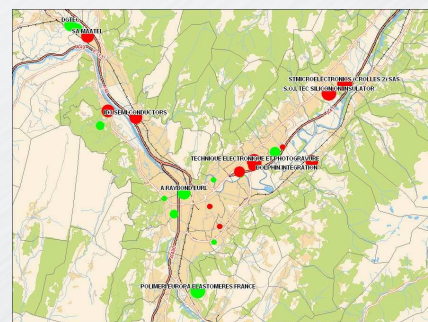
l'exposome

(Thèse Laurie Faisandier)



Modernet 2009

Monitoring trends in Occupational Diseases and new and Emerging occupation Risks



Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

merci de votre attention

afsset

ANNEXES

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

« 8 Reasons for past failure »

EU Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Position paper adopted at the SCENHIR 28th plenary on 19th January 2009

- 1. Absence de surveillance adéquate : défaut de détection de la maladie ou de l'agent à un stade précoce**
- 2. Manque d'information appropriée aux personnes en charge de l'évaluation du risque (ERS) et de la gestion du risque**
3. Mauvaise interprétation de l'information scientifique disponible par les personnes en charge de l'ERS
4. Mauvaise interprétation des conséquences
5. Incapacité à communiquer le risque de façon efficace aux bonnes personnes en charge de la gestion du risque
6. Action inappropriée ou inaction des décideurs
7. Mauvaise interprétation de l'ERS par les communicants
8. Défaut d'anticipation des conséquences de nouveaux développements techniques ou de changements de législation

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

Structuration des observations

RNVPP - Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles

Retour Enregistrer Annuler Imprimer

PROBLEME
Mise à jour du problème N° 1

Patient : 3875 N° Dossier : Nom : Né(e) le : 16/02/1973

Définition du problème Conclusions

NATURE

Pathologie professionnelle
 Conseil pour aptitude
 Interrogatoire professionnel
 Groupe professionnel à risque

Pathologie environnementale
 Pathologie ni professionnelle, ni environnementale
 Absence de pathologie
 En attente

PATHOLOGIES

Diagnostic principal : C945 Myélofibrose aiguë
Co morbidity : 1 K721 Insuffisance hépatique chronique
2 D680 Maladie de von Willebrand

NUISANCES Imputabilité

Principale : 36R50 Fongicides
2 21316 Styrene
3 2A111 Acetone dimethylcetone propanone
4 36527 Plastiques thermodurcissables polyesters insatures
5

POSTE et ENTREPRISE

Entreprise actuelle Entreprise antérieure

Entreprise - NAF 602C Téléphoniques, remontées mécaniques
SEVLC

Poste - BIT 8281 Monteurs en construction mécanique

Date de la première consultation : 19/07/2005 Date de la dernière consultation : 19/07/2005

maladie: code CIM-10 (3-5 digits)

Expositions (« nuisances ») : Code CNAM (5 digits) et imputabilité

Secteur d'activité: CodeNAF (4

Poste de travail : CITP-88 (4 digits)

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

Fouille systématique de données >> Pharmaco-Vigilance : Résultats par la méthode PRR

Paramètres d'entrée (Attention, les calculs se seront effectués que sur les données issues de la sélection suivante)

Sélection temporelle : Toutes les années Période entre : 2001 et 2001

Sélection géographique : Tous les centres Le ou les centres : >>

Sélection du couple étudié :

Pathologie & Nuisances : Toutes les nuisances : La ou les nuisances >> Codes bruts Recodage

Pathologie & Nuisances principales : Toutes les nuisances princ : La ou les nuisances princ >> Codes bruts Recodage

Pathologie & Professions : Toutes les profes

Pathologie & Activités : Toutes les activité

Pathologie & Activité-Profession : Toutes les act-pro

- C841-Réticulose de Sézary
- C842-Lymphome de la zone T
- C843-Lymphome lympho-épithélioïde
- C845-Lymphomes à cellules T autres et non précisés
- C85-Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés
- C851-Lymphomes à cellules B sans précision

Affichage

Valider la sélection

Sélection de la pathologie : Toutes les pathologies La ou les pathologies : >> Codes bruts Recodage

Couples potentiellement émergents

Couples qui génèrent un signal depuis la dernière année sélectionnée

Historique des signaux

Couples générant un : Signal + Signal - Sans préférence

Indemnisables Non indemnisables Sans préférence

Affichage avec les : Codes Codes et libellés

Afficher

Historique du signal



87 résultat(s) trouvé(s)

				2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
C85	21310	de types autres et non précisés	Hydrocarbures aromatiques monocycliques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C85	21311	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Benzene	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C85	21312	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Toluene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C85	21316	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Styrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C85	21320	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

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

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET