

RNV3P

Recherche de pathologies émergentes

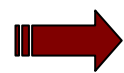
V Bonnetterre, L Faisandier, DJ Bicout, R De Gaudemaris
pour les membres du RNV3P

Laboratoire Environnement et Prédiction de la Santé des Populations,
UJF Grenoble (EPSP-TIMC, UMR CNRS 5525)

Comment repérer au sein du RNV3P les pathologies professionnelles qui seraient émergentes ?

1. Cliniquement

- Remontée directe d'info depuis l'expert CCPP vers une cellule de traitement des alertes coordonnée par l'AFSSET (en cours)
- = veille clinique

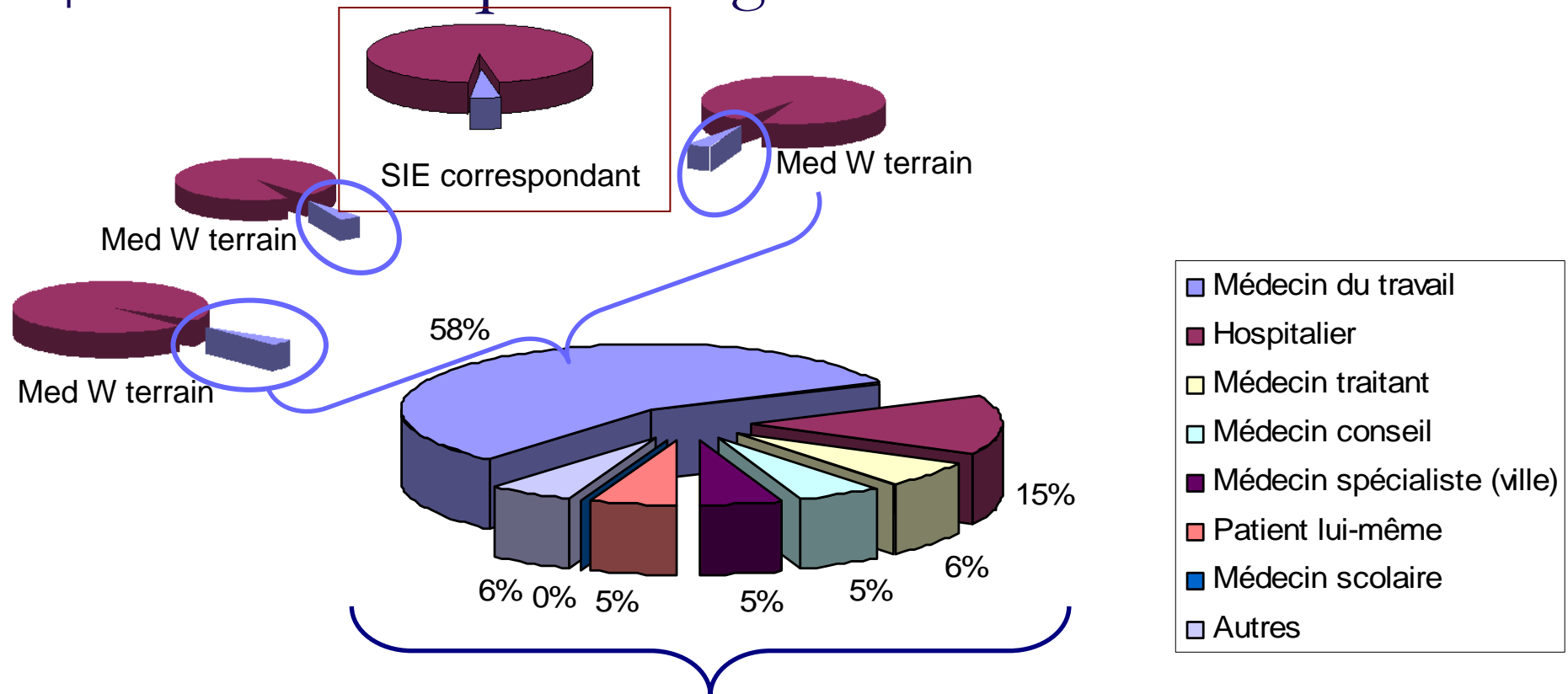


2. Fouille systématique des données

- Plusieurs approches d'exploration systématique du RNV3P afin de **détecter** puis d'**investiguer** ces maladies professionnelles potentiellement émergentes
- = veille statistique

3. Recherche de cas dans RNV3P suite alerte (NIOSH...)

Problématique : Origine et volume des données



Environ 5000 PST annuels et 44 000 patho. Prof. pour 2001-2007 :

**Intérêt d'une fouille systématique de données
complémentaire de l'approche clinique**

PROBLEME

Mise à jour du problème N° 1



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

Définition du problème	Conclusions
NATURE <input checked="" type="checkbox"/> Pathologie professionnelle <input type="checkbox"/> Conseil pour aptitude <input type="checkbox"/> Interrogatoire professionnel <input type="checkbox"/> Groupe professionnel à risque	<input type="checkbox"/> Pathologie environnementale <input type="checkbox"/> Pathologie ni professionnelle, ni environnementale <input type="checkbox"/> Absence de pathologie <input type="checkbox"/> En attente

PATHOLOGIES

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

NUISANCES

Principale :		Imputabilité
36R50	Fongicides	Moyen
21316	Styrene	Faible
32A111	Acetone dimethylcetone propanone	Faible
436527	Plastiques thermodurcissables polyesters insatures	Faible
5		

POSTE et ENTREPRISE

Entreprise actuelle **Entreprise antérieure**

Entreprise - NAF 602C Téléphériques, 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**

Problématique de « l'émergence »

■ **Qu'est ce qu'une pathologie potentiellement émergente?**

- ❑ ... Plusieurs définitions possibles = plusieurs méthodes envisageables
- ❑ Ex : Plusieurs cas identiques « pathologie x exposition » non connus précédemment
 - **Quelle est la référence pour le « connu »** permettant d'identifier en négatif le « non connu » (nouveau)?
 - **Problème du « bruit de fond » dans la base** compte tenu du nombre important d'enregistrements, de certaines pathologies très fréquentes, de l'utilisation des co-nuisances, etc
 - **Problème du codage :** la veille statistique nécessite plusieurs cas homogènes d'un point de vue des codes utilisés pour faire apparaître un signal
- ❑ Problème de la dynamique temporelle et spatiale

 **Exemples des méthodes actuellement utilisées en recherche**

Méthode n°1 : couples P x N non connus

1. **Identifier les couples « pathologie x 1 exposition prof. », non connus et se démarquant du bruit de fond**
 - Pathologie = pathologie principale
 - Nuisance = quel que soit son rang dans l'enregistrement
 - Référentiel Connu = tableaux des MPI
 - « Dépasser le bruit de fond » = générer un signal avec les méthodes de pharmacovigilance appliquées au RNV3P
 - →8% pathologies potentiellement émergentes
2. **Investigation de ces associations à partir des données internes à la base (co-nuisances, imputabilité...)**
3. **Investigation externe : niveau de preuve épidémiologique et toxicologique dans la littérature**

Investigations externes (bibliographie)

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

Inspiré des 9 critères de Bradford Hill

SMTDS 20/06/2008

Résultats- Investigation interne des associations PxN émettant un signal

Cancer		Nuisance		n	N	Imputabilité				% CoN	Nb Co.NI	Nb Co.I
Short Name	ICD-10	Short Name	CNAM			% I3	% I2	% I1	% I0			
Non Hodgkin Lymphoma	C85	Benzene	21311	7	70	28	42	28	0	42	7	0
-	C85	Trichloroethylene	22224	3	70	0	0	100	0	100	7	0
-	C85	Tetrachloroethylene	22225	3	70	0	33	66	0	66	5	0
-	C85	Solvents	35110	12	70	8	25	66	0	50	13	0
-	C85	Pesticides	36R00	5	70	20	60	20	0	40	3	0
-	C85	Ionizing radiations	47100	4	70	25	0	75	0	50	2	0
-	C85	Virus	70000	3	70	0	0	100	0	100	5	0
Multiple Myeloma	C90	Solvents	35110	4	18	0	0	100	0	100	9	0
Leukemia	C95	Toluene	21312	5	168	20	60	20	0	80	3	5
-	C95	Tetrachloroethylene	22225	3	168	0	33	66	0	66	3	0
-	C95	Solvents	35110	12	168	16	41	41	0	75	7	9
-	C95	Fuels	36B00	8	168	25	12	50	12	75	2	5
-	C95	Spot remover (Degraissant)	36H40	5	168	20	60	20	0	60	3	3
-	C95	Pesticides	36R00	4	168	0	25	50	25	50	2	1
-	C95	Fungicides	36R50	3	168	0	66	33	0	100	6	0

n : nombre d'observations PxN semblables, **N** : nombre d'observations mentionnant la Pathologie

I3 : lien direct et essentiel, **I2** : possible ou direct mais non essentiel, **I1** : faible ou douteux, **I0** : pas de relation

% CoN : pourcentage d'observations PxN mentionnant une co-nuisance

Nb Co.NI : nombre de nuisances non indemnisables rapportées (Nb CO.I : indemnisables)

Résultats- Investigations externes

Cancer		Nuisance		Epidemiol.	ref	Toxicol.	ref
Short Name	ICD-10	Short Name	CNAM	Informations		Information:	
Non Hodgkin Lymphoma	C85	Benzene	21311	E3	Steinmaus 2008 Smith 2007 Mehlman 2006	T2	Smith 2007
-	C85	Trichloroethylene	22224	E3	Mandel 2008 Wartenberg 2007	T2	11th report on carcinogens 2005
-	C85	Tetrachloroethylene	22225	E1	Lynge 1997	TX	-
-	C85	Solvents	35110	E1*	Miligi 2006	T1*	Vineis 2007
-	C85	Pesticides	36R00	E2	Dreier 2006	T3	Chiu 2006
-	C85	Ionizing radiations	47100	E0	Descatha 2005 Karipidis 2007	T1	IARC 2000
-	C85	Virus	70000	E3**	Hennessy 2004	T3**	Brady 2007 Viswanatha 2007 Grogg 2007 Du 2007
Multiple Myeloma	C90	Solvents	35110	E1	Lundberg 1998	TX	-
Leukemia	C95	Toluene	21312	E0	IARC 1999 ECB 2003	T0	IARC 1999 ECB 2003
-	C95	Tetrachloroethylene	22225	E0	Mundt 2003	T0	Ishmael 2006
-	C95	Solvents	35110	E1	Brautbar 2006	TX*	-
-	C95	Fuels	36B00	***		***	
-	C95	Spot remover	36H40	E1	<i>cf solvents and tetrachlo.</i>	TX	-
-	C95	Pesticides	36R00	E3	Van Maele-Fabry 2008 et 2007\$	TX*	-
-	C95	Fungicides	36R50	E1	Mills 2005 \$\$	TX*	-

* Codage inadéquat pour biblio ciblée; ** Uniquement pour EBV, HHV8, VHC, VIH; *** Données pertinentes rattachées au benzène, \$ surtout leucémies myéloïdes et surtout herbicides phénoxy, \$\$ mancozèbe uniquement

Méthode 2 : associations P_xN_xN

Exemple : 1522 PST cancers du poumon : rapportés avec 158 nuisances

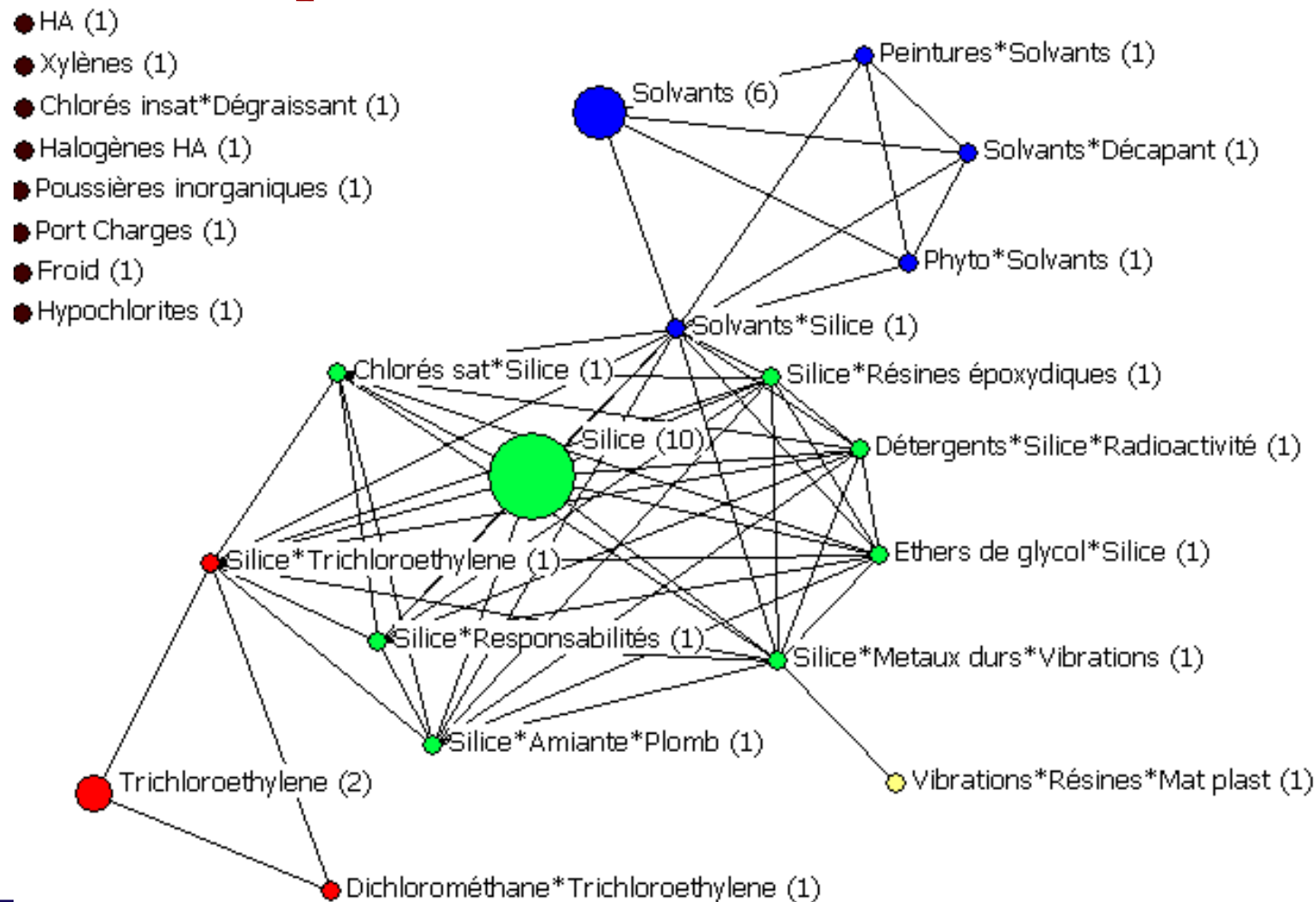
CANCER DU POUMON 10 nuisances les plus fréquemment rapportées (sur matrice 158 x 158)	amiante	silice	HAP	Fumée soudage	chrome	solvants	radiations	Gaz échappement	Huiles de coupe	Poussières minéralo-met.
amiante	1264									
silice	95	137								
HAP	74	18	114							
Fumée soudage	59	7	9	74						
chrome	19	2	1	4	35					
solvants	16	2	3	2	0	31				
radiations	16	0	3	0	0	1	28			
Gaz d'échappement	12	1	5	1	0	1	0	26		
Huiles de coupe	9	1	10	5	1	1	0	0	25	
Poussières minéralo-métalliques	12	3	5	2	2	3	0	0	4	24

Associations indemnisables / non indemnisables

SMTDS 20/06/2008

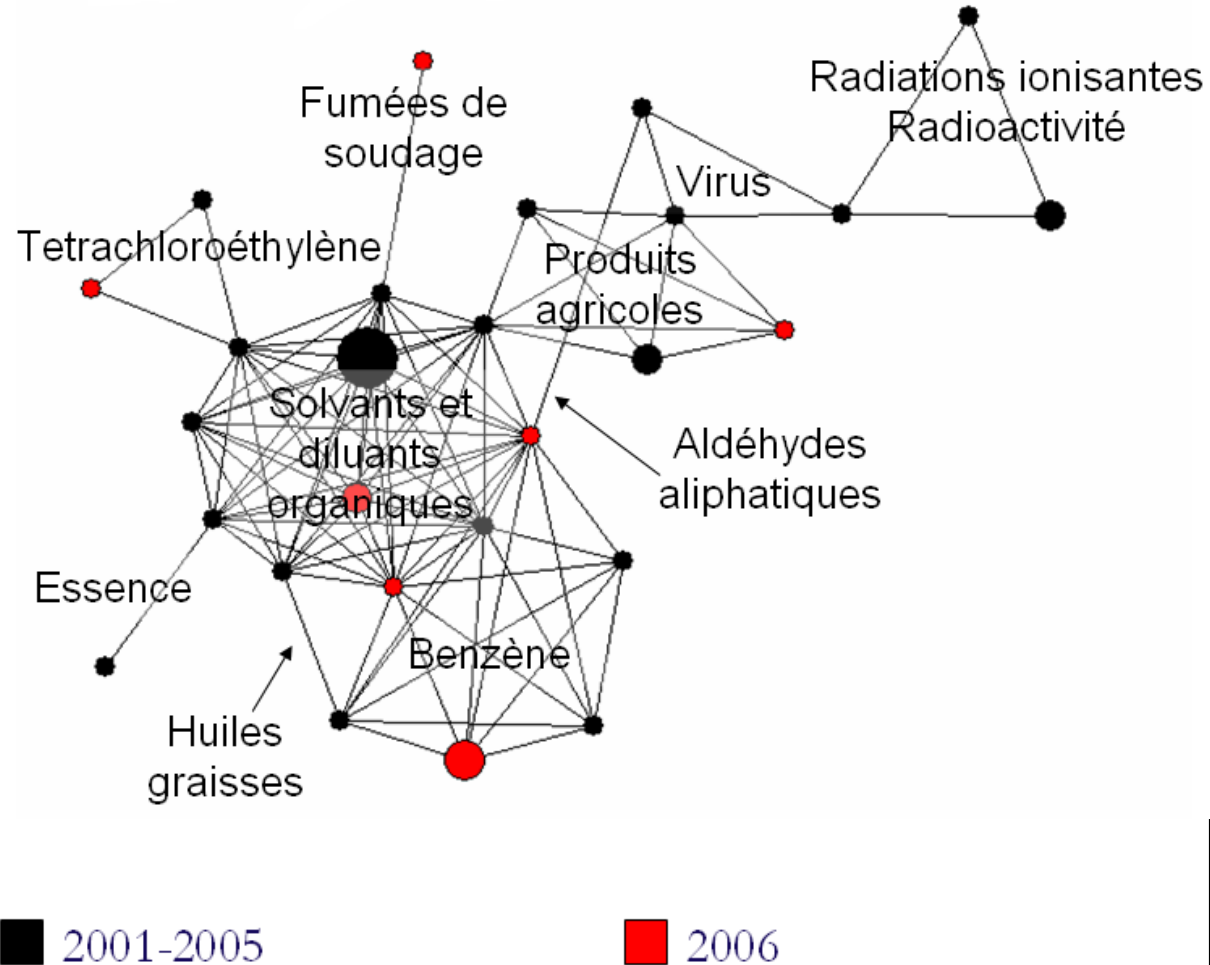
Méthode n°3 : Exposome, Thèse Laurie Faisandier

Exemple : la sclérodermie



Méthode n°3 : Exposome, Thèse Laurie Faisandier

Exemple : Exposome des Lymphomes non Hodgkiniens



Conclusion

- **Fouille systématique et modélisation** : pas de précédent dans le domaine santé travail
- **Finalité** : générer des hypothèses et les soumettre aux experts = se donner la chance de repérer les signaux d'éventuelles maladies émergentes le plus tôt possible (pré-alerte). Automatisation
- **Gestion des pré-alertes** :
 - Investigation des signaux par les experts RNV3P : toxicologie, biblio, recherche de cas analogues, ...
 - Prise de décision : alerte, veille renforcée, classement sans suite

Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

Méthodes statistiques pour la recherche d'émergence de pathologies

Service de Médecine et Santé au Travail

Accueil Informations générales Fichier Fouille systématique de données Analyse ciblée

Fouille systématique de données >> Pharmaco-Vigilance : Rés

Liste de tous les couples

Tendances temporelles sans a priori

PharmacoVigilance

Sélection temporelle :

Toutes les années Période entre : 2000 et 2000

Sélection géographique :

Tous les centres Le ou les centres : >>

Forces des armées
Forces armées
Forces armées
Forces armées
Membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'adminis
Membres de l'exécutif et des corps législatifs et cadres supérieurs de l'admin

Valider la selection

Sélection de la pathologie :

Toutes les pathologies La ou les pathologies : >>

Sélection du couple étudié :

<input type="radio"/> Pathologie & Nuisances :	<input checked="" type="radio"/> Toutes les nuisances :	<input type="radio"/> La ou les nuisances :	>>	<input checked="" type="radio"/> Codes bruts	<input type="radio"/> Recodage
<input type="radio"/> Pathologie & Nuisances principales :	<input checked="" type="radio"/> Toutes les nuisances princ :	<input type="radio"/> La ou les nuisances princ :	>>	<input checked="" type="radio"/> Codes bruts	<input type="radio"/> Recodage
<input checked="" type="radio"/> Pathologie & Professions :	<input type="radio"/> Toutes les professions :	<input checked="" type="radio"/> La ou les professions :	>>	<input checked="" type="radio"/> Codes bruts	<input type="radio"/> Recodage
<input type="radio"/> Pathologie & Activités :	<input checked="" type="radio"/> Toutes les activités :	<input type="radio"/> La ou les activités :	>>	<input checked="" type="radio"/> Codes bruts	<input type="radio"/> Recodage
<input type="radio"/> Pathologie & Activité-Profession :	<input checked="" type="radio"/> Toutes les act-prof :	<input type="radio"/> La ou les act-prof :	>>	<input checked="" type="radio"/> Codes bruts	<input type="radio"/> Recodage

Affichage :

Couples potentiellement émergents
 Couples qui ne génèrent un signal qu'en : année sélectionnée
 Couples générant un : Signal + Signal - Sans préférence
 Indemnisables Non indemnisables Sans préférence

Affichage avec les : Codes Libellés

ANNEXES

Résultats- Investigations internes (suite)

Cancer		Nuisance		n	N	Imputabilité				% CoN	Nb Co.NI	Nb Co.I
Short Name	ICD-10	Short Name	CNAM			% I3	% I2	% I1	% I0			
Connective Tissue	C49	Pesticides	36R00	11	22	0	45	54	0	18	2	0
prostate	C61	Pesticides	36R00	3	5	0	100	0	0	0	0	0
kidney	C64	Lead	1PB01	4	39	0	75	25	0	75	7	0
-	C64	Trichloroethylene	22224	4	39	50	50	0	0	50	4	1
-	C64	Solvents	35110	8	39	12	0	87	0	75	7	0
-	C64	fuels	36B00	4	39	0	25	75	0	75	5	0
bladder	C67	Trichloroethylene	22224	14	219	7	14	78	0	78	4	15
-	C67	Colorings, dyes	36700	4	219	50	25	25	0	50	1	2
-	C67	Mineral oils	36C20	4	219	0	75	25	0	100	1	5

Légende

n : nombre d'observations PxN semblables

N : nombre d'observations mentionnant la Pathologie

I3 : lien direct et essentiel, I2 : lien direct mais non essentiel, I1 : lien possible non direct, I0 : absence de lien

% CoN : pourcentage d'observations PxN mentionnant une co-nuisance

Nb Co.NI : nombre de conuisances non indemnisables rapportées

Nb CO.I : nombre de conuisances indemnisables rapportées

Résultats- Investigations internes (suite)

Cancer		Nuisance		n	N	Imputabilité				% CoN	Nb Co.NI	Nb Co.I
Short Name	ICD-10	Short Name	CNAM			% I3	% I2	% I1	% I0			
sinus	C31	PAH	21320	3	76	0	33	33	33	100	3	3
larynx	C32	Asbestos	32110	21	42	28	33	38	0	28	10	0
lung	C34	Iron	1FE01	8	2252	0	0	75	25	100	4	20
-	C34	Sulfuric acid	1SOA1	4	2252	0	25	50	25	100	2	5
-	C34	MCV	22221	3	2252	0	0	33	66	66	0	2
-	C34	Trichloroethylene	22224	12	2252	0	0	50	50	100	6	18
-	C34	Metallic dust	31140	9	2252	0	0	66	33	100	0	16
-	C34	leather	31211	3	2252	0	66	33	0	100	2	4
-	C34	Welding fumes	34100	74	2252	2	25	55	16	94	21	99
-	C34	Arc-welding fumes	34110	4	2252	0	50	25	25	100	1	5
-	C34	Paints, varnishes, gloss paints in solvent phase	36210	16	2252	0	25	75	0	93	9	17
-	C34	Herbicides	36R40	4	2252	0	0	50	50	75	6	1
-	C34	Aspergillus	54080	4	2252	0	0	100	0	100	10	0
-	C34	Virus	70000	6	2252	0	16	83	0	50	5	0
Other non specified thoracic cancer	C39	Asbestos	32110	3	4	66	33	0	0	5	1	0
skin	C44	Ultraviolet	47220	5	22	80	0	20	0	20	0	1

Résultats- Investigations externes (suite)

Cancer		Nuisance		Niveau preuve epidemio	ref	Niveau preuve toxico	ref
Short Name	ICD-10	Short Name	CNAM				
Connective Tissue	C49	Pesticides	36R00	E2	Merletti 2006 Hansen 2007 Hossain 2007	TX	-
prostate	C61	Pesticides	36R00	E2	Van Maele-Fabry 2006*	T1	Van Maele-Fabry 2006
kidney	C64	Lead	1PB01	E2	IARC 2006 Pesch 2000	T3	IARC 2006
-	C64	Trichloroethylene	22224	E3	Scott 2006 Charhotel 2006	T3	Harth 2005 Caldwell 2006 Lock 2006
-	C64	Solvents	35110	E1	Pesch 2000 Buzio 2002	TX*	-
-	C64	fuels	36B00	E1	Boffetta 2001 \$ Guo 2004 \$ Pukkala 1998 \$\$	TX	-
bladder	C67	Trichloroethylene	22224	EX	£	TX	-
-	C67	Colorings (dyes, pigments)	36700	E3	Bolt 2007 Bosetti 2005 Golka 2004 ££	T3	£££
-	C67	Mineral oils	36C20	E1	Ugnat 2004 Golka 2004	TX	££££

* herbicides phenoxy contamination probable par dioxines et furanes ; \$ Fuels : « Exhausts or diesel emissions » ; \$\$ Fuels : « oil refinery workers, petroleum distribution workers » ; £ references concernant le perchlorethylène : Golka 2004, Goebell 2004 ; ££ selon années d'utilisation (Hair dyes < 1980's : léger excès de risque de cancer de la vessie chez les hommes) et polymorphisme génétique bien documenté dans le cancer de la vessie, particulier avec les matières colorantes (Gago-Dominguez 2003, García-Closas 2005) ; £££ dépend du type d'amine aromatiques ; ££££ cf HAP si chauffées

Résultats- Données complètes 2001-2006

- **Etape 1 recodage** : Diminution du nombre de codes pathologies de 56% (501 au lieu de 1143), du nombre de codes nuisances de 23% (795 au lieu de 1027), du nombre de codes NAF de 78% (165 au lieu de 761), du nombre de codes BIT de 68% (123 au lieu de 379).
- **Etape 2 : identification des associations PxN et PXNXN**
 - 30328 observations, 27% comportant plusieurs nuisances, à l'origine de:
 - 5178 associations PxN, dont 78% de non indemnisables,
 - 7546 associations PxNxN (56% indemnisables avec l'une ou l'autre, 27% indemnisables avec les deux)
- **Etape 3 : identification des associations potentiellement émergentes**
 - 8% d'associations PxN potentiellement émergentes

Introduction – RNV3P :

Fonctionnement et missions de vigilance

