



Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

Méthodes de détection et d'expertise
des suspicions de nouvelles
pathologies professionnelles
(« pathologies émergentes »)

Avril 2014

Rapport scientifique

Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

Méthodes de détection et d'expertise
des suspicions de nouvelles
pathologies professionnelles
(« pathologies émergentes »)

Avril 2014

Rapport scientifique



Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

rnv3p

RAPPORT SCIENTIFIQUE

Avril 2014

Méthodes de détection et d'expertise des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »)



RESUME

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) réunit l'ensemble des centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) français, ainsi que plusieurs services de santé au travail (SST). Il enregistre de façon standardisée l'ensemble des consultations réalisées dans les CCPP, d'une part et l'ensemble des problèmes de santé au travail incidents diagnostiqués par les SST participants au rnv3p, d'autre part. Ce réseau n'a pas d'équivalent au niveau international. Les données collectées par le rnv3p sont utilisées pour produire des connaissances ainsi qu'à des fins de vigilance (détection d'évènements nouveaux, inhabituels ou graves) et de prévention des pathologies professionnelles. Il faut noter que les données des CCPP reflètent d'abord un système de recours aux soins. En conséquence, contrairement à ce qui est observé dans d'autres systèmes de surveillance épidémiologique, il n'y a pas de critères d'inclusion et d'exclusion, et le recrutement des cas dépend non seulement de la population source mais aussi du réseau de médecins qui adressent les malades dans les CCPP. L'intérêt de ces données réside dans le fait qu'elles sont ouvertes sur l'ensemble du champ des pathologies suspectées d'être professionnelles (indépendamment des considérations médico-légales d'indemnisation) et qu'elles reposent sur des dossiers bien documentés. Les données fournies par les SST renseignent en revanche sur l'incidence des diverses pathologies associées à l'activité professionnelle, informations complémentaires à celles transmises par les CCPP. Les objectifs principaux du rnv3p sont de repérer et décrire les situations professionnelles à risque sanitaire en France et de rechercher des étiologies nouvelles et des risques émergents.

Le rnv3p est à notre connaissance le premier réseau de cliniciens à s'être positionné au niveau international sur la problématique de l'identification précoce de nouvelles pathologies professionnelles, soit une approche complémentaire de celle de l'Observatoire des risques émergents (ERO) mis en place au niveau européen par l'Agence européenne de santé au travail (EU-OSHA). Cette démarche va au-delà du risque potentiel, s'attachant à mettre en évidence des risques ayant déjà généré des pathologies diagnostiquées chez des travailleurs.

Pour cela, le rnv3p s'appuie sur l'Anses, coordonnateur du réseau, ainsi que sur ses partenaires nationaux pour lesquels la détection de nouvelles pathologies professionnelles représente également un enjeu important (hôpitaux, universités, SST, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés CNAM-TS, Institut de veille sanitaire InVS). Afin de développer cette identification précoce des pathologies professionnelles, un groupe de travail dénommé « Emergence » a été créé au sein du rnv3p en 2009 (décision du Comité de pilotage du réseau, appuyée par le Conseil scientifique).

L'émergence telle qu'elle est définie dans ce rapport scientifique n'est qu'un des aspects de la vigilance en santé au travail. Le rnv3p aborde par ailleurs d'autres aspects de cette vigilance, tels que la description de situations professionnelles à risque (valorisation des données qualitatives du réseau au service de la connaissance et de la prévention).

La démarche d'« émergence » mise en place vise à détecter, expertiser et prendre en compte de façon précoce de nouvelles pathologies professionnelles. Ces dernières sont 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 (dénommés « nouvelle triade »).

Il s'agit donc d'une **démarche en trois étapes** :

1. La **détection**. L'enjeu de cette étape est de repérer et prendre en compte de façon précoce des informations (« signaux ») relatives à la mise en évidence de pathologies professionnelles inconnues ou non décrites au préalable. Pour ce faire, plusieurs sources d'information sont utilisées. La remontée d'un signal par un médecin d'un CCPP est le cœur du système pour le réseau d'experts rnv3p. La démarche d'émergence initiée par un signalement clinique est dénommée « **émergence clinique** ». De façon complémentaire à ce volet clinique, une approche de type fouille de données (*data mining*) vient enrichir la phase de détection de signal. Elle permet de rechercher de nouveaux couples {pathologie x agent} potentiels, ou de nouvelles triades, qui seraient passés inaperçus au sein d'une base de données en pleine expansion comprenant à ce jour plus de 170 000 enregistrements. La démarche d'émergence initiée par un signal provenant des méthodes de fouille de données est dénommée « **émergence statistique** ». Enfin, une source d'information complémentaire est constituée par les signaux provenant de sources externes au rnv3p.

2. L'**expertise** de ces couples et triades.

Afin d'assurer transparence et reproductibilité, ces couples ou ces triades sont analysés en fonction d'un algorithme à trois dimensions fournissant un « score d'émergence ». Tout d'abord, pour chacun des cas, les variables « gravité du cas » et « imputabilité » (imputabilité du cas à l'exposition mise en cause) sont calculées à partir d'échelles définies. Ces deux variables permettent, selon un modèle multiplicatif, d'attribuer un score à chacun des cas. Dans un objectif de production de connaissances, les pondérations attribuées à l'imputabilité sont supérieures à celles attribuées à la gravité. La troisième dimension prise en compte est le nombre d'occurrences du couple ou de la triade (c'est-à-dire le nombre de cas similaires rapportés). Ainsi, le « score d'émergence » du nouveau couple {pathologie x exposition} considéré (ou de la triade considérée) est l'addition des scores obtenus pour chacun des cas similaires. Ce score a été testé sur des cas cliniques de pathologies professionnelles émergentes décrites dans la littérature médicale, puis validé sur les cas émergents du rnv3p.

3. La définition des actions à entreprendre.

Cet algorithme décisionnel permet de proposer des **actions graduées et proportionnées** pour chacun des couples ou triades expertisés. Le score de l'algorithme permet également de hiérarchiser les couples et triades et, si besoin, de prioriser. Enfin, l'évolution temporelle du score des couples/triades (par exemple, en cas de survenue de nouveaux cas) constitue l'un des paramètres du suivi évolutif des signaux, qui peut conduire à un changement de niveau d'action.

Ce rapport présente tout d'abord la démarche d'émergence au sein du rnv3p (chapitre 1), qui est également résumée dans son ensemble dans une figure. Il présente ensuite l'émergence clinique, l'imputabilité calculée par le rnv3p, l'algorithme décisionnel (« score d'émergence ») et la liste des couples et triades qui en sont issus ainsi que les décisions prises pour chacun d'entre eux (chapitre 2). L'émergence statistique est ensuite détaillée (chapitre 3), à travers la méthode de fouille de données utilisée (méthode des *Proportional Reporting Ratios* ou PRR), appliquée aux données 2001 à 2012 du rnv3p. A titre d'illustration, de nombreux signaux ainsi détectés sont présentés. Ces différents travaux ont été à la source de collaborations internationales, qui en retour offrent des perspectives élargies (chapitre 4). Enfin, ce document analyse dans son dernier chapitre les limites, défis (systématisation de la procédure, optimisation de la détection des cas, etc.) et perspectives de la démarche proposée. Cette démarche est par nature évolutive : après passage du domaine de la phase pilote à celui de la mise en œuvre durable, l'évaluation de l'apport des outils présentés ci-dessus sera une source ultérieure d'optimisation.

MOTS-CLES

Pathologie professionnelle, émergence, exposition professionnelle, imputabilité, vigilance sanitaire, génération d'hypothèses, fouille de données, data mining, signal.

CONTRIBUTEURS

Président du groupe de travail « Emergence » du rnv3p et principal contributeur :

M. Vincent BONNETERRE – Maître de conférences, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Centre hospitalo-universitaire de Grenoble - Université Joseph Fourier, Grenoble : Equipe Environnement et Prédiction de la Santé des Populations, laboratoire TIMC, UMR CNRS 5525)

Membres contributeurs issus du groupe de travail « Emergence » du rnv3p

Mme Yolande ESQUIROL – Maître de conférences, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Centre hospitalo-universitaire de Toulouse)

M. Robert GARNIER – Maître de conférences, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Centre hospitalo-universitaire Fernand Widal, APHP)

Mme Mélina LE BARBIER – Chef de la mission rnv3p, Direction de l'évaluation des risques, Anses

Mme Catherine NISSE – Maître de conférences, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Centre hospitalo-universitaire de Lille)

Pr Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Centre hospitalo-universitaire de Nancy - Inserm U954 : Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux)

Autres contributeurs de l'Anses

M. Serge FAYE – Coordinateur d'étude et d'appui scientifique, Mission rnv3p, Direction de l'évaluation des risques, Anses

M. Florian PONTIN – Coordinateur d'étude et d'appui scientifique, Mission rnv3p, Direction de l'évaluation des risques, Anses

RELECTEURS

Relecteurs issus du Comité de pilotage du rnv3p

M. Jean-Dominique DEWITTE – Professeur des universités, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Centre hospitalo-universitaire de Brest) – Président du Comité de pilotage du rnv3p

Pr Gérard LASFARGUES – Directeur Général adjoint scientifique, Anses

M. Henri BASTOS – Adjoint au Directeur chargé de la santé au travail, Direction de l'évaluation des risques, Anses

Mme Lynda BENSEFA-COLAS – Maître de conférences, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Groupe hospitalo-universitaire Cochin-Broca-Hôtel Dieu)

Relecteurs de l'Anses

M. Dominique GOMBERT – Directeur, Direction de l'évaluation des risques, Anses

M. Aymeric DOPTER – Chef de la mission Nutrivigilance, Direction de l'évaluation des risques, Anses

Mme Anne-Marie FILLET – Chef de la mission Alerte et Vigilance, Direction de l'évaluation des risques, Anses

Mme Carline MARNY – Chargée de mission rnv3p, Direction de l'évaluation des risques, Anses

Autres relecteurs

M. Alain BERGERET – Président du groupe de travail « Composante en Services de Santé au travail » (Consultation de pathologie professionnelle du CHU de Lyon)

Pr Patrick BROCHARD – Co-président du groupe de travail « Imputabilité » (Consultation de pathologie professionnelle du CHU de Bordeaux)

Mme Catherine BUISSON, représentante de l'InVS

Pr Alain CHAMOUX – Président du groupe de travail « Psychopathologie du travail » (Consultation de pathologie professionnelle du CHU de Clermont-Ferrand)

Pr Dominique CHOUDAT – Co-président du groupe de travail « Imputabilité » (Consultation de pathologie professionnelle du CHU de Cochin)

Pr Régis DE GAUDEMARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Consultation de pathologie professionnelle du Centre hospitalo-universitaire de Grenoble - Université Joseph Fourier, Grenoble : Equipe Environnement et Prédiction de la Santé des Populations, laboratoire TIMC)

Dr Dominique DUPAS – Présidente du groupe de travail « Nomenclature » et de l'Ecole de Qualité et de Méthodologie (Consultation de pathologie professionnelle et environnementale du CHU de Nantes)

M. Pascal JACQUETIN, représentant de la CNAM-TS

Pr Jean-Claude PAIRON – Consultation de pathologie professionnelle du CH intercommunal de Créteil

LISTE DES 32 CCPP PARTICIPANT AU RESEAU (RESPONSABLE ET REFERENT POUR RNV3P)

Angers (Roquelaure Y., Petit A.), Amiens (Doutrelot-Philippon C.), Bobigny (Guillon F., Laborde-Castérot H.), Besançon (Thiebaut A.), Bordeaux (Rinaldo M., Verdun-Esquer C.), Brest (Dewitte J.D., Lodde B.), Caen (Marquignon M.F., Clin B.), Cherbourg (Marquignon M.F.), Clermont-Ferrand (Chamoux A., Dutheil F.), Créteil (Paireon J.C., Andujar P.), Dijon (Smolik H.J.), Grenoble (de Gaudemaris R., Bonnetterre V.), Le Havre (Gislard A.), Lille (Frimat P., Nisse C.), Limoges (Druet-Cabanac M.), Lyon (Bergeret A., Normand J.C.), Marseille (Lehucher-Michel M.P.), Montpellier (Roulet A.), Nancy (Paris C., Penven E.), Nantes (Dupas D.), Paris-Cochin (Choudat D., Bensefa-Colas L.), Paris-Garches (Mediouni Z., Descatha A.), Paris-Hôtel-Dieu (Léger D., Prevot-Balensi E.), Paris-Fernand Widal (Garnier R., Villa A.), Poitiers (Ben-Brik E., Berson C.), Reims (Deschamps F., Lesage F.X.), Rennes (Verger C., Gouyet Ahu T.), Rouen (Gehanno J.F., Rollin L.), Saint-Etienne (Fontana L., Pélissier C.), Strasbourg (Gonzalez M., Nourry N.), Toulouse (Esquirol Y., Soulat J.M.), Tours (Lasfargues G., Haguenoer K.).

LISTE DES 10 SST PARTICIPANT AU RESEAU EN 2013

ACMS (Ile-de-France), MT2i (Isère), MSA33 (Gironde), SSTRN (Loire-Atlantique), MSA76 (Haute-Normandie), APST-BTP (Paris et petite couronne), AIST63 (Puy-de-Dôme), CDG63 (Puy-de-Dôme), AST Grand Lyon (Rhône), MPTH (Bas-Rhin).

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| RESUME | 2 |
| SIGLES ET ACRONYMES | 10 |
| LISTE DES FIGURES..... | 12 |
| LISTE DES TABLEAUX | 12 |
| INTRODUCTION | 13 |
| 1. Détection de nouvelles pathologies liées au travail..... | 14 |
| 1.1 Surveillance et vigilance en santé au travail | 14 |
| 1.2 Problématique de la détection de phénomènes émergents en santé au travail..... | 15 |
| 1.2.1 Défi posé par les risques émergents en santé au travail..... | 15 |
| 1.2.2 Approche centrée sur les événements de santé (« <i>Disease-first approach</i> ») - Implication des différents acteurs..... | 16 |
| 1.3 Le rnv3p et la détection de nouvelles pathologies liées au travail | 17 |
| 1.3.1 Cadre et périmètre | 17 |
| 1.3.2 Définition des « pathologies professionnelles potentiellement émergentes » utilisée au sein du rnv3p | 18 |
| 1.3.3 Démarche de mise en évidence de ces pathologies au sein du rnv3p..... | 19 |
| 2 Émergence clinique rnv3p | 22 |
| 2.1 Définition de l'émergence clinique | 22 |
| 2.2 Détection et déclaration..... | 22 |
| 2.3 Expertise et action..... | 22 |
| 2.3.1 Imputabilité calculée appliquée à chaque observation clinique | 23 |
| 2.3.2 Imputabilité extrinsèque | 24 |
| 2.3.3 Cotation de la gravité de chaque cas | 24 |
| 2.4 Algorithme décisionnel : calcul d'un score d'émergence..... | 25 |
| 2.4.1 Objectif et pré-requis de l'algorithme | 25 |
| 2.4.2 Seuils associés aux niveaux d'action | 27 |
| 2.4.3 Application de l'algorithme et évolutions | 28 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.5 | Mesures prises pour chaque niveau d'action | 29 |
| 2.6 | Résumé des signalements cliniques, décisions prises et actions menées | 29 |
| 2.7 | Synthèse et perspectives concernant l'activité « émergence clinique » | 32 |
| 3 | Émergence statistique rnv3p..... | 33 |
| 3.1 | Définition de l'émergence statistique | 33 |
| 3.2 | Question posée et objectif | 33 |
| 3.3 | Méthodes de fouille de données utilisées | 33 |
| 3.3.1 | Analogie avec la pharmacovigilance | 33 |
| 3.3.2 | Mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance | 33 |
| 3.3.3 | Utilisation de la méthode <i>Proportional Reporting Ratio</i> PRR | 34 |
| 3.4 | Tri des couples {pathologie x exposition} selon leur aptitude à être ou non indemnisés en maladie professionnelle | 35 |
| 3.5 | Définition des données sources : construction de la base « Emergence » | 35 |
| 3.6 | Analyse des couples {pathologie x exposition} | 39 |
| 3.6.1 | Démonstration de l'intérêt de la méthode à partir d'exemples connus | 41 |
| 3.6.2 | Typologie des couples {pathologie x exposition} générant les signaux les plus élevés et illustrations..... | 44 |
| 3.6.3 | Analyses ciblées par pathologie | 47 |
| 3.7 | Analyses des couples {pathologie x métier}..... | 56 |
| 3.8 | Analyses des triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition} | 61 |
| 3.9 | Résumé et perspectives concernant les méthodes de fouille de données..... | 66 |
| 4 | Coopérations internationales..... | 68 |
| 4.1 | Coopérations cliniques : construction d'un système sentinelle de veille clinique européen (projet « OccWatch ») | 68 |
| 4.2 | Coopération méthodologique | 69 |
| 4.3 | Veille documentaire | 69 |
| 4.4 | Collaborations extra-européennes possibles sur la thématique de l'émergence | 69 |
| 5 | Conclusions et perspectives | 70 |
| 5.1 | Intérêt et légitimité du rnv3p | 70 |
| 5.2 | Limites | 70 |

| | | |
|--|---|-----|
| 5.3 | Challenges et perspectives | 71 |
| 5.3.1 | Passage en routine de la démarche d'émergence | 71 |
| 5.3.2 | Optimisation des collaborations nationales au-delà du rnv3p | 71 |
| 5.3.3 | Optimisation de la veille bibliographique | 72 |
| 5.3.4 | Travail sur les « moteurs » (« <i>drivers</i> ») de l'émergence | 73 |
| 5.4 | La vigilance au-delà de l'émergence | 74 |
| ANNEXES..... | | 75 |
| Annexe 1 : Formulaire de signalement, au GT Emergence du rnv3p, de suspicions de nouvelles pathologies professionnelles..... | | 76 |
| Annexe 2 : Imputabilité calculée du rnv3p : guide d'usage | | 79 |
| Annexe 3 : Imputabilité calculée du rnv3p : paramétrage des scores | | 81 |
| Annexe 4 : Sévérité de l'intoxication : Poisoning Severity Score (PSS) traduit en français..... | | 86 |
| Annexe 5 : Validation des seuils et application de l'algorithme décisionnel..... | | 88 |
| Annexe 6 : Application de l'algorithme décisionnel à des pathologies émergentes décrites dans la littérature (cas isolés / agrégats spatio-temporels / clusters) | | 89 |
| Annexe 7 : Test de l'algorithme décisionnel à partir d'exemples issus du rnv3p | | 104 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | | 114 |

SIGLES ET ACRONYMES

| | |
|------------------|--|
| Afssa | Agence française de sécurité sanitaire des aliments |
| Afsset | Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail |
| Anses | Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| ARS | Agence régionale de santé |
| ART | Asthme en relation avec le travail |
| ASH | Angiosarcome hépatique |
| AT | Accident du travail |
| BIT | Bureau international du travail |
| BOOP | <i>Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia</i> , Bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique |
| BPCO | Broncho-pneumopathie chronique obstructive |
| CCMSA | Caisse centrale de la mutualité sociale agricole |
| CCPP | Centre de consultation de pathologie professionnelle |
| CHU | Centre hospitalo-universitaire |
| CIM-10 | 10 ^e édition de la Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) |
| CIRC | Centre international de recherche sur le cancer |
| CNAM-TS | Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés |
| COCT | Conseil d'orientation des conditions de travail |
| CoPil | Comité de pilotage |
| COST | <i>European cooperation in science and technology</i> , Coopération européenne en science et technologie |
| CRAM | Caisse régionale d'assurance maladie |
| CRAM-CGSS | Caisse régionale d'assurance maladie et caisse générale de sécurité sociale |
| DBCP | Dibromochloropropane |
| DEGME | Composés de la famille des éthers de glycol : Diéthylène glycol methyl ether |
| DEP | Débit expiratoire de pointe |
| Direccte | Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi |
| EGBE, EGEE, EGME | Composés de la famille des éthers de glycol : Ethylène Glycol n-Butyl Ether (EGBE) ou butyl glycol, Ethylène Glycol Ethyl Ether (EGEE), Ethylène Glycol Methyl Ether EGME) |
| ERO | <i>European Risk Observatory</i> , Observatoire des risques émergents de l'EU-OSHA |
| EFR | Exploration fonctionnelle respiratoire |
| EU-OSHA | <i>European Occupational Safety and Health Administration</i> , Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail |
| GAST | Groupes d'alerte en santé travail |
| GT | Groupe de travail |
| IDM | Infarctus du myocarde |

| | |
|----------|---|
| IgE | Immunoglobuline E |
| INRS | Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles |
| InVS | Institut de veille sanitaire |
| IPP | Incapacité permanente partielle |
| ITO | <i>Indium tin oxide</i> , Oxyde d'indium-étain |
| MCV | Monochlorure de vinyle |
| MESH | <i>Medical Subject Headings</i> , Thésaurus biomédical de référence utilisé dans la base PubMed |
| Modernet | <i>Monitoring trends in Occupational Diseases and tracing new and Emerging Risks in a NETwork</i> , Réseau européen d'experts universitaires et institutionnels en santé au travail |
| MP | Maladie professionnelle |
| NAF-93 | Nomenclature des activités française, version de 1993 |
| NCBI | <i>National Center for Biotechnology Information</i> , Centre américain pour les informations |
| NIOSH | <i>National Institute for Occupational Safety and Health</i> , Institut américain pour la sécurité et la santé au travail |
| OccWatch | <i>Occupational Diseases Sentinel Clinical Watch System</i> , Projet de veille Clinique de Modernet |
| ORL | Otorhinolaryngologie |
| PNN | Polynucléaires neutrophiles |
| PRR | Méthode de fouille de données « <i>Proportional reporting ratio</i> » |
| PSS | <i>Poisoning severity score</i> , Score de sévérité de l'intoxication |
| PST | Problème de santé au travail |
| QSAR | <i>Quantitative structure-activity relationship</i> , méthode Relation quantitative structure chimique - activité |
| rnv3p | Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles |
| RSI | Régime social des indépendants |
| SCENIHR | <i>Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks</i> , Comité scientifique européen des risques sanitaires émergents |
| SDG | Score de gravité |
| SFMT | Société française de médecine du travail |
| SI | Système d'information (du rnv3p) |
| SST | Service de santé au travail |
| TMS | Troubles musculo-squelettiques |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Démarche conduite par le GT Emergence du rnv3p. | 21 |
| Figure 2 : Grille d'imputabilité calculée du rnv3p | 24 |
| Figure 3 : Modèle retenu pour l'algorithme de gestion des cas signalés au GT Emergence | 27 |
| Figure 4 : Gradation des actions pour les couples et triades composés d'un cas unique (ou groupé). 28 | |
| Figure 5 : Représentation de la gradation des actions..... | 29 |
| Figure 6 : Courbes représentant le nombre cumulé d'observations de la base Emergence. | 36 |
| Figure 7 : Distribution du nombre d'occurrences pour les 16 054 couples {pathologie x exposition} | 38 |
| Figure 8 : Schématisation de la progression dans le temps d'une nouvelle pathologie professionnelle (nouveau couple {pathologie x exposition})..... | 39 |
| Figure 9 : Distribution des valeurs du PRR et de la borne inférieure de son intervalle de confiance pour les 6083 couples {pathologie x exposition} | 40 |
| Figure 10 : Distribution des valeurs de LIPRR en fonction du PRR et du nombre d'occurrences de chacun des couples {pathologie x exposition} | 41 |
| Figure 11 : Identification des couples {pathologie x monochlorure de vinyle MCV}, et en particulier du couple {angiosarcome hépatique ASH x MCV}. | 42 |
| Figure 12 : Identification des couples {angor ou infarctus du myocarde IDM x exposition professionnelle}, et en particulier du couple {angor ou IDM x dérivés nitrés}..... | 43 |
| Figure 13 : Identification de la situation des couples {asthme x exposition}..... | 48 |
| Figure 14 : Identification des couples {sarcoïdose x exposition} | 53 |
| Figure 15 : Distribution des couples {D70 : leucopénie, neutropénie, agranulocytose x métier}..... | 58 |
| Figure 16 : Suivi temporel sur la période 2005-2012, des valeurs PRR et de la borne inférieure de son intervalle de confiance à 95% (LIPRR), pour le couple {leucopénie-neutropénie-agranulocytose (D70) x carrossiers peintres}. | 59 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Signalements cliniques pour lesquels le GT a été saisi..... | 30 |
| Tableau 2 : Tableau de contingence 2x2 servant de base pour le calcul des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance, dont le PRR..... | 34 |
| Tableau 3 : Dénombrement des couples {pathologie x exposition} et {pathologie x métier} générés sur les données cumulées du rnv3p..... | 37 |
| Tableau 4 : Présentation des 35 couples {sarcoïdose x exposition} par ordre décroissant de la mesure de disproportion considérée (LIPRR)..... | 54 |
| Tableau 5 : Présentation des triades {asthmes x tous isocyanates (2P2*) x métier} par ordre de LIPRR décroissant. | 63 |

INTRODUCTION

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) rassemble l'ensemble des centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) au niveau national, ainsi que 10 services de santé au travail (SST) participants. Il enregistre de façon standardisée l'ensemble des consultations réalisées dans les CCPP, d'une part, l'ensemble des problèmes de santé au travail incidents diagnostiqués par les SST, d'autre part. Les données des CCPP reflètent d'abord un système de recours aux soins. Il n'y a pas de critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans le réseau et le recrutement est autant dépendant des médecins adressant des malades que de la population source. Mais s'il n'a pas de vocation à la surveillance épidémiologique, ce réseau intègre en revanche avec une plus-value qualitative, l'expertise des membres du réseau sur l'étiologie des pathologies. Il permet ainsi de recenser des pathologies potentiellement reliées au travail dans un cadre dissocié des problématiques d'assurance et de réparation. Les objectifs principaux du rnv3p sont de repérer et décrire les situations professionnelles à risque sanitaire en France et de rechercher des étiologies nouvelles et des risques émergents.

Le précédent rapport scientifique du rnv3p proposait une description générale de l'ensemble des problèmes de santé au travail (ou PST), une description des pathologies finalement retenues comme en relation avec le travail et de leur tendance chronologique, suivie d'analyses plus détaillées sur les asthmes en relation avec le travail et les dermatites allergiques de contact. Il permettait de mettre en lumière les problématiques de santé au travail caractérisées par un nombre d'occurrences élevées.

De façon complémentaire au précédent rapport scientifique, le choix a été fait de consacrer ce rapport à la problématique de la détection de pathologies professionnelles émergentes. En effet, l'un des enjeux majeurs du réseau consiste à doter le rnv3p d'outils lui permettant de mettre spontanément en lumière des éléments relatifs à la survenue de nouvelles pathologies professionnelles, qui peuvent ne concerner à ce jour que de quelques cas, mais représenter un signal sanitaire important à prendre en compte.

1. Détection de nouvelles pathologies liées au travail

1.1 Surveillance et vigilance en santé au travail

A l'instar d'autres champs de la santé, celui de la santé au travail a été confronté au niveau international à plusieurs crises sanitaires. Si l'on exclut les accidents industriels, on peut, outre le « scandale de l'amiante », citer au niveau international la tragédie du dibromochloropropane (DBCP) responsable de la stérilité de milliers d'applicateurs de ce pesticide en Amérique centrale (Slutsky, Levin *et al.*, 1999; Teitelbaum, 1999). De nombreuses autres pathologies professionnelles ont heureusement concerné un nombre de personnes beaucoup plus limité avant leur mise en évidence et le développement de mesures de prévention.

Le nombre de personnes touchées par ces évènements sanitaires est directement lié à une triple temporalité :

- Le délai nécessaire à émettre l'*hypothèse* qu'une exposition constituerait un risque pour la santé,
- Le délai de *confirmation* de ce risque par une démarche scientifique (études expérimentales, épidémiologiques, évaluation des risques),
- *La prise en compte de ce risque par les décideurs* en charge de la prévention¹.

Le travail présenté dans le cadre de ce rapport scientifique vise à agir sur le premier levier, à savoir la génération d'hypothèses, en s'appuyant sur les données investiguées au sein du rnv3p.

La survenue d'« évènements » (parfois qualifiés de « signaux » ou « signalements »), susceptibles de traduire une problématique sanitaire, n'est pas nécessairement le fruit de systèmes de surveillance épidémiologique. En particulier, si l'on considère les autres champs sanitaires, de nombreux systèmes de « surveillance appliquée à la détection d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits ou de matériels » (dénommés *vigilances*) ont été créés : pharmacovigilance, toxicovigilance, cosmétovigilance, nutrivigilance, hémovigilance, matériovigilance, etc. Ces vigilances reposent sur des signalements, sans base épidémiologique (en particulier, le nombre de cas rapportés ne peut être rapporté à une population source bien définie). **Une vigilance globale en santé-travail reste à structurer en France. Des outils et indicateurs complémentaires sont néanmoins développés par l'Anses au travers du rnv3p notamment, ainsi que par l'InVS, au travers des Groupes d'Alerte en Santé au Travail (GAST) ou du réseau des maladies à caractères professionnel (MCP).**

Les vigilances conceptuellement les plus proches de notre problématique en santé-travail sont la toxicovigilance, la pharmacovigilance et désormais la nutrivigilance, pour lesquelles les cas sont reliés à un agent toxique de façon probabiliste (avec donc la notion d'imputabilité). Les méthodes qualitatives et quantitatives utilisées par ces dernières ont été étudiées afin d'envisager leur pertinence pour le rnv3p.

¹ Ainsi, l'amiante a été considérée comme l'émergence politique d'un risque scientifique mis en évidence longtemps auparavant : si la

1.2 Problématique de la détection de phénomènes émergents en santé au travail

1.2.1 Défi posé par les risques émergents en santé au travail

Selon le comité scientifique auprès de la Commission européenne dédié aux risques sanitaires émergents SCENIHR (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*), les différents scénarios possibles de survenue d'un risque émergent, quel qu'il soit, peuvent être les suivants :

- « *novel stressor without precedent* »,
- « *changed stressor (new contaminant, modified organism)* »,
- « *change in exposed population* »,
- « *stressor characterised but change in exposure* »,
- « *unexpected interaction(s) between known stressors* »,
- « *new hazard identified for known stressor* ».

Ces risques émergents constituent un enjeu que l'on retrouve fréquemment mentionné dans les documents cadres relatifs à la santé au travail en Europe depuis une dizaine d'années (agenda 2002-2006 de la Commission européenne pour la santé au travail², agenda 2007-2012, son évaluation par la Commission³). C'est également l'une des neuf recommandations formulées par les trois institutions mandatées par la Commission pour évaluer les résultats de la stratégie 2007-2012⁴.

Ces textes cadres ont en particulier conduit à la création de l'Observatoire des risques émergents (*European Risk Observatory ERO*) auprès de l'Agence européenne de santé au travail EU-OSHA. L'abord quasi-exclusif est celui d'une analyse *a priori* des risques et des facteurs de leur survenue. Sont ainsi évoqués comme possibles moteurs de l'émergence de nouveaux risques professionnels, la mondialisation et ses conséquences, les nouvelles technologies, l'apparition de nouveaux métiers destinés à rendre l'économie plus verte (« *green jobs* »), etc.

L'Observatoire des risques émergents de l'OSHA propose la définition suivante : un risque émergent pour la santé sécurité au travail (« *emerging occupational safety and health risk* ») correspond à tout risque professionnel qui est à la fois « nouveau » et « croissant »⁵.

La notion de « nouveau » signifie :

- un risque qui n'existait pas auparavant et qui est le fruit de nouveaux processus, de nouvelles technologies, de nouveaux types de lieux de travail ou d'un changement social ou organisationnel ou
- une situation déjà ancienne qui est désormais considérée comme un risque en raison d'une évolution de sa perception d'un point de vue social ou par le public ou
- de nouvelles connaissances scientifiques qui permettent d'assimiler une situation ancienne à un risque.

² Agenda 2002-2006: « L'anticipation des risques nouveaux et émergents, qu'il s'agisse de ceux liés aux innovations techniques, ou de ceux entraînés par les évolutions sociales, est indispensable à leur maîtrise. Elle exige d'abord une observation permanente des risques, s'appuyant sur une collecte systématique d'informations et d'avis scientifiques ».

³ « Identifying the health and safety risks of new or emergent risks ». Des risques particuliers sont notamment ciblés « Concerns about nanomaterials, endocrine disruptors and electromagnetic field hazards have been expressed and documented ». European Commission. Commission staff working document. Evaluation of the European Strategy 2007-2012 on health and safety at work. SWD(2013) 202 final. Brussels, 31.5.2013. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10012&langId=en>.

⁴ « The Commission should consider including objectives relating to new and emerging risks in the new strategy, adopting an active role in promoting and coordinating research rather than a passive monitoring function » DG EMPLOYMENT, SOCIAL AFFAIRS AND INCLUSION. EVALUATION OF THE EUROPEAN STRATEGY ON SAFETY AND HEALTH AT WORK 2007-2012, FINAL REPORT, march 2013.

<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10016&langId=en>

⁵ <https://osha.europa.eu/en/riskobservatory>

Le risque est « croissant » si :

- le nombre de causes pouvant entraîner le risque augmente ou
- l'exposition aux causes du risque est en hausse (niveau d'exposition et/ou nombre de personnes exposées) ou
- les répercussions de la cause du risque sur la santé des travailleurs empirent (gravité des conséquences sur la santé et/ou nombre de personnes affectées).

L'approche de cet Observatoire s'appuie essentiellement sur des prévisions d'experts (« *experts forecasts* ») qui ont été résumées au sein de rapports sur les risques chimiques⁶, biologiques⁷, physiques⁸ et « organisationnels, sociaux et humains⁹ » considérés comme émergents.

1.2.2 Approche centrée sur les événements de santé (« *Disease-first approach* ») - Implication des différents acteurs

Le développement d'une approche complémentaire, centrée sur l'analyse des pathologies, et exploitant les systèmes existants d'investigation de cas potentiellement reliés à l'activité professionnelle, représente une opportunité supplémentaire majeure pour détecter des risques émergents.

Le besoin de sources d'information à même de renseigner sur les risques émergents est une attente exprimée par de nombreux acteurs aussi bien nationaux que de terrain. Ainsi, deux types de données sont attendues par les personnes en charge de la prévention d'après une étude menée par le centre de consultation de pathologie professionnelle d'Amsterdam (Spreeuwers, de Boer *et al.*, 2008) :

- Les informations ayant trait à la surveillance (« *Monitor information concerns the nature, magnitude and distribution of recognized occupational diseases over time, related to branches of industries, occupational groups, gender and age categories* ») ;
- La capacité à détecter un nouveau risque (« *In contrast, alert information refers to the discovery of newly occurring occupational diseases that result from new risk factors or the discovery of new associations between a well-known occupational risk factor and disease that is not yet suspected, or of an increased awareness of the impact of already known associations* »).

Historiquement, les pathologies en lien avec le travail ont été décrites initialement par des cliniciens. Nous pouvons citer à ce titre, dès le 17^e siècle, les descriptions de Bernadino Ramazzini (1633-1714), précurseur de la notion de pathologies professionnelles et auteur d'un traité sur les maladies des artisans. Parmi les exemples célèbres, la description emblématique du cancer du scrotum chez les jeunes ramoneurs londoniens (Percivall Pott, 1775), premier cancer retenu comme professionnel, peut être citée. Ces cliniciens étaient souvent des médecins ou chirurgiens spécialistes ayant une aptitude à concentrer les cas rares et éliminer les étiologies les plus communes. Egalement, l'ostéonécrose du maxillaire de la mâchoire liée à l'exposition au « phosphore blanc » dans l'industrie de la fabrication d'allumettes a été décrite en France et en Grande-Bretagne de façon quasiment simultanée (1858 et 1863 respectivement) par des chirurgiens ORL (une pathologie revenue dans

⁶ https://osha.europa.eu/en/publications/reports/TE3008390ENC_chemical_risks/view

⁷ <https://osha.europa.eu/en/publications/reports/7606488/view>

⁸ <https://osha.europa.eu/en/publications/reports/6805478/view>

⁹ <https://osha.europa.eu/en/publications/reports/7807118/view>

l'actualité récemment du fait de l'effet indésirable des biphosphonates, par un mécanisme qui semble similaire). L'angiosarcome hépatique attribué au monochlorure de vinyle (MCV) a lui été décrit aux Etats-Unis en 1972 par des chirurgiens de Louisville ayant notifié un cluster.

Si l'on se penche sur les nouvelles pathologies professionnelles décrites durant ces 20 dernières années, on constate à nouveau que le signal initial et la génération d'hypothèses proviennent habituellement des cliniciens. Ce constat est vrai pour de nouveaux couples {pathologie x exposition} ou de nouvelles triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition} (cf. cas listés en Annexe 6). Des travaux épidémiologiques et toxicologiques viennent ensuite confirmer la relation de cause à effet.

Les travailleurs eux-mêmes peuvent être amenés à suspecter l'existence d'une nouvelle pathologie professionnelle, en particulier lorsqu'ils ont, les premiers, connaissance de cas groupés (cf. certains exemples d'altération de la fertilité).

L'Anses, en tant qu'agence nationale, est également dans une optique d'anticipation et de prévention des risques et d'obtention de signaux en santé travail de manière la plus précoce possible afin de générer des hypothèses sur ce qui pourrait constituer un risque pour les travailleurs. L'Anses s'appuie pour cela sur ses dispositifs de collecte de données et de surveillance pour exploiter tout ou partie des données.

1.3 Le rnv3p et la détection de nouvelles pathologies liées au travail

1.3.1 Cadre et périmètre

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) regroupe, depuis 2001, les 32 centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) de France métropolitaine et un échantillon de dix services de santé au travail (SST). Ce réseau a pour vocation de rassembler les données de chaque consultation au sein d'une base pérenne de données nationales sur les pathologies professionnelles (données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteurs d'activité, professions). C'est simultanément un réseau de compétence en santé au travail et une base de données sanitaires. Il apporte des indications sur les pathologies et sur les expositions professionnelles des consultants. Il revient aux experts hospitalo-universitaires du réseau d'investiguer les pathologies et de faire le lien, le cas échéant, avec l'origine professionnelle.

La France est l'un des rares pays bénéficiant d'un réseau structuré de centres de consultation de pathologie professionnelle et, à notre connaissance, le seul pays européen à partager une base de données intégrant de façon standardisée des résumés des consultations conduites depuis plus de 10 ans. Les forces du réseau pour la mise en évidence de nouvelles pathologies professionnelles sont de :

- concentrer les cas atypiques ou potentiellement informatifs (consultations de recours) ;
- avoir une connaissance du vaste panorama des pathologies professionnelles et de ce qui est déjà connu ;
- pouvoir accéder (au cas par cas) aux compositions confidentielles des produits et avoir des connaissances toxicologiques ;
- bénéficier de réseaux de coopérations externes (autres cliniciens spécialistes, médecins du travail de terrain, préventeurs).

Conforté par son Conseil scientifique, le Comité de pilotage du rnv3p a mis en place un groupe de travail sur l'émergence, visant à développer son aptitude à détecter de façon précoce de « nouvelles pathologies professionnelles » et à rendre ces informations disponibles de façon pertinente pour un retour vers la prévention.

Le périmètre de « l'émergence » au sein du rnv3p, tel qu'envisagé ci-dessus, est volontairement restreint à une mission de production de connaissance et de diffusion d'information sur de nouvelles étiologies.

Ainsi, « l'émergence », dans le sens accordé ici, n'a pas vocation à couvrir tous les aspects de la vigilance tels qu'ils peuvent être envisagés par le rnv3p. L'analyse des tendances temporelles de pathologies fréquentes et parfois décrites comme émergentes que sont les troubles musculo-squelettiques (TMS) ou les pathologies psychiques attribuées aux risques psychosociaux, ou encore la description de situations professionnelles à risque constituent par ailleurs d'autres objectifs clés du rnv3p.

1.3.2 Définition des « pathologies professionnelles potentiellement émergentes » utilisée au sein du rnv3p

Sont définies comme pathologies professionnelles *potentiellement* émergentes :

- Soit des nouveaux couples {pathologie x exposition} (également dénommés {pathologie x agent}) avec une relation de causalité jugée au moins plausible suite à l'investigation des experts du groupe « Emergence », contrastant avec un niveau d'évidence non discuté ou faible dans la littérature ;
- Soit des nouvelles triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition}. Celles-ci se réfèrent à des couples {pathologie x agent} connus, mais pour lesquels l'exposition à l'agent est survenue dans des conditions non décrites jusqu'alors (situation que les Anglo-saxons qualifient par l'expression explicite « *old friends in new places* »).

A la différence de l'EU-OSHA, la notion de phénomène croissant n'a pas été introduite dans cette définition, la temporalité du signal étant un élément pris en compte dans un second temps au cours de la phase d'expertise du signal. Autrement dit, les signaux que l'on cherche à mettre en évidence ne sont pas conditionnés *a priori* par le fait que le phénomène soit croissant. Le périmètre de l'émergence au sein du rnv3p se concentre sur les nouveautés (nouveaux couples et nouvelles triades caractérisées par de petits effectifs), et donc en amont de la possibilité d'étudier des tendances longitudinales.

Ces pathologies professionnelles sont considérées comme potentiellement émergentes même si elles ont déjà été décrites à l'étranger (mais jamais rapportées au niveau national). L'important est de mettre en évidence l'existence du problème au niveau national.

1.3.3 Démarche de mise en évidence de ces pathologies au sein du rnv3p

La démarche conduite par le groupe de travail (GT) « Emergence » du rnv3p vise à mettre en évidence les nouveaux couples {pathologie x exposition} et les nouvelles triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition} définies ci-dessus.

Cette démarche comprend trois phases successives :

- 1) la détection d'un signal (d'une information) concernant la mise en évidence possible d'un nouveau couple ou d'une nouvelle triade,**
- 2) l'expertise structurée de ce signal,**
- 3) la définition des actions à prendre.**

La démarche dans son ensemble est résumée par la Figure 1.

1) Détection de signal, d'informations

L'enjeu de cette étape est de repérer et prendre en compte de façon précoce des signaux relatifs à la mise en évidence de pathologies professionnelles non connues ou non décrites au préalable (cf. définition des nouveaux couples et nouvelles triades ci-dessus). Pour ce faire, plusieurs sources d'information sont prises en compte :

- La remontée d'un signal par un médecin senior d'un CCPP (ou par un médecin de SST *via* un médecin de CCPP). Cette remontée de cas est le cœur du système rnv3p. **Cette démarche initiée par un signalement clinique est dénommée « émergence clinique »**. Elle est présentée dans le chapitre 2 de ce rapport ;
- De façon complémentaire à ce volet clinique, une **approche de type fouille de données**, vient enrichir la phase de détection de signal. Elle permet de rechercher des nouveaux couples {pathologie x exposition} potentiels (ou nouvelles triades) qui seraient passés inaperçus au sein d'une base de donnée croissante comprenant à ce jour plus de 170000 enregistrements. **Cette démarche initiée par un signal provenant des méthodes de fouille de données est dénommée « émergence statistique »**. Elle fait l'objet du 3^e chapitre de ce rapport ;
- Enfin, les signalements extérieurs au rnv3p et relatifs à la mise en évidence de nouvelles pathologies (démontrées ou suspectées) doivent également pris en compte. Il peut s'agir de signalements réalisés au niveau national, international, ou publiés dans la littérature scientifique (réseau GAST, NIOSH, réseau européen, etc.). Dans ce cas, la base rnv3p est explorée afin de rechercher des cas identiques.

2) Expertise du signal

L'enjeu de cette étape est triple : valider les cas, leur attribuer un score d'émergence et proposer une action de façon transparente et reproductible.

Il s'agit dans un premier temps d'examiner chacun des cas soumis de façon structurée afin de :

- a) confirmer le diagnostic et coter la gravité,
- b) discuter les éléments relatifs à la caractérisation de l'exposition,
- c) évaluer l'imputabilité intrinsèque,
- d) évaluer l'imputabilité extrinsèque (données de la littérature),

- e) rechercher des cas similaires dans la base nationale lorsque le signal provient directement d'un centre de consultation,
- f) conclure.

Les éléments a) à d) sont réalisés par deux rapporteurs en aveugle et présentés au GT, pour recueillir un avis collectif. Au besoin, l'avis d'un expert externe peut être sollicité.

Dans un second temps, **pour chaque couple ou triade** pouvant être représenté par plusieurs cas similaires, il s'agit de lui attribuer un « score d'Emergence » (algorithme décisionnel) intégrant le nombre d'occurrences et les éléments d'imputabilité et de gravité attribués à chacun des cas.

Ceci assure transparence et reproductibilité à la démarche de décision, et permet un classement possible des couples et triades selon une échelle de gravité du signal tel qu'enregistré par le réseau.

La mesure de l'imputabilité et l'algorithme décisionnel sont présentées au sein du chapitre 2 dédié à l'émergence clinique.

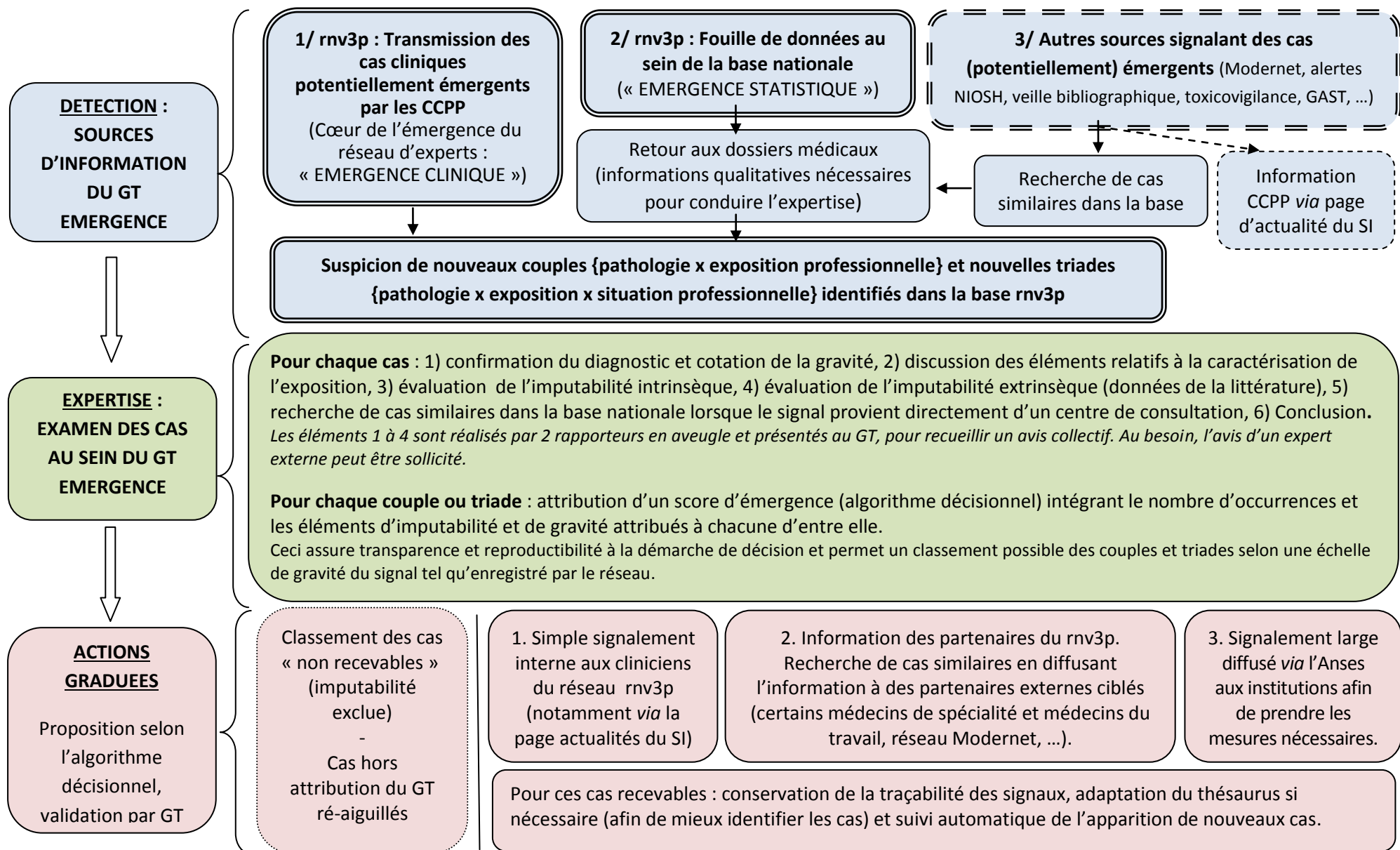
3) Action

Une gradation des actions est proposée, selon la valeur du score d'émergence :

- Classement des cas « non recevables » (dont l'imputabilité prend la valeur « exclue ») et ré-aiguillage des cas pertinents en dehors des attributions définies du GT Emergence ;
- Action de niveau 1 : simple signalement interne aux cliniciens du réseau rnv3p ;
- Action de niveau 2 : information de la totalité des partenaires du rnv3p et recherche en parallèle de cas similaires par diffusion de l'information aux partenaires externes ciblés (certains médecins de spécialité et médecins du travail, Modernet, ...) ;
- Action de niveau 3 : signalement large diffusé *via* l'Anses aux institutions concernées afin de prendre les mesures nécessaires.

Ces actions seront détaillées dans le chapitre 2.5 après présentation de l'algorithme décisionnel.

Figure 1 : Démarche conduite par le GT Emergence du rnv3p.



*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.

2 Émergence clinique rnv3p

2.1 Définition de l'émergence clinique

Comme précisé ci-dessus, l'émergence clinique est la démarche au sein du rnv3p qui est initiée par le signalement d'un clinicien senior du réseau. Il s'agit d'un système de veille clinique qui s'appuie sur la plus-value qualitative des experts du réseau. Non liée à la saisie du cas sur la base nationale ni à la traduction du cas sous une forme accessible au codage (source de perte d'information), elle valorise directement l'expertise clinique et permet une prise en charge peu différée par rapport à la date de consultation.

2.2 Détection et déclaration

La capacité des cliniciens à mettre en évidence spontanément de nouvelles pathologies professionnelles est d'autant plus importante qu'il existe l'un des phénomènes suivants :

- temporalité de la maladie clairement reliée au travail (ex : phénomènes immuno-allergiques notamment), permettant de fortement suspecter le travail sur un cas unique ;
- présence de cas similaires groupés (parfois dénommés « cluster »). Il s'agit d'un élément attirant l'attention du clinicien et de nature à renforcer l'imputabilité attribuée au travail ;
- maladie avec fraction de risque attribuable à l'exposition suspectée élevée. En effet, dans le cas inverse où la maladie est fréquente et le facteur de risque professionnel un faible contributeur, le rôle de l'épidémiologie dans la génération d'hypothèses devient alors prépondérant sur la clinique (ex : cancer du sein et travail de nuit, maladies cardio-vasculaires et facteurs de risques psychosociaux, etc.).

Pour standardiser la transmission, une fiche de signalement spécifique a été créée (cf. Annexe 1). Mais toute forme de transmission d'information est valorisée au sein du groupe de travail. Cette transmission se fera également *via* une page dédiée du nouveau système d'information du rnv3p.

Le médecin signalant est invité à participer au traitement de son cas. Il peut continuer ses investigations et n'est absolument pas freiné dans ses délais de publication le cas échéant.

2.3 Expertise et action

Le traitement de ce signal (expertise et action) s'appuie sur la démarche conduite par le GT Emergence présentée précédemment et résumée en Figure 1.

Après confirmation du diagnostic et des données disponibles en termes d'exposition, les étapes suivantes sont effectuées pour calculer l'imputabilité et la cotation de la gravité des cas.

2.3.1 Imputabilité calculée appliquée à chaque observation clinique

Définitions

L'imputabilité est l'analyse, cas par cas, du lien de causalité entre une exposition et une pathologie.

L'imputabilité intrinsèque est l'analyse de la relation de causalité à partir des données de l'observation / investigation du patient, tandis que *l'imputabilité extrinsèque* est l'analyse du lien de causalité d'après les éléments disponibles par ailleurs au sein de la littérature scientifique.

Limites de l'imputabilité empirique précédemment utilisée dans le cadre du rnv3p

L'imputabilité, telle que définie dans l'ancien mode de recueil de données, reposait sur l'estimation de l'expert sur le lien entre la/les exposition(s) et la pathologie en cause selon un classement qualitatif (lien faible, modérée ou fort). Ce classement fait implicitement la synthèse des informations disponibles pour le clinicien (chronologie, physiopathologie possible, etc.) et de ses connaissances (littérature médicale) mais sans en formaliser la démarche.

Développement d'une imputabilité calculée rnv3p

Dans une optique d'émergence notamment, il importait de rendre reproductible le codage de l'imputabilité par les experts du réseau. S'inspirant des démarches initiées depuis longtemps dans le domaine de la pharmacovigilance¹⁰ et de la toxicovigilance un groupe de travail « Imputabilité » a été mis en place et une nouvelle grille a été développée. Cette grille reprend chaque étape du raisonnement clinique du clinicien. Une adaptation de certains items a toutefois été nécessaire, en particulier pour tenir compte du caractère chronique ou très différé de certaines pathologies.

Afin d'aboutir à une version opérationnelle de la grille de codage, plusieurs tests ont été menés au sein du GT « Imputabilité » puis, à deux reprises, par les CCPP volontaires sur des observations tirées au sort et réparties selon les principales pathologies. La grille finale, telle qu'elle apparaîtra dans le nouveau SI, est donnée ci-après (Figure 2) et les règles de codage sont présentées en Annexe 2.

Cette grille comporte trois critères :

- Un critère « chronologie », qui vise à standardiser le lien temporel entre l'exposition, sa cessation ou la ré-exposition et les symptômes ;
- Un critère « exposition », sur la « probabilité d'exposition » à la nuisance considérée et son niveau d'exposition (éventuellement cumulé) ;
- Un critère « sémiologie », qui comporte l'analyse des données cliniques (existence d'examens spécifiques au diagnostic, existence de facteurs extra-professionnels éventuels). Les données de la littérature, concordantes ou non, sont associées à cet item.

¹⁰ Méthode d'utilisation obligatoire en France, y compris pour les industriels dans le cadre de la déclaration obligatoire. Elle combine trois critères "chronologiques", trois critères "sémiologiques" et un score "bibliographique". (Bégaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France, *Thérapie*, 1985 ; 40 : 111-8 ; Bulletin Officiel du ministère chargé de la santé 84/50, janvier 1985) [source : <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm>]

Figure 2 : Grille d'imputabilité calculée du rnv3p, établie pour standardiser l'évaluation du lien entre une exposition et une pathologie liée (ou non) au travail.

| | | |
|---|---|--|
| Exposition | <i>Substance</i> : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ | <i>Usage</i> : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
| Critère Chronologique <i>Paramètres</i> | Arrêt Exposition | <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Stabilisation/fluctuation <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Sans objet <input type="checkbox"/> Non renseignée |
| | Ré-Exposition | <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Sans objet <input type="checkbox"/> Non renseignée |
| | Relation temporelle | <input type="checkbox"/> Plutôt Compatible <input type="checkbox"/> Discutable <input type="checkbox"/> Incompatible |
| Critère Exposition <i>Paramètres</i> | 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 <i>Paramètres</i> | 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 renseignée |
| | Examens spécifiques | <input type="checkbox"/> Positifs <input type="checkbox"/> Négatifs <input type="checkbox"/> Non disponibles <input type="checkbox"/> Non pertinents |

Chaque critère (chronologie, exposition, sémiologie) fait l'objet d'une pondération arithmétique (valeur comprise entre 0 et 3). **Le score global est obtenu par produit des trois échelles, il est compris entre 0 et 27.** Les tests effectués ont permis de définir à partir de ce score, et pour les besoins du GT Emergence, les cinq classes d'imputabilité suivantes :

- cas exclus (« I0 », l'un au moins des 3 critères étant égal à 0, le score global est égal à 0),
- cas douteux (« I1 », scores de valeur 1 à 3),
- cas possibles (« I2 » scores de valeur 4 à 8),
- cas vraisemblables (« I3 », scores de valeur 9 à 17),
- cas très vraisemblables (« I4 », scores 18 à 27).

Le paramétrage complet est disponible en annexe 3.

2.3.2 Imputabilité extrinsèque

La phase d'expertise du signal proposée par le GT Emergence nécessite une synthèse des données de la littérature, cliniques et expérimentales (« imputabilité extrinsèque »). Dans le cadre de la mise en évidence de nouvelles pathologies, il est tout à fait possible que l'imputabilité intrinsèque soit forte tandis que l'imputabilité extrinsèque reste faible (absence de cas similaires démontrés, mais plausibilité physiologique). Le niveau de preuve fait l'objet de discussions internes au GT.

Un algorithme visant à résumer ces informations, semblable à celui utilisé par le CIRC pour les agents cancérogènes, est en cours de discussion.

2.3.3 Cotation de la gravité de chaque cas

D'autres items se sont avérés nécessaires pour développer une approche formalisée de l'émergence clinique, en particulier sur la gravité des pathologies observées. Ce critère de gravité doit également reposer sur une échelle standardisée (dimension notée S pour « *Severity* » afin que le modèle puisse être partagé au niveau international).

Il a été décidé de retenir la valeur maximale entre un indicateur de gravité aiguë et un indicateur de gravité des séquelles pour les pathologies chroniques.

Un score de gravité (SDG) intégrant des symptômes/signes aigus ainsi que des pathologies chroniques (dont cancers), est en cours de validation pour utilisation en toxicovigilance et pourra être utilisé ultérieurement au sein du réseau dans un souci de cohérence entre les différentes vigilances.

Dans l'attente, la gravité aiguë est estimée par le *Poisoning Severity Score* (PSS) (Persson, Sjöberg *et al.*, 1998)¹¹, actuellement utilisé en toxicovigilance, et dont la traduction française est reprise en annexe 4. Le PSS donne un résultat de la gravité en cinq classes :

- aucune (S0) : absence de symptômes ou de signes suite à une exposition,
- mineure (S1) : symptômes ou signes mineurs, transitoires et spontanément résolutifs,
- modérée (S2) : symptômes ou signes prononcés ou prolongés,
- importante (S3) : symptômes ou signes sévères ou de nature à menacer le pronostic vital,
- fatale (S4) : entraînant le décès.

Les éléments permettant de classer les affections dans ces différentes catégories sont précisés par appareil. A titre d'exemple, une cytolysé hépatique entre 2N et 5N est classée « S1 », entre 5N et 50N « S2 », au-delà « S3 ». En termes de manifestations aiguës, la majorité des cas que nous rencontrons sont classés « S1 » ou « S2 ».

Une réflexion pourra être menée afin d'utiliser une échelle plus discriminante concernant les pathologies en lien avec le travail.

Afin de classer également les séquelles de façon reproductible, une échelle fondée sur les taux d'IPP (incapacité permanente partielle) a été discutée au sein du GT.

Le taux d'IPP est habituellement utilisé pour l'indemnisation des accidents du travail (AT) et des maladies professionnelles indemnisables (MP). Il est codifié suivant un barème assurant une certaine reproductibilité. L'échelle proposée actuellement pour coter la gravité des séquelles est la suivante (susceptible d'évoluer) :

- S0 pour une IPP de 0 %,
- S1 si $IPP \leq 10$ %,
- S2 si $10 \% < IPP < 50$ %,
- S3 si $IPP \geq 50$ % (ex : cancers),
- S4 si $IPP \sim 100$ % (ex : décès, cancers métastatiques, etc.).

2.4 Algorithme décisionnel : calcul d'un score d'émergence

2.4.1 Objectif et pré-requis de l'algorithme

Pour assurer la transparence et la reproductibilité des décisions et des actions à entreprendre pour chacun des cas signalé au GT émergence, il a été décidé de définir un indicateur permettant de :

¹¹ <http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf>

- classer les cas rapportés au GT en fonction de l'importance du problème soulevé (hiérarchisation des priorités) ;
- orienter le type d'action à prendre en fonction de seuils (et justifier les actions conduites pour différents couples ou triades) ;
- réaliser un suivi évolutif de l'importance des signaux générés par les couples {pathologie x exposition} émergents.

Dans un objectif d'uniformisation des vigilances au sein de l'Anses, des échanges ont eu lieu avec la mission chargée de la nutrivigilance, qui développe un indicateur visant à prioriser les auto-saisines. Cet outil a ensuite été adapté à la santé au travail par les experts du GT Emergence. Il est intéressant de constater que le résultat s'est avéré très semblable à l'indicateur final proposé par la nutrivigilance, certaines évolutions ayant été jugées nécessaires de part et d'autre.

L'algorithme proposé s'appuie sur les pré-requis suivants (Figure 3) :

- Positionner les cas au sein d'un système tridimensionnel : Imputabilité calculée (I), Gravité (S) et nombre d'occurrences. Les deux premiers critères, divisés en 5 classes, sont évalués pour chacun des cas cliniques spécifiquement selon un modèle multiplicatif (I x S). A chaque nouveau couple ou nouvelle triade est affecté un score qui correspond à la somme des produits I x S pour chacune de ces occurrences.
- Dans un objectif de production de connaissances, la variable imputabilité devait être prépondérante sur la variable gravité. En d'autres mots, un cas très vraisemblable (I4) et de gravité modérée (S2), devrait être plus rapidement signalé qu'un cas mortel mais dont l'imputabilité serait seulement possible (I2). Des pondérations différentes ont donc été attribuées à chacune des variables. Ainsi les pondérations des classes de la variable « gravité » sont calculées en puissances de deux¹². En revanche, pour l'imputabilité, les pondérations sont calculées en puissance de trois¹³.
- La cotation de la variable imputabilité (I), au cœur de la problématique, s'appuie sur l'échelle standardisée présentée dans le chapitre précédent, afin d'assurer une reproductibilité de la démarche. Le choix d'une solution en cinq classes (retenu également par la toxicovigilance et la nutrivigilance) est lié à la volonté d'identifier clairement les cas exclus (I0) et de séparer autant que faire se peut, les douteux (I1) des possibles (I2, importants pour l'émergence), ainsi que les vraisemblables (I3) et très vraisemblables (I4).
- **Concernant le nombre d'occurrences, la variable prise en compte est le nombre d'occurrences indépendantes. Ainsi, un cluster (plusieurs cas groupés sur un site) est considéré comme un évènement, certes groupé, mais unique.** En effet, après discussion, et simulation à partir des cas issus de la littérature (annexe 6), il semblait artificiel de sommer l'ensemble des scores des cas similaires investigués sur un seul et même site. Ainsi, pour

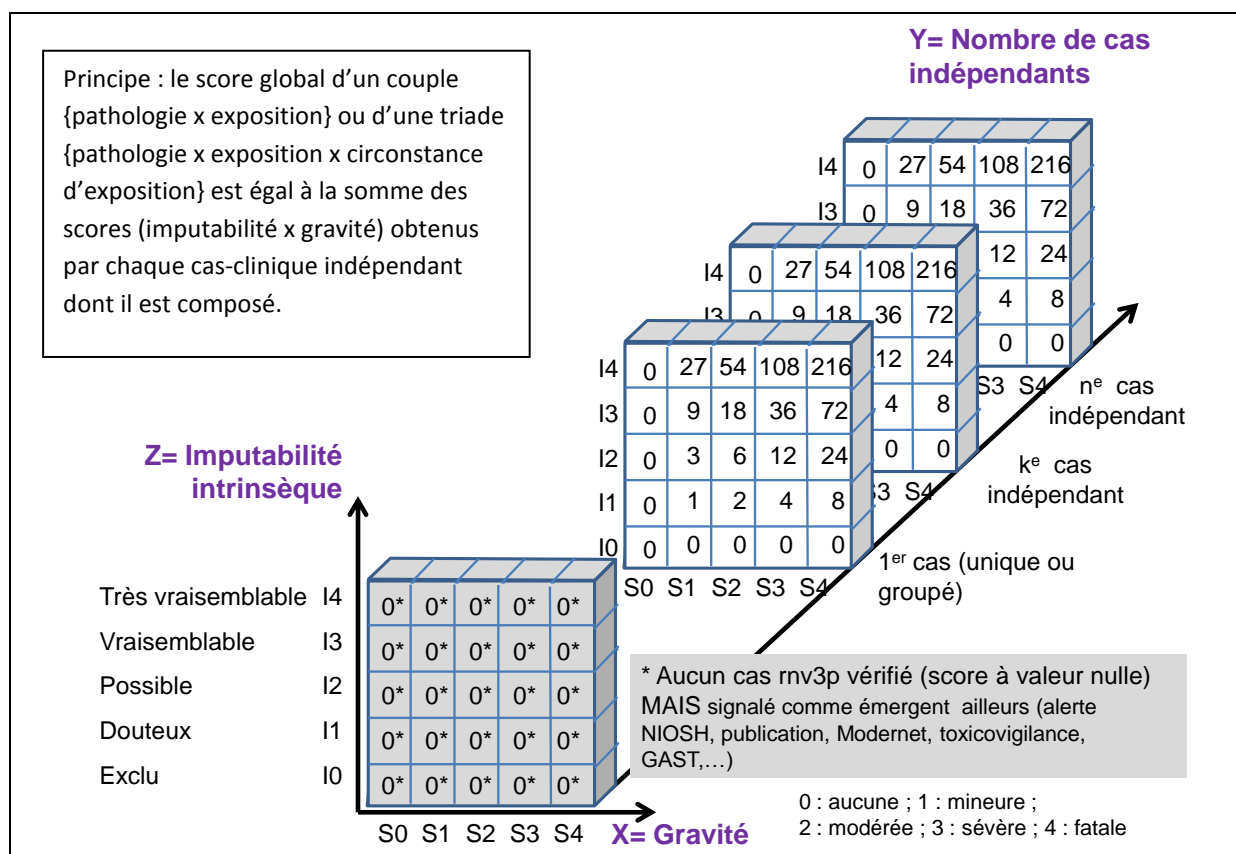
¹² Cela signifie en pratique, qu'à imputabilité identique, qu'un cas mortel (S4) a un score ($8=2^3$) deux fois supérieur à un cas sévère (S3, score 2^2), qui lui-même à un score deux fois supérieur à un cas de gravité modérée (2^1), lui-même deux fois supérieur à un cas de gravité mineure (2^0).

¹³ Cela signifie en pratique qu'un cas très vraisemblable (I4) a un score trois fois plus important qu'un cas vraisemblable (I3), qui lui-même a un score trois fois supérieur à un cas possible (I2) (lui-même ayant un score trois fois supérieur à un cas douteux (I1).

chaque cluster, l'imputabilité intrinsèque est estimée selon la méthode empirique, et augmente en fonction du nombre de cas (par exemple 5 cas d'une pathologie rare sur 15 salariés exposés augmente de fait l'imputabilité professionnelle). Enfin, il a été décidé de conserver une valeur « 0 » lorsque le nombre d'occurrences dans le rnn3p est nul, ceci afin de pouvoir intégrer dans le modèle des cas non présents au sein de cette base, mais susceptibles d'émerger, car ayant été notifiés comme émergents ailleurs (alerte NIOSH, publication, réseau de collaboration Modernet, etc.).

Finalement, le score de chaque nouveau couple {pathologie x exposition} et de chaque nouvelle triade {pathologie x exposition x circonstance d'exposition} est égal à la somme des scores (imputabilité x gravité) obtenus par chaque cas-clinique indépendant dont il est composé.

Figure 3 : Modèle retenu pour l'algorithme de gestion des cas signalés au GT Emergence du rnn3p (version 2.1).



2.4.2 Seuils associés aux niveaux d'action

Les scores obtenus par cet algorithme permettent d'établir des seuils permettant de préjuger des actions à réaliser. Toute suspicion de nouveau couple/nouvelle triade dont l'imputabilité n'a pas été exclue par le GT bénéficie d'un type d'action (niveau 1, 2 ou 3). Ce dernier peut être amené à évoluer dans le temps, si les investigations d'une occurrence donnée permettent d'augmenter son imputabilité ou si d'autres occurrences similaires surviennent. L'action de niveau « n » sous-entend que les actions de niveaux inférieurs sont également réalisées. Le détail de la nature de ces actions

est précisé dans le chapitre ci-dessous. Afin que la limite entre le signal large (action de niveau 3) et le niveau précédent soit moins arbitraire, elle est constituée d'une zone dite de transition, où la prise en compte détaillée de l'imputabilité extrinsèque (éléments bibliographiques) sera déterminante. Les différents niveaux d'actions nécessitent donc la définition de 4 seuils par l'algorithme décisionnel.

La méthode suivante de validation des seuils a été utilisée :

- Une première proposition a été établie à partir de l'analyse des situations *a priori* (détermination de l'action justifiée par un cas unique, d'imputabilité X et de gravité Y) ;
- Cette proposition a secondairement été testée sur des situations de pathologies professionnelles émergentes, provenant de la littérature scientifique. L'analyse de cas de la littérature a, en outre, l'avantage de pouvoir étudier de façon rétrospective l'évolution temporelle du signal et les temps successifs des différentes actions. Cette étape a permis des adaptations ;
- Les seuils ont enfin été validés sur les cas explorés par le GT Emergence du rnv3p.

La figure 4 ci-après représente la gradation des actions pour les cas uniques, résultat finalement retenu (version 2.1)

Figure 4 : Gradation des actions pour les couples et triades composés d'un cas unique (ou groupé).

| | | | | | |
|----|----|----|----|-----|-----|
| | | | | | |
| | | | | | |
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |

2.4.3 Application de l'algorithme et évolutions

L'algorithme a été testé :

- en l'appliquant de façon rétrospective à neuf couples ou triades issus de la littérature,
- par validation sur six couples ou triades issus du rnv3p.

Les résultats sont détaillés en annexes 4, 5 et 6.

Cet algorithme pourra être soumis à des évolutions afin d'être optimisé (scores de gravité, d'imputabilité etc.).

2.5 Mesures prises pour chaque niveau d'action

La gradation des actions est présentée dans la Figure 5.

Figure 5 : Représentation de la gradation des actions.

| Classement des cas « non recevables » (imputabilité exclue) - Cas hors attribution du GT ré-aiguillés | Action de niveau 1 | Action de niveau 2 | Action de niveau 3 |
|--|---|---|--|
| | Simple signalement interne aux cliniciens du réseau rnv3p (notamment <i>via</i> la page actualités du SI) | Information des partenaires du rnv3p, Recherche de cas similaires en diffusant l'information à des partenaires externes ciblés (certains médecins de spécialité et médecins du travail, réseau Modernet, ...) | Signalement large diffusé par l'Anses aux institutions afin de prendre les mesures nécessaires |

- L'action de niveau 1 correspond au signalement interne aux CCPP. Cela permet la recherche de cas similaires prospectifs mais également de cas rétrospectifs qui auraient échappé à la requête ciblée menée sur la base de données, car non codés comme attendus.
- L'action de niveau 2 correspond à une information aux partenaires du réseau *via* le système d'information et des signalements ciblés. Cela permet une transmission d'information efficace et la recherche de cas similaires ou d'informations utiles pour la suite des investigations (préventeurs, cliniciens de terrain, partenaires du réseau européen Modernet, société savante concernée...).
- L'action de niveau 3 correspond à un signalement large. Outre la confirmation de la nouveauté, le signal est susceptible de présenter un intérêt pour la santé publique, que ce soit du fait de sa gravité, ou du nombre d'occurrences. Le message est transmis *via* l'Anses aux autres instances impliquées directement ou indirectement dans la surveillance et/ou la prévention des pathologies professionnelles (InVS, Direction des risques professionnels de la CNAM-TS, INRS, Direction Générale de la Santé, Direction Générale du Travail, Direction Générale de la Prévention des Risques, RSI). Une fiche de signalement et des pièces jointes sont mises en ligne sur le site de l'Agence, et publiée dans la revue *Repères en Santé au Travail* de l'INRS.

Les interactions au niveau régional (ARS, Direccte) se font *via* le CCPP en parallèle de ces actions menées au niveau national et européen.

2.6 Résumé des signalements cliniques, décisions prises et actions menées

Les principaux signalements cliniques sur lesquels le GT a été saisi sont repris dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Signalements cliniques pour lesquels le GT a été saisi.

| CCPP signalant | Couple C ou Triade T | ° Pathologie ° Exposition ° Secteur d'activité (profession) | Nombre de cas | Score Algorithme décisionnel 2.1 | Imputabilité extrinsèque | Niveau d'actions concerné. Précisions le cas échéant sur les actions réalisées, en cours ou proposées |
|---------------------------------------|----------------------|---|--------------------|---|---|--|
| Grenoble | C | ° Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) ° Activité de prothésiste ongulair ° Forte suspicion concernant l'éthylméthacrylate (EMA) | 1 | 1 (cas unique I3 x S2) | Modérée : en particulier PHS rapportées avec le méthylméthacrylate | Action de niveau 3 : - Le signalement a été élargi à l'ensemble des effets pathogènes pulmonaires (PHS, asthmes) et dermatologiques attribuables à cette activité, - Etude clinique conduite chez 71 prothésistes, - Etude de métrologie, - Plaquette de prévention éditée par le RSI. - Signalement clinique paru dans la revue Repères en Santé au Travail (INRS). |
| Garches Cochin Fernand Widal | C | ° Irritation bronchique (voire exacerbation d'un trouble ventilatoire obstructif pré-existant) ° Produits de lissage brésilien | 11, dont 2 groupés | 76 (10 cas indépendants de gravité S1 score = 8x9+1x3+1x1) | Forte : Alertes NIOSH et ex-AFSSAPS | Action de niveau 3 : Les cas sont de gravité faible selon le score PSS (toux ou bronchospasme mineur = S1). L'imputabilité des signes fonctionnels d'irritation bronchique vis-à-vis de l'activité de lissage est vraisemblable selon l'imputabilité calculée pour 8 des 10 situations (rythmicité professionnelle), compatible pour un cas et discutable pour un autre cas. Le score avec l'algorithme actuel est de 76 (zone intermédiaire). Compte tenu des alertes préalables de l'AFSSAPS et du NIOSH, de la prise en compte la taille de la population potentiellement exposée (coiffeurs) et de la possibilité de la présence de formaldéhyde dans certaines des préparations (<i>non documentée via les cas du rnv3p</i>) une alerte a été réalisée, avec signalement clinique paru dans la revue Repères en Santé au Travail (INRS). <i>Il est important de noter que sur notre série, il n'est pas démontré de survenue d'asthme de novo (à l'exception d'un cas compatible), et que la responsabilité du formaldéhyde n'a pu être mise en cause. La cause pourrait être les produits de thermodégradation des protéines présentes dans les fumées émises par l'activité de lissage.</i> |
| Cochin | T | ° Asthme ° Moisissure - <i>Chrysomilia sitophila</i> ° Employés de maintenance des distributeurs de café (modifications organisationnelles) | 2 | 54 (2 cas I4 x S1) | Forte. Notamment publications synchrones de deux autres équipes européennes | Action de niveau 3 : - Signal clinique paru dans la revue Repères en Santé au Travail (INRS), - Echanges avec la branche d'activité sur les mesures de prévention - Publication du case-report |
| Grenoble | C | ° Cancers cutanés ° Résines époxy | 1 | 12 < 36 (1 cas I2 à I3 x S3) | | Action de niveau 2 : - Discuté au niveau national par groupes de dermatologues et d'anatomopathologistes. - Echanges avec réseau européen Modernet. |

| CCPP signalant | Couple C ou Triade T | ° Pathologie ° Exposition ° Secteur d'activité (profession) | Nombre de cas | Score Algorithme décisionnel 2.1 | Imputabilité extrinsèque | Niveau d'actions concerné. Précisions le cas échéant sur les actions réalisées, en cours ou proposées |
|----------------|----------------------|---|----------------------|---|--------------------------|--|
| Grenoble | C | ° Béryllose ° Poussières de bois ° Charpentier | 1 | 0 (exclu) | | Classé : Cas présenté alors que l'investigation était en cours. Hypothèse proposée du fait de la concentration de certains bois en béryllium (données de la littérature). L'analyse de la teneur en béryllium de la sciure du bois auquel était exposé le patient présentant une beryllose confirmée, a montré des concentrations infimes de béryllium. Le cas a donc été considéré comme exclu du fait du critère exposition estimé incompatible. |
| Lyon | T | ° Carcinome basocellulaire ° UV (lampe à sodium) ° Salariées de supermarché | 3 (Cluster) | 18 (3 cas S2 et imputabilité empirique – cluster- I3) | | Action de niveau 2 : - Cluster isolé, - En attente d'arguments pour déterminer si les niveaux d'exposition constatés peuvent réellement être à l'origine d'un risque accru de cancers. |
| Grenoble | C | ° Lymphomes hodgkiniens ° Dichlorométhane. | 4 indépendants | 60 (3 cas I2 x S3 et 1 cas I2 x S4) | | Action de niveau 2 dont échange avec le réseau européen Modernet- En Cours |
| Toulouse | C | ° Atrophie multisystématisée (AMS) ° Mécaniciens aéronautique (tâches de polissage d'alliages légers) | 3 | 36 (3 cas I2 x S3) | | Action de niveau 2 dont échange avec le réseau européen Modernet- En Cours |
| Grenoble | C | ° Sclérose latérale amyotrophique ° Poussières de métaux | Cluster + cas indép. | 84 (1 cas I2 x S3 + 1 cluster I3x S4) | | Action de niveau 2 dont échange avec le réseau européen Modernet- En Cours |
| Brest | C | ° Cancer de la langue ° Perchloréthylène ° Agent de blanchisserie | 2 | 24 (2xI2xS3) | | Action de niveau 2 dont échange avec le réseau européen Modernet - En Cours |
| Grenoble | C | ° Parkinson ° Nanoparticules d'alumine | 1 | 6 (I2xS2x1) | | Action de niveau 1 - En Cours |
| Nancy | C | Giant Intersitital Pneumonia (GIP) et Titane (signalement faisant suite à l'analyse minéralogique du LBA n'ayant pas montré de poussières de CW-Co, mais des particules de Ti/TiO2) | 2 | 24 (2xI2xS3) | | Action de niveau 2 - En Cours |
| CCPP Grenoble | C | ° Risque infectieux respiratoire d'origine professionnelle ° Travailleur sous corticothérapie inhalée pour asthme ° Mycobactériose atypique (<i>M. fortuitum</i>) chez un peintre (traité par CI) spécialisé dans les dégâts des eaux | 1 | 1 (1x I1 x S1) | | Action de niveau 1 Les patients traités par corticothérapie inhalée sont de plus en plus nombreux, et plus à risque de développer des infections pulmonaires (données <i>evidence-based</i> : imputabilité extrinsèque) il pourrait être important de porter une vigilance particulière sur les travailleurs ainsi traités et exposés à un risque biologique. |

2.7 Synthèse et perspectives concernant l'activité « émergence clinique »

Dans le cadre de sa mission de vigilance, le rnv3p a mis en place une démarche visant à expertiser tout cas clinique provenant de l'un des CCPP et signalé comme pouvant témoigner d'une nouvelle pathologie professionnelle. Cette action se base sur la plus-value qualitative des experts du réseau. En fonction de l'imputabilité intrinsèque, de la gravité des cas et du nombre d'occurrences, une gradation d'actions est proposée.

Ces niveaux d'actions sont également de nature à alimenter le GT Emergence en informations. En effet, le premier et le deuxième niveau d'action visent à rechercher des cas similaires de façon rétrospective et prospective (respectivement en interne au rnv3p et en externe). Le niveau d'action suivant correspond à un signalement direct aux autorités sanitaires, afin de prendre les mesures adéquates.

Les collaborations internationales sont importantes car les exemples cités nous montrent que les nouvelles pathologies sont souvent décrites de façon contemporaine (sinon successive) dans différents pays. Il s'agit donc d'une dimension importante tant pour la détection précoce que pour la confirmation du signal et la qualité de l'expertise. Ces collaborations et les efforts conduits dans le cadre de l'émergence clinique au niveau européen sont décrits dans le chapitre 4.

3 Émergence statistique rnv3p

3.1 Définition de l'émergence statistique

L'émergence statistique correspond à la démarche d'émergence au sein du rnv3p lorsqu'elle est initiée à partir de signaux concernant de nouveaux couples suspectés {pathologie x exposition} qui sont issus directement de la fouille de donnée.

L'étape de détection est donc différente mais le processus d'évaluation des signaux pertinents se raccroche à la démarche proposée en amont (Figure 1).

3.2 Question posée et objectif

Au sein de la masse d'information croissante constituée par les cas cliniques enregistrés au sein du rnv3p, se trouvent très probablement de nouveaux couples {pathologie x exposition} ou de nouvelles triades {pathologie x exposition x circonstances d'exposition}. Ceux-ci peuvent ne pas être rapportés au travers de l'émergence clinique parce que le niveau de preuve du cas en question est jugé insuffisant par le clinicien (et avant la mise en place de ce système). S'il s'agit réellement d'un cas émergent, de nouvelles occurrences seront rapportées par d'autres centres, sans qu'il existe de système automatisé de remontée d'information.

L'objectif de l'émergence statistique est donc de permettre une génération automatisée de signaux pour des couples {pathologie x exposition} qui seraient rapportés un nombre de fois significativement plus élevé qu'attendu du fait du simple bruit de fond présent au sein de la base. Cet objectif est étendu à la détection des couples {pathologie x métier} et {pathologie x secteur d'activité} et devrait être à terme également développé pour les triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition}.

Pour ce faire, des méthodes dites de fouille de données (Data mining) sont utilisées. L'objet de ces méthodes est de révéler des connaissances spontanément non apparentes au sein de la base de données ; elles sont utilisées sans hypothèse *a priori*.

3.3 Méthodes de fouille de données utilisées

3.3.1 Analogie avec la pharmacovigilance

Les bases de notification spontanée d'effets indésirables en pharmacovigilance ont été développées pour mettre en évidence des associations médicament-événement non préalablement identifiées. Les méthodes utilisées (méthodes de fouille de données fondées sur des mesures de disproportion) se sont révélées les plus adaptées à notre problématique. Ces méthodes dites de disproportion ont donc été appliquées au rnv3p.

3.3.2 Mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance

Le principe de ces mesures de disproportion est toujours le suivant : elles visent à rechercher au sein des matrices {médicaments x événements de santé} des disproportions significatives entre l'effectif

observé d'un couple {médicament x évènement} et l'effectif attendu de ce même couple. L'effectif attendu est calculé comme étant le nombre d'évènements que l'on observerait dans l'échantillon exposé au médicament si le risque était celui d'une population de référence (ici le reste de la base). Ces mesures de disproportion prennent en compte l'ensemble des données de la base (le « bruit de fond »). Ces méthodes sont d'autant plus performantes que le bruit de fond est important. De façon imagée, les développeurs de ces méthodes expliquent ainsi que plus il y a de foin dans la meule, plus cela devient facile de retrouver l'aiguille (*"In fact finding the needle in the haystack becomes easier as the haystack grows in size"*) (Lindquist, Edwards *et al.*, 1999).

3.3.3 Utilisation de la méthode *Proportional Reporting Ratio* PRR

La majorité de ces méthodes de disproportion a été testée au sein du rnv3p (Bonneterre, Faisandier *et al.*, 2010) (Bonneterre, Bicout *et al.*, 2008) afin de repérer, parmi les associations {pathologie x agent} (mais aussi les associations {pathologie x métier} ou {pathologie x secteur d'activité}) celles qui sont surreprésentées et qui ne seraient pas déjà connues. En ciblant certaines pathologies particulières, ces méthodes peuvent aussi permettre d'identifier les triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition} surreprésentées.

Dans ce rapport, c'est la méthode fréquentiste intitulée *Proportional Reporting Ratio* (PRR) qui a été utilisée, dans la mesure où des méthodes plus complexes (bayésiennes notamment) n'ont pas montré un surcroît d'intérêt sur nos données (Bonneterre, Bicout *et al.*, 2012).

Comme l'ensemble des autres méthodes, le PRR est calculé à partir des tableaux de contingence 2x2 réalisés pour chaque couple {pathologie x exposition} (l'exposition étant professionnelle dans notre situation, ou médicamenteuse en pharmacovigilance) comme présenté ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Tableau de contingence 2x2 servant de base pour le calcul des mesures de disproportion utilisées en pharmacovigilance, dont le PRR.

| | Pathologie Pi | Autres pathologies | MARGE |
|--------------------|---------------|--------------------|-------|
| Exposition Nj | a (Ea) | b (Eb) | a + b |
| Autres expositions | c (Ec) | d (Ed) | c+d |
| MARGE | a + c | b+d | N |

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

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

$$PRR = (a/(a+b)) / (c/(c+d))$$

En pharmacovigilance, il est courant de considérer le résultat du PRR de façon binaire : à savoir génération ou non d'un signal. Pour ce faire, deux critères de génération de signal sont habituellement proposés, le premier fait appel à l'algorithme suivant ($a \geq 3$) ET ($PRR \geq 2$) ET (χ^2 Yates 1 ddl ≥ 4). Le second fait appel à la borne inférieure de l'intervalle de confiance du PRR.

Toutefois, à des fins de priorisation des signaux émis, il a été proposé de classer les couples {pathologie x exposition} par valeur décroissante de la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du PRR (notée LI95(PRR)) (Roux, Thiessard *et al.*, 2005).

La formule permettant de calculer la borne inférieure de l'intervalle de confiance est la suivante :

$$LI95(PRR) = \exp(\ln(PRR) - 1,96 * SE(\ln PRR))$$

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

3.4 Tri des couples {pathologie x exposition} selon leur aptitude à être ou non indemnisés en maladie professionnelle

Parmi les couples générant des signaux de disproportion, sont retrouvés naturellement de nombreuses associations {pathologie x exposition} déjà connues, susceptibles de sortir du champ d'intérêt du GT Emergence.

Afin d'aider à trier les couples pour se concentrer sur ceux qui ont une plus grande probabilité d'être nouveaux, une première façon de procéder peut consister à identifier les pathologies indemnisables (référentiel de pathologies connues).

Néanmoins, les couples indemnisables ne doivent pas être exclus de l'ensemble des analyses, car parmi ces derniers, peuvent se trouver des nouvelles situations d'exposition (nouvelles triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition} correspondant également à la définition de pathologies émergentes).

Il a fallu pour cela créer une table des associations de codes {pathologie x exposition} correspondant aux tableaux de maladies professionnelles, incluant tous les synonymes. Cette table, encore imparfaite, pourra être optimisée par la suite.

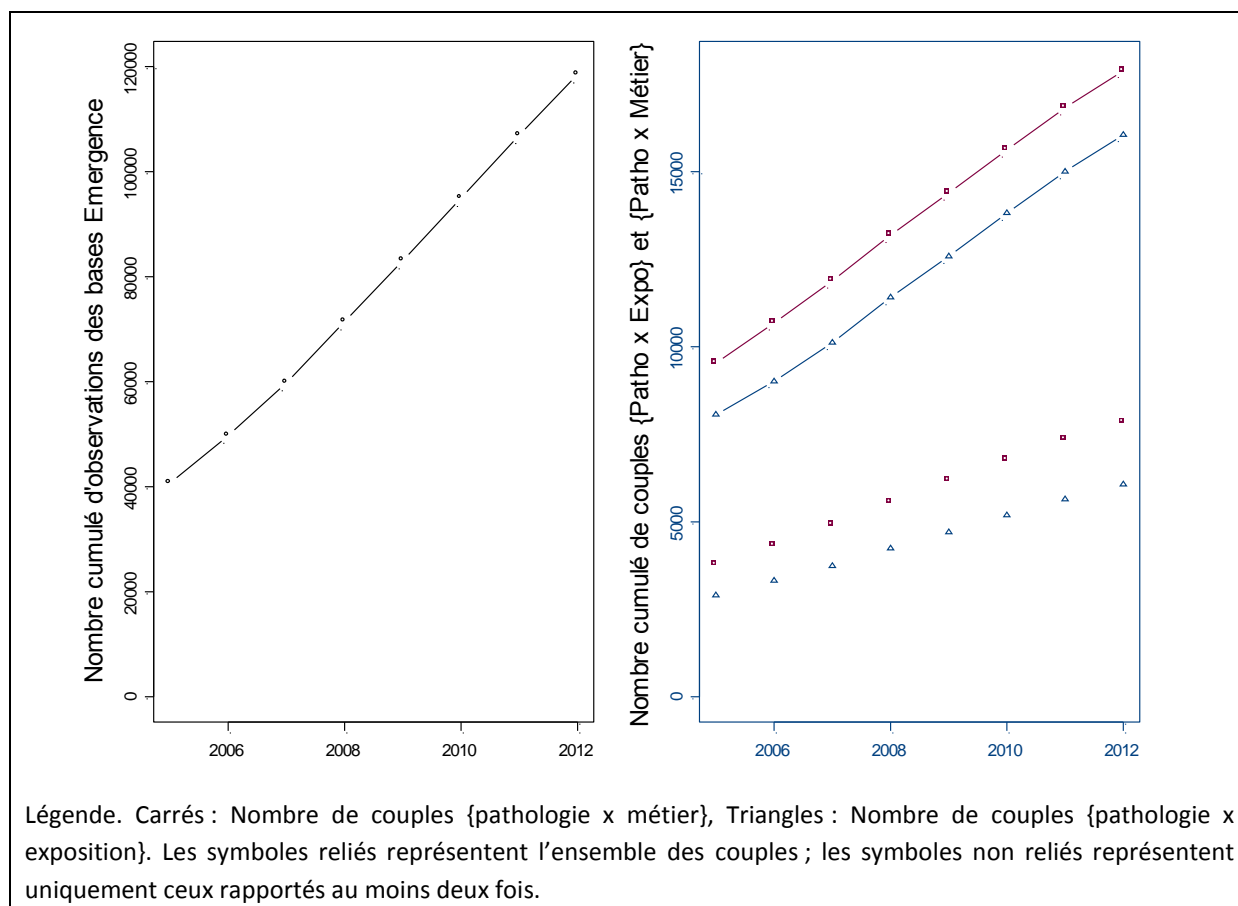
3.5 Définition des données sources : construction de la base « Emergence »

Pour ces analyses de détection de signaux, portant fréquemment sur des événements rares, et pour lesquels le lien avec le travail n'a pas forcément été mis en évidence, la base source considérée est celle de l'ensemble des observations enregistrées par le rnv3p (CCPP et SST) incluant les consultations de l'année 2012, avant tout procédé d'exclusion (dernière extraction le 5 juillet 2013, n=177 024 observations).

Ont ensuite été exclus tous les cas dont la nature était « Absence de pathologie » ou « Conseil pour aptitude ». Tous les problèmes répondant à une autre conclusion¹⁴ ont été conservés, à l'exclusion des cas parmi ces derniers qui se concluaient par l'absence de pathologie (comme CIM-10 commençant par Z*) et des cas sans exposition identifiée¹⁵ (n=118 488 observations ou PST). Ces observations ont été intégrées dans la base émergence quel que soit le niveau d'imputabilité.

Il est important de noter que lorsque dans une observation plusieurs expositions sont identifiées, cela générera autant de couples {pathologie x exposition} que d'expositions. Par ailleurs, afin de pouvoir agréger certaines situations semblables, un travail d'agrégation de certains codes exposition a été réalisé au préalable (Bonnetterre, 2010).

Figure 6 : Courbes représentant le nombre cumulé d'observations de la base Emergence entre 2005 et 2012 (à gauche) et les nombres cumulés de couples {pathologie x exposition} (symboles carrés) et {pathologie x métier} (triangles) générés par ces observations.



¹⁴ « Pathologie professionnelle », « Pathologie environnementale », « Pathologie ni professionnelle ni environnementale », « Interrogatoire professionnel », « Groupe professionnel à risque », « En attente ».

¹⁵ Codes : 99999, ZZZZZ, 00ASP (pas d'exposition, poste de sécurité), 00THS (pas d'exposition, travail en hauteur).

Le nombre de couples {pathologie x exposition} et {pathologie x métier} générés sur données cumulées est présenté ci-dessous (Tableau 3), en fonction de la dernière année prise en compte. Ce type d'analyse peut également être réalisé pour les couples {pathologie x secteur d'activité} (résultat non présenté). On note une stabilité de l'augmentation annuelle du nombre d'observations de cette base (proche de 12 000), ainsi que du nombre de nouveaux couples {pathologie x exposition} induits (environ 1100 nouveaux couples annuels dont 450 rapportés au moins deux fois). Seuls les couples rapportés au moins deux fois sont classés par les méthodes de disproportion (il n'y a pas de calcul de valeur de disproportion pour les couples à occurrence unique).

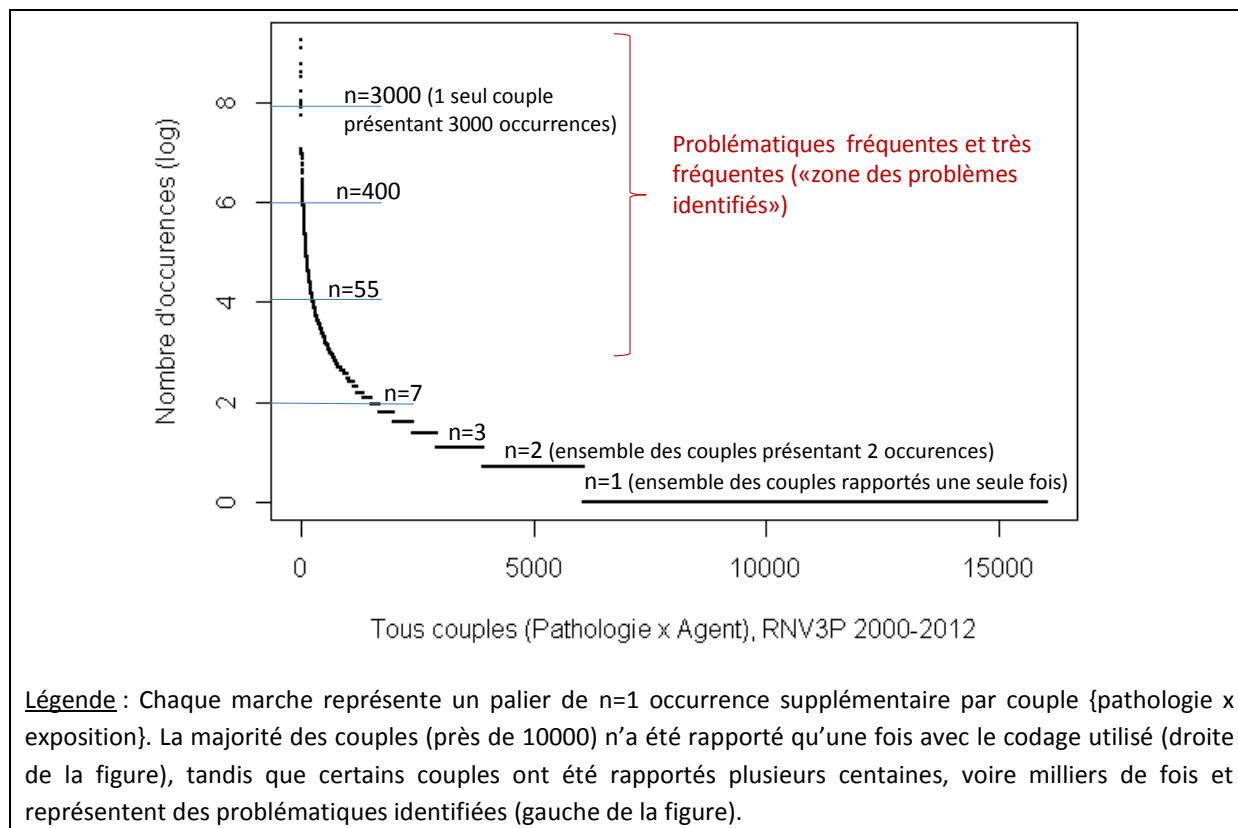
Tableau 3 : Dénombrement des couples {pathologie x exposition} et {pathologie x métier} générés sur les données cumulées du rnv3p en fonction de la dernière année prise en compte.

| Base considérée | Nombre d'observations (PST) de la base | Couples {pathologie x exposition} | | | Couples {pathologie x métier} | |
|-----------------|--|-----------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| | | Total | Dont occurrences ≥2 | | Total | Dont occurrences ≥2 |
| | | | Nombre | I / NI | | |
| Emergence.2012 | 118 488 (+11 553) | 16 054 (+1 049) | 6 083 (+440) | I: 4159 NI: 1910 | 17 880 (+1 053) | 7 844 (+498) |
| Emergence.2011 | 106 935 (+11 947) | 15 005 (+1 190) | 5 643 (+458) | I: 3965 NI: 1807 | 16 827 (+1 204) | 7 346 (+586) |
| Emergence.2010 | 94 988 (+11 900) | 13 815 (+1 233) | 5 185 (+484) | non calculé | 15 623 (+1 233) | 6 760 (+582) |
| Emergence.2009 | 83 088 (+11 622) | 12 582 (+1 170) | 4 701 (+461) | non calculé | 14 390 (+1 204) | 6 178 (+626) |
| Emergence.2008 | 71 466 (+11 680) | 11 412 (+1 298) | 4 240 (+501) | non calculé | 13 186 (+1 303) | 5 552 (+643) |
| Emergence.2007 | 59 786 (+10 061) | 10 114 (+1 103) | 3 739 (+424) | non calculé | 11 883 (+1 202) | 4 909 (+593) |
| Emergence.2006 | 49 725 (+9 041) | 9 011 (+951) | 3 315 (+418) | non calculé | 10 681 (+1 151) | 4 316 (+546) |
| Emergence.2005 | 40 684 | 8 060 | 2 897 | non calculé | 9 530 | 3 770 |

Légende : I = Indemnisable ; NI = Non indemnisable

La Figure 7 montre la distribution du nombre d'occurrences pour l'ensemble des couples. On voit que la majorité des cas ont été rapportés une fois (avec les mêmes codes pathologie et exposition). Le nombre de couples diminue ensuite régulièrement quand on les considère selon leur nombre d'occurrences croissant. Les analyses habituelles se concentrent sur les pathologies les plus communes et les plus souvent rapportées, au dépens de la majorité des couples qui ont été rapportés un plus petit nombre de fois.

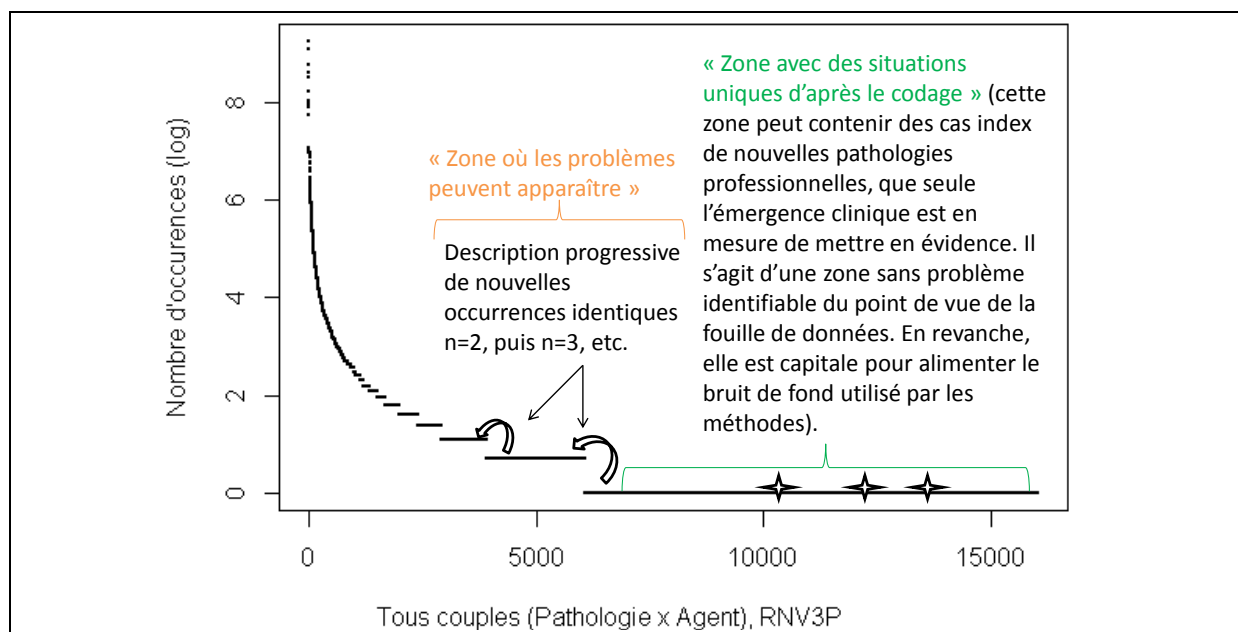
Figure 7 : Distribution du nombre d'occurrences pour les 16 054 couples {pathologie x exposition} rapportés au sein du rnv3p et représentés en abscisse sur la période 2000-2012 (échelle logarithmique).



De façon dynamique (considérant les données de façon longitudinale), tout nouveau couple {pathologie x exposition} sera d'abord rapporté une fois, puis deux, etc. et sera donc amené à « gravir » dynamiquement les « marches » de cet escalier (Figure 8).

L'objectif de ces méthodes est de repérer ces couples « suspects » le plus tôt possible, sans attendre qu'ils soient présents à plusieurs dizaines d'occurrences.

Figure 8 : Schématisation de la progression dans le temps d'une nouvelle pathologie professionnelle (nouveau couple {pathologie x exposition}), qui sera amenée à « gravir les marches de l'escalier » représentant la distribution du nombre d'occurrences au sein de l'ensemble des couples {pathologie x exposition} du rnv3p.

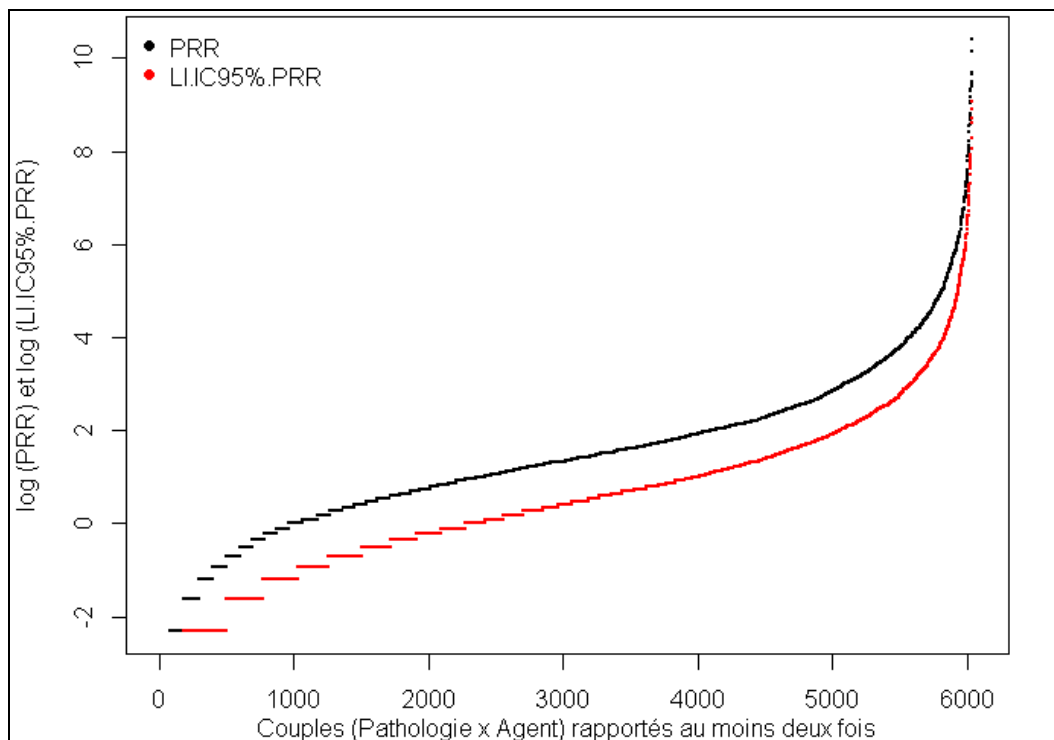


3.6 Analyse des couples {pathologie x exposition}

Pour chacun des couples {pathologie x exposition} rapportés au moins deux fois ($n=6083$), la valeur de la mesure de disproportion PRR et de la borne inférieure de son intervalle de confiance à 95% (notée LI.IC95.PRR ou LIPRR pour plus de simplicité) sont calculées à partir des données cumulées 2000-2012. La dispersion de ces valeurs est représentée sur la Figure 9 en échelle log pour l'ensemble des couples.

Nous avons décidé d'analyser les couples par ordre décroissant de la valeur LI.PRR plutôt que de choisir une valeur seuil arbitraire qui ferait considérer les couples de façon binaire comme générant ou non un signal. Cette façon de procéder est jugée la plus pertinente par certains auteurs dans le domaine de la pharmacovigilance (Roux, Thiessard *et al.*, 2005).

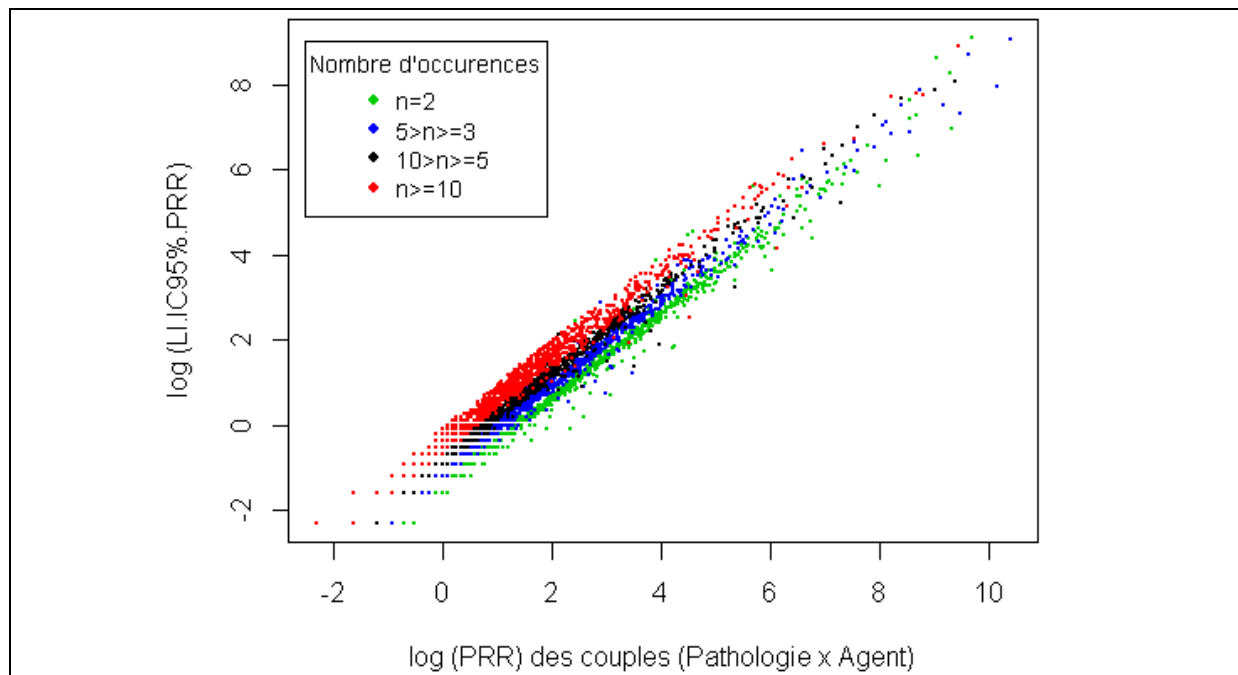
Figure 9 : Distribution des valeurs du PRR et de la borne inférieure de son intervalle de confiance pour les 6083 couples {pathologie x exposition} rapportés au moins deux fois au sein du rnv3p.



La présentation qui sera utilisée dans la suite du rapport présente la distribution de la limite inférieure de l'intervalle de confiance du PRR (LI.IC95%.PRR) en fonction de la valeur de PRR, les deux exprimés en échelle logarithmique.

Cette présentation permet en outre de mieux appréhender, pour une valeur de PRR donnée, la distribution de la borne inférieure de l'IC et donc la précision de la mesure. En effet, moins le nombre d'occurrence est élevé pour un couple donné, plus la valeur centrale du PRR est soumise à variabilité. Ainsi, pour un même PRR, la valeur LI.IC95%.PRR traduit indirectement le nombre d'occurrences pour chacun des couples, comme l'illustre la Figure 10.

Figure 10 : Distribution des valeurs de LIPRR en fonction du PRR et du nombre d'occurrences de chacun des couples {pathologie x exposition}. Données rnv3p 2000-2012.

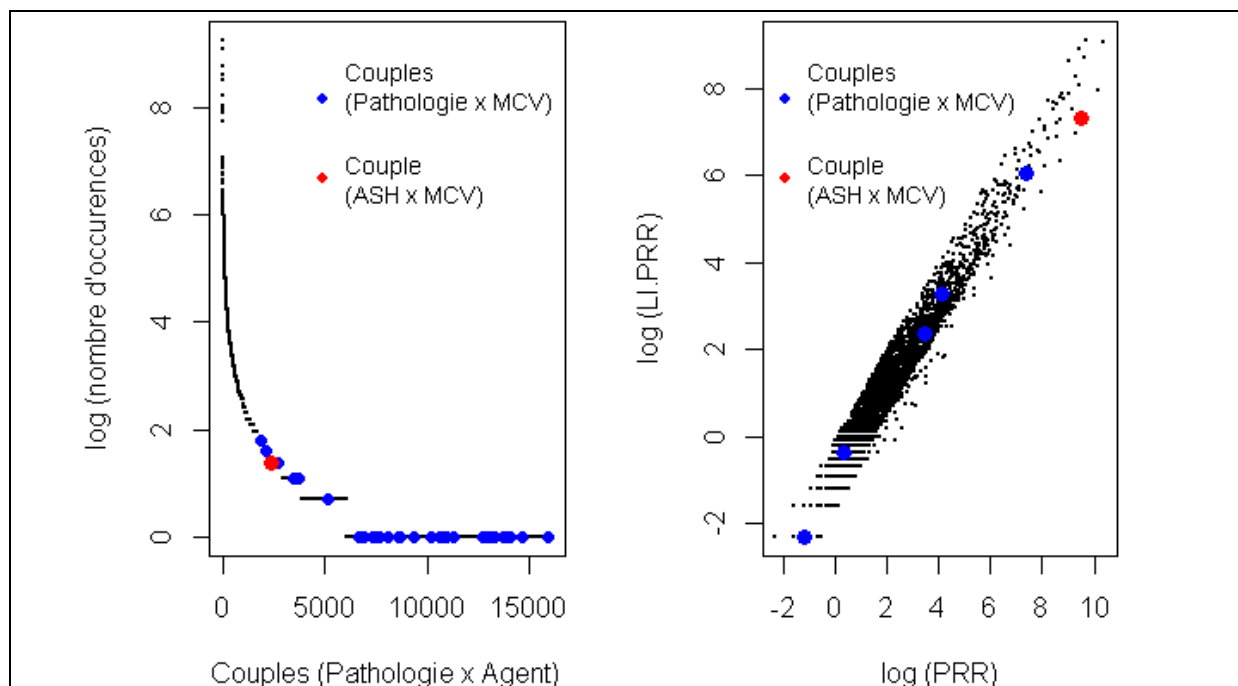


3.6.1 Démonstration de l'intérêt de la méthode à partir d'exemples connus

L'intérêt de l'application de ces méthodes sur la base du rnv3p est illustré ci-dessous par deux couples {pathologie x exposition} connus. Ces exemples montrent à quel point des couples rares (faible nombre d'occurrence), presque « invisibles » quand on considère la centaine de milliers d'observations de la base, peuvent à l'inverse être parmi les couples générant les signaux de disproportion les plus élevés. Ceci est d'autant plus vrai que le degré de spécificité de la pathologie ou de l'exposition est élevé (à l'extrême si la pathologie n'est rapportée qu'avec cette exposition, le PRR est infini, et ne sera pas représenté graphiquement).

La Figure 11 montre le signal particulièrement élevé de l'angiosarcome hépatique (ASH), cancer professionnel emblématique présentant un haut niveau de spécificité vis-à-vis de l'exposition passée au monochlorure de vinyle (MCV).

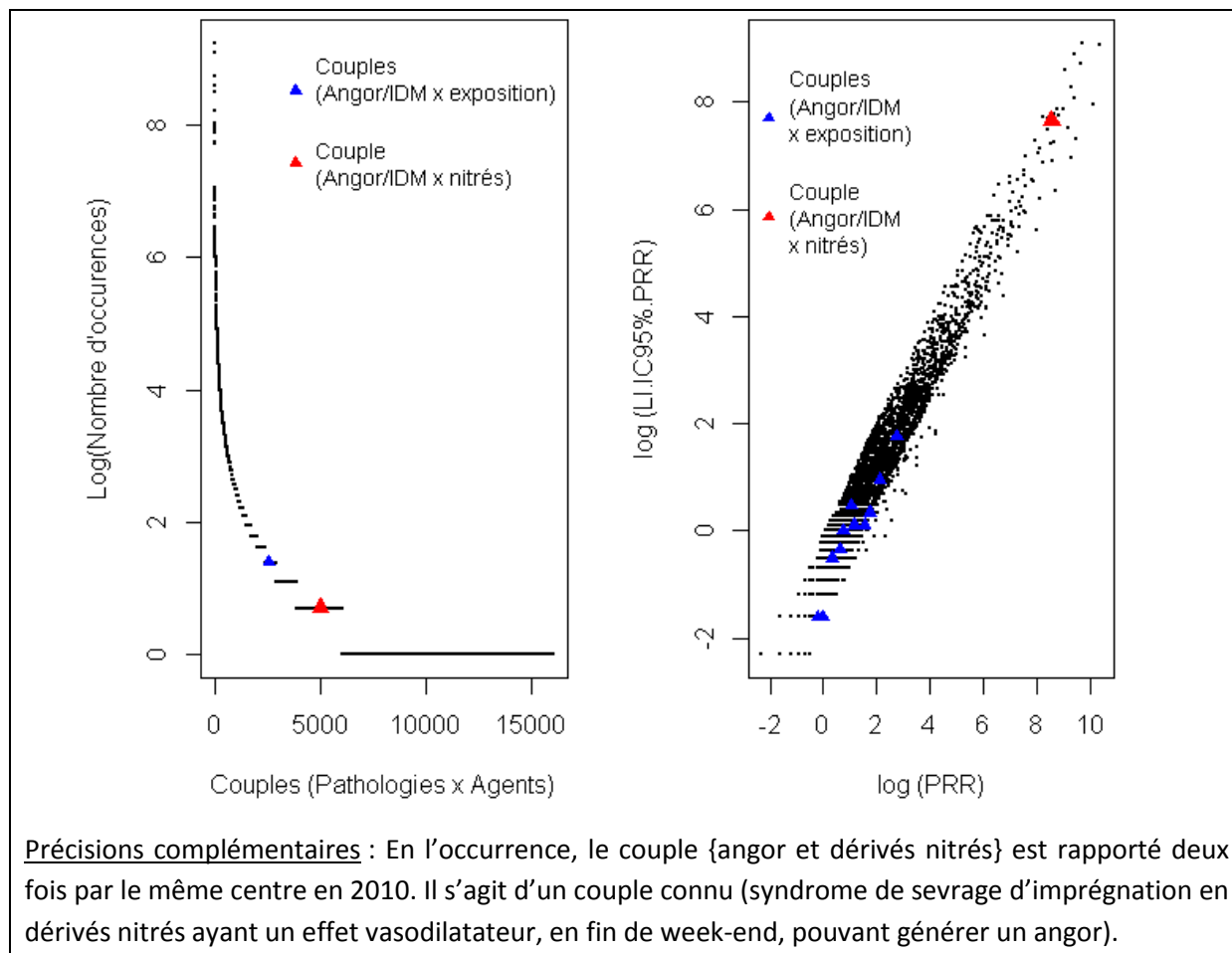
Figure 11 : Identification des couples {pathologie x monochlorure de vinyle MCV}, et en particulier du couple {angiosarcome hépatique ASH x MCV}, en fonction du nombre d'occurrence de chaque couple (à gauche), puis en fonction de leur mesure de disproportion PRR et la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95 % (LI.PRR) (à droite).



Précisions complémentaires : Six pathologies associées à l'exposition MCV sont rapportées au moins deux fois, dont l'ASH qui, lui, est quasiment spécifique. La base du rnv3p (2000-2012) ne compte que cinq ASH, associés, pour mémoire, à 5 métiers différents et 4 codes secteurs d'activité différents. En revanche, quatre des cinq occurrences d'ASH sont associées au MCV (couple {ASH x MCV}). Elles sont rapportées par 3 centres différents. Ce couple génère l'un des signaux de disproportion les plus élevés. De ce fait, l'analyse des signaux de disproportion selon leur valeur décroissante donne une visibilité immédiate à ce couple qui n'a au maximum été investigué que deux fois dans un même centre. L'analyse détaillée des circonstances d'exposition peut permettre de décrire les situations professionnelles à risque (autre mission du rnv3p, non dévolue spécifiquement au GT Emergence).

La Figure 12 s'intéresse à un couple {pathologie x exposition} plus rare, néanmoins bien décrit : l'angine de poitrine survenant lors de l'exposition aux dérivés nitrés (ou plus précisément 48h environ après la cessation d'exposition du fait d'un syndrome de sevrage). Deux occurrences suffisent ici à générer l'un des signaux les plus élevés du rnv3p.

Figure 12 : Identification des couples {angor ou infarctus du myocarde IDM x exposition professionnelle}, et en particulier du couple {angor ou IDM x dérivés nitrés} en fonction du nombre d'occurrence de chacun des couples (à gauche) puis en fonction de leur mesure de disproportion PRR et de la borne inférieure de son intervalle de confiance à 95 % (LI.PRR) (à droite).



3.6.2 Typologie des couples {pathologie x exposition} générant les signaux les plus élevés et illustrations

Un premier criblage peut être réalisé en analysant les couples {pathologie x exposition} par valeur de LI.PRR décroissante (voire en ciblant ceux non éligibles pour indemnisation).

Il existe différentes configurations expliquant les signaux les plus élevés.

1/ Couples présentant un haut niveau de spécificité, et donc *habituellement* déjà connus, tels les deux cas cités précédemment {ASH x MCV} et {angine de poitrine x dérivés nitrés}, qui figurent parmi les signaux les plus élevés. Une nouvelle pathologie professionnelle qui présenterait une certaine spécificité pourrait apparaître à ce niveau. Cela pourrait être le cas de nouvelles expositions non renseignées jusqu'alors, comme les nanoparticules.

2/ Des problématiques actuellement non identifiées et dont la pertinence doit être évaluée

L'intérêt majeur de ces méthodes est de mettre en évidence des couples inattendus, non identifiés par les CCPP eux-mêmes au niveau individuel, mais dont la répétition un nombre de fois plus élevé qu'attendu du fait du simple bruit de fond et l'identification dans plusieurs centres doivent attirer l'attention.

Ces cas sont abordés et instruits selon les étapes suivantes : 1) détection, 2) retour aux observations, 3) interprétation (à savoir si le signal conserve une pertinence après retour aux cas ou s'il doit être rejeté), **4) expertise, 5) définition des actions à prendre (comme dans le cadre de l'Emergence clinique rnv3p).**

Ceci est illustré à partir de l'exemple suivant.

Couple {porphyries (E80) x ciment (31130)}

Détection

Ce couple, bien que constitué uniquement de 3 cas semblables, génère un signal de disproportion élevé ($\log(\text{LIPRR})=3,2$, $\log(\text{PRR})=4,5$). Il représente une association très atypique et *a priori* sans relation de nature causale.

Retour aux observations

L'analyse des observations documente 3 cas de porphyrie cutanée tardive (PCT) (code CIM-10 = E801) provenant de 3 centres différents ; un 4^e cas de la même entité (PCT) est rapporté, par un 4^e centre, aux poussières de béton (code exposition 31130) sous la même hiérarchie que les poussières de ciment (31130). Il ne s'agissait pas de consultation pour aptitude (observations exclues), et dans tous les cas l'imputabilité *empirique* était notée comme nulle (3 conclusions en « Pathologie ni professionnelle ni environnementale », 1 en tant qu'« Interrogatoire professionnel »). Cela signifie que pour les cliniciens des CCPP il n'y avait aucun lien entre cette exposition et la pathologie. Pour mémoire, cinq autres observations de PCT sont associées à d'autres expositions, dont deux cas également survenus dans la construction, après exposition à des goudrons

Interprétation

Ce type de signal mérite une analyse de premier niveau afin de voir si le signal est rejeté, ou s'il doit être transmis pour analyse au GT Emergence. En l'occurrence, la PCT est une maladie dont la prévalence est de l'ordre de $1/25000^e$, liée à la baisse d'activité d'une enzyme impliquée dans la synthèse de l'hème (Balwani and Desnick, 2012). Un quart des cas sont familiaux et liés à une mutation, tandis que les trois quarts sont sporadiques. Les manifestations sont principalement cutanées (photodermatose bulleuse touchant notamment les mains) et hépatiques (accumulation des précurseurs de l'hème au niveau hépatique). Les manifestations cutanées sont favorisées par différents facteurs exogènes : alimentation, médicaments, infections, hormones, et certains produits chimiques à effet systémique. *C'est le cas en particulier de l'hexachlorobenzène, qui associé à la PCT, rentre dans le cadre des maladies professionnelles indemnifiables* (tableau 9 des MP dédié aux dérivés halogénés des hydrocarbures aromatiques). Des publications sont par ailleurs en faveur du rôle joué par d'autres expositions : dioxines, PCB, mais également certains métaux lourds.

On peut se poser la question de savoir, dans le cadre d'une exposition principalement de contact comme le ciment, si les patients ont été adressés pour un problème de diagnostic différentiel avec les autres lésions cutanées liées au ciment (ce qui aurait pu favoriser un recrutement sélectif de ces patients), si les manifestations sont plus fréquentes chez des personnes travaillant en extérieur (UV), si la gêne occasionnée pour le travail a été l'un des facteurs justifiant l'adressage, voire s'il pourrait y avoir un lien de causalité, soit avec l'exposition au ciment, soit avec un autre facteur de risque, lui-même souvent associé à l'exposition au ciment. L'analyse des zones de texte associées aux observations permet de voir que les questions du diagnostic différentiel et de la gêne au travail sont mentionnées dans deux cas.

L'analyse ciblée de la littérature retrouve un article ancien (1989, écrit en tchèque), décrivant 12 cas de porphyrie hépatique chez 1000 travailleurs engagés dans la construction de souterrains et exposés à la silice libre, ainsi que 12 autres cas parmi 440 salariés exposés également à la silice. La prévalence de ces cas est supérieure à celle de groupes contrôle. Outre la silicose, on sait que la silice peut induire des pathologies systémiques, qui sont principalement dysimmunitaires et sans rapport avec un trouble du métabolisme des porphyrines. Les données de la littérature sont donc très rares, mais font remarquer que la question a déjà été posée et investiguée.

Expertise puis gradation des actions

Pour un signal de ce type, il convient de faire un retour aux dossiers pour préciser les expositions, explorer les possibilités physiopathologiques, et rechercher des cas similaires, afin de voir si l'hypothèse semble intéressante. Ce travail rentre dans les attributions du GT Emergence. Si le GT décide collectivement de s'en saisir, la démarche suivie sera celle explicitée ci-dessus dans le chapitre « Emergence clinique ».

Ce type d'exemple illustre l'intérêt de ces méthodes de fouille de données qui peuvent mettre en avant une problématique qui n'a été identifiée par aucun des CCPP, car l'ensemble des cas ont été vus par des centres différents, avec dans tous les cas l'impression empirique d'une absence de lien.

3/ Mise en évidence / confirmation des clusters

L'analyse de certains signaux de disproportion élevés s'avère parfois provenir d'une situation locale bien définie et donc déjà identifiée. Ce type de signaux peut donc être classé.

Exemple : couple {autres syndromes algiques de la face (G44) x chlorofluorocarbones (2215*)}

Détection

Il s'agit d'une association non connue, qui génère un signal de disproportion élevé ($\log(\text{LI.PRR})=5$, $\log(\text{PRR})=5.9$), à partir de 6 cas codés de façon semblable. La description du signal montre que ces cas ont été rapportés par un même centre la même année et sont rapportés à un syndrome collectif. Le signal rapporte par ailleurs d'autres co-expositions, d'autres signes fonctionnels et un contexte de conflit important de nature à augmenter l'anxiété et la plainte.

Interprétation

Aucune donnée provenant d'autres CCPP ne vient renforcer ce signal spécifique, qui semble donc peu crédible. Ce signal est donc rejeté. Il ne donnera pas lieu à une expertise du GT Emergence.

On peut rapprocher de cette situation de cluster, le fait de mettre en évidence certaines spécificités locales d'un CCPP particulier. En effet, du fait de l'inclusion volontaire dans la base de données de tous les cas, même ceux dont l'imputabilité est nulle, on retrouve des signaux de disproportion facilement identifiés, comme le cas d'anomalies rétiniennes sans rapport avec le laser, mais dépistées dans le cadre de suivi de population à risque. Ainsi le couple {rétinopathie x laser}, repose sur 12 cas et génère un signal très élevé ($\log(\text{PRR})=8,7$, et $\log(\text{LI.PRR})=7,8$) dans la mesure où ce type de pathologie n'est mentionnée que 19 fois dans l'ensemble du réseau (et le laser 48 fois). Néanmoins, dans ce cas précis, la quasi-totalité provient d'un même centre (Centre 13) et à part 2 cas avec lésions attribuables au laser, les autres ont une imputabilité nulle et la zone de texte permet d'identifier tout de suite la nature diverse des autres affections diagnostiquées.

4/ Les couples dont la pathologie est nécessairement associée à tel ou tel code exposition.

De façon attendue, on retrouve des pathologies dont le code sous-entend l'exposition, comme :

- les pathologies infectieuses. Exemples : couples {tuberculose x *Mycobacterium tuberculosis*}, {listériose x *Listeria*}, etc.
- la classe des codes CIM-10 « effets toxiques précisés ». Exemples : couple {intoxication au CO x CO}, etc.
- Dans une certaine mesure, la situation est semblable pour les associations relatives aux pathologies psychiatriques (F*) en lien avec des facteurs psychosociaux.

Si ces couples sont responsables de certains des signaux de disproportion les plus élevés, ils n'impliquent bien entendu aucune investigation complémentaire. L'utilisation de techniques

descriptives classiques est alors beaucoup plus pertinente que l'usage des méthodes de fouille de données.

3.6.3 Analyses ciblées par pathologie

L'analyse par valeur décroissante de LI.PRR présente l'inconvénient de traiter simultanément toutes les pathologies et toutes les expositions.

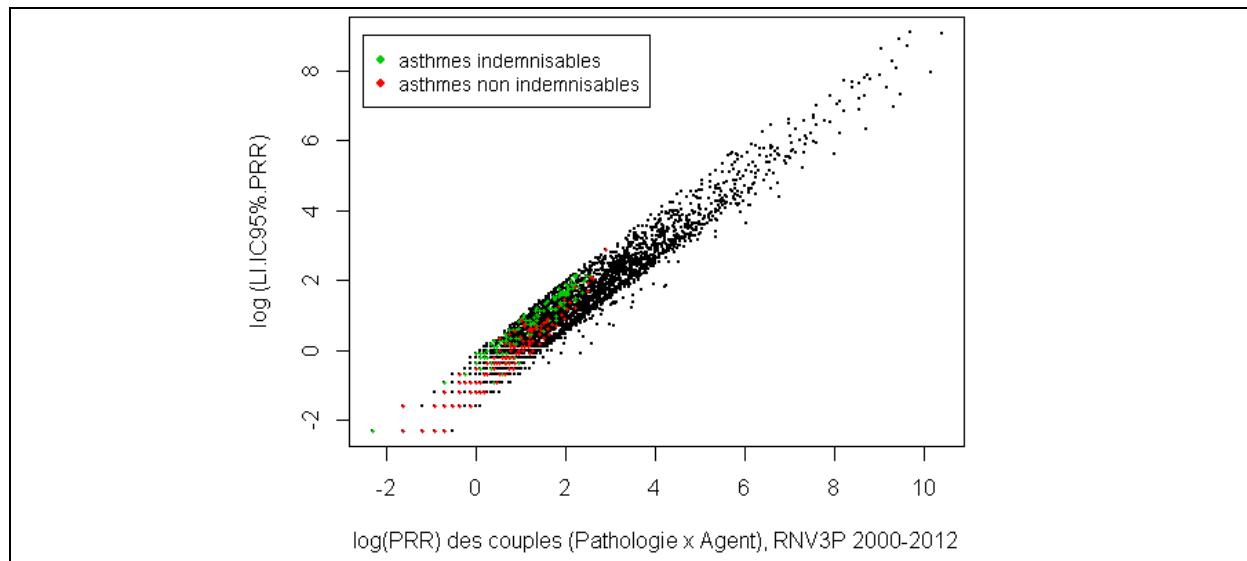
Aussi, il est intéressant également d'analyser conjointement l'ensemble des couples impliquant une pathologie donnée, et ce d'autant plus qu'elle est fréquente. Ceci permet un criblage des signaux quantitativement les plus importants afin de vérifier qu'ils sont cohérents avec ce qui est déjà identifié et connu et de se saisir de toute nouvelle entrée. Cette approche permet de compléter celle habituelle consistant à décrire les expositions les plus fréquemment rapportées pour cette pathologie (analyse de tendances des réseaux de surveillance épidémiologiques), qui souvent ignore les cas rares (rassemblés dans une rubrique « autres »).

Cela est d'autant plus vrai que le nombre d'étiologies différentes rapportées à cette pathologie est important (ex : l'asthme). De ce fait, la valeur du signal de disproportion d'un couple particulier {asthme x exposition} est nécessairement moins élevée que pour des couples dont la pathologie et l'exposition seraient rares. En effet, l'importance des effectifs marginaux de la pathologie et de l'exposition limite arithmétiquement la valeur de la mesure de disproportion. Aussi, une simple lecture descendante des couples générant les signaux les plus élevés ne permettrait pas d'atteindre les couples {asthme x exposition} générant les signaux les plus élevés (cf. Figure 13).

L'analyse ciblée par pathologie peut s'effectuer tour à tour pour des pathologies dont on connaît déjà un certain nombre d'étiologies (ex : asthmes, BPCO, cancers bronchiques primitifs, cancers ORL, cancers de l'épithélium urinaire, polynévrites, etc.), et d'autres pour lesquelles les discussions étiologiques restent très ouvertes (sarcoïdose, hémopathies -en particulier lymphoïdes-, troubles de la fertilité). La distribution des résultats par centre et par année permet de voir s'il s'agit d'un effet d'attention particulier d'un centre donné ou d'une tendance globale. Si la tendance est globale, il peut s'agir d'un phénomène réel sur lequel on ne s'est pas encore interrogé, ou au contraire d'un biais de notoriété (nouvelles publications incitant les experts à rechercher l'exposition et à mettre les cas en évidence).

Les illustrations suivantes sont présentées ci-dessous : analyse des signaux de disproportion concernant les asthmes, la sarcoïdose, les polynévrites. Des travaux sont par ailleurs en cours sur les hémopathies (travaux plus complexes nécessitant la prise en compte de la nouvelle classification OMS).

Figure 13 : Identification de la situation des couples {asthme x exposition} au sein de l'ensemble des mesures de disproportion des couples {pathologie x exposition} du rnv3p (données 2000-2012).



Asthmes

Les asthmes génèrent 570 couples {asthme x exposition}, dont 350 sont rapportés au moins deux fois. Les valeurs PRR et LIPRR de ces derniers sont calculées automatiquement et permettent de les classer selon la valeur décroissante de LIPRR. Ces couples sont représentés sur la Figure 13, en vert lorsqu'ils sont indemnisables et en rouge lorsqu'ils ne le sont pas.

Tout d'abord, sept couples {asthme x exposition} sont en lien avec une exposition qui n'est rapportée à aucune autre pathologie que l'asthme dans le rnv3p. De ce fait, le PRR prend une valeur infinie. Certaines sont des associations correspondant à un tableau de maladie professionnelle, comme le couple {asthme x anhydride tétrachlorophthalique (code 2E007)} (2 cas rapportés, respectivement chez un mouleur sur presse et chez un agent de maintenance) ou le couple {asthme x levure de bière (C2K17)}. Certaines ne correspondent pas à des tableaux de maladie professionnelle, notamment des asthmes aux irritants (ex : 2 cas rapportés à l'inhalation d'oxychlorure de phosphore POCl_3 dans la chimie).

On retrouve ensuite, par ordre décroissant de LIPRR, les couples suivants qui sont déjà connus :

- {asthme x cyanates/isocyanates (2P200)}, n=391 cas,
- {asthme x acariens (91510)}, n=246 cas,
- {asthme x anhydride triméllitique (2E009)}, n=7 cas,
- {asthme x farines (31320)}, n=776 cas,
- {asthme x œufs (36A13)}, n=11 cas (préparations pulvérulentes comprenant des protéines de blanc d'œuf allergisantes),
- {asthme x moisissures *Alternaria* (54040)}, n=5 cas,
- {asthme x enzyme amylase (36T00)}, n=94 cas (asthme du boulanger),
- {asthme x acide thioglycolique (2D202)}, n=3 cas (produit présent dans les préparations pour permanentes (coiffure), sans doute davantage irritant que sensibilisant),

- {asthme x anhydride acétique (2E001)}, n=3 cas,
- {asthme x azodicarbonamide (2L10A)}, =7 cas,
- etc.

Parmi les signaux élevés de couples « *non indemnissables* » (au sens de non présents en tant que tels dans les tableaux de maladies professionnelles), on retrouve notamment les couples suivants :

Exemple : {asthme x fumées de soudage aluminium (34160)}, n=8 cas.

Détection / discussion

Ce signal est particulièrement intéressant, car si l'asthme est bien décrit dans l'industrie de l'affinage de l'aluminium (présence de fluorures) et celle de la production de sels d'aluminium, un seul cas a été publié à notre connaissance, dans l'ensemble de la littérature internationale archivée, concernant un soudeur à l'arc d'aluminium. Cette description a permis d'écarter toute autre contribution que la fumée d'aluminium elle-même. Le signal semble donc d'autant plus élevé que la littérature est relativement silencieuse sur le sujet. La série du rnv3p repose sur 8 cas décrits par 4 centres, l'un d'entre eux ayant rapporté *a priori* 5 cas groupés (même année). Les imputabilités sont maximales sauf pour deux cas. La zone de texte libre ne permet pas d'exploiter davantage de données.

Action proposée

Un retour aux dossiers pourrait s'avérer intéressant pour mieux documenter la série et documenter le niveau de preuve de chacun des cas.

Exemple {asthme x fumées de soudage inox (34150)}, n= 6 cas

Détection / discussion

Ce type de cas a déjà été décrit, même si les publications ne sont pas si nombreuses. En particulier, une série de cas très bien documentés a été publiée par l'institut finlandais FIOH. Il a, par ailleurs, été montré, test de provocation bronchique spécifique à l'appui, que certains patients sont sensibles uniquement à des inox spéciaux dont les taux en nickel sont particulièrement élevés. Ceci est appuyé par des données expérimentales chez l'animal montrant davantage d'inflammation liée à ces fumées riches en nickel et chrome. On peut considérer que l'association est connue scientifiquement.

Au total

Il n'y a à ce jour, à notre connaissance, pas de publications françaises sur le sujet, ni de reconnaissance au titre des tableaux des maladies professionnelles indemnissables. Ainsi le tableau n°37 bis indemnissant les asthmes au nickel n'a dans sa liste de travaux limitative que le nickelage électrolytique des métaux. La situation est similaire pour le chrome (tableau n°10 bis). Les seuls cas potentiellement éligibles en termes de reconnaissance sont ceux qui vont être reconnus par le C2RMP sans application du principe de présomption d'origine. *Il s'agit donc davantage d'un problème de non reconnaissance sociale que d'un problème de documentation scientifique*

insuffisante. Ce type d'information peut être remonté afin de contribuer à faire évaluer les tableaux de maladies professionnelles.

Exemple {asthme x fluorures (1F001)}, n=5 cas.

Détection / discussion

Ces cas ont été rapportés par 2 centres et sont tous antérieurs à 2007.

Il est intéressant de noter que l'on ne retrouve pas d'asthme au tétrafluorure d'aluminium (KAlF₄), un signal actuellement rapporté par les collègues de Prague où ce composant était utilisé comme flux de soudure (n= 5 cas groupés). Une série de cas groupés avec le KAlF₄ avait également été investiguée en Europe du Nord. Il s'agit d'asthmes aux irritants avec période de latence. Des hypothèses originales ont été avancées quant à la physiopathologie.

Là encore, le tableau de maladies professionnelles (n°32) dédié aux composés du fluor n'intègre pas la maladie asthmatique en tant que telle, mais des bronchopneumopathies aiguës. D'une façon générale, les asthmes liés à une exposition chronique à des irritants ne sont pas inclus dans les tableaux de maladies professionnelles.

Conclusion similaire au cas précédent, mais l'exposition est probablement moins fréquente.

Exemple {asthme x phtalates (2F43*)}, n= 7 cas,

Détection / discussion

Il s'agit d'un couple plutôt inattendu. Ces cas ont été rapportés par 5 centres distincts. Pour trois de ces observations, les phtalates sont rapportés en « nuisance principale », avec imputabilité moyenne ou élevée. Dans les autres cas, ils sont rapportés comme co-exposition avec des imputabilités douteuse ou nulle. Trois cas se réfèrent à des conducteurs de machines dans la plasturgie.

Si les asthmes liés à l'anhydride phtalique sont classiques, il existe peu de données sur exposition *professionnelle* à des phtalates et asthme. Ainsi, à notre connaissance, seuls deux cas sont décrits, publiés dans la revue italienne de médecine du travail (pour mémoire, la situation des asthmes rapportés dans des contextes de PVC chauffé, qui peut émettre des phtalates, n'est pas ici prise en compte, dans la mesure où de nombreux autres composants irritants dont HCl peuvent être émis).

En revanche, il est important de noter que :

1) des données animales ont montré une association entre des phtalates de haut poids moléculaire et le développement de l'allergie (rôle de cofacteur),

2) une cohorte norvégienne de plus de 600 enfants suivis sur 10 ans, publiée en 2013, a montré un lien entre développement de l'asthme de l'enfant et les concentrations urinaires des métabolites de certains phtalates.

Peut donc se poser la question d'un rôle étiologique direct, ou de cofacteur, notamment lorsque les patients, dans la plasturgie, sont exposés à d'autres sensibilisants respiratoires dont les isocyanates. On notera d'ailleurs que, selon notre expérience, dans le contexte d'injection de matières plastiques, outre leur présence comme plastifiants, certains phtalates (ex : DEHP et DOP) peuvent être utilisés comme lubrifiants de moules, ce qui est de nature à engendrer des expositions plus importantes, et à émettre des produits de dégradation thermique dont des anhydrides (asthmogènes)

Il n'est pas inintéressant de noter que c'est dans cette situation de co-exposition isocyanates - phtalate que l'un des centres a noté les taux d'igE anti-isocyanates les plus élevés qu'il ait enregistré dans sa pratique.

Les données stockées en zone de texte dans la base rnv3p ne permettent toutefois pas d'aller plus loin.

Action proposée

La seule façon d'étudier ce signal plus en amont serait de faire un retour aux dossiers. A noter qu'il existe, dans le même continuum physiopathologique, 4 observations distinctes pour le couple {phtalates x rhinite}, qui pourraient être extraites également. Si l'ensemble est cohérent, une étude pourrait être proposée sur le sujet.

Des associations {asthme x exposition} déjà connues (ex {asthme x isocyanates}) mais qui surviendraient dans de nouvelles circonstances d'exposition peuvent traduire des pathologies émergentes (nouvelles triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition}). Il y a donc intérêt à screener dans un second temps les mesures de disproportion associées à ces triades, ceci afin d'extraire de la base de données le maximum d'information accessible. Cette nouvelle étape sera présentée dans le chapitre 3.8.

Polynévrites (G22)

Détection

Il existe au sein de la base rnv3p, 115 couples {polynévrite x exposition}, dont 41 sont rapportés au moins deux fois.

Les signaux de disproportion les plus élevés concernent , par ordre décroissant, le n-hexane (n=12 cas, LIPRR=95.9), les insecticides carbamates anticholinestérasiques (2 cas, LIPRR=37.8), le mercure (9 cas, LIPRR=22.9), les insecticides organochlorés (2 cas, LIPRR=19.9), les insecticides organophosphorés (8 cas, LIPRR=12.9), l'arsenic (8 cas, LIPRR=10.5), la 2-butanone (méthyléthylcétone ou MEK) (4 cas, LIPRR=10.5), le plomb (20 cas, LIPRR=9.2).

A priori, on s'étonne de retrouver associés à cette pathologie les organochlorés et la MEK. Un retour rapide aux observations permet de vérifier que ces signaux ne sont pas pertinents :

- concernant la méthyléthylcétone (MEK), les 4 cas proviennent de 4 centres différents, dans des contextes de co-exposition, avec dans l'un des cas, le n-hexane connu pour être une cause possible de ce type de pathologie. S'il n'est pas prouvé que la MEK seule soit neurotoxique, elle est toutefois considérée comme en mesure d'aggraver la neurotoxicité liée au n-hexane et à la 2-hexanone (interférence sur le métabolisme). L'un des cas semble peu compatible pour des raisons de chronologie, et pour les autres la zone de texte n'est pas renseignée. Pour ces raisons, et sachant que l'usage de ce solvant est très courant (davantage de cas seraient attendus en cas de réel effet), ce signal de disproportion ne semble pas prioritaire.
- Concernant les organochlorés, l'un des deux cas présente une co-exposition avec des organophosphorés qui peuvent induire des neuropathies périphériques. Ce couple ne mérite pas d'être soumis pour expertise au GT.

En revanche, certains couples méritent une exploration approfondie.

Exemple : couple {polynévrite (G22) x produits photographiques (36M00)}, n= 3 cas

Détection

On note en 11^e position, les produits photographiques (36M00, n=3 cas, LIPRR=7.4), chez des professionnels (code métier BIT 7344). Ces cas proviennent de 3 centres différents, et il s'agit de la seule nuisance rapportée pour 2 des 3 cas. Ces produits ont été enregistrés avec des imputabilités nulles ou faibles dans les 3 cas. Seule une zone de texte libre est remplie sur les trois cas. Nous n'avons pas, directement sur la base, de renseignement sur des facteurs de risques intrinsèques (ex diabète) ou extrinsèques (ex alcoolisme).

Action proposée

Pour ce type de cas, il peut être pertinent de retourner aux courriers de consultation, afin de voir si le signal mérite ou non d'être soumis au GT pour expertise. Une première requête bibliographique n'a pas permis de retrouver de report similaire, mais devra être complétée.

En revanche, aucun cas n'est rapporté au 1-bromopropane, qui a fait l'objet d'une alerte récemment aux Etats-Unis du fait des très nombreuses neuropathies dont il a été rendu responsable dans l'industrie de l'ameublement (solvant de colles à séchage rapide).

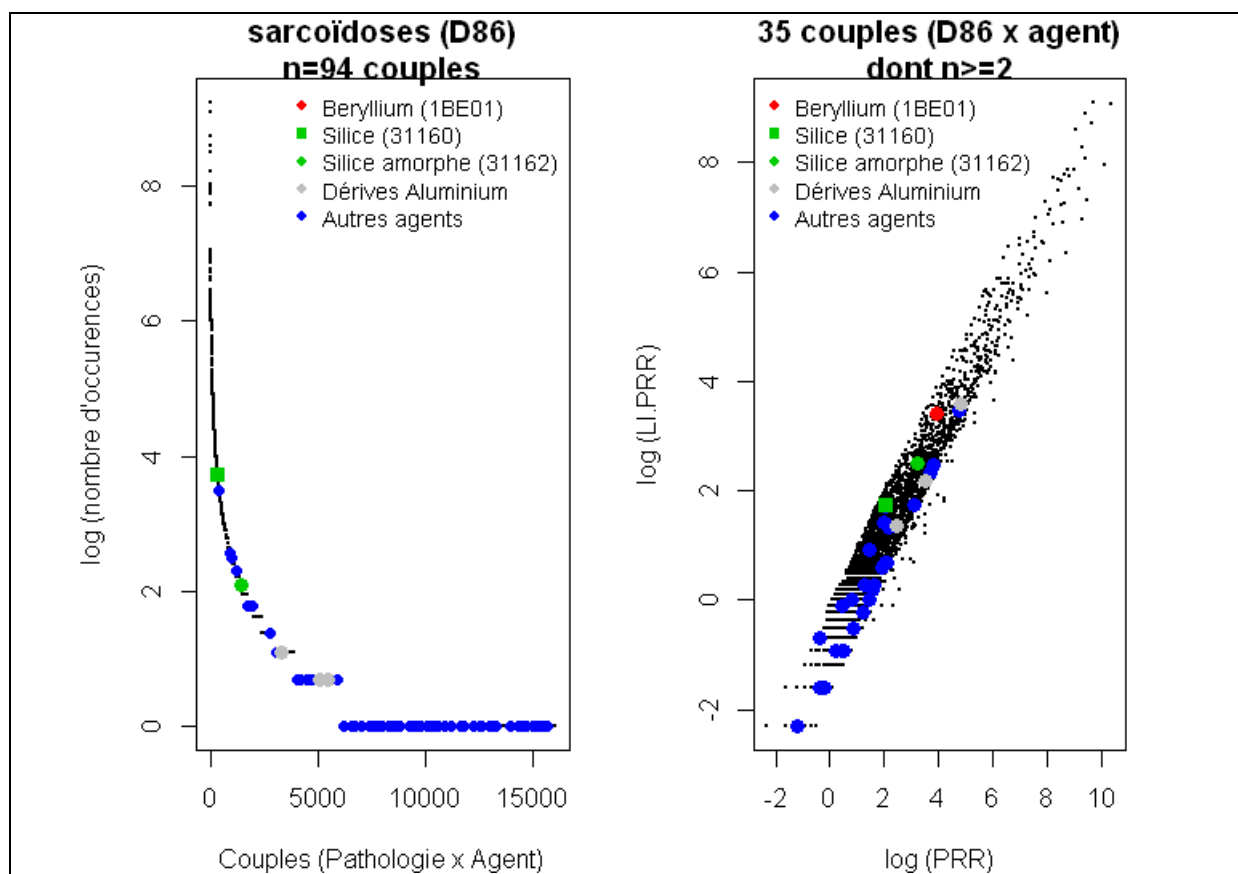
Sarcoïdose (code CIM-10 = D86)

Le seul facteur de risque clairement identifié de pathologie mimant la sarcoïdose est le Béryllium. On dit parfois que la beryllose pulmonaire chronique est une phénocopie de la sarcoïdose. Au sein de la base rnv3p, 13 occurrences de sarcoïdose (codées comme telles et non comme beryllose) sont associées à des expositions au béryllium.

Détection

La base Emergence 2000-2012 comprend 169 observations de sarcoïdose provenant de 24 CCPP. Ces observations génèrent 94 couples {D86 x exposition} différents, dont 35 sont rapportés au moins deux fois. Ces informations sont représentées sur la Figure 14. De la même manière on observe que ces observations génèrent 108 couples {D86 x secteur d'activité} différents et 89 couples {D86 x postes responsables} différents.

Figure 14 : Identification des couples {sarcoïdose x exposition} en fonction du nombre d'occurrence de chaque couple (à gauche) puis en fonction de leur mesure de disproportion PRR et de la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95 % (LI.PRR) à droite.



Les 35 couples {sarcoïdose x exposition} classés par ordre décroissant de LIPRR (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de leur mesure de disproportion PRR) sont représentés dans le tableau 4. Ce tableau décrit également les principales variables caractérisant ces couples : nombre d'occurrences, PRR, LIPRR, les effectifs marginaux attribués à la pathologie P_i (MP_i) et à l'exposition N_j (MN_j), mais aussi la distribution des imputabilités empiriques pour chaque couple (et la somme de ces dernières) qui donne une information sur le degré d'imputabilité au travail des différents cas d'après les médecins consultants.

Tableau 4 : Présentation des 35 couples {sarcoïdose x exposition} par ordre décroissant de la mesure de disproportion considérée (LIPRR).

| Pathologie | Exposition | | N | Σ | I3 | I2 | I1 | I0 | MPi | MNj | PRR | LIPRR |
|------------|------------|---|----|----|----|----|----|----|-----|-------|-------|-------|
| | Code | Libellé | | | | | | | | | | |
| Sarcoïdose | 1AL10 | Oxydes d'aluminium | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 261 | 10 | 125.7 | 36.2 |
| Sarcoïdose | 1ZR01 | Zirconium | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 261 | 11 | 114.3 | 32.4 |
| Sarcoïdose | 1BE01 | Béryllium | 13 | 11 | 1 | 3 | 2 | 7 | 261 | 163 | 52.3 | 30.6 |
| Sarcoïdose | 31162 | Silice amorphe | 8 | 3 | 0 | 0 | 3 | 5 | 261 | 211 | 24.4 | 12.2 |
| Sarcoïdose | 34150 | Inox (fumées de soudage) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 28 | 44.9 | 11.7 |
| Sarcoïdose | 31290 | Plastiques (poussières) | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 261 | 32 | 39.3 | 10.2 |
| Sarcoïdose | 31143 | Alliages légers (aluminium...) (poussières) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 37 | 34 | 8.8 |
| Sarcoïdose | 31170 | Talc kaolin argile ardoise schiste (poussières) | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 261 | 56 | 22.4 | 5.7 |
| | | Silice, sable (poussières) / agrégé avec silice cristalline | | | | | | | | | | |
| Sarcoïdose | 31160 | 31161 pour les analyses de fouille de données | 41 | 23 | 0 | 3 | 17 | 21 | 261 | 3791 | 7.8 | 5.6 |
| Sarcoïdose | 31100 | Poussières inorganiques (minéralo-métalliques) | 12 | 8 | 0 | 2 | 4 | 6 | 261 | 1066 | 7.3 | 4.1 |
| Sarcoïdose | 1AL01 | Aluminium | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 261 | 159 | 11.9 | 3.9 |
| Sarcoïdose | 31110 | Chantier (poussières) | 6 | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 | 261 | 435 | 8.8 | 3.9 |
| Sarcoïdose | 31146 | Métaux durs carbures métalliques (poussières) | 6 | 6 | 0 | 2 | 2 | 2 | 261 | 447 | 8.5 | 3.8 |
| Sarcoïdose | 31220 | Poussières de bois | 13 | 10 | 0 | 0 | 10 | 3 | 261 | 1959 | 4.3 | 2.5 |
| Sarcoïdose | 1NAB1 | Soude | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 156 | 8 | 2 |
| Sarcoïdose | 31310 | Céréales grains (poussières) T66B T66A | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 161 | 7.8 | 2 |
| Sarcoïdose | 36R20 | Insecticides | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 261 | 179 | 7 | 1.8 |
| Sarcoïdose | 31130 | Ciment (poussières) aluminosilicate de calcium | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 261 | 720 | 3.5 | 1.3 |
| Sarcoïdose | 36H40 | Dégraissant | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 246 | 5.1 | 1.3 |
| Sarcoïdose | 50000 | Champignons | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 261 | 268 | 4.7 | 1.2 |
| Sarcoïdose | 31140 | Métalliques (poussières) | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 261 | 297 | 4.2 | 1 |
| Sarcoïdose | 34100 | Fumées de soudage | 6 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 | 261 | 1722 | 2.2 | 1 |
| Sarcoïdose | 35110 | Solvants et diluants organiques | 10 | 4 | 1 | 0 | 1 | 8 | 261 | 3893 | 1.6 | 0.9 |
| Sarcoïdose | 31200 | Poussières organiques T66A | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 376 | 3.3 | 0.8 |
| Sarcoïdose | 32150 | Verre (fibres) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 366 | 3.4 | 0.8 |
| Sarcoïdose | 1CO01 | Cobalt | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 261 | 555 | 2.3 | 0.6 |
| Sarcoïdose | 36R00 | Pesticides | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 261 | 547 | 2.3 | 0.6 |
| Sarcoïdose | 32110 | Amiante (fibres) | 33 | 3 | 0 | 0 | 3 | 30 | 261 | 26392 | 0.7 | 0.5 |
| Sarcoïdose | 1PB01 | Plomb | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 737 | 1.7 | 0.4 |
| Sarcoïdose | 29111 | Formaldéhyde méthanal | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 261 | 802 | 1.6 | 0.4 |
| Sarcoïdose | 36200 | Mastics | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 261 | 1567 | 1.2 | 0.4 |
| Sarcoïdose | 47100 | Radiations ionisantes radioactivité | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 764 | 1.6 | 0.4 |
| Sarcoïdose | 21320 | Hydrocarbures aromatiques polycycliques | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 1626 | 0.8 | 0.2 |
| Sarcoïdose | 36H60 | Lessives détergents | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 261 | 1771 | 0.7 | 0.2 |
| Sarcoïdose | 36J00 | Produits de toilette (cosmétiques) | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 261 | 4073 | 0.3 | 0.1 |

Légende : N = nombre d'occurrences du couple ; Σ = somme des imputabilités ; I = différents niveaux de l'imputabilité empirique ; I3 = lien direct et essentiel ; I2 = lien direct non essentiel ; I1 = lien douteux ; I0 = absence de lien retenu ; PRR = *Proportional Reporting Ratio* ; LIPRR = borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du PRR : MPi et MNj

Retour aux observations / Interprétation

Considérons sur ce tableau le « top 10 » des couples générant les signaux de disproportion les plus élevés. Les informations ci-dessus, ainsi que celles comprises dans les enregistrements (métiers, secteurs d'activité et zone textuelle), et les données de la littérature permettent de noter les éléments suivants intéressants en termes de description de nouvelles pathologies professionnelles. En dehors du couple sarcoïdose x béryllium (13 occurrences) qui correspond à une entité décrite, on remarque d'autres couples qui génèrent un signal de disproportion élevé :

- couple {sarcoïdose x zirconium (1ZR01)}, qui a pu être évoqué comme un possible facteur de risque à partir de cas rarissimes de la littérature, sans être confirmé. Un retour aux observations permet d'isoler ces 2 cas, ainsi qu'une occurrence supplémentaire de sarcoïdose avec l'exposition « oxydes de zirconium » (1ZR10), qui dans le cas présent fait référence au zircon ($ZrSiO_4$), dans une situation où il était présent au sein de briques réfractaires. Ces 3 observations proviennent du même CCPP. Tous ces patients ont par ailleurs d'autres expositions, dont la silice. Excepté une publication dans un journal d'anatomie pathologique en langue allemande en 1992 décrivant des lésions de sarcoïdose après exposition au zirconium (Kotter and Zieger, 1992), deux publications relatent des cas de pathologies interstitielles micronodulaires dans la littérature internationale. Un cas de sarcoïdose décrit en Allemagne et attribué au zirconium (Werfel, Schneider *et al.*, 1998), et un cas avec le zircon étiqueté pneumopathie d'hypersensibilité (patient finlandais de 25 ans exposé 3,5 ans à un vernis pour tuiles en contenant) (Liippo, Anttila *et al.*, 1993). Cette publication décrivait cette nouvelle pathologie professionnelle de façon bien documentée (granulomatose de type sarcoïdose à la biopsie avec cristaux biréfringents autour des voies aériennes terminales et parfois au sein des granulomes, avec empoussièrisme majeur fait de silicates et zircon à l'analyse minéralo-pathologique). Ce type de signal mérite d'être analysé dans une perspective d'émergence car à notre connaissance aucun cas de ce type n'a été décrit en France.
- couple {sarcoïdose x silice} présente sous 2 codes différents dans le « top 10 » pour un total de 48 cas : 41 cas avec le codage de la silice cristalline ou silice sans précision (codes agrégés pour la fouille de données), et 8 cas avec le codage de la silice amorphe. Ces observations proviennent de 17 centres différents et 21 de ces observations ont d'autres co-expositions signalées. Elles concernent 31 codes secteurs d'activité différents, et 33 codes métiers différents. Il est très intéressant de noter que les codes imputabilité sont très faibles. Il ne s'agit donc pas d'un biais de notoriété qui ferait que les experts rechercheraient systématiquement la présence de silice. Un certain nombre de dossiers questionnent le diagnostic différentiel avec la silicose. Toutefois, le fait que la silice puisse être un facteur de risque de cette autre granulomatose qu'est la sarcoïdose, est une possibilité qui non seulement n'a pas été exclue au sein de la littérature, mais qui intéresse actuellement certains spécialistes de la maladie. Son rôle comme déclencheur de l'inflammation dans la genèse des sarcoïdoses fait d'ailleurs l'objet de nouvelles recherches (Newman and Newman, 2012).
- Couples {sarcoïdose x aluminium et dérivés} (3 couples distincts, soit un total de 7 cas). Ces cas proviennent de 5 CCPP différents et concernent 7 secteurs d'activité différents. A notre connaissance, seuls deux cas ont été décrits dans la littérature (de Vuyst, Dumortier *et al.*, 1987) (Cai, Cao *et al.*, 2007). Le premier cas décrit par les Belges montrait la présence d'aluminium dans les granulomes et la positivité d'un test de transformation

lymphoblastique aux sels solubles d'aluminium, suggérant un mécanisme identique à la béryllose. Le 2^e cas décrit récemment en Chine s'appuie également sur la détection d'aluminium dans les granulomes. Concernant les cas du rnv3p, l'imputabilité empirique était jugée habituellement au mieux douteuse : il ne s'agit donc pas ici non plus d'un biais de notoriété. Parmi ces cas, certaines situations d'exposition sont très atypiques (dont une dermatologue ayant réalisé de la dermabrasion avec projection de fines particules d'alumine).

- D'autres situations pourraient être explorées, comme celle des métaux durs et carbures métalliques frittés (co-exposition dans la plupart des cas), que l'on sait par ailleurs pouvoir être associées à certaines pathologies pulmonaires interstitielles dont celles à cellules géantes.

3.7 Analyses des couples {pathologie x métier}

L'analyse de ces couples est complémentaire de l'analyse des couples {pathologie x exposition}.

Illustration avec les pathologies étiquetées « Leucopénie, neutropénie, agranulocytoses », rassemblées, pour le rnv3p, sous le code CIM-10 « D70 ».

Contexte

Dans la base Emergence constituée, 132 observations répondent au code diagnostic CIM-10 « D70 » rassemblant les entités leucopénie (diminution des globules blancs $< 4000/\text{mm}^3$), neutropénie (diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) à une concentration $< 1500/\text{mm}^3$, qualifiée de sévère lorsque $< 500/\text{mm}^3$) et agranulocytose (disparition sélective des PNN circulants $< 200/\text{mm}^3$). A noter, qu'il n'existait pas dans notre thésaurus de code pour la lymphopénie (diminution sélective des lymphocytes $< 1500/\text{mm}^3$), et que ces situations sont incluses dans le code D70, assez générique.

Détection

Les 3 couples {pathologie x métier} générant les signaux de disproportion les plus importants font appel aux métiers suivants : techniciens d'appareils électromédicaux (code 3133 : 5 occurrences, LIPRR = 14,3), laqueurs et vernisseurs (carrossiers peintres principalement, code 7142 : 17 occurrences, LIPRR = 9,8), et les chimistes (2113 : 5 occurrences, LIPRR = 6,0).

Retour aux observations

Deux de ces trois couples générant les signaux les plus forts sont connus.

En effet, le premier couple considère surtout des personnes de service de radiologie voire scintigraphie (exposition potentielle aux rayonnements ionisants (RI)). Tout d'abord l'effet toxique des RI sur la moelle osseuse est connu, avec une relation dose-effet décrite et, par ailleurs, la cause professionnelle n'est habituellement pas retenue sur les cas investigués au vu des mesures d'exposition disponibles. Ces cas seraient donc principalement associés à un biais de recrutement. Pour les cas des chimistes, les expositions sont diverses et certains cas sont considérés comme de fausses neutropénies par margination. Pour ce couple, il ne semble pas y avoir d'homogénéité suffisante, au-delà de celle du codage, pour évoquer une situation réellement similaire en termes d'exposition et de risque.

En revanche, l'analyse du couple avec les laqueurs vernisseurs (7142), 2^e couple au signal de disproportion le plus élevé, montre plusieurs éléments qui semblent tous confirmer sa pertinence en termes de recherche d'émergence. Ces éléments sont repris ci-dessous :

- Distribution selon les centres : ces 17 cas proviennent de 11 centres différents ; il ne s'agit donc pas d'un intérêt particulier d'un centre donné qui pourrait conduire à un sur-recrutement et donc un sur-diagnostic.
- Faible imputabilité extrinsèque : Il ne s'agit pas d'une pathologie professionnelle identifiée qui expliquerait un sur-recrutement. A ce titre, les imputabilités empiriques sont faibles (aucun cas codé comme certain).
- Éléments quantitatifs : bien qu'il y ait deux fois moins de laqueurs-vernisseurs dans la base que les peintres en bâtiment (1069 vs 2076), les premiers sont rapportés 17 fois avec cette pathologie contre 7 fois pour les seconds. Or quand on regarde les zones de texte libre des cas de neutropénie des peintres en bâtiment, deux sont en fait des carrossiers peintres, ce qui porte donc leur nombre réel à 19, contre 5 pour les peintres en bâtiment
- Points communs dans l'activité : les « 7142 » sont pour la majorité des peintres au pistolet, issus principalement du secteur de l'automobile (7 cas affiliés à la réparation automobile NAF=502Z, 2 cas au commerce de véhicules automobiles, 1 cas à la construction de véhicules automobile) ou de la fabrication d'autre matériel de transport (355Z et aéronautique 353C). Les autres cas sont relatifs aux secteurs suivants : mécanique générale 285D, traitement et revêtement de métaux 285A, fabrication de constructions métalliques 281A et fabrication de tubes en acier 272C.
- Identification de cas supplémentaires similaires au sein du code D70 : une analyse plus large des secteurs d'activité associés au couple {D70 x métier} retrouve 16 cas dans la réparation automobile (soit 9 cas supplémentaires par rapport aux carrossiers identifiés préalablement). Parmi ces 9 cas, deux sont codés 7213 (tôliers-chaudronniers, code qui inclut également les carrossiers automobiles dans sa définition, information confirmée par le secteur d'activité). **Cela fait 21 occurrences observées distinctes pour le couple {neutropénie-agranulocytose x carrossier peintre}.**
- Extension de la recherche aux pathologies codées aplasie médullaire. Enfin, il est intéressant de regarder également les métiers des patients ayant présenté une aplasie médullaire (agranulocytose associée à une atteinte des lignées rouge et plaquettaire). On retrouve un laqueur et vernisseur 7142 que l'on ne peut préciser davantage (NAF et zone du mémo non renseignés) et qu'il conviendrait de documenter conjointement.
- Tendance temporelle du signal. Il s'agit d'un signal constant, qui ne cesse d'augmenter. En effet, s'il s'agissait des effets d'un produit qui n'était plus utilisé, le nombre de cas se stabiliserait (ou augmenterait proportionnellement moins vite que l'accroissement de la fréquence de la pathologie ou du métier dans la base). En d'autres mots, le PRR et sa LI baisseraient. Or, on observe au contraire une augmentation constante du signal illustrée dans la Figure X ci-dessous.
- Précisions sur la pathologie : L'analyse de la zone de texte attachée à ces cas, ainsi que des variables expositions permet de préciser un certain nombre d'éléments. Sur les 20 carrossiers peintres identifiés avec le code D70, deux ont présenté une neutropénie sévère, 8 une neutropénie modérée (ou non précisée) ; 5 sont renseignés comme leucopénie (une non pathologique par margination), 1 comme lymphopénie, les autres n'ont pas de zone de texte renseignée. Si l'on se concentre sur les cas de neutropénies

précisées textuellement, il s'agit principalement de jeunes peintres. Dans 4 de ces cas (dont les 2 cas sévères), la présence d'éthers de glycol est précisée dans la zone de texte (pas toujours codée comme exposition). Deux de ces cas soulignent la présence de l'éther de glycol EGEE (dont un cas de neutropénie sévère). Or, si les éthers de glycol EGEE, l'EGME, leurs acétates, et le DEGME ont déjà été associés à des hypoplasies médullaires, jusqu'alors, la possible toxicité hématologique de l'EGBE semblait périphérique et limitée à un possible effet hémolytique (mis en évidence chez l'animal). Bien sûr, à ce stade, un biais de notoriété (faisant que les éthers de glycols seraient davantage rapportés que d'autres expositions) ne peut être exclu.

- **En conclusion, il s'agit d'un signal potentiel d'émergence qui doit être analysé par le GT émergence.** En pratique, cela signifie un retour aux dossiers médicaux, afin qu'ils puissent être classés chacun selon l'imputabilité calculée, et que ce couple soit analysé au travers de l'algorithme décisionnel présenté précédemment dans le chapitre émergence clinique.
- Une première recherche documentaire n'a pas permis de retrouver de littérature investiguant cette association. Les publications retrouvées sont anciennes et considèrent des sujets qui ont pu être exposés à des traces de benzène ou bien s'intéressent à la toxicité de certains éthers de glycol en particulier.

Figure 15 : Distribution des couples {D70 : leucopénie, neutropénie, agranulocytose x métier} selon leur nombre d'occurrence (figure de gauche), et leur valeur de disproportion PRR (figure de droite).

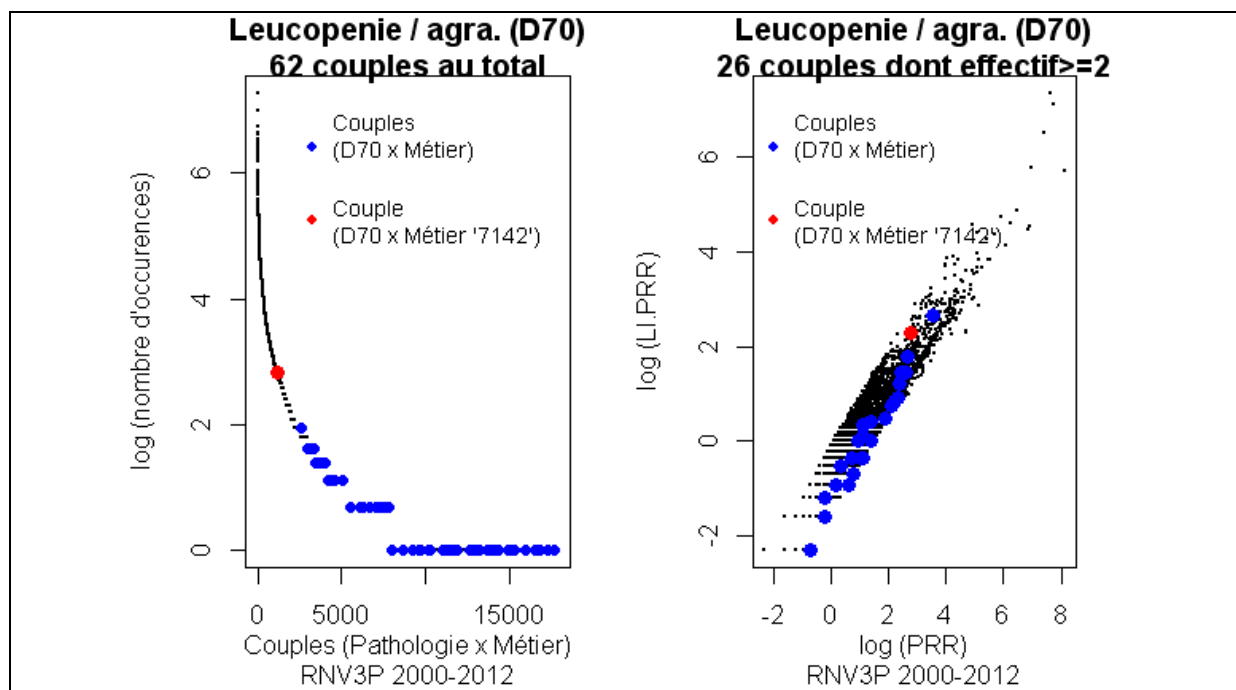
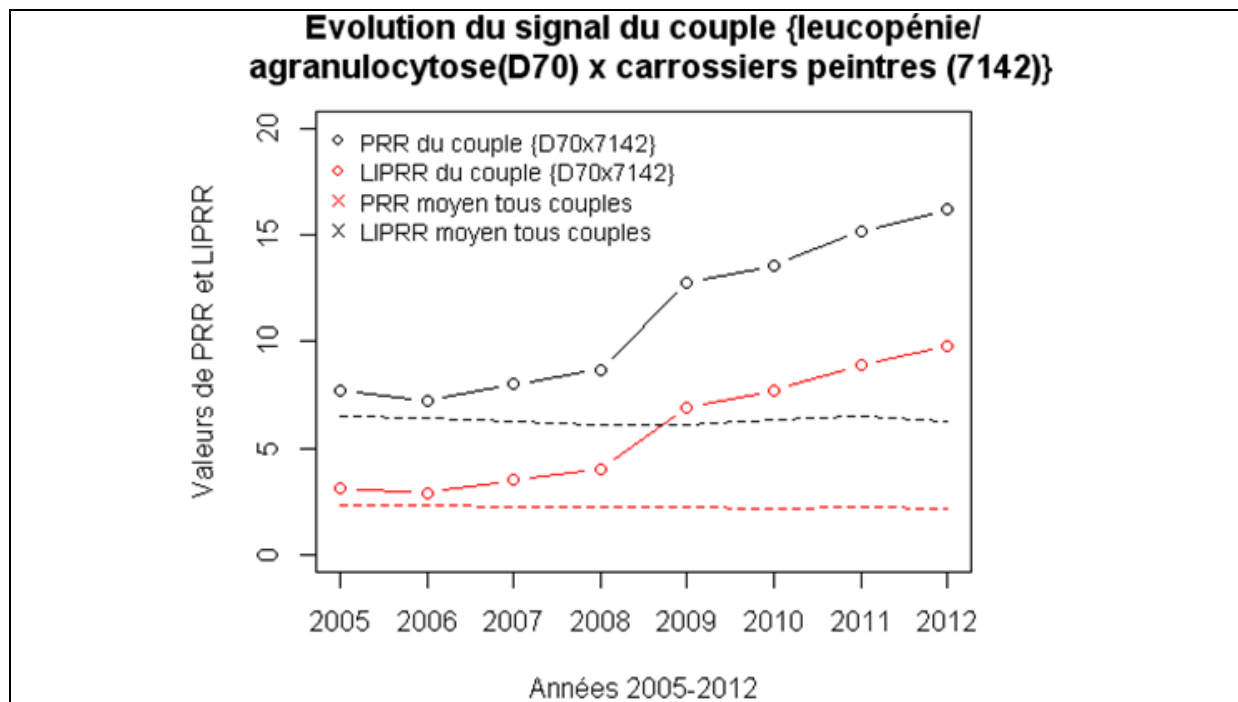


Figure 16 : Suivi temporel sur la période 2005-2012, des valeurs PRR et de la borne inférieure de son intervalle de confiance à 95% (LIPRR), pour le couple {leucopénie-neutropénie-agranulocytose (D70) x carrossiers peintres}.



A l'inverse, de nombreux autres signaux également situés parmi les plus forts ne retiennent pas notre attention au vu des objectifs du GT Emergence. En effet, il peut s'agir :

- de signaux pour lesquels l'analyse des observations semble montrer assez peu de similitudes. Ces cas suggèrent une balance défavorable entre l'investissement nécessaire et le niveau d'informations attendu en retour.

Exemple :

Détection

Deux cas de pancréatite (K85) parmi les 9 enregistrés dans la base sont survenus chez des monteurs d'appareils électroniques (8283), ce qui génère donc un signal élevé pour ce couple.

Interprétation

Le retour vers les observations ne montre pas de points communs utiles pour la génération d'hypothèses, et le nombre d'occurrences est limité. En l'état, ce type de couple ne mérite pas d'être étudié plus avant par le GT Emergence. Si de nouveaux cas surviennent, il pourrait devenir prioritaire ultérieurement.

- de cas provenant d'un même centre.

Exemple :

Détection

Le couple {tumeur maligne des tissus mous C59 x agriculteurs (code BIT commençant par 6)}, génère un signal élevé, car composé de 14 occurrences. Il s'agit en particulier de liposarcomes.

Interprétation

Toutes les observations, à l'exception d'une, proviennent d'un même centre et s'étalent sur une période de 10 ans. Cela répond sans doute à un intérêt local particulier avec un biais de recrutement.

Un retour au centre est indiqué en premier lieu, plus qu'une investigation par le GT, ce d'autant qu'il existe par ailleurs une littérature épidémiologique sur le sujet.

Exemple :

Détection

Le couple {tumeur de l'encéphale C71 x éleveurs (6121)} (n=4 cas) présente un signal élevé, de même que le couple {tumeur de l'encéphale x tous agriculteurs} (n=17 cas).

Interprétation

Il s'avère que 12 cas proviennent du même centre, dont 11 en 2008, ce qui suggère une étude particulière sur la question. Un retour vers le CCPP concerné est plus indiqué qu'une « auto-saisine » du GT Emergence sur ces seules données. Le CCPP en question est alors le mieux à même de synthétiser ces données s'il pense qu'elles apportent de nouvelles informations à la connaissance, et au besoin de rapporter ces cas documentés *via* le volet de l'émergence clinique.

Enfin, pour de nombreux signaux, la situation est dans l'entre deux.

Exemple :

Détection

Citons par exemple le signal {insuffisance rénale chronique (code CIM10 N18) et conducteurs de traitement de surface des métaux} (4 cas sur 40).

Interprétation

Ces observations proviennent de trois centres différents et ne font pas apparaître de néphrotoxique comme le cadmium. En revanche, il est précisé une exposition à d'autres métaux et solvants, notamment les dérivés chlorés des hydrocarbures. Or les solvants peuvent être associés à l'aggravation de glomérulopathies chez des sujets à risque, comme les diabétiques. Ces données doivent être croisées de façon plus large avec toutes les néphropathies enregistrées dans la base, avant de décider s'il semble opportun de retourner aux dossiers.

3.8 Analyses des triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition}

L'analyse des couples {pathologie x métier} est souvent insuffisamment précise pour éveiller l'attention du clinicien, en dehors d'exemples comme celui cité précédemment (agranulocytose chez des carrossiers peintres). Il semble de ce fait pertinent de regarder également les triades {pathologie x exposition x métier}.

Exemple de l'asthme (J45) et de l'hyperréactivité bronchique (U05).

Ces pathologies sont à l'origine respectivement de 5881 et 355 observations au sein de la base Emergence du rnv3p. Elles génèrent au total 3881 triades {asthme/hyperréactivité bronchique x exposition x métier}, dont 1051 sont rapportées au moins deux fois.

La majorité des triades sont rapportées un nombre de fois peu important (la moitié n'a été rapportée que deux fois, un 5^e ont été rapportées 3 fois, etc.). Près de 90 triades ont été rapportées 10 fois, et quatre triades ont été rapportées plus de 100 fois. **Les 5 triades les plus fréquentes sont :**

- {asthme x boulanger (7412) x farines (31320)} (n=629),
- {asthme x coiffeurs (5141) x produits cosmétiques incluant les produits capillaires (36J00)} (n=615),
- tandis que les 3 suivantes sont rapportées à des produits d'entretien (comportant notamment des ammoniums quaternaires), ceci en phase avec les études actuelles de la communauté scientifique internationale mettant en avant l'émergence de la problématique de l'asthme chez les agents d'entretien:
 - {asthme x agents de nettoyage (9131) x produits d'entretien (36H00)} (n=135 cas),
 - {asthme x agents de nettoyage (9131) x ammoniums quaternaires (1N090)} (n=134 cas, sachant qu'il existe des recouvrements avec le couple précédent si les deux expositions ont été codées),
 - {asthme x aides-soignantes en institution (5132) x ammoniums quaternaires (1N090)} (n=94 cas),

Ces deux derniers couples peuvent toutefois témoigner d'une surévaluation du rôle des ammoniums quaternaires, dans la mesure où le diagnostic étiologique est difficile et que d'autres composés sont également présents dans ces produits d'entretien (amines aliphatiques, EDTA, ...)

Les mesures de disproportion sont calculées automatiquement pour chacune de ces triades et permettent de les trier par valeur de LIPRR décroissant. On retrouve ainsi essentiellement des triades connues comme :

- Les asthmes attribués aux chloramines chez les maîtres-nageurs surveillants de piscines, qui correspondent à une situation codée de plusieurs façons, avec différentes combinaisons entre les codes métiers « athlètes sportifs et assimilés (3475) », « personnel des services de protection et de sécurité non classés ailleurs » et les codes expositions « composés inorganiques du chlore (1CL00) », « Composés chlorés de l'azote (1N0L0) », trichlorure

d'azote (1N0L1), chlore (1CL01) », « désinfectants (CO600) ». Au total, ces combinaisons comptent pour près de 70 cas ;

- {asthme x conducteurs de machines pour la fabrication des produits en caoutchouc (8231) x azodicarbonamide (2L10A)}, n=3 cas ;
- {asthme x soudeurs et oxycoupeurs x aluminium (fumées de soudage) » (7 des 8 cas identifiés précédemment lors de l'analyse des couples {asthme x exposition} ont le même métier). Il s'agit donc de l'exposition générant le signal le plus élevé parmi les asthmes survenant chez des soudeurs, ce qui au vu de la bibliographie n'était absolument pas attendu. Cette triade est classée avant celle {asthme x soudeurs x fumées de soudure (34100)} qui compte 67 cas ;
- On retrouve bien entendu les couples faisant intervenir les techniciens de laboratoire, assistants vétérinaires avec comme exposition les différents codes mammifères, rongeurs, etc. ;
- {asthme x monteurs d'appareils électroniques (8283) x colophane (8280G)} ;
- {asthme x dentistes (2222) x thermoplastiques polyacryliques ou polyméthacryliques (36513) (n=2 cas) et {asthme x dentistes (2222) x méthacrylates 2F170} (4 cas). On retrouve un peu plus loin des associations similaires avec le code métier « mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision » (7311) au sein desquels figurent les prothésistes dentaires ;
- {asthme x cadres infirmiers et sages-femmes (2230) x glutaraldéhyde (2911C)}, n=11 cas ;
- {asthme x meuleurs polisseurs et affuteurs (7224) x cobalt (1CO01)}, n= 4 cas ;
- {asthme x coiffeurs spécialistes des soins de beauté et assimilés (5141) x autre méthacrylate (2F17Z)}, n=10 cas. Ceci fait écho aux prothésistes ongulaires. Cette association est complétée d'autres ciblant le méthacrylate de méthyle ;
- Les triades classiques responsables de l'asthme des coiffeurs, chez les carrossiers peintres ou chez les personnels d'entretien arrivent un peu plus loin dans la liste, malgré des effectifs élevés, dans la mesure où ces professions sont très présentes dans la base, avec plusieurs expositions différentes d'autres pathologies également ;
- Etc.

Cependant quelques triades caractérisées par des mesures de disproportion élevées éveillent notre attention car semblant atypiques. Elles méritent pour cela un retour aux observations complètes de la base, voire aux dossiers si la première étape montre que le signal semble pertinent :

Exemple : Triade {asthme x joailliers et orfèvres (7313) x amines alicycliques et dérivés (2Q200)} (n= 2 cas)
 Cette exposition n'est pas a priori évidente dans ce contexte. Par ailleurs, il s'agit souvent d'une population d'artisans, sans connaissance ni support d'information et de prévention vis-à-vis du risque chimique. Il peut être intéressant d'aller plus loin.

Exemple : Triade {asthme x régleurs et régleurs-conducteurs de machines-outils (7223) x huiles de coupe huiles d'usinage (36C10)} (=22)
 Cette association est suivie plus loin de triades similaires, en particulier **{asthme x outilleurs et assimilés (72222) x huiles de coupe huiles d'usinage (36C10)} (n= 9 cas)**. Cette problématique, bien connue de notre pratique clinique et par ailleurs bien mise en évidence par le réseau de surveillance britannique SHIELD. Elle est toutefois moins visible en France par les statistiques des maladies professionnelles indemnisables du fait de l'absence de tableau spécifique (au besoin, reconnaissance toutefois possible au vu des composants de l'huile).

On note également les triades suivantes :

- {asthme x outilleurs et assimilés 7222 x carbone 1C001}, n=3 cas ;
- {asthme x mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques x dérivés soufrés des hydrocarbures mercaptans}, n=2 cas (peut être liés à leurs sites d'intervention) ;
- {asthme x conducteurs de machines à fabriquer du ciment et d'autres produits minéraux x résines}, n= 2 cas ;
- {asthme x conducteurs de machines pour la fabrication des produits en matières plastiques (8232) x phtalates (2F430)}, n=3 cas (cf. association discutée précédemment lors de l'étude des cas asthmes x phtalates, voire leurs produits de dégradation thermique).

Parmi les associations connues, certaines mériteraient une description précise des situations à risque (niveaux d'exposition, exposition cumulée, délai de latence moyen entre le début d'exposition et la survenue des symptômes, imputabilité, etc.).

- {asthme x conducteurs de machines de traitement superficiel des métaux (8223) x chrome (1CR01)}, n=9 cas (chromage électrolytique essentiellement).

A l'inverse, on n'observe pas au sein du rnv3p certains signaux repérés au sein du réseau épidémiologique britannique SWORD qui surveille les asthmes professionnels depuis plus de 20 ans. Ainsi, un travail collaboratif avec l'équipe de Manchester avait permis de mettre en évidence les triades {asthme x police x cyanoacrylate} et {asthme x isocyanate x fleuristes / arrangeurs floraux}. Le retour aux observations avait permis de montrer que les situations critiques correspondaient, dans le premier cas, à l'utilisation de cyanoacrylates (probablement en phase vapeur) par la police scientifique pour mettre en évidence les empreintes digitales, et dans le second cas à l'utilisation de colles contenant des isocyanates pour la fabrication de couronnes mortuaires. On peut affirmer à ce jour que jusqu'au 31 décembre 2012, aucun cas similaire n'a été enregistré au sein du rnv3p (pour mémoire, 2 cas investigués chez des policiers et 7 pour le code incluant les fleuristes (7436), aucun ne mentionnant les acrylates ou isocyanates).

Enfin, il est également très intéressant de screener les triades par type d'exposition. A titre d'exemple, on identifie très rapidement les triades {asthmes x tous isocyanates (2P2*) x métier} (n=54), afin de regarder s'il existe des métiers que l'on ne s'attendait pas à trouver (Tableau 5).

Tableau 5 : Présentation des triades {asthmes x tous isocyanates (2P2*) x métier} par ordre de LIPRR décroissant.

| Poste | Libelle du Poste (premier libellé du code BIT correspondant, et précisions nécessaires le cas échéant). | Nombre |
|-------|---|--------|
| 7142 | Laqueurs vernisseurs et assimilés (<i>inclut les peintres carrossiers</i>) | 81 |
| 7213 | Tôliers-chaudronniers (<i>inclut les carrossiers automobiles également</i>) | 38 |
| 8154 | Conducteurs d'appareils de distillation et de réacteurs chimiques (traitement du pétrole et du gaz naturel excepté) | 4 |
| 8232 | Conducteurs de machines pour la fabrication des produits en matières plastiques | 30 |
| 3116 | Techniciens en chimie industrielle | 11 |
| 8159 | Conducteurs d'installations de traitement chimique non classés ailleurs | 7 |
| 7324 | Peintres-décorateurs sur verre et céramique et assimilés | 7 |
| 8229 | Conducteurs de machines pour la fabrication des produits chimiques non classés ailleurs | 7 |
| 7245 | Monteurs et réparateurs de lignes électriques (<i>comprend monteurs-câbleurs</i>) | 3 |
| 7231 | Mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteurs (<i>certaines ayant également des activités de peinture</i>) | 12 |
| 3119 | Techniciens des sciences physiques et techniques non classés ailleurs | 5 |
| 7141 | Peintres en bâtiment et poseurs de papiers peints (<i>comprend des peintres de charpentes métalliques, des peintres au pistolet dans le bâtiment, etc.</i>) | 29 |
| 8253 | Conducteurs de machines de papeterie | 2 |

| | | |
|------|--|----|
| 1232 | Cadres de direction personnel et relations professionnelles | 2 |
| 2144 | Ingénieurs électroniciens et des télécommunications | 2 |
| 9321 | Manœuvres de l'assemblage | 7 |
| 7134 | Monteurs en isolation thermique et acoustique | 4 |
| 7143 | Ravaleurs de façades et ramoneurs | 2 |
| 3471 | Décorateurs et dessinateurs modélistes de produits industriels et commerciaux | 3 |
| 8284 | Assembleurs d'articles en métal en caoutchouc et en matières plastiques | 6 |
| 7211 | Mouleurs et noyauteurs de fonderie | 8 |
| 8290 | Autres conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage | 6 |
| 8281 | Monteurs en construction mécanique | 3 |
| 7214 | Charpentiers métalliers et monteurs de charpentes métalliques | 2 |
| 8324 | Conducteurs de poids lourds et de camions | 4 |
| 1210 | Directeurs | 2 |
| 7422 | Ebénistes menuisiers et assimilés | 10 |
| 2113 | Chimistes | 2 |
| 7423 | Régleurs et régleurs-conducteurs de machines à bois | 2 |
| 8151 | Conducteurs d'installations de fragmentation et de broyage et d'installations de malaxage chimique | 2 |
| 7132 | Poseurs de revêtement de sol et carreleurs | 3 |
| 7212 | Soudeurs et oxycoupeurs | 11 |
| 8153 | Conducteurs d'appareils de filtrage et de séparation chimiques | 2 |
| 8286 | Assembleurs d'articles en carton en textile et en matières similaires | 2 |
| 7437 | Tapissiers et assimilés | 2 |
| 9313 | Manœuvres du bâtiment | 2 |
| 8231 | Conducteurs de machines pour la fabrication des produits en caoutchouc | 3 |
| 7441 | Tanneurs peaussiers et mégissiers | 2 |
| 7432 | Tisserands tricoteurs et assimilés | 2 |
| 7124 | Charpentiers en bois et menuisiers du bâtiment | 8 |
| 3152 | Inspecteurs de sécurité et d'hygiène et contrôleurs de qualité (<i>inclut le contrôle qualité de produits dans l'industrie</i>) | 2 |
| 7223 | Régleurs et régleurs-conducteurs de machines-outils | 4 |
| 7346 | Imprimeurs sérigraphes à la planche et sur textile | 2 |
| 7136 | Plombiers et tuyauteurs | 3 |
| 7129 | Ouvriers du bâtiment (gros œuvre) et assimilés non classés ailleurs (<i>inclut étanchéistes, poseurs de résines de sols, etc.</i>) | 3 |
| 3115 | Techniciens en construction mécanique | 2 |
| 9322 | Emballeurs à la main et autres manœuvres des industries manufacturières | 2 |
| 7233 | Mécaniciens et ajusteurs de machines agricoles et industrielles | 2 |
| 7311 | Mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision (<i>inclut les orthoprothésistes</i>) | 2 |
| 7241 | Mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques | 2 |
| 7122 | Maçons | 2 |
| 3111 | Techniciens des sciences chimiques et physiques | 2 |
| 8211 | Conducteurs de machines-outils | 2 |

Les premiers signaux concernent des peintres au pistolet, en particulier carrossiers peintres. Il s'agit de la profession qui a été responsable de l'exposition principale aux isocyanates. Plusieurs autres codes métiers correspondent à des situations connues d'expositions aux isocyanates (moulage en plasturgie PU, etc.).

Il existe en revanche sur cette liste, une utilisation d'isocyanates dans plusieurs de ces métiers qui n'est pas nécessairement évidente, y compris pour des spécialistes de pathologies professionnelles, et mérite d'être précisée à la recherche d'expositions nouvelles. Pour ce faire, la méthode est la même que précédemment : retour aux observations codées explicitées souvent d'une zone de texte qualitative, puis dans un second temps, si le signal semble pertinent, retour aux dossiers médicaux.

Exemple : la triade {asthme x isocyanates (2P2*) x conducteurs de poids lourds et camions (8324) (n=4 cas)}.

1^{er} niveau d'investigation : retour aux observations enregistrées au sein de la base rnv3p

Le retour aux observations permet de voir que les 4 cas ont été décrits par un même centre en 2003, 2009, 2011. Il s'agit en fait de chauffeurs affectés au dépotage et transports d'un site de production d'isocyanates.

La problématique, si elle est bien réelle, semble purement locale. Cela est confirmé par la 5^e et 6^e triade ayant les signaux de disproportion le plus élevé (techniciens en chimie industrielle et conducteurs d'installations de traitement chimique). Sur les 14 cas, plus de la moitié (n=8) proviennent de ce seul centre.

Ceci illustre par ailleurs le fait que la distribution des pathologies professionnelles est aussi spatialement déterminée par le secteur industriel sous-jacent. A l'inverse si l'on considère les ébénistes (7422), les 10 cas proviennent de 8 centres différents, la problématique est donc celle d'une profession (vernis et colles à base d'isocyanates, parfois mousses PU pour la fabrication de maquettes le code incluant également les modeleurs et maquettistes). La spatialisation des données et l'intégration des données économiques des territoires constituent un autre axe de recherche du rnv3p.

Au total, problématique locale justifiant un traitement local et ne méritant pas d'être discutée au sein du GT Emergence

Enfin, certains codes cachent à l'évidence des réalités très diverses, ce que permet de démontrer le retour aux zones textes libres lorsqu'ils sont renseignés

- Exemple des « Assembleurs d'articles en métal en caoutchouc et en matières plastiques » (8284) : les 6 cas travaillent dans des secteurs d'activité différents. On y retrouve aussi bien une ouvrière posant les ponts en teck dans la construction de bateaux de plaisance, qu'une ouvrière affectée au secteur « bougies » d'une grosse entreprise fabriquant des radiateurs automobiles. Il semblerait que l'usage de colles contenant des isocyanates soit le point commun partagé avec les autres professions codées en l'occurrence de façon identique (tapissiers, artisan plombier-chauffagiste, etc.).

3.9 **Résumé et perspectives concernant les méthodes de fouille de données**

Au total, l'intérêt des méthodes de fouille de données présentées est d'identifier de façon automatisée l'ensemble des couples {pathologie x exposition}, {pathologie x métier} et {pathologie x secteur d'activité} et des triades {pathologie x exposition x circonstance d'exposition [métier ou secteur d'activité]}, puis de les classer par ordre décroissant de leur mesure de disproportion (plus exactement de la borne inférieure de son intervalle de confiance, plus pertinente dans la mesure où elle prend en compte la variance de cette mesure).

Cette première phase automatisée permet de mettre en évidence les couples dont la différence entre le nombre de cas observés et attendus au sein de la base (du fait du « bruit de fond ») est maximale, afin de les soumettre à une analyse, cette fois « manuelle », de leur pertinence.

En pratique, plus une exposition aura un effet sanitaire ciblé, avec une spécificité élevée, plus le signal de disproportion sera facile à détecter (et ce, même à partir de deux cas, comme illustré précédemment).

L'analyse des signaux prend en compte dans un premier temps les éléments suivants :

- Vérifier qu'il s'agit d'un couple *a priori* non connu (le caractère indemnisable du couple est un premier élément de renseignement à ce sujet) ;
- Analyser le nombre de CCPP sources (afin de rechercher un recrutement spécifique) ;
- Rechercher des similitudes entre les cas à partir des variables renseignées concernant les expositions ;
- Observer la distribution des imputabilités attribuées aux différents cas rapportés ;
- Analyser la zone textuelle qui permet d'identifier, au-delà de la similitude des codes, si les situations sont réellement homogènes.

Selon ces critères, le couple a d'autant plus de chances d'être intéressant pour le GT Emergence qu'il n'est pas a priori connu, que ses occurrences proviennent de centres différents, que le nombre d'occurrences augmente dans le temps et qu'elles se réfèrent à des situations homogènes.

Les couples sélectionnés par cette première étape pourront être soumis au GT Emergence qui décidera collectivement de ceux pour lesquels la poursuite des investigations semble justifiée. Un retour aux dossiers sera alors nécessaire et la démarche suivie sera celle décrite dans le cadre de l'émergence clinique (expertise puis action appropriée selon un processus gradué).

Il faut garder à l'esprit que les mesures de disproportion élevées signalent un excès de recrutement par les CCPP des couples concernés, quelle qu'en soit la raison. Il peut aussi bien s'agir de l'existence d'un sur-risque réel entre la pathologie et la variable considérée (exposition, métier, secteur d'activité). Il peut aussi s'agir pour partie d'un sujet d'inquiétude ou d'intérêt particulier qui expliquerait un adressage plus ciblé (par exemple les cancers chez les chimistes ou les agriculteurs répondent partiellement à adressage préférentiel). Il est donc intéressant pour ce type de cas, d'ajouter des critères qualitatifs (comme la distribution des histologies) à la simple mesure de disproportion.

Concernant les couples indemnisables ou connus au sens large, seules les nouvelles circonstances d'exposition à l'agent responsable rentrent dans le cadre des préoccupations du GT Emergence.

Perspectives

Afin que ces méthodes puissent livrer tout leur potentiel, il est important que la multi-exposition soit codée et que la formation des codeurs soit poursuivie, dans un souci d'amélioration de l'homogénéité des pratiques.

La première perspective est d'utiliser désormais ces méthodes de fouille de données *en routine* comme source d'information complémentaire à « l'émergence clinique » pour le GT Emergence. Les perspectives sont de progresser sur le suivi temporel des mesures de disproportion des couples et triades et sur l'usage d'indicateurs qualitatifs en complément des mesures de disproportion.

Un usage de ces méthodes ciblé sur des observations relatives à des patients vus dans le cadre d'interrogatoires systématiques (ex : cancers bronchopulmonaires hospitalisés) permettrait théoriquement d'éviter les biais traduisant l'inquiétude des médecins adressant vis-à-vis de telle ou telle relation {pathologie x exposition}.

4 Coopérations internationales

4.1 *Coopérations cliniques : construction d'un système sentinelle de veille clinique européen (projet « OccWatch »)*

Si peu de pays peuvent compter sur des bases de données en mesure de capturer des cas émergents, tous ont des médecins qui investiguent des patients professionnellement actifs, posent des diagnostics et s'interrogent sur les étiologies des pathologies rencontrées. Certains pays ont comme en France des centres de consultation de pathologie professionnelle organisés, tandis que dans d'autres pays, cela n'est pas structuré. Ainsi, en Angleterre, certains médecins ont, de leur propre initiative, développé des compétences sur un type de pathologie particulier (ex : les pathologies respiratoires professionnelles, et l'asthme en particulier, pour le centre de Birmingham).

Par ailleurs, les pays connaissant des conditions de travail plus précaires sont davantage susceptibles de voir, les premiers, apparaître certaines nouvelles pathologies professionnelles.

Les coopérations internationales sont donc particulièrement intéressantes pour les échanges cliniques : partage de cas, recherche de cas similaires, échanges sur les hypothèses et création d'une expertise commune.

Le rnv3p a porté cette dimension « émergence » au sein du projet européen Modernet dont il est l'un des partenaires actifs (*"Modernet, a network for development of new techniques for discovering trends in occupational and work-related diseases and tracing new and emerging risks"*, financement COST 11/2011-11/2014). En particulier, le Work-Package n°3 (WG3) relatif à l'émergence est conçu en grande partie comme une dissémination au niveau européen des développements initiés par le rnv3p. Il comprend ainsi les deux aspects « fouille de données » d'une part, et « veille clinique » d'autre part.

Le rnv3p et le WG3 sont ainsi à l'initiative d'un projet intitulé OccWatch (*"Occupational Diseases Sentinel Clinical Watch System"*), qui représente le volet « émergence clinique » des activités de Modernet.

L'objectif d'OccWatch est triple :

- 1) assurer la récupération et la traçabilité des dossiers se rapportant à des cas jugés comme potentiellement émergents (au sein des partenaires de Modernet et de leurs collaborateurs directs pour la phase pilote) ;

- 2) assurer une analyse critique de ces signaux par recherche de cas similaires et échanges d'experts, afin de construire petit à petit une expertise commune ;

- 3) synthétiser l'expertise commune pour la rendre disponible aux décideurs (délai moyen estimé de 2 à 3 mois après la réception du signal). Il a été proposé de structurer les conclusions sous une forme se rapprochant du modèle des « Briefing notes » faites et utilisées par le réseau des risques émergents de l'EFSA dans lequel la mission Alerte et vigilance de l'Anses représente la France (dépassant le simple aspect médical et enrichies d'informations indispensables aux décideurs, prenant notamment en compte les degrés d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque, le nombre de personnes à risque, la gravité des cas). Ces conclusions seraient adressées aux Agences nationales et européennes (EU-OSHA). Aucune transmission au grand public ne serait faite directement par Modernet, en dehors des publications scientifiques.

Un outil pilote, développé sur les ressources internes rnv3p / Anses, est actuellement partagé au niveau de Modernet. Le concept et l'outil ont été présentés en session plénière à une conférence sur les pathologies professionnelles organisée par la Commission européenne (Bruxelles, déc. 2013).

L'objectif serait à terme de demander un financement européen pour étendre dans un second temps cette démarche et pouvoir la faire fonctionner. Néanmoins, l'identification de type de financement adéquat en termes de cible reste difficile.

4.2 Coopération méthodologique

Dans le cadre des échanges favorisés par Modernet, la méthode de fouille de données PRR a été appliquée sur des données du réseau de surveillance britannique THOR. Elles ont en particulier été appliquées aux données relatives à l'asthme, enregistrées par le système SWORD, le plus ancien système de surveillance de pathologies professionnelles existant en Europe.

Ces travaux, conduits dans le cadre d'une *Short Term Scientific Mission* (automne 2012) auprès de l'équipe universitaire *Centre for Occupational and Environmental Health* (COEH) de Manchester, ont permis de montrer l'intérêt des données sur cette base également. En effet, la fouille de données par la méthode PRR a permis de mettre en évidence des triades non identifiées spontanément par l'équipe COEH (résultats présentés au congrès EPICOH de juin 2013).

Cette mission a également été l'occasion de tester un modèle informatique développé par l'équipe de Manchester visant à prédire, en fonction de la structure chimique d'une molécule de bas poids moléculaire, son aptitude à générer des asthmes (QSAR). Ce QSAR est utilisé par d'autres équipes afin de tester certaines molécules qui leur semblent être associées à des cas d'asthme professionnel. Les données du rnv3p relatives aux asthmes en lien avec des molécules de bas poids moléculaire ont facilement été identifiées. Il convenait d'isoler celles non connues, afin de voir si le QSAR abonde ou non dans la probabilité que ce soit un asthmogène professionnel, et confronter ces données à l'imputabilité. Ceci n'a pour l'instant été réalisé que sur quelques exemples.

Un résumé de cette mission est disponible sur le site de Modernet <http://costmodernet.org/node/203>.

4.3 Veille documentaire

Comme discuté précédemment (chapitre 1), une veille systématisée doit être développée comme source complémentaire d'information pour le GT Emergence. Elle passe notamment par la veille documentaire, dont le screening des rapports de cas publiés dans notre discipline (formats de dossiers ou de lettres à l'éditeur) que l'on peut facilement identifier dans les moteurs de recherche bibliographique. Cette veille nécessaire à l'ensemble des cliniciens de la discipline peut également être organisée au niveau international.

4.4 Collaborations extra-européennes possibles sur la thématique de l'émergence

Enfin, il existe aux Etats-Unis des centres de consultations de pathologies professionnelles et environnementales (Association of Occupational and Environmental Clinics AOEC), qui bénéficient également d'une base de données commune. Des contacts sont en cours et l'une des finalités serait d'échanger à propos de pathologies potentiellement émergentes.

Des contacts sont établis également avec le NIOSH qu'il conviendra de rendre davantage fonctionnels.

5. Conclusions et perspectives

5.1 *Intérêt et légitimité du rnv3p*

Le rnv3p est, à notre connaissance, le premier réseau de cliniciens à s'être positionné au niveau international sur la problématique de l'identification précoce de pathologies professionnelles émergentes, soit une approche complémentaire de celle de l'Observatoire des risques émergents mise en place au niveau européen (cf. Partie 1).

Il s'est, pour cela, appuyé d'abord sur sa position originale de réseau d'experts, qui lui confère une place incontournable dans la mise en évidence de manifestations cliniques particulières, liées à des expositions professionnelles, en particulier lorsqu'elles-mêmes sont associées à des expositions (toxicologiques ou autres) n'étant pas reconnues comme pouvant les engendrer.

Il s'est également appuyé sur ses ancrages universitaires (développement et test de méthodes) et au sein de l'Anses (impliquée dans l'évaluation des risques sanitaires, notamment professionnels). Il peut également compter sur les compétences de l'ensemble de ses partenaires, pour lesquels la détection de nouvelles pathologies professionnelles peut représenter un enjeu important.

Pour cette raison, le rnv3p a développé une démarche visant à détecter, expertiser et prendre en compte de façon précoce de nouvelles pathologies professionnelles. Le point de départ de cette démarche est la détection d'un signal émanant principalement des cliniciens du réseau (de façon directe *via* le système de veille clinique baptisé « émergence clinique » et de façon indirecte *via* l'« émergence statistique » dont l'objet est d'explorer de façon automatisée la base de données cliniques du rnv3p). Le système conserve par ailleurs une ouverture sur la détection de signaux de provenance externe. L'expertise de ces signaux est une étape capitale qui a été conçue de façon structurée. Elle permet d'aboutir à une proposition d'actions proportionnée, et ce de façon transparente et reproductible.

5.2 *Limites*

La limite théorique principale correspond à la phase de détection. En d'autres mots, le rnv3p ne sera en mesure de mettre en évidence que ce pour quoi l'expertise clinique des CCPP aura été sollicitée.

Ainsi, il est important de poursuivre la diffusion de l'information que l'activité de recours des CCPP ne se limite pas à certaines pathologies ou certaines expositions classiquement pathogènes et que l'ensemble des pathologies pour lesquelles un lien avec travail est suspecté peut y être adressé. Plusieurs communications ont été réalisées en ce sens dans la presse médicale et les congrès. A titre d'exemple, si l'on considère les observations relatives à des problèmes d'infertilité masculine, seuls 35 patients ont été adressés dans les CCPP, afin d'en rechercher une origine professionnelle. Ceux-ci ont été vus par 12 centres, sachant que deux d'entre eux ont vu 9 patients chacun. Il conviendrait que des CCPP, de façon harmonisée et en lien avec les services de procréation médicalement assistée de leur CHU, interviennent en recours afin d'expertiser les cas d'infertilité dont l'étiologie reste idiopathique pour ces centres spécialisés. Ceci nous mettrait dans la situation de pouvoir dépister de nouveaux reprotoxiques. Il pourrait s'agir d'un futur projet de recherche commun à plusieurs CCPP.

Deux autres freins possibles concernant la détection sont identifiés. Il existe nécessairement des différences dans les zones d'expertise, de confort et d'intérêt des cliniciens des différents CCPP qui font que la probabilité qu'une nouvelle pathologie professionnelle soit signalée ne sera pas homogène en fonction de sa nature et des centres. La deuxième limite tient à la détection *via* l'émergence statistique. Celle-ci dépend du codage de l'information qui réduit l'information directement accessible. Là encore le message a plusieurs fois été passé de coder la multi-exposition et les écoles de codage sont là pour assurer une homogénéité des pratiques. Le renseignement de la zone texte libre est également essentiel pour un premier niveau d'analyse, et éviter des retours aux dossiers inutiles. Enfin, des méthodes sont en cours de développement au sein du rnv3p pour prendre en compte la multi-exposition (exposome professionnel) (Faisandier, Bonnetterre *et al.*, 2011) (Bonnetterre, Faisandier *et al.*, 2010).

Concernant la phase d'expertise, il se peut que dans de nombreux cas, il soit impossible de conclure. Néanmoins, cette option est prise en compte dans l'algorithme décisionnel.

5.3 Challenges et perspectives

5.3.1 Passage en routine de la démarche d'émergence

Le challenge principal concernant les années à venir correspond à un passage en routine de la démarche présentée dans ce rapport.

La détection clinique ne fonctionnera pleinement qu'avec l'adhésion de l'ensemble des centres, au-delà des cliniciens ayant participé au développement de la démarche. Des informations ont été, sont et seront réalisées en ce sens. Une facilitation du signalement au GT Emergence est pensée dans le cadre du nouveau système d'information.

Enfin, si les méthodes de fouille de données fournissent des résultats, il faut néanmoins trier ces derniers selon leur pertinence clinique et les soumettre aux acteurs du GT Emergence. La phase d'expertise, pierre angulaire du système, est également chronophage et sollicite les acteurs du GT Emergence. Un temps de coordination est nécessaire pour sélectionner les signaux, répartir le travail, animer le groupe et consolider ses productions... et plus tard évaluer la démarche.

En effet, cette démarche est, par nature, évolutive : après passage du domaine de la recherche à celui de la routine, l'évaluation de l'apport des outils présentés ci-dessus sera une source ultérieure d'optimisation.

5.3.2 Optimisation des collaborations nationales au-delà du rnv3p

Parmi les institutions partenaires du rnv3p, celles qui sont représentées au sein du GT Emergence sont : l'unité chargée de la toxicovigilance au sein de l'Anses, l'INRS, les CARSAT et depuis peu, l'InVS.

Le département Santé-Travail de l'InVS a initié des **Groupes d'alerte en santé travail (GAST)**, présents dans plusieurs régions depuis 2008 et composés de différents experts des risques professionnels, dont des Médecins Inspecteurs régionaux du travail des Direccte. Les GAST ont pour objectif d'« organiser en région la réponse aux signalements d'événements sanitaires inhabituels en milieu professionnel ». Tandis que l'avis demandé aux CCPP est un avis d'expert sur la plausibilité de

la relation causale, la sollicitation du GAST répond à une demande de prise en charge, voire d'intervention sur le terrain, dans le cadre d'une urgence réelle ou ressentie comme telle. Les experts des CCPP sont par ailleurs membres des GAST et participent à ce titre à l'expertise collective de ces signaux, coordonnée par les CIRE. La coopération initiée récemment entre ces deux systèmes est bien entendu indispensable, car leurs périmètres peuvent se croiser si des clusters venaient à être le premier signal de nouvelles pathologies professionnelles.

Il faudra évaluer la possibilité de faire évoluer le GT émergence pour qu'il ne soit pas limité au rnv3p et intègre au mieux les partenaires pertinents sur les risques et pathologies professionnels. Ces partenaires participeront à la détection et à l'expertise, mais seront aussi des effecteurs des actions menées.

La collaboration avec l'ensemble de ces partenaires et les gestionnaires du risque est indispensable, comme le souligne l'analyse des erreurs du passé par le comité scientifique auprès de la Commission européenne dédié aux risques sanitaires émergents (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks SCENIHR*). Celui-ci identifie huit raisons responsables des échecs antérieurs concernant la mise en évidence et la prise en charge de nouveaux risques quelle que soit leur origine. Les « *reasons for past failures* » identifiées sont l'absence de surveillance adéquate (défaut de détection de la maladie ou de l'exposition à un stade précoce), le manque d'information appropriée aux personnes en charge de l'évaluation et de la gestion du risque, la mauvaise interprétation de l'information scientifique disponible par les personnes en charge de l'évaluation du risque, la mauvaise interprétation des conséquences (erreur dans l'extrapolation des données au-delà de certaines circonstances précises), l'incapacité à communiquer le risque de façon efficace aux bonnes personnes en charge de la gestion du risque, l'action inappropriée ou l'inaction des décideurs, la mauvaise interprétation de l'évaluation du risque par les communicants, et le défaut d'anticipation des conséquences de nouveaux développements techniques ou de changements dans la législation.

En investissant sur le GT Emergence, le rnv3p et l'Anses ont travaillé à améliorer la détection de maladies à un stade précoce, première étape identifiée par le SCENIHR. La présence au sein du rnv3p d'acteurs de la sécurité sanitaire et de la prévention est un autre point fort.

5.3.3 Optimisation de la veille bibliographique

Une des conditions de la réactivité d'un réseau comme le rnv3p en matière d'émergence tient à la rapidité de la diffusion de l'information entre ses membres, que cette information vienne d'eux-mêmes ou de l'extérieur. Des exemples récents sont illustrés par les cas recensés autour du diméthylfumarate ou plus récemment des matériaux isolants traités aux sels d'ammonium. Le nouveau système d'information en cours de déploiement vise à offrir une plateforme intégrée de communication entre les membres et partenaires du réseau sous la forme d'alertes présentes sur la page d'accueil, ou bien de communication par la messagerie.

La question se pose de disposer également d'un système de veille de la littérature médicale sur les cas « émergents » à partir de requêtes enregistrées sur PubMed *via* un compte NCBI, dans l'optique d'une diffusion rapide de l'information au sein du rnv3p. Deux types de requêtes (selon que l'on privilégie la sensibilité ou la spécificité de la recherche) sont en cours de tests pour les pathologies respiratoires. Elles sont basées sur le système MESH anglais et programmées pour établir un relevé des publications sur un rythme mensuel. Une fois validée, par comparaison à une recherche plus

large et à l'analyse des revues de la littérature sur une période antérieure, les algorithmes seront étendus à différents types de pathologies d'intérêt.

Les efforts autour de cette veille pourraient être partagés au niveau européen

5.3.4 Travail sur les « moteurs » (« *drivers* ») de l'émergence

Afin d'être davantage pro-actif, il semble important de travailler sur les moteurs de l'émergence, en interaction notamment avec l'Observatoire des risques émergents (ERO) de l'EU-OSHA, et les travaux de prospective conduits au sein de l'ANSES.

Ces moteurs sont parfois discutés dans les cas cliniques de la littérature présentés (annexe 6) afin de valider l'algorithme décisionnel : usage de nouveaux procédés impliquant l'**usage de nouveaux agents** (comme dans les pathologies liées au dérivé de l'indium ITO), modifications des expositions suite au **changement de procédés** (comme dans le syndrome d'Ardystil, etc.).

La **substitution d'agents** (présentant des dangers aigus ou chroniques) par des nouvelles substances parfois moins étudiées, est un moteur possible de l'émergence de nouvelles pathologies. C'est ainsi que le 1-bromopropane, neurotoxique et très probablement reprotoxique, a vu sa consommation augmenter d'un facteur 15 aux Etats-Unis ces 6 dernières années car utilisé en substitution d'autres solvants, notamment du dichlorométhane. Le fait qu'il n'altère pas la couche d'ozone, lui permettait d'afficher une étiquette « sans danger ». Son intégration dans des colles utilisées en particulier pour la fabrication de coussins et de meubles était par ailleurs intéressante pour les fabricants, dans la mesure où la colle séchant beaucoup plus vite, la productivité était fortement augmentée. Pour ces différentes raisons, cette molécule a connu un essor important dans certains secteurs. Dans un long article, le New York Times en fait le paradigme de ce qu'il appelle « *regrettable substitution* »¹⁶ et critique l'attention importante donnée aux effets aigus par l'OSHA au détriment des pathologies chroniques. Le NIOSH a par la suite lancé une alerte sur cette substance durant l'été 2013¹⁷.

Le repérage des secteurs d'activité qui se développent et dont le nombre de travailleurs augmente pourrait également être un autre moteur de l'émergence (cf. métiers destinés à rendre l'économie verte ou « green jobs », mis en avant tant par l'EU-OSHA que par l'Anses dans ses travaux de prospective).

D'une façon très pratique, il s'agit notamment de :

- 1) requêter pro-activement la base de données sur ces thèmes ;
- 2) sensibiliser les cliniciens à ces thématiques ;
- 3) optimiser leur codage à des fins d'identification ultérieure, c'est à dire :
 - créer un code ciblé pour des agents spécifiques qui n'en n'auraient pas (exemples récents du diméthylfumarate, du 1-bromopropane, du 2-bromopropane, dont les codes ont été créés dans le nouveau thésaurus, suite à l'émergence de pathologies professionnelles) ;

¹⁶ "Instead, it is a parable about the law of unintended consequences. It shows how an Environmental Protection Agency program meant to prevent the use of harmful chemicals fostered the proliferation of one, and how a hard-fought victory by OSHA in controlling one source of deadly fumes led workers to be exposed to something worse — a phenomenon familiar enough to be lamented in government parlance as "regrettable substitution." http://www.nytimes.com/2013/03/31/us/osh-emphasizes-safety-health-risks-fester.html?_r=0

¹⁷ <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2013-150/>

- faciliter l'identification de familles d'agents répondant à des multiples entrées (nanoparticules, perturbateurs endocriniens), de familles de métiers et activités répondant également à de multiples entrées (exemple des « métiers verts » cités ci-dessus).

5.4 La vigilance au-delà de l'émergence

L'émergence telle que nous l'avons définie dans ce rapport scientifique n'est qu'un des aspects de la vigilance en santé au travail. Ce volet de création de connaissances est en phase avec les missions des universitaires du rnv3p. Bien que fondamental, il concerne habituellement des situations atypiques et rares, certaines pouvant donner l'impression d'être anecdotiques.

En termes de santé publique, il est bien sûr également intéressant non seulement de tenter de décrire des tendances temporelles des pathologies observées (cf. rapport scientifique précédent), mais aussi **de décrire les nombreuses situations professionnelles à risque** pour lesquelles le rnv3p est une source d'information inestimable. Il s'agit de l'un des objectifs affichés du rnv3p et d'une des priorités à venir, raison de la réorganisation en cours de ses GT.

A titre d'exemple, il pourrait s'agir de décrire les situations professionnelles permettant d'expliquer les nombreux cas d'arthrose de la première articulation métacarpophalangienne (M18) enregistrés (n=143 jusqu'en 2012), celles associées aux centaines de cas de cancer des sinus de la face (C31, n=231 jusqu'en 2012), celles associées aux effets toxiques des métaux (code T56*, n=447), aux encéphalopathies toxiques (21 cas codés « G92 » et 33 cas codés « F18 » « troubles mentaux liés à l'utilisation de solvants organiques »), et plus généralement les « effets toxiques des solvants » (T52, n=25) ainsi que les syndromes aigus neuro-digestifs (U07, n=106) dont un grand nombre sont liés à des solvants, notamment halogénés.

L'objectif de la « description des situations à risque » est d'exploiter les informations qualitatives du rnv3p et le retour aux dossiers afin de décrire la variété des situations engendrant une pathologie. Ce nouvel objectif sera prioritaire pour les années 2014 et 2015.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire de signalement, au GT Emergence du rnv3p, de suspicions de nouvelles pathologies professionnelles

| | |
|---|--|
| 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> | |
| <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 Il s'agit d'un nouveau couple {pathologie x exposition(s)} * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Il s'agit d'une nouvelle triade {pathologie x exposition(s) x circonstance d'exposition} * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON 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 <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON </div> | |
| <p>Votre cas est-il en lien avec une exposition professionnelle qui suscite un intérêt particulier en termes de vigilance actuellement ?</p> <ul style="list-style-type: none"> Nanoparticules <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Perturbateurs endocriniens <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON "Green jobs" (recyclage, etc.) <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <p><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</p> | |
| <p>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</p> <p>_____</p> <p>_____</p> | |

| | |
|---|---------------------------|
| <p>Résumé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologie *: _____ • Métier et secteur d'activité *: _____ • Exposition *: _____ | <p>ICD-10 code: _____</p> |
| <p>Y a t'il plusieurs cas impliqués ? *</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Si oui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • S'agit-il d'un cluster ? (plusieurs cas sur un même lieu de travail) <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON • Ils proviennent de lieux de travail différents <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON | |
| <p>Consentement éclairé</p> <ul style="list-style-type: none"> • J'ai le consentement éclairé du patient m'autorisant à ce que le cas soit communiqué : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <ul style="list-style-type: none"> ○ Avec les partenaires cliniciens en dehors du rnv3p (Modernet notamment, via la plateforme OccWatch) * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON ○ De façon plus large (publication, communication) * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON • J'attends le consentement * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON • Le patient a refusé ce type de communication * <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON • Commentaires _____ <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON | |
| <p>Publication</p> <p><input type="checkbox"/> Publié <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Attente de la recherche de cas similaires</p> <p><input type="checkbox"/> Non considéré pour publication actuellement</p> <p>Citation / commentaires _____</p> | |

| |
|---|
| Résumé du / des cas* |
| <i>(3 à 5 lignes environ)</i> |
| Informations sur la maladie* |
| <p><i>Notez ici les éléments positifs et négatifs du diagnostic</i></p> <p><i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i></p> |
| Informations sur les expositions* |
| <p><i>Préciser les éléments utiles <u>actuellement</u> à votre <u>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></p> <p><i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i></p> |
| Discussion sur l'origine professionnelle* |
| <p><i>Indiquer les informations relatives à l'imputabilité intrinsèque (cas) et extrinsèque (bibliographie)</i></p> <p><i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i></p> |
| Discussion / Conclusion* |
| <i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i> |
| Le cas échéant, messages clés pour la prévention* |
| <i>(Ajouter autant de lignes que nécessaire)</i> |
| Liste des fichiers attachés |
| |

Annexe 2 : Imputabilité calculée du rnv3p : guide d'usage

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^{re} 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^e 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^e 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^e 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**.

Annexe 3 : Imputabilité calculée du rnv3p : paramétrage des scores

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 pour 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 par 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

Annexe 4 : Sévérité de l'intoxication : Poisoning Severity Score (PSS) traduit en français

| SYMPTOMATOLOGIE | 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 |
| CARDIOVASCULAIRE | | <ul style="list-style-type: none"> . Extrasystoles isolées . Hypotension artérielle : discrète, transitoire . Hypertension artérielle : discrète, transitoire | <ul style="list-style-type: none"> . Bradycardie sinusale (A : 40-50 bpm ; E : 60-80 bpm ; nouveau né : 80-90 bpm) . Tachycardie sinusale (A: 140-180 bpm ; E : 160-190 bpm ; nouveau né : 160-200 bpm) . Extrasystoles fréquentes . Fibrillation auriculaire/flutter . BAV 1^{er} et 2nd degré . Allongement QRS et QTc . Troubles de la repolarisation . Ischémie myocardique . Hypotension artérielle, hypertension artérielle | <ul style="list-style-type: none"> . Bradycardie sinusale sévère (A < 40 bpm ; E < 60 bpm ; nouveau né < 80 bpm) . Tachycardie sinusale sévère (A > 180 bpm ; E > 190 bpm ; nouveau né > 200 bpm) . Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital . BAV III . Asystolie . Infarctus du myocarde . Choc . Crise hypertensive maligne |
| RESPIRATOIRE | | <ul style="list-style-type: none"> . Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible . Bronchospasme mineur <p>Radiographie pulmonaire : anormale <u>avec ou sans</u> symptômes mineurs</p> | <ul style="list-style-type: none"> . Toux prolongée, stridor . Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène <p>Radiographie pulmonaire : anormale <u>avec</u> symptômes modérés</p> | <ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumopathie, pneumothorax. <p>Radiographie pulmonaire : anormale avec <u>symptômes sévères</u></p> |
| DIGESTIF | | <ul style="list-style-type: none"> . Vomissements, diarrhée, douleurs . Irritation digestive . Brûlure du 1^{er} degré, ulcération minime Buccale <p>Endoscopie : érythème, œdème, stade I</p> | <ul style="list-style-type: none"> . Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal . Brûlures du 1^{er} degré d'une zone critique ou 2^e et 3^e degré de zone limitée . Dysphagie <p>Endoscopie : lésions ulcérées transmursales, stade IIa</p> | <ul style="list-style-type: none"> . Hémorragie digestive massive, Perforation digestive . Brûlures du 2^e et 3^e degré étendues . Dysphagie sévère <p>Endoscopie : lésions ulcérées transmursales, lésions circonférentielles, perforations, stades IIb, III et IV</p> |
| SYSTEME NERVEUX | | <ul style="list-style-type: none"> . Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes <p>Glasgow 12-14</p> <ul style="list-style-type: none"> . Faible agitation . Symptômes extrapyramidaux mineurs . Symptômes cholinergiques / anticholinergiques mineurs . Paresthésies . Troubles visuels et auditifs mineurs | <ul style="list-style-type: none"> . Inconscience avec réponse appropriée à la douleur <p>Glasgow 8-11</p> <ul style="list-style-type: none"> . Apnée brève, bradypnée . Contusion, agitation, hallucination, délire . Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves . Symptômes extrapyramidaux prononcés . Symptômes cholinergiques / anticholinergiques prononcés . Paralyse localisée sans atteinte des fonctions vitales . Troubles visuels et auditifs | <ul style="list-style-type: none"> . Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur <p>Glasgow 3 - 7</p> <ul style="list-style-type: none"> . Dépression ou insuffisance respiratoire . Agitation extrême . Convulsions généralisées répétées . Etat de mal convulsif, opisthotonos . Paralyse généralisée ou paralysie affectant les fonctions vitales . Cécité, surdité |

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 | | <ul style="list-style-type: none"> . Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale). larmolement . Atteinte conjonctivale . Œdème palpébral mineur | <ul style="list-style-type: none"> . Irritation intense . Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée) | <ul style="list-style-type: none"> . Ulcération cornéenne importante . Perforation cornéenne . Séquelle permanente |
| CUTANE | | <ul style="list-style-type: none"> . Irritation, brûlure du 1^{er} degré . Brûlure du 2^e degré si < 10 % SC | <ul style="list-style-type: none"> . Brûlure du 2^e degré sur 10 à 50 % SC chez adulte, 10 à 30 % SC chez enfant . Brûlure du 3^e degré < 2 % SC | <ul style="list-style-type: none"> . Brûlure du 2^e degré > 50 % SC adulte, > 30 % SC chez enfant . Brûlure du 3^e degré > 2 % SC |
| MORSURE PIQÛRES | | <ul style="list-style-type: none"> . Œdème, prurit localisé . Douleur discrète | <ul style="list-style-type: none"> . Œdème régional touchant la totalité du membre . Nécrose localisée. Douleur modérée | <ul style="list-style-type: none"> . Œdème extensif touchant le membre et tes parties adjacentes . Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures . Nécrose étendue . Douleur extrême |
| MUSCLES | | <ul style="list-style-type: none"> . Douleur mineure à modérée . Sensibilité à la palpation . Rhabdomyolyse –CPK : 250-1500 UI/L | <ul style="list-style-type: none"> . Douleur, rigidité, crampes . Fasciculations. Rhabdomyolyse – CPK : 1500-10 000 UI/L | <ul style="list-style-type: none"> . Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues . Fasciculations étendues, diffuses . Rhabdomyolyse avec complications -CPK> 10 000 UI/L . Syndrome des loges |
| REINS | | <ul style="list-style-type: none"> . Protéinurie et/ou hématurie minimes | <ul style="list-style-type: none"> . Protéinurie et/ou hématurie massives . Oligurie, polyurie . Créatinine sérique : 200-500 µmol/L | <ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance rénale, anurie . Créatinine sérique > 500 µmol/L |
| HEMATO | | <ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse mineure . Méthémoglobinémie comprise entre 10 % et 30 % | <ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse . Méthémoglobinémie comprise entre 30 % et 50 % . Troubles de la coagulation sans hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie | <ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse massive . Méthémoglobinémie > 50 % . Troubles de la coagulation avec hémorragie . Anémie, leucopénie ou thrombocytopénie sévères |
| FOIE | | <ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT : 2 - 5 x la normale | <ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT ; 5 - 50 x la normale . Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique | <ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT > 50 x la normale . Atteinte facteurs de la coagulation . Signe clinique d'insuffisance hépatique |
| METABOLISME | | <ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ : 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 | <ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ : 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 | <ul style="list-style-type: none"> . Acido-base - HCO₃ < 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.

Annexe 5 : Validation des seuils et application de l'algorithme décisionnel

En pratique :

- Les cas exclus (score = 0) sont classés, tout comme les expositions n'entraînant aucun symptôme ni signe mesurable par des examens para-cliniques (absence de toute pathologie).
- La seule circonstance dans laquelle un nouveau couple (nouvelle triade), constitué(e) d'une occurrence unique, est susceptible d'induire de façon automatique un signalement large (action de niveau 3), est lorsque ce cas a une imputabilité très vraisemblable (I4) et qu'il est fatal (S4) ou de nature à menacer le pronostic vital (S3). Par extension, toute situation dont le score est équivalent ou supérieur (≥ 108) est susceptible d'induire une action de même ordre. Il peut s'agir par exemple de 2 cas très vraisemblables (I4) et de gravité modérée (S2), de 6 cas vraisemblables (I3) et de gravité modérée (S2).
- Pour les autres couples (triades) constitués d'un cas unique (ou groupé), un signalement large ne se fera *a priori* que si le cas atteint un score imputabilité x gravité minimal (atteinte de la zone de transition) et que l'analyse critique de la bibliographie apporte des éléments supplémentaires renforçant la plausibilité. Il est actuellement proposé que cette zone soit atteinte pour tout couple dont le score est au moins équivalent à la situation d'un cas de gravité importante (S3) mais seulement vraisemblable (I3), c'est-à-dire atteignant un score supérieur ou égal à 36. Dans la situation d'un nouveau couple (triade), à occurrences multiples, cela peut survenir si deux occurrences ont un score de 18 chacune (imputabilité vraisemblable et gravité modérée), trois occurrences ayant chacune un score de 12 (imputabilité possible, mais cas sévères), 6 cas possibles et de gravité modérée, etc.
- Le niveau d'action de niveau 2 sera lui atteint pour des situations au moins équivalentes à un cas de gravité mineure (S1) mais vraisemblable (I3), c'est-à-dire un score ≥ 9 . Ce niveau d'action correspond à un signalement à des cliniciens au-delà du réseau afin notamment de voir si le signal peut être renforcé. Cela signifie, au vu de l'algorithme, qu'un cas vraisemblable I3 mais de gravité modérée S2 (score=18), de même que des cas seulement possibles mais menaçant le pronostic vital pourront être partagés.
- Enfin, l'ensemble des cas non exclus et ayant été expertisés par le GT seront signalés en interne au rnv3p (action de niveau 1), avec la conclusion du GT et le score du couple ou de la triade au sein de l'algorithme décisionnel.

Annexe 6 : Application de l'algorithme décisionnel à des pathologies émergentes décrites dans la littérature (cas isolés / agrégats spatio-temporels / clusters)

Une proportion importante des nouvelles pathologies professionnelles est révélée par des agrégats identiques ou similaires sur un même site (également appelés « clusters »). Comme expliqué ci-dessus, nous avons fait le choix de ne pas les considérer comme autant de cas indépendants, mais de renforcer alors l'imputabilité intrinsèque de cette situation groupée. Plus le nombre de cas identiques (ou très similaires) documentés est important, plus l'imputabilité intrinsèque sera élevée. Cela sera d'autant plus vrai qu'il s'agit d'une maladie rare survenant à plusieurs reprises chez un nombre réduit de travailleurs d'un même site. *Dans le cas des clusters, l'imputabilité est cotée de façon empirique puisque l'on ne peut utiliser l'imputabilité individuelle du rnv3p.*

L'algorithme a été testé en l'appliquant de façon rétrospective à 9 couples ou triades issus de la littérature décrivant la mise en évidence de nouvelles pathologies professionnelles de différents niveaux de gravité. Pour ce faire, pour chacun des couples et triades, la description du cas princeps et des cas suivants au sein de la littérature ont été repris afin de coter leur imputabilité, gravité et le nombre d'occurrences. Les principaux éléments de chaque couple/triade ayant permis de prendre les décisions sont explicitées ci-dessous et le résultat est présenté sur l'algorithme décisionnel. Ceci a permis de valider le type d'action à prendre en cas de survenue de circonstances similaires.

1. Nouveau couple {bronchiolite oblitérante x exposition à des arômes spécifiques (*butter-flavourings*)}, initialement dans l'industrie du popcorn aux USA (*popcorn workers lung disease*), puis dans d'autres industries.
2. Nouvelle triade récemment décrite aux USA : la triade {angiosarcome hépatique x chlorure de vinyle monomère x coiffeurs} (publiée en 2009) ;
3. Nouveau couple à occurrence unique récemment investigué en Allemagne : le couple {asthme x sels de rhodium} (publié en 2010) ;
4. Nouveau couple se présentant sous la forme d'un cluster : {cholangiocarcinome x 1-2 dichloropropane (1,2-DCP) et /ou dichlorométhane (DCM)} dans le secteur de l'impression Offset}, actuellement en cours d'investigation au Japon (publié en 2013) ;
5. Nouveau couple {Neuropathies inflammatoires progressives x certains travailleurs identifiés des abattoirs de porcs}, décrit aux Etats-Unis en 2007 ;
6. Couple {ménopause précoce x 2-bromopropane} mis en évidence en Corée à la fin des années 1990 ;
7. Nouveau couple {pathologie pulmonaire interstitielle x oxyde d'indium et d'étain « ITO » (*indium tin oxide*)}, décrit au Japon dans les années 2000 et secondaire à l'utilisation d'une nouvelle technologie (fabrication des écrans LCD et plasma) ; sources de nombreuses publications encore à ce jour ;
8. Analyse rétrospective du couple emblématique et « tragique » {fibrose pulmonaire x application de résine polyamide-amine à l'aérogaphe dans l'industrie textile} (Syndrome d'Ardystil) qui a émergé à la fin des années 1990 en Espagne et en Algérie ;
9. Nouveau couple {pathologie interstitielle pulmonaire x activité de flochage avec des fibres de nylon} (analyse rétrospective du suivi temporel des valeurs de l'indicateur) ;

1. Nouveau couple {bronchiolite oblitérante x exposition à des arômes spécifiques (butter-flavourings)}, initialement dans l'industrie du popcorn aux USA (popcorn workers lung disease)

Sources principales

- **Publication princeps:** US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease in workers at a microwave popcorn factory--Missouri, 2000-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2002 Apr** 26;51(16):345-7.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5116a2.htm>
- **Editorial consacré dans des revues de la discipline :** Parmet AJ, et al. Rapidly progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers: a new occupational pulmonary illness? *J Occup Environ Med.* **2002 Mar**;44(3):216-8
- **Information également diffusée dans les mois qui suivent dans les meilleurs journaux médicaux**
 - From the Centers for Disease Control and Prevention. Fixed obstructive lung disease in workers at a microwave popcorn factory--Missouri, 2000-2002. *JAMA* **2002 Jun** 12;287(22):2939-40.
 - Kreiss K et al. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med.* **2002 Aug** 1;347(5):330-8 + 4 commentaires sur la même année
- **Nouveaux cas signalés par le CDC (Californie) :** US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry--California, 2004-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2007 Apr** 27;56(16):389-93.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5616a2.htm>
- **Descriptions de nouvelles triades issues de ce nouveau couple, dernière en date en 2013 :** US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Obliterative bronchiolitis in workers in a coffee-processing facility - Texas, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2013 Apr** 26;62(16):305-7. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6216a3.htm>

Contexte

Les arômes alimentaires (« Food flavourings ») sont habituellement considérés comme non nocifs. La survenue d'une pathologie grave chez des travailleurs exposés était tout à fait inattendue.

Description du cas index

Il s'agit d'une femme de 40 ans, sans antécédent, qui avait commencé son activité en octobre 1993 au sein d'une ligne d'emballage de popcorns (« microwave-popcorn packaging line ») dans une industrie du Missouri. Dès mars 1994, elle présente une toux 3 heures après le début de l'installation au poste, sans modification d'exposition notée et sans amélioration lors de l'arrêt d'exposition. Sa dyspnée s'aggrave progressivement, puis elle présente une toux productive en avril. En juin, elle consulte un pneumologue qui met en évidence un trouble ventilatoire obstructif fixé. En 1995, elle est inscrite sur liste pour une transplantation pulmonaire. En 2001, elle était encore en attente d'un transplant, et son VEMS était à 0,6 L. Le lien n'était pas fait avec son activité professionnelle.

Algorithme décisionnel

Si un avis avait été requis à ce stade, l'imputabilité aurait été jugée douteuse (I1), et la gravité à S3, soit un score de 4. Dans une situation analogue à laquelle le GT Emergence du rnv3p serait confrontée, la décision prise serait un partage du cas en interne.

Suivi du signal

En mai 2000, un cluster de 8 cas de troubles ventilatoires obstructifs fixes est rapporté par un médecin du travail dans cette même industrie. Il s'agit de patient ayant travaillé tout ou partie de la

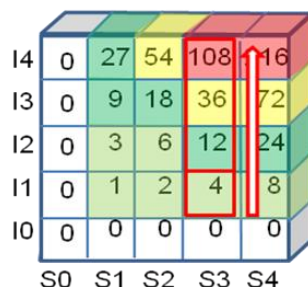
période 1992-2000 (8 mois à 9 ans), 4 « mixeurs » et 4 emballeurs. 4 de ces patients sont sur liste d'attente pour une transplantation pulmonaire.

Incidence sur l'algorithme décisionnel

Dès lors, l'imputabilité (imputabilité empirique dans le cadre des clusters) est maximale (I4). La gravité étant par ailleurs importante (S3), le score est de 108, ce qui justifie d'un signalement large.

Figure a : Evolution temporelle du score de l'algorithme décisionnel pour le couple {bronchiolite oblitérante x exposition à des arômes spécifiques (*butter-flavourings*)}.

Score : $\Sigma = 4$ (cas index) puis
12, 36 et 108 (cluster)



Suivi

En novembre 2000, une étude épidémiologique et HSE est réalisée, incluant la métrologie « 100 COVs » par le NIOSH. L'un des arômes, la molécule diacétyl, est utilisé comme marqueur. Le taux de troubles ventilatoires obstructifs augmente avec l'exposition cumulée au diacétyl.

Puis des cas sont retrouvés sur d'autres sites (Nebraska 2001, etc.), ainsi qu'à l'international.

Des études de toxicité sont publiées secondairement vis-à-vis du mélange utilisé dans la 1^{re} étude, puis sur divers composés (2002, 2005).

Nouvelles triades issues de ce nouveau couple

Ce nouveau couple a ensuite été décrit en dehors des travailleurs de l'industrie du popcorn.

L'industrie des arômes représente une nouvelle circonstance d'exposition (nouvelle triade). Deux cas index présentant une BOOP, tous deux exposés au diacétyl, furent documentés. Le premier concernait un jeune homme de 29 ans, ayant développé une symptomatologie respiratoire 2 ans après être arrivé au poste de formulation des arômes. Le second cas concernait une femme de 40 ans, qui mélangeait des poudres pour la fabrication des arômes dont le diacétyl. Une étude réalisée en Californie auprès de 28 entreprises (750 travailleurs) a identifié 7 cas de BOOP sur 4 sites et 22 travailleurs sont suivis pour TVO.

Un cas a été décrit dans la fabrication de chips en Grande-Bretagne.

Outre les mesures de prévention recommandées par l'OSHA (mesures HSE et protection respiratoire des travailleurs les plus exposés), des recommandations en termes de surveillance médicale sont proposées, en particulier un suivi longitudinal du VEMS. Le NIOSH proposait une valeur limite pour le diacétyl en 2011.

En 2013, le CDC rapporte deux nouveaux cas chez des individus de 34 et 39 ans, sans antécédents travaillant dans une petite entreprise de manufacture de café, et dont l'emploi était associé à la manipulation d'arômes. Les signes fonctionnels sont apparus après 12 à 18 mois d'emploi, et l'une des deux personnes était en attente de transplantation pulmonaire.

2. Nouvelle triade récemment décrite aux USA : la triade {angiosarcome hépatique (ASH) x chlorure de vinyle monomère (MCV) x coiffeurs} publiée en 2009

Source

- Infante P.F. et al. Vinyl chloride propellant in hair spray and angiosarcoma of the liver among hairdressers and barbers: case reports. *Int J Occup Environ Health*. 2009;15(1):36-42

Contexte

Le couple {ASH x MCV} est bien connu, il s'agit d'un cancer professionnel emblématique touchant principalement les laveurs d'autoclaves servant à la polymérisation du MCV dans le secteur de la fabrication du PVC. Ce cancer est relativement spécifique du MCV, avec une fraction de risques attribuable supérieure à 80 %. Sa survenue chez les coiffeurs n'avait jamais été décrite, jusqu'à cet article très bien documenté, publié en 2009.

Description des cas

Les deux cas présentant un ASH ont été exposés aux aérosols contenant du MCV entre 1966 et 1973 pendant des périodes de 4 à 5 ans. Les pics d'exposition ont été modélisés et estimés entre 130 ppm et 1200 ppm, avec une exposition moyenne estimée entre 70 et 1000 ppm. Les auteurs posent par ailleurs la question de la responsabilité du MCV sur d'autres cancers survenant chez des coiffeurs exposés, dont le carcinome hépatocellulaire (dont le MCV a été reconnu comme un facteur de risque récemment par le CIRC). Ils rappellent également que le MCV a été utilisé comme agent propulsant dans des sprays contenant des pesticides et des peintures.

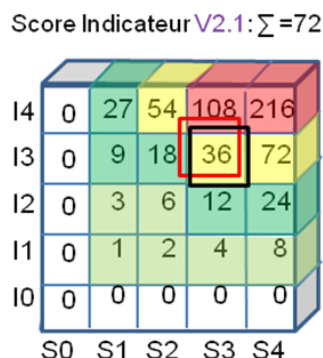
Imputabilité calculée du rnv3p

- Critère Chronologie « compatible » (dans la mesure où les critères « arrêt exposition » et « réexposition » sont sans objet [dans le contexte de pathologie cancéreuse] et la relation temporelle « compatible »), ce qui lui confère une valeur de 2 ;
- Critère Exposition « compatible » (car probabilité « certaine » et exposition « modérée »), soit une valeur à 3 ;
- Critère Sémiologie « compatible » (données littérature « convaincantes », facteurs « extra-professionnels » absents, examens spécifiques « non pertinents » [dans le contexte]), soit une valeur à 2 ;
- Ce qui amène à un score de 12 (2x3x2) sur un maximum de 27, soit une imputabilité « vraisemblable » selon les seuils définis.

Algorithme décisionnel

Compte tenu de la gravité de la pathologie (S3), et du nombre d'occurrences (n=2), l'algorithme décisionnel rapporte un score égal à 36 + 36 soit 72, soit dans la « zone de transition » entre les actions de niveaux 2 et 3. Si ce signalement provenait du rnv3p, compte tenu de la forte imputabilité extrinsèque (couple ASH x MCV connu), la situation appellerait un signalement large.

Figure b: Score de l'algorithme décisionnel pour la triade {angiosarcome hépatique (ASH) x chlorure de vinyle monomère (MCV) x coiffeurs}.



Légende : en rouge et en noir, les scores obtenus par chacun des cas décrits.

3. Nouveau couple à occurrence unique récemment investigué en Allemagne : le couple {asthme x sels de rhodium} (publié en 2010)

Source

- Merget R, et al. Occupational immediate-type asthma and rhinitis due to rhodium salts. *Am J Ind Med.* 2010 Jan;53(1):42-6.

Contexte

Parmi les métaux précieux, seul le platine est un allergène courant responsable d'asthmes professionnels, tandis qu'un seul cas d'asthme a été rapporté avec l'iridium et aucun cas n'était clairement documenté avec le rhodium jusqu'alors.

Description du cas

En l'occurrence, il s'agit d'un patient de 27 ans, aux antécédents d'atopie dans l'adolescence, opérateur dans une entreprise de traitement de surface électrolytique, préparant des bains d'électrolyse avec sels de rhodium et sels d'or depuis 2002 de façon quotidienne (chauffés à 40°C), et par ailleurs une exposition mensuelle aux sels de platine (T° ambiante). Le patient commença à développer rhinite et asthme avec une chronologie professionnelle liée à ses expositions aux sels de rhodium (2005), mais pas aux sels de platine. Un premier test de provocation réaliste était fortement positif (baisse de 66% du VEMS). Les symptômes perdurant malgré un reclassement interne avec diminution des expositions, le patient fut adressé en centre spécialisé en 2008. Les prick-tests (réalisés avec des solutions croissantes) et le test de provocation bronchique furent positifs avec les sels de rhodium et sels de platine, le sujet réagissant à des concentrations bien inférieures pour les sels de rhodium que pour les sels de platine (250 fois inférieures pour les prick-tests et 16 fois inférieure pour le test de provocation bronchique). Les réactivités croisées au niveau cutanées entre sels de rhodium et de platine sont discutées. Les IgE totales étaient très modérément élevées (126 kUI/l). La fonction respiratoire reste normale en période non exposée.

Imputabilité calculée du rnv3p

- Critère Chronologie « très compatible », ce qui lui confère une valeur de 3 ;
- Critère Exposition « compatible », soit une valeur à 3 ;

- Critère Sémiologie « compatible » (données littérature « discutables ou absentes », facteurs extra-professionnels « présents mais discutables », examens spécifiques « positifs »), soit une valeur à 2 ;
- Ce qui amène à un score de 18 (3x3x2), sur un maximum de 27, soit une imputabilité « très vraisemblable » (I4) selon les seuils définis.

Cotation de la gravité

La gravité des symptômes aigus est, selon le PSS, de niveau S1 (si le bronchospasme est modéré, non prolongé). L'évaluation des séquelles est également cohérente avec un score S1 (certes retour à la normale de l'EFR en période non exposée, mais asthme *de novo* et sensibilisation persistante).

Algorithme décisionnel

Compte tenu de l'imputabilité I4, de la gravité S1, et du fait qu'il s'agisse d'une occurrence unique, l'algorithme décisionnel rapporte un score égal à 27 (figure ci-dessous). Si ce cas avait été reporté dans le cadre du GT Emergence du rnv3p, l'action prise aurait été de niveau 2 : signalement interne aux cliniciens rnv3p ainsi qu'aux cliniciens en dehors du rnv3p. Pour mémoire, quatre cas identiques induiraient de fait un signalement large (action de niveau 3), tandis qu'une seconde occurrence ferait apparaître le cas en « zone de transition » (prise en compte d'autres éléments, en particulier de l'imputabilité extrinsèque pour déterminer le type d'action. En l'occurrence, la bibliographie extrinsèque étant pauvre, nous en resterions probablement à une action de niveau 2).

Figure c : Score de l'algorithme décisionnel pour le couple {asthme x sels de rhodium}.

Score Indic.V2.1: $\Sigma = 27$

| | | | | | |
|----|----|----|----|-----|-----|
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |

4. Nouveau couple se présentant sous la forme d'un cluster, en cours d'investigation au Japon : le couple {cholangiocarcinome x 1,2-dichloropropane (1,2-DCP) et/ou dichlorométhane (DCM)}

Source

- Kumagai et al. *Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. Occup Environ Med* 2013; 70:508-510.

Description du cluster

Onze travailleurs issus d'une même petite entreprise d'impression Offset à Osaka ont présenté un cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires intra ou extra-hépatiques), avec un jeune âge de survenue (âge moyen de 36 ans [25-45] et, pour les 6 personnes décédées, âge moyen au décès de 37 ans). Tous étaient (ou avaient été) affectés au procédé d'impression couleur au sein de la « proof-printing room » comprenant 7 machines. Au total, 62 hommes (dont 51 affectés au travail sur les machines) et 11 femmes ayant travaillé dans cet atelier durant au moins un an entre 1991 et 2006 ont été identifiés. Seuls les 51 hommes ont été concernés par la survenue de cholangiocarcinomes.

Afin de nettoyer les couleurs sur les rouleaux, du kérosène était utilisé, (35 L/jour), ainsi que des solvants (35 à 45 L/jour) pour nettoyer les blanchets, dont l'évolution de la composition au cours du temps a été tracée. Ceux-ci contenaient initialement (1985 – 1990) un mélange de gasoil et de 1,1,1-trichloroethane (1,1,1-TCE). Dans un second temps, le gasoil et le 1,1,1-TCE ont laissé place aux 1,2-DCP et DCM dont les concentrations ont augmenté progressivement jusqu'à ne contenir quasi exclusivement que du 1,2-DCP de 1998 à 2006 environ. Ces solvants ont ensuite été remplacés par des solvants oxygénés. Les rouleaux étaient nettoyés plusieurs centaines de fois par jour. La ventilation est rapportée comme étant médiocre. Le « Japan NIOSH » a reproduit l'environnement de l'atelier afin de mesurer les expositions des travailleurs. Ces derniers portaient des équipements de protection individuelle cutanée (mais pas respiratoire). Tous les patients ont été exposés au 1,2-DCP (en moyenne 10 ans), avec un diagnostic survenant en moyenne 14 ans après exposition [7-20 ans]. Dix patients ont été exposés au DCM (en moyenne 7 ans). Le SMR est proche de 3000 pour tous les travailleurs confondus, 5000 pour l'atelier considéré.

Aucun autre facteur de risque n'a été identifié chez les patients. Le 1,2-DCP est classé en groupe 3 par le CIRC et le DCM en groupe 2. Pour mémoire, la discussion de la littérature n'est pas tout à fait complète au sein de l'article.

Les quelques cas de cholangiocarcinome du rnv3p ne correspondent pas à ce type d'exposition. Une analyse des registres de cancers des pays nordiques réalisée suite à cette publication montre effectivement un sur-risque dans l'impression. Une analyse par l'équipe italienne de Mattioli (publication en 2013 d'une étude épidémiologique sur le cholangiocarcinome et l'amiante) est en cours à la recherche de cas dans ce secteur.

Imputabilité du rnv3p (évaluation empirique dans le cadre du cluster)

Compte tenu du caractère exceptionnel de la concentration de cas sur un atelier, l'imputabilité au travail est très vraisemblable (I4). En revanche, le rôle du 1,2-DCP et du DCM posent question dans la mesure où ces produits largement utilisés par le passé n'ont pas été associés à cette pathologie chez l'homme. La présence de contaminants ou de produits de réactions (solvants, encres...) n'est pas exclue.

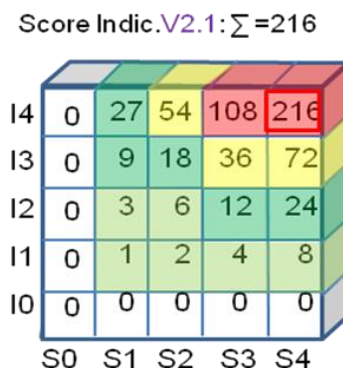
Gravité

Le score de gravité est maximal au vu des 6 décès (S4).

Algorithme décisionnel

Le score est maximal sur un seul cas groupé. Une situation de ce type investiguée au sein du rnv3p aurait été assortie d'un signalement large.

Figure d : Score de l'algorithme décisionnel pour le couple {cholangiocarcinome x activité d'imprimerie Offset dans certains contextes}.



5. Nouveau couple {Neuropathies inflammatoires progressives x certains travailleurs identifiés des abattoirs de porcs}, décrit aux Etats-Unis en 2007

Source

- Publication princeps: US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Investigation of progressive inflammatory neuropathy among swine slaughterhouse workers--Minnesota, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Feb 8;57(5):122-4
- publication relayée en Europe par Euro Surveill. 2008 Feb 21;13(8)).
- Suivi évolutif : Lachance., et al. An outbreak of neurological autoimmunity with polyradiculoneuropathy in workers exposed to aerosolised porcine neural tissue: a descriptive study. *The Lancet Neurology*, 2010, vol. 9, no 1, p. 55-66.

Description des cas

Entre octobre 2007 et janvier 2008, 12 cas d'une pathologie dénommée « *progressive inflammatory neuropathy* (PIN) » ont été rapportés chez des travailleurs d'un abattoir de porcs dans le Minnesota. La survenue de la maladie a commencé entre novembre 2006 et novembre 2007. Les symptômes consistaient en des déficits neurologiques allant d'une paralysie aiguë à une faiblesse progressive et symétrique « durant de 8 à 213 jours ». Onze patients présentaient une atteinte axonale ou démyélinisante périphérique à l'EMG. L'investigation de ces cas montrait qu'ils étaient associés au fait d'avoir travaillé dans une zone où les cerveaux des porcs étaient extraits du crâne au moyen d'une machine à air comprimé. L'hypothèse émise dès lors était que les travailleurs exposés à des protéines nerveuses aérosolisées développaient une neuropathie périphérique auto-immune.

Algorithme décisionnel

Dans le cas de notre indicateur, ces cas sont considérés d'après le PSS comme ayant une gravité modérée (S2), car entraînant une paralysie localisée n'affectant pas les fonctions vitales. Une fois encore, dans ce cadre de nouvelle pathologie, le cas princeps n'était pas considéré comme professionnel. Il aurait été considéré comme douteux si l'hypothèse avait été émise (absence

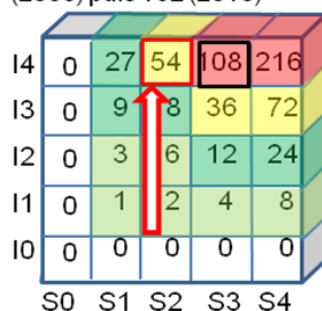
d'éléments d'incompatibilité dans la relation temporelle, la sémiologie, ou les données de la littérature). C'est ensuite la répétition des cas qui a amené localement, et aurait amené également dans le cadre de notre indicateur, à juger la situation comme d'imputabilité maximale (I4). Le score à l'algorithme décisionnel était alors de 54 (zone de transition entre signalement aux autres cliniciens, et un signalement large).

Le suivi montre au total 21 cas dans le Minnesota et 3 dans l'Indiana, tous ayant développé une polyradiculoneuropathie à prédominance sensitive et douloureuse. Deux patients avaient présenté initialement une atteinte du système nerveux central (myélite transverse et méningo-encéphalite). Aucun agent infectieux n'était identifié comme responsable de la maladie. Le sérum de tous les patients et d'un tiers des 85 contrôles non affectés, contenaient une IgG spécifique contre une protéine de la myéline (vs aucune positivité chez les 178 contrôles en population générale). La nature auto-immune de la pathologie reliée à une exposition professionnelle à de multiples antigènes cérébraux du porc a été retenue.

Avec ces nouvelles données, l'imputabilité est maximale (IgG) et 2 sites sont affectés. La gravité des derniers cas est située entre S2 et S3, ce qui fait pour le couple un total de 108 ou 162.

Figure e : Score de l'algorithme décisionnel pour le couple {neuropathies inflammatoires progressives x travailleurs des abattoirs de porcs}.

Score Indic.V2.1: $\Sigma = 54$
(2008) puis 162 (2010)



Légende : en rouge et noir les cluster du Minnesota et de l'Indiana

6. Couple « ménopause précoce x 2-bromopropane » mis en évidence en Corée à la fin des années 1990.

Source

- Koh JM et al. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur J Endocrinol.* 1998 May;138(5):554-6.
- National Toxicology Program. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 2-Bromopropane (2-BP). NTP CERHR MON. 2003 Dec;(10):i-III11. (disponible : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/bromopropanes/2-bromopropane/2BP_Monograph.pdf, dernier accès 1^{er} février 2014)

Contexte

La prévalence des ménopauses précoces (diagnostic reposant sur des critères cliniques et biologiques précis) est généralement estimée autour de 1 % chez les femmes de moins de 40 ans (1/1000 chez les femmes de moins de 30 ans). Dans 75 % des cas, l'étiologie n'est pas connue. Il peut s'agir d'une origine génétique, auto-immune, toxique (médicamenteuse, rayonnements ionisants).

Description des cas

Un cluster de 16 cas a été décrit chez des travailleuses coréennes ayant manipulé un solvant à base de 2-bromopropane sur une période allant de 4 à 16 mois et avec un âge médian de 24 ans. Les études anatomopathologiques montraient des aspects similaires aux étiologies toxiques médicamenteuses ou post rayonnement ionisant. Deux cas ont retrouvé une fonction ovarienne normale à distance.

Algorithme décisionnel

La probabilité d'un facteur étiologique professionnel local est extrême compte tenu du nombre de cas élevés sur un seul site chez des personnes exposées à un même solvant, sachant que des dérivés du bromopropane étaient déjà connus comme toxiques pour la reproduction. Expérimentalement, la toxicité folliculaire du 2-bromopropane chez la rate a été démontrée. L'imputabilité empirique calculée prend la valeur I4 (cf. discussion sur le mode de calcul de l'imputabilité en cas de cluster). Ce type d'atteinte n'est pas listée dans le PSS ni dans le barème d'invalidité des maladies professionnelles. Etant donné la nature du préjudice (incapacité à procréer), on peut toutefois considérer cette atteinte comme grave, avec un score S2. Le score serait donc de 54 (zone de transition) et, compte tenu des éléments de la littérature, une alerte aurait été générée également.

7. Nouveau couple {pathologie pulmonaire interstitielle x oxyde d'indium et d'étain « ITO » (indium tin oxide)}, décrit au Japon dans les années 2000 et secondaire à l'utilisation d'une nouvelle technologie (fabrication des écrans LCD et plasma)

Sources

- *Cas index : Homma et al. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium –tin oxide. J Occup Health. 2003 May;45(3):137-9 (rapid communication)*
- *2^e cas : Homma et al. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. Eur Respir J 2005;25(1):200-4*
- *Investigation épidémiologique au sein de l'usine ayant employé les deux cas précédents : Chonan T, et al. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. Eur Respir J. 2007 Feb;29(2):317-24.*
- *Review des cas : Indium lung disease. Chest. 2012 Jun 141(6):1512-21 : analysis of data for all reported cases and workplaces*
- *Lison D, et al. Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity. Toxicol Sci. 2009 Apr;108(2):472-81.*
- *De nombreux travaux publiés depuis sur le sujet sont disponibles via PubMed*

Contexte

Les pathologies interstitielles pulmonaires sont rares et leurs causes multiples : maladies systémiques, effets secondaires médicamenteux, origine professionnelle notamment. Nombreuses restent idiopathiques (sans cause retrouvée). La part « environnementale » de ces pathologies est habituellement considérée comme largement sous-estimée.

L'usage de l'indium (In), en l'occurrence sous la forme d'ITO (oxyde d'indium et d'étain), s'est considérablement accru dans les années 1990 puis 2000 du fait de son utilisation dans la fabrication d'écrans LCD et plasma (pour télévisions, ordinateurs, téléphones, jeux vidéo...). L'ITO est un alliage fritté contenant principalement de l'oxyde d'indium. Le Japon était alors le premier consommateur mondial d'ITO.

On note au passage que le moteur de l'émergence d'une nouvelle pathologie, est ici l'utilisation de nouvelles technologies.

Description du cas index

Le cas index est publié en 2003. Il s'agit d'un jeune homme de 27 ans, sans antécédent, travaillant au polissage humide de composés en ITO (1994-1997). Quand il consulta en 1998, il présentait une toux sèche depuis 10 mois et déjà une insuffisance respiratoire chronique avec hypoxie, hypercapnie, un hippocratisme digital et une altération marquée de l'état général (perte de 10 kg). Le scanner montrait une infiltration en nid d'abeilles et des zones de verre dépoli sur toutes les coupes. Le patient décéda d'un pneumothorax bilatéral compliquant sa fibrose pulmonaire. Une autopsie a été réalisée et l'histologie a confirmé la présence d'une pathologie interstitielle avec certaines particularités : des cristaux de cholestérol dans les alvéoles (*cholesterol clefts*) et des particules de diamètre inférieure à 1 µm au sein des espaces aériens distaux, avec mise en évidence d'indium. Son taux d'indium sérique, sur un prélèvement réalisé une année auparavant, était de 290 µg/l.

Algorithme décisionnel à l'étape du cas index

Dans cette situation tragique, la gravité du cas index est d'emblée maximale (S4). L'imputabilité du rnv3p calculée est vraisemblable (I3) et non très vraisemblable, car le score prend la valeur 12 (critère chronologie, exposition et critère sémiologie compatibles ; ni le premier ni le dernier critère ne prennent la valeur « très compatible », qui ferait basculer le cas en « très vraisemblable ». Le score obtenu à l'algorithme décisionnel est donc de 72, dans la zone dite de transition, pour laquelle la bibliographie extrinsèque prend toute sa valeur. A cette époque, il existe déjà des notions de pathologies pulmonaires chez le hamster après instillation intra-trachéale d'ITO (ainsi que de phosphore d'indium), renforçant l'imputabilité extrinsèque. Si le cas avait été rapporté par le rnv3p, il y aurait alors déjà eu un arbitrage sur ces données entre les niveaux d'action 2 et 3 (ce dernier correspondant au signalement large), en sus de la poursuite des investigations.

Description du second cas

Le 2^e cas, rapporté par la même équipe et employé dans la même entreprise, concerne un jeune ingénieur de 30 ans, exposé à un aérosol d'ITO entre 1994 et 1998, se plaignant d'une toux sèche et d'une dyspnée d'effort depuis 1998. Tandis que les EFR et gaz du sang étaient normaux, le scanner montrait une infiltration réticulo-micronodulaire ténue prédominant à l'apex droit, des zones de verre dépoli et quelques lésions emphysémateuses. Ce cas a été très bien documenté, relativement à un niveau de gravité clinique très faible, compte tenu du précédent. Le diagnostic de fibrose avec cristaux ou granulomes de cholestérol dans les alvéoles et l'interstitium, ainsi que la présence de cellules géantes contenant des particules composées à 61 % d'In est posé. Ce deuxième cas a amené à une proposition de caractérisation nosologique des pathologies interstitielles attribuables à l'indium. Le patient ayant changé de poste, ses différents signes se sont stabilisés (aucun traitement).

Evolution de l'algorithme décisionnel

S'agissant d'un cluster, ce cas vient conforter l'imputabilité des 2 cas très bien documentés (passage du niveau vraisemblable I3 au niveau très vraisemblable I4). Dans ce cas, l'imputabilité du couple est de 216. On est alors en zone de signalement large.

Pour mémoire, si les deux cas étaient survenus sur des sites différents, le score aurait été la somme des deux valeurs. Le 2^e cas a une gravité S1 et une imputabilité I4 au vu des éléments diagnostiques et de la description du cas similaire précédent. Son score individuel serait donc de 27.

Figure f : Score de l'algorithme décisionnel pour le nouveau couple {pathologie pulmonaire interstitielle x exposition au dérivé de l'indium ITO (indium tin oxide)}.



Légende : cas index en rouge, second cas en noir

Description des autres cas

Par la suite de nombreux autres cas ont été décrits, puis on fait l'objet d'une *review* citée plus haut, incluant deux cas décrits aux USA et un en Chine. Il semble que la maladie commence par une protéinose alvéolaire puis progresse vers des lésions de fibrose et d'emphysème. Il a été montré que si le procédé humide diminuait la probabilité d'inhalation de fines particules d'ITO, ensuite celles-ci étaient remises en suspension, après séchage.

Des travaux épidémiologiques s'appuyant sur des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet ainsi que des études toxicologiques ont confirmé la responsabilité de l'ITO. Des mesures de prévention ont bien entendu été prises et la Société japonaise de santé au travail a recommandé en 2010 des taux sériques d'indium < 3µg/l. Une surveillance médicale des travailleurs exposés a également été proposée.

8. Analyse rétrospective du couple {fibrose pulmonaire x application de résine polyamide-amine (Acramin-FWN) à l'aérographe dans l'industrie textile} (Syndrome d'Ardystil) qui a émergé à la fin des années 1990 en Espagne et en Algérie

Contexte

Le moteur de l'émergence est ici l'utilisation d'une nouvelle technique (aérosolisation) pour un produit initialement appliqué autrement. Il est par ailleurs intéressant de noter, sur cet exemple en particulier, qu'il n'y avait initialement aucun préjugé sur la toxicité par inhalation de polymères (jugés non réactifs), contrairement aux monomères. C'est la raison pour laquelle, dans le cadre de l'émergence, l'imputabilité calculée de chaque cas doit reposer davantage sur l'imputabilité intrinsèque qu'extrinsèque.

Publications princeps

- Moya C, Antó JM, Taylor AJ. Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. Collaborative Group for the Study of Toxicity in Textile Aerographic Factories. *Lancet*. 1994 Aug 20;344(8921):498-502.
- Ould Kadi F, et al. Outbreak of pulmonary disease in textile dye sprayers in Algeria. *Lancet*. 1994 Oct 1;344(8927):962-3.

Description des cas

Le cas index survient en janvier 1992 et concerne une jeune femme de 38 ans, qui décède d'une Bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) le mois suivant son diagnostic. Elle travaillait dans une usine A. Le premier semestre de la même année, un cluster est décrit principalement sur 2 sites (Espagne, région de Valence). Puis les 14 premiers cas sont publiés (1998). La durée moyenne d'exposition à l'Acramin-FWN aérosolisée était de $9 \pm 3,5$ mois. Les signes fonctionnels initiaux étaient toux, dyspnée et épistaxis.

Par la suite, une étude épidémiologique dans 8 entreprises en Espagne (257 travailleurs) révèle l'existence de 22 BOOP dont 6 patients décédés. Le taux d'attaque était estimé proche de 9 %. Seuls 2 cas sur les 22 n'avaient jamais travaillé dans les entreprises A ou B. Des expositions atmosphériques importantes (jusque 10 mg/m^3) ont été confirmées.

Plusieurs cas ont été décrits en Algérie (même procédé, localité de Tlemcen) : au moins 3-4 cas dont un décès. Ould Kadi. Lancet 1994;344:962-963 / Eur Respir J 1999;13:940-1

Au total, il y a eu plus de 3 sites en Espagne (dont un majoritaire) et un en Algérie.

Par la suite, des études de toxicité chez l'animal ont fait progresser l'imputabilité (1997,98,99).

Algorithme décisionnel

Le premier cas est fatal (S4) et possible (I2), ce qui conduirait à un score de 24 (diffusion aux cliniciens en interne et en externe). La survenue d'autres cas sur le même site dans les mois qui suivent induit, de même que dans le cas précédent, une augmentation de l'imputabilité intrinsèque et un score maximal, induisant de fait un signalement large.

Figure g : Score de l'algorithme décisionnel pour le nouveau couple {pathologie pulmonaire interstitielle x exposition à un aérosol de peinture contenant de l'Acramin-FWN}.

Score : $\Sigma = 24$ (cas index) puis
216 (cluster sur le même site)

| | | | | | |
|----|----|----|----|-----|-----|
| | | | | | |
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |

9. Nouveau couple {pathologie interstitielle pulmonaire x activité de flockage avec des fibres de nylon} (analyse rétrospective du suivi temporel des valeurs de l'indicateur)

Sources

- **Publication princeps** : US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic interstitial lung disease in nylon flocking industry workers--Rhode Island, 1992-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997 Sep 26;46(38):897-901.
- Eschenbacher WL, et al. Nylon flock-associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jun;159(6):2003-8. Review
- Kern DG, et al. Flock worker's lung: broadening the spectrum of clinicopathology, narrowing the spectrum of suspected etiologies. Chest. 2000 Jan;117(1):251-9.
- Kern DG et al. A retrospective cohort study of lung cancer incidence in nylon flock workers, 1998-2008. Int J Occup Environ Health. 2011;17(4):345-51

Contexte

Il s'agit ici également de la survenue d'une pathologie interstitielle pulmonaire, mais de gravité moindre, avec amélioration en période non exposée. Le score de gravité étant ici plus faible, le signalement est donc différé

Description du cas princeps

Le cas princeps, survenu en 1994, concerne un homme de 35 ans. Il est identifié rétrospectivement, *car non attribué au travail initialement*. Il a connu une rémission presque complète de sa pathologie après un an en arrêt de travail et une corticothérapie.

Description du deuxième cas

En 1996, un deuxième cas de pathologie interstitielle pulmonaire (28 ans) survient sur le même site à Rhode Island (Etats-Unis). La biopsie authentifie une NSIP (*Non specific interstitial pneumonia*) avec une infiltration nodulaire bronchiolocentrique et lymphoïde diffuse ainsi que des zones de fibrose. La gravité des cas est modérée selon le PSS (S2) et l'imputabilité empirique (situation de cluster), passe du niveau possible (I2) à celui de vraisemblable (I3), avec l'apparition d'un second cas sur le même site.

Algorithme décisionnel

Dans la situation française (nombreuses pathologies interstitielles pulmonaires adressées par les pneumologues aux centres de pathologie professionnelle pour investigation), si le premier cas avait été rapporté, le score aurait été de 6, correspondant à une action de niveau 1 (signalement interne), puis le score du couple serait passé à 18, soit une action de niveau 2 (signalement à des cliniciens externes au rnv3p) avec le 2nd cas.

Description des cas suivants

Une enquête sur un site canadien de la même entreprise révèle 5 cas diagnostiqués entre 1990 et 1991, puis deux cas en 1995. Il s'agit d'un 2^e cluster identifié rétrospectivement, avec des cas de gravité modérée (S2).

Incidence sur l'algorithme décisionnel

L'imputabilité de chacun des clusters devient alors très vraisemblable (I4) du fait non seulement de leur agrégation et des circonstances similaires, mais aussi dans la mesure où une amélioration symptomatique, radiographique et fonctionnelle dans les semaines à mois suivant l'arrêt du travail a été décrite, même si aucune récupération ne s'est montrée complète. Le score que prendrait alors

l'algorithme décisionnel pour cette situation serait de 108 (54 pour chaque cluster), soit atteignant la zone de signallement large.

Suivi

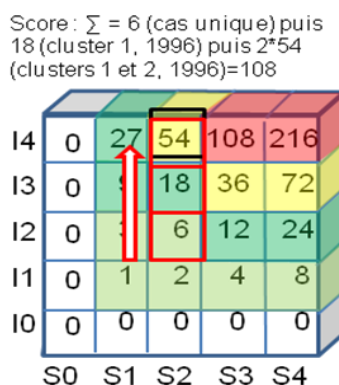
Par la suite, une étude sur 165 sujets employés sur le site de Rhode Island révélait ensuite 7 cas au total (4 % des effectifs), un délai de latence médian de 6 ans, un délai de diagnostic médian de 1 an. Les pathologies décrites sont principalement des NSIP avec bronchiolite lymphocytaire et infiltrats lymphoïde de l'interstitium péri-bronchovasculaire. Une BOOP est décrite également, ainsi qu'une pneumopathie desquamative interstitielle. Six cas ont rechuté après retour au travail.

En 1999, 5 sites américains étaient affectés (dont Rhode Island, Ontario, Massachussetts, Caroline du Nord) et des cas asymptomatiques ayant bénéficié d'un dépistage se sont révélés porteurs d'une atteinte pulmonaire interstitielle.

Des études toxicologiques chez le rat ont ensuite démontré la survenue d'une inflammation bronchiolocentree après instillation intratrachéale de la poussière incriminée, renforçant l'imputabilité extrinsèque.

Le score aurait donc continué à augmenter (mais niveau maximal déjà atteint auparavant).

Figure h : Evolution temporelle du score de l'algorithme décisionnel pour le couple {pathologie interstitielle pulmonaire x floqueurs de nylon}.



Légende : en rouge le cluster de Rhode Island, en noir le cluster canadien

Les études du NIOSH (sollicité dès le 2^e cas) ainsi qu'un partenaire universitaire ont permis de caractériser la situation d'un point de vue de l'hygiène industrielle et de prendre des mesures de prévention adéquates.

Pour mémoire, les fils de nylons imprégnés de dioxyde de titane étaient colorés puis recouverts d'une finition contenant un acide tannique, un dérivé d'amidon de pomme de terre et des alcools gras. Ces fils courts étaient appliqués, grâce à leur charge électrostatique, sur des objets contenant des résines acryliques secondairement polymérisées sous l'effet de la chaleur. L'empoussièrement était particulièrement important sur le site de Rhode Island (jusque 83 mg/m³), comprenant des fragments de fibres de nylon et des particules issues des composants de la finition appliquée sur les fils.

La question d'un excès de cancers du poumon chez cette population est aujourd'hui posée par ceux qui avaient décrits ces cas. Peut-être un second couple émergent, dans les suites du premier...

Annexe 7 : Test de l'algorithme décisionnel à partir d'exemples issus du rnv3p

Les couple/triade issus du rnv3p et ayant permis de valider l'algorithme présenté sont repris, avec le détail de leur procédure (détection, expertise, action), ci-dessous :

1. Couple {Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) x prothésiste ongulair}
2. Triade {Asthme x de maintenance des machines à café x *Chrysonilia sitophila*}
3. Couple {Parkinson et nanoparticules d'alumine}
4. Couple {Irritation bronchique voire aggravation de trouble ventilatoire obstructif x activité de lissage brésilien chez les coiffeurs}
5. Couple {lésions prolifératives cutanées avec cancer cutané x résines époxydiques}
6. Couple {lymphomes non hodgkiniens x soudeurs ayant utilisé des sprays anti-grattons contenant du dichlorométhane}

1. Couple {pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) x prothésiste ongulair}

Contexte

Les prothésistes ongulaires pratiquant la technique dite « à la résine » (application d'un liquide de façonnage avec monomère méthacrylique secondairement polymérisé sous UV) sont exposées par voie respiratoire et cutanée au monomère. Les monomères méthacryliques aujourd'hui utilisés sont l'éthylméthacrylate (EMA) et très rarement le méthylméthacrylate (MMA). Pour mémoire, ce dernier a été interdit aux USA par la FDA dans les produits cosmétiques. Des dermatites de contact allergiques et des asthmes sont très bien décrits dans cette profession.

Détection : description du cas index

En l'occurrence, il s'agit d'une prothésiste ongulair adressée par son pneumologue en centre de consultation de pathologie professionnelle pour investigation d'une dyspnée à chronologie professionnelle (en particulier après les journées de travail comportant de nombreuses poses de faux ongles, notamment dans les périodes de fêtes de fin d'année). Cette dyspnée était initialement attribuée à un asthme probable.

L'interrogatoire retrouve des épisodes fébriles. Au moment d'un pic fébrile, le scanner révélait une infiltration en verre dépoli, associée à une lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire. Les signes radiologiques et manifestations cliniques ont disparu après 10 jours de corticothérapie. Les tests immunologiques (recherche de précipitines contre les antigènes fongiques kératinophiles pouvant être présents sur les poussières d'ongles) se sont avérés négatifs. Aucun laboratoire n'a été en mesure d'élaborer des conjugués EMA-sérum albumine pour réaliser des précipitines spécifiques. Il a été décidé de supprimer les produits contenant de l'EMA, le composé le plus volatil, qui est présent à hauteur de 80 % dans le liquide de façonnage (suppression de la technique « résine » au profit de l'utilisation de gels contenant des méthacrylates).

Expertise

Ce cas, le premier analysé par le GT – avant l'établissement de l'imputabilité calculée et de l'algorithme décisionnel – avait été soumis pour avis à un expert spécialiste des PHS, externe au rnv3p. Il concluait ainsi : « *il s'agit d'une observation de pneumopathie d'hypersensibilité professionnelle liée à la pose de faux ongles dans un institut de beauté, probablement en rapport avec une exposition à des concentrations élevées d'éthylméthacrylate* ». En d'autres termes, le lien avec la profession était jugé très vraisemblable, tandis que le niveau de preuve pour le composé incriminé était seulement vraisemblable.

Concernant l'imputabilité calculée, le critère Chronologie est très compatible (valeur 3) et le critère Exposition compatible (valeur 2). Concernant le facteur Sémiologie, on peut considérer que les données de la littérature sont discutables ou absentes (aucun cas démontré au préalable avec l'EMA) et qu'il y a une absence de facteurs extra-professionnels pouvant expliquer la pathologie. Concernant le volet « examens spécifiques » [définis comme tous examens para-cliniques voire cliniques confortant la plausibilité du lien étiologique entre exposition et pathologie (physiopathologie)], l'observation ne peut reposer sur des examens para-cliniques standardisés dans ce cadre, et les essais de test de provocation se sont révélés non pertinents. La valeur du critère Sémiologie serait donc discutable (1) et l'imputabilité calculée prendrait une valeur de 9 (3x3x1), ce qui correspond à un cas « vraisemblable » (I3).

Au regard de l'algorithme décisionnel présenté précédemment, la gravité en aigu est de niveau S2 (dyspnée, toutefois sans besoin d'oxygénothérapie, syndrome inflammatoire majeur, alvéolite au LBA, infiltration à la TDM), tandis que les séquelles sont nulles.

Action

Pour l'algorithme décisionnel, cela conduit à un score à 18, soit dans une zone où on privilégie l'échange entre cliniciens internes et externes au réseau.

Avec la version actuelle de l'algorithme, il faudrait que le cas soit de gravité importante, ou qu'il y ait une seconde occurrence semblable pour arriver en « zone de transition », où un signalement large devient possible, selon l'évaluation de l'imputabilité extrinsèque. En l'occurrence, des PHS ont été démontrées en lien avec le MMA, molécule proche de l'EMA, chez des assistantes dentaires, ce qui appuierait la décision de signalement.

Pour mémoire, ce cas ayant été décrit avant la mise au point de cet algorithme, un signalement avait été effectué.

Dans le cadre d'une étude conduite chez 71 prothésistes ongulaires (financement RSI des Alpes), un autre cas évocateur de PHS a été rencontré, mais uniquement anamnestique, la personne ayant cessé l'utilisation de la technique « à la résine ». Ce cas n'ayant pas été démontré, il ne vient pas renforcer le signalement.

Figure a : Score de l'algorithme décisionnel pour le couple {pneumopathie d'hypersensibilité x prothésiste ongulaire}.

Score : $\Sigma = 18$ (cas index)

| | | | | | |
|----|----|----|----|-----|-----|
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |

2. Triade {Asthme x agent de maintenance des machines à café x *Chrysonilia sitophila*}

Détection : description des cas index

Cas n°1 : Homme de 43 ans, technicien de maintenance de distributeurs automatiques à café depuis 1996, sans antécédent d'atopie. Son activité au poste consiste à vider sur plusieurs sites les bacs de marc de café et à placer le nouveau café en poudre. Depuis 2005, il présente une dyspnée, des signes de rhinite et de conjonctivite et des épisodes de toux rythmée par son activité professionnelle uniquement quand il est exposé au marc de café recouvert par des moisissures (poudre orangée).

L'analyse mycologique de la poudre orangée permet l'identification de la moisissure non seulement sur des critères morphologiques (*Chrysonilia sitophila*, forme asexuée de *Neurospora sitophila*, Ascomycètes) mais également sur l'identification moléculaire (obtention des séquences nucléiques et dépôt à GenBank). L'asthme est confirmé par les EFR et la courbe de DEP. La sensibilisation à la moisissure est démontrée par des taux d'IgE spécifiques élevés. Les prick tests sont positifs au marc de café recouvert de moisissures, négatifs avec le marc frais.

Cas n°2 : un cas similaire d'asthme professionnel chez un patient ayant la même profession a été vu quelques mois après le premier cas. Le bilan étiologique a permis d'incriminer la même moisissure dans les mêmes circonstances d'exposition en milieu de travail (positivité des EFR et prick tests ainsi que des IgE à *C. sitophila*).

Expertise

L'imputabilité est très vraisemblable (I4), la gravité est de niveau S1 et il existe deux occurrences. Pour l'algorithme décisionnel, cela conduit à un score à 54, soit en zone de transition, où l'imputabilité extrinsèque est prédominante pour trancher le type d'action (niveau 2 ou 3)

Or ici l'imputabilité extrinsèque est très forte car *C. sitophila* a bien été identifiée, alors que cette moisissure a par ailleurs été décrite comme une exposition asthmogène dans le travail du bois ; par ailleurs deux cas similaires ont été publiés conjointement en 2009, dans deux autres pays européens.

Action

L'algorithme justifie la nécessité d'un signalement large, ce qui est cohérent avec la décision qui avait été prise avant la mise au point de cet algorithme.

Des questions sont posées sur l'existence de modifications organisationnelles (maintenance moins fréquente pour des soucis de rentabilité) qui auraient permis la prolifération de cette moisissure. Le

fait que cette moisissure soit la même dans les autres pays où des cas analogues ont été rapportés et que tous les cas se soient déclarés en même temps fait évoquer la présence de moisissures, à l'état de spores, dans le café frais en poudre. Des études de poste sont en cours.

Figure b : Score de l'algorithme décisionnel pour la triade {asthme x agent de maintenance des machines à café x *Chrysonilia sitophila*}.

Score Indic.V2.1: $\Sigma = 54$

| | | | | | |
|----|----|----|----|-----|-----|
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |

Légende : 1^{er} cas en rouge, 2nd cas en noir

3. Couple {Parkinson et nanoparticules d'alumine}

Détection : description du cas index

Survenue d'une maladie de Parkinson chez un patient de 44 ans, sans antécédent personnel ou familial neurologique, ayant été exposé de façon importante à des nanoparticules d'alumine. L'exposition a débuté 25 ans avant le début de la maladie. L'exposition a été intense pendant 11 ans avant de diminuer.

Expertise

La littérature relative à la neurotoxicité des particules de nanoalumine est pauvre concernant les données humaines, mais plus riche au niveau expérimental (augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, activation gliale, changements comportementaux chez les souris exposées par voie respiratoire, dont une tendance akinétique). D'après les éléments de la littérature, cette neurotoxicité serait bien supérieure à celle qui pourrait être attribuée à des nanotubes de carbone de même taille ou à des particules d'alumine de taille micrométrique.

Concernant l'imputabilité calculée du rnv3p, le critère Chronologie est « compatible » (valeur de 2), ainsi que le critère Exposition (certaine et forte, soit une valeur à 3). Le critère Sémiologie dans son ensemble reste quant à lui encore « discutable » (données littérature « discutables », facteurs « extra-professionnels » absents, examens spécifiques « non pertinents »), soit une valeur à 1. Au total, l'imputabilité calculée prend la valeur 6 (2x3x1), soit une imputabilité « possible » selon les seuils définis.

Aussi, au regard de l'algorithme décisionnel, l'imputabilité est de niveau I2, la gravité est de niveau S2 (« modérée » d'après l'estimation des séquelles aujourd'hui et l'évolution lente du cas étudié), voire S3 (« sévère » si l'on prend en compte, en amont, le pronostic de la pathologie). Il existe une seule occurrence.

Action

Pour l'algorithme décisionnel, cela conduit à un score de 6 pour I2 x S2 (voire 12 pour I2 x S3), soit une action de niveau 1. Il y a donc **signalement interne au rnv3p** (voire signalement à d'autres cliniciens si on considère la gravité à S3). Nous sommes très en amont d'un signalement large.

Figure c : Score de l'algorithme décisionnel pour le couple {Parkinson et nanoparticules d'alumine}.

Score Indic.V2.1: $\Sigma = 6-12$

| | | | | | | |
|----|---|----|----|-----|-----|----|
| | | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 | |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 | |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 | |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 | |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

4. Couple {irritation bronchique et aggravation de trouble ventilatoire obstructif x activité de lissage brésilien chez les coiffeurs}

Détection : description des cas index

Cas n°1 (CCPP Garches) : il s'agit d'une patiente d'une cinquantaine d'année, coiffeuse depuis l'âge de 16 ans, aux antécédents d'asthme dans l'enfance mais n'ayant pas fait de crises depuis une vingtaine d'années. Elle présentait par contre une BPCO post-tabagique (40 paquet-années) peu sévère (en 2010 : VEMS de 2,11 litres soit 92 % théorique, un rapport VEMS/CV à 70 % et un DEM₂₅₋₇₅ de 1,36 litres soit 43 % théorique). Elle utilise des produits de lissage capillaire dénommé « lissage brésilien » achetés en dehors du circuit commercial classique à partir de novembre 2010, avec un usage très important lors des fêtes de fin d'année 2010. Apparition rapide de toux, dyspnée, sifflements respiratoires, non améliorés par antibiotiques, calmés par aérosols de bronchodilatateurs et régressant significativement pendant l'arrêt de travail prescrit. Les EFR faites en mars 2011 montrent une diminution du VEMS par rapport à l'examen de juin 2010 : VEMS : 1,70 litres, VEMS/CV : 69 %, et une hyperréactivité bronchique non spécifique (PD₂₀ méthacholine : 500 µg). Concernant l'**imputabilité calculée** les critères Chronologie et Exposition sont « très compatibles » (valeurs= 3). Concernant le critère Sémiologie, on peut considérer les données de la littérature convaincantes (alertes des différentes autorités sanitaires internationales), les facteurs extra-professionnels présents mais discutables pour induire seuls la pathologie et les examens spécifiques non disponibles, soit un critère discutable (valeur 1). Le score total est de **9** (3x3x1), soit un cas vraisemblable (I3). Pour ce cas, comme pour l'ensemble des autres la gravité prend la valeur S1 (toux ou bronchospasme mineur).

Cas n°2 (CCPP Garches) : Il s'agit d'une femme de 25 ans, fumeuse (10- 40 cigarettes/jour), travaillant en coiffure depuis l'âge de 15 ans, et présentant des épisodes bronchitiques fréquents depuis le début du tabagisme. Elle est salariée d'un salon où l'on pratique le « lissage brésilien » avec des produits achetés en dehors du circuit commercial classique depuis décembre 2011. Elle présente des épisodes de toux incoercible (un épisode de toux syncopale) lors de la réalisation des lissages. Les EFR montrent un trouble ventilatoire obstructif périphérique isolé (DEM₂₅₋₇₅ : 62 % de la valeur

théorique) en mai 2011. Absence d'hyperréactivité bronchique non spécifique (donc d'asthme démontré). Une bronchopathie tabagique aggravée par les irritants contenus dans le produit de lissage brésilien est retenue. Concernant **l'imputabilité calculée**, si l'on considère la toux comme irritative, il s'agit à nouveau d'un cas vraisemblable).

Dans aucun de ces deux cas, il n'a été possible d'accéder à la composition des produits utilisés pour le lissage capillaire.

Cas 3 (CCPP Garches) : Femme de 36 ans. Coiffeuse depuis 3 ans. Asthme dans l'enfance. Pas de tabagisme. Lissage brésilien depuis 2 ans. Après quelques mois, apparition d'une sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes, d'une toux et de sifflements thoraciques, rythmés par l'exposition (jamais médicalement constatés. Boucle débit-volume et test à la méthacholine normaux (après plusieurs semaines d'arrêt de travail). Recherche de la composition du produit : pas de formaldéhyde (absence vérifiée analytiquement). Score I3 x S1

Cas 4 (CCPP Fernand Widal) : Femme de 23 ans. Coiffeuse depuis 6 ans. Pas d'antécédent respiratoire ou allergique connu. Pas de tabagisme. Sensation d'oppression thoracique rythmée par l'utilisation de produits de lissage, depuis le début de leur emploi, deux ans auparavant. Sinusites à répétition. Boucle débit volume : syndrome obstructif (VEMS 62 % théorique), corrigé par salbutamol. Test d'exposition réaliste : pas de modification des débits ventilatoires et des résistances nasales. Pas de formaldéhyde dans les deux produits de lissage utilisés. Score I2 x S1

Cas 5 (CCPP Fernand Widal) : Femme de 20 ans. Coiffeuse depuis 5 ans. Bronchite asthmatiforme dans l'enfance. Urticaire géante après la prise de pénicilline. Sensation d'irritation des voies aériennes et des yeux rythmée par la réalisation de lissages brésiliens depuis 6 mois. Boucle débit-volume normale. Pas de formaldéhyde dans les produits de lissage utilisés. Score I3 x S1

Cas 6 (CCPP Cochin) : Femme 56 ans. Coiffeuse depuis 36 ans. Sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures, toux et céphalées, rythmées par l'application de produits de lissages brésiliens depuis quelques mois. Pas d'examens complémentaires. Pas de recherche de la composition des produits. Score I3 x S1

Cas 7 (CCPP Cochin) : Femme de 35 ans. Coiffeuse depuis 3 ans. Sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures et de céphalées, rythmées par l'application de produits de lissages brésiliens depuis quelques mois. Pas d'examens complémentaires. Pas de recherche de la composition des produits. Score I3 x S1

Cas 8 (CCPP Cochin) : Homme de 29 ans. Coiffeur depuis 13 ans. Sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures, rythmée par l'application de produits de lissages brésiliens depuis quelques mois. Pas d'examens complémentaires. Pas de recherche de la composition des produits.

NB : Cas 6-8 : même salon.

Cas 9 (CCPP Cochin) : Femme de 19 ans. Coiffeuse. Gêne respiratoire quand elle applique des décolorants aux persulfates ou des lissages brésiliens. Atopique. Boucle débit-volume normale. Hyperréactivité bronchique modérée (PD20 : 1495 µg méthacholine). Pas de recherche composition du produit de lissage. Pas de test de provocation. Déclaration MP : asthme aux persulfates. Score I3 x S1

Cas 10 (CCPP Cochin) : Femme de 22 ans. Coiffeuse. Lissages brésiliens (5/jour) depuis un an. Gênée depuis 9 mois : éruption prurigineuse des mains, sensation d'irritation oculaire et des voies aériennes. Boucle débit-volume normale. Pas d'hyperréactivité bronchique. Pas de recherche composition du produit de lissage. Pas de test de provocation. Score I1 x S1

Cas 11 (CCPP Cochin) : Homme de 47 ans. Coiffeur depuis 20 ans. Lissages brésiliens depuis 2 mois. Sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures, éternuements et respiration sifflante de rythmicité professionnelle depuis quelques semaines. Boucle débit-volume normale. Pas d'hyperréactivité bronchique. Pas de recherche composition du produit de lissage. Pas de test de provocation. Score I3 x S1

Expertise

En octobre 2010, l'OSHA (USA) produisait un document relatif à la présence de formaldéhyde dans les « produits de lissage contenant de la kératine », également appelés « brésiliens » suite au cas index d'une coiffeuse présentant une dyspnée, des épistaxis et une irritation oculaire lors de l'usage de ces produits (Oregon). En novembre 2011, le NIOSH publiait également un document sur l'exposition au formaldéhyde durant cette activité sous la forme d'un « Health Hazard Evaluation Report » réalisé dans un salon particulier (Ohio). Des résultats similaires étaient signalés au Canada et en Irlande.

Aussi, en décembre 2010, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) émettait-elle un « avis relatif aux risques sanitaires d'exposition au formaldéhyde contenu dans certains produits cosmétiques de lissage capillaire ». Les contrôles en laboratoire menés par la DGCCRF montraient aussi des dépassements des limites réglementaires qui restaient néanmoins inférieurs à ceux retrouvés en Amérique du Nord.

Éléments en faveur du signalement large selon l'algorithme décisionnel : Action de niveau 3 :

Le score avec l'algorithme actuel est de 76 (zone intermédiaire).

Compte tenu des alertes préalables de l'AFSAPS et du NIOSH, de la prise en compte la taille de la population potentiellement exposée (coiffeurs), et de la possibilité de la présence de formaldéhyde dans certaines des préparations (non documentée via les cas du rnv3p) une alerte a été réalisée, avec signalement clinique paru dans la revue Repères en Santé au Travail (INRS).

Il est important de noter que sur notre série il n'est pas démontré de survenue d'asthme de novo (à l'exception d'un cas compatible), et que la responsabilité du formaldéhyde n'a pu être mise en cause. La cause pourrait être les produits de thermodégradation des protéines présentes dans les fumées émises par l'activité de lissage.

5. Couple {lésions prolifératives cutanées avec cancer cutané x résines époxydiques}

Contexte

Les principaux problèmes de santé au travail rencontrés avec les résines époxydiques sont les dermatites de contact (irritation et sensibilisation) et, dans une moindre mesure, les asthmes liés aux durcisseurs, voire exceptionnellement à la résine elle-même. On ne leur attribue pas un rôle de cancérigène cutané. Toutefois, ces résines sont des composés électrophiles, c'est-à-dire à même de

se fixer aux protéines (raison même pour lesquelles elles sont sensibilisantes) ainsi qu'à l'ADN. Par ailleurs, à la résine non curée (monomères, oligomères, polymères de petite taille), sont ajoutés des durcisseurs (petites molécules avec des groupes fortement réactifs). Des ajouts de types monomères époxydes (diluants réactifs) ou autres (accélérateurs, etc.) sont fréquents, ainsi que d'autres additifs pour leur conférer des qualités techniques particulières. Selon l'Agence européenne de santé au travail (EU-OSHA) ces résines, du fait de l'augmentation de leur utilisation et des évolutions de leurs compositions, pourraient représenter un risque chimique émergent.

Détection : description du cas

Il s'agit d'un patient aux antécédents d'insuffisance veineuse légère à modérée, d'accident du travail avec lésion (coupures) des 2 jambes, et d'une dermatite allergique de contact attribuée aux résines époxydiques, auxquelles il était fortement exposé entre 1996 et 2006 (application manuelle de résines sur des sols industriels). Cet eczéma, responsable d'un prurit intense, a induit des lésions de grattage avec saignement, tandis que la peau lésée continuait à être exposée continûment aux résines (travail en position agenouillée). Le patient a secondairement développé, dans les zones de contact avec les résines époxy, de multiples lésions proliférantes cutanées au niveau des jambes, et dans un moindre degré au niveau des avant-bras (en dessous des genoux pour les membres inférieurs et entre la limite supérieure des gants et les coudes pour les membres supérieurs). Il a bénéficié de nombreuses biopsies et ablations chirurgicales. Les dermatologues et anatomo-pathologistes ont posé le diagnostic d'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse sur terrain de lymphangectasie avec présence par endroits de carcinomes verruqueux. La recherche d'HPV oncogénique par hybridation in situ chez le patient était négative. Les patchs tests aux résines époxy n'ont pas entraîné de réaction locale mais une réaction systémique, débutant une heure après le test et durant plusieurs jours (prurit, gonflement et écoulement au niveau des lésions). Les résines auxquelles le patient a été exposé ont été caractérisées. Le cas présent fait se poser la question de l'effet de ces résines sur une peau lésée ; les mécanismes physiopathologiques sont discutés.

Expertise

Les critères Chronologie et Exposition sont compatibles. On peut considérer les données de la littérature « discutables ou absentes » dans la mesure où elles sont insuffisantes pour être considérées convaincantes. Dans un contexte non professionnel, des lésions cutanées de même histologie ont été rapportées de nombreuses fois comme réaction à des encres de tatouage rouge. On retient toutefois un cas professionnel présentant des similitudes et publié dans la littérature. En l'occurrence, il s'agit d'un cas français rapporté en 1982 par le CCPP de Fernand Widal (cancer cutané survenant en zone exposée aux résines époxy chez un patient ayant développé un eczéma de contact à ces résines ; histologie différente). Les facteurs extra-professionnels sont absents et les examens spécifiques non pertinents, soit un critère discutable (valeur 1). Le score total est de 6 (2x3x1), soit un cas possible (I2).

Selon l'algorithme décisionnel, il s'agit d'un cas unique, possible (I2), mais de gravité importante (S3) : situation de lésions et cancers multiples avec plus d'une dizaine d'interventions chirurgicales. Le score est donc de 12 (action de niveau 2). Notons que le fait que la topographie de l'éruption cutanée corresponde aux zones de contact ne correspond pas, avec la méthode d'imputabilité actuelle, à un élément de diagnostic positif pris en compte.

Action

Il n'y a pas lieu de faire un signalement large à ce stade, mais de communiquer autour de ce cas afin de rechercher des situations identiques qui aideront à renseigner sur la réalité de ce risque.

Figure e : Score de l'algorithme décisionnel pour le couple {lésions prolifératives cutanées avec cancer cutané x résines époxydiques}.

Score : $\Sigma = 12$ (cas unique)

| | | | | | |
|----|----|----|----|-----|-----|
| | | | | | |
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |

6. Couple {lymphomes non hodgkiniens x soudeurs ayant utilisé des sprays anti-grattons contenant du dichlorométhane}

Détection : description des cas

Suite au signalement d'un médecin du travail de terrain, quatre cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont investigués chez des soudeurs (hommes nés en 1953, 1952, 1948 et 1960). Ils ont présenté différents types de LNH (diffus à grandes cellules, petites cellules de type folliculaire, à petites cellules, lymphoblastique T). Trois patients ont été exposés dans différentes entreprises à des sprays anti-grattons pendant 12, 24 et 13 ans, sans protection. Le dernier a été exposé pendant 13 ans, dont 10 dans l'une des entreprises précédentes. Il ne s'agit pas ici d'une découverte de type cluster. Les spectres des dioxines, furanes et PCB-dioxine-like sériques, probablement associés aux LNH, ont été mesurés chez un patient survivant. Leurs concentrations et leur distribution étaient identiques à celles observées dans la population générale française (patient ayant toutefois eu plusieurs lignes de chimiothérapies suite à 3 rechutes et une greffe de moelle, qui ont pu modifier le métabolisme lipidique et le stockage des dioxines).

Expertise

Selon l'imputabilité calculée du rnv3p, pour chacun des cas la chronologie et l'exposition sont « compatibles », et le critère Sémiologie prend la valeur « douteux » (données de la littérature discutables, facteurs extra-professionnels non renseignés, et examens spécifiques non pertinents). Au total, le score de chacun est égal à $2 \times 3 \times 1 = 6$. Le seuil proposé en fait des cas possibles (I2) car compris dans la fourchette [4-9]. Pour mémoire, selon l'imputabilité empirique les experts estimaient l'imputabilité de ces cas plutôt en I1.

Concernant l'algorithme décisionnel, la gravité de 3 cas est coté S3, tandis que le 4^e cas, décédé de sa pathologie, a une gravité S4. Le score total est de $3 \times 12 + 24 = 60$. Au total, ce couple est, en termes d'action, en zone de transition, qui incite à regarder la bibliographie de près. A titre d'information, il aurait fallu 9 cas I2 x S3 pour atteindre le seuil du signalement large (score $9 \times 12 = 108$).

Figure f : Score de l'algorithme décisionnel pour le couple {lymphomes non hodgkiniens x soudeurs ayant utilisé des sprays anti-grattons contenant du dichlorométhane}

Score : $\sum = 3 \times 12 + 24 = 60$

| | | | | | |
|----|----|----|----|-----|-----|
| I4 | 0 | 27 | 54 | 108 | 216 |
| I3 | 0 | 9 | 18 | 36 | 72 |
| I2 | 0 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| I1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| I0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |

Analyse bibliographique

Ce travail a été fait en GT, avec confrontation d'avis initialement différents. Il a, au final, été considéré que les résultats étaient discordants dans la littérature et donc le niveau de preuve faible.

Certaines publications ont trouvé des excès de LNH chez des soudeurs, mais il n'a pas été identifié de facteur de risque précis.

Les éléments en faveur d'un risque étaient les suivants :

- Il est noté un excès de risque à la limite de la significativité statistique (OR : 3,2 ; IC 95 % 1,0-10,1) pour les lymphomes lymphocytiques dans une étude cas-témoin italienne.
- Enfin, un excès de risque de LNH tous types confondus est retrouvé dans l'étude chez des femmes du Connecticut pour exposition au dichlorométhane quelle qu'en soient la durée, la fréquence et l'intensité (OR 1,69 ; IC 95 % : 1,06-2,69) ; plus net pour lymphomes B diffus à grandes cellules (OR : 3,57 ; IC 95 % 1,15-3,85) et encore plus marqué pour les femmes qui ont un génotype TT pour CYP2E1 rs2070673 (Barry, Zhang *et al.*, 2011).

Les éléments négatifs majeurs étaient l'absence d'excès de risque significatif dans les 5 études de cohorte disponibles portant sur le dichlorométhane (ainsi que dans une étude cas-témoin allemande). Les deux études montrant un excès de risque significatif ne le font pas pour le même type histologique. Enfin, les limites méthodologiques de l'étude du Connecticut ont été soulevées. Par ailleurs la signification métabolique du génotype TT de CYP2E1 rs2070673 semble inconnue.

Actions

De ce fait, ce couple est avant tout destiné à être partagé avec d'autres cliniciens. En l'absence de cas similaires venant renforcer le signal ou de nouveaux éléments dans la littérature, il n'y aura pas d'action de niveau supérieur.

BIBLIOGRAPHIE

Balwani M, Desnick RJ (2012) The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2012, 19-27.

Barry KH, Zhang Y, Lan Q, Zahm SH, Holford TR, *et al.* (2011) Genetic variation in metabolic genes, occupational solvent exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma. American Journal of Epidemiology 173(4), 404-413.

Bonneterre V (2010) 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,

Bonneterre V, Bicout DJ, De Gaudemaris R (2012) Application of pharmacovigilance methods in occupational health surveillance: Comparison of seven disproportionality metrics. Safety and Health at Work 3(2), 92-100.

Bonneterre 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 pharmacosurveillance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). Occupational and Environmental Medicine 65(1), 32-37.

Bonneterre V, Faisandier L, Bicout D, Bernardet C, Piollat J, *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). Occupational and Environmental Medicine 67(3), 178-186.

Cai HR, Cao M, Meng FQ, Wei JY (2007) Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by aluminum dust: Report of a case and literature review. Chinese Medical Journal 120(17), 1556-1560.

de Vuyst P, Dumortier P, Schandené L, Estenne M, Verhest A, Yernault JC (1987) Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminium dusts. American Review of Respiratory Disease 135(2), 493-497.

Faisandier L, Bonneterre V, De Gaudemaris R, Bicout DJ (2011) Occupational exposome: A network-based approach for characterizing Occupational Health Problems. Journal of Biomedical Informatics 44(4), 545-552.

Kotter JM, Zieger G (1992) Sarcoid granulomatosis after many years of exposure to zirconium, a 'zirconium lung' (SARKOIDALE GRANULOMATOSE NACH MEHRJÄHRIGER ZIRKONIUMEXPOSITION, EINE 'ZIRKONIUMLUNGE'). Pathologie 13(2), 104-109. [In german]

Liippo KK, Anttila SL, Taikina-Aho O, Ruokonen EL, Toivonen ST, Tuomi T (1993) Hypersensitivity pneumonitis and exposure to zirconium silicate in a young ceramic tile worker. *American Review of Respiratory Disease* 148(4), 1089-1092.

Lindquist M, Edwards IR, Bate A, Fucik H, Nunes AM, Stahl M (1999) From association to alert - A revised approach to international signal analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 8(SUPPL. 1), S15-S25.

Newman KL, Newman LS (2012) Occupational causes of sarcoidosis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 12(2), 145-150.

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, De Garbino JP (1998) Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 36(3), 205-213.

Roux E, Thiessard F, Fourrier A, Bégaud B, Tubert-Bitter P (2005) Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 9(4), 518-527.

Slutsky M, Levin JL, Levy BS (1999) Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health* 5(2), 116-22. [In eng]

Spreeuwiers D, de Boer A, Verbeek J (2008) Time trends and blind spots: What employers, employees and policymakers want to know about occupational diseases. Policy and practice in health and safety. In 'Registries of occupational diseases and their use for preventive policy.' pp. 65-78)

Teitelbaum DT (1999) The toxicology of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP): a brief review. *Int J Occup Environ Health* 5(2), 122-6. [In eng]

Werfel U, Schneider J, Rodelsperger K, Kotter J, Popp W, Voitowitz HJ, Zieger G (1998) Sarcoid granulomatosis after zirconium exposure with multiple organ involvement [2]. *European Respiratory Journal* 12(3), 750.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr