

# Détection, expertise et prise en compte des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »)

## Approche développée par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p)

### AUTEURS :

V. Bonneterre <sup>1</sup>, Y. Esquirol <sup>2</sup>, C. Nisse <sup>3</sup>, C. Paris <sup>4</sup>, R. Garnier <sup>5</sup>, M. Le Barbier <sup>6</sup>, C. Marny <sup>6</sup>, F. Pontin <sup>6</sup>, S. Faye <sup>6</sup>, G. Lasfargues <sup>7</sup>

1. Consultation de pathologie professionnelle CHU de Grenoble et Université Joseph Fourier, Grenoble (Équipe environnement et prédiction de la santé des populations, laboratoire TIMC, UMR CNRS 5525)

2. Consultation de pathologie professionnelle CHU de Toulouse

3. Consultation de pathologie professionnelle CHU de Lille

4. Consultation de pathologie professionnelle CHU de Nancy et Inserm U954 (Nutrition, génétique et exposition aux risques environnementaux)

5. Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Fernand Widal, APHP

6. Mission rnv3p, Direction de l'évaluation des risques, Anses

7. Anses, Directeur général adjoint scientifique pour le rnv3p

### EN RÉSUMÉ

Afin de mieux répondre à ses objectifs de vigilance, le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) s'est doté en 2009 d'un groupe de travail (GT) dédié à la mise en évidence de nouvelles pathologies professionnelles, qualifiées de « pathologies émergentes ». L'approche structurée mise en place par ce « GT Émergence » pour détecter, expertiser et prendre en compte de façon précoce ces nouvelles pathologies a fait l'objet du dernier rapport scientifique du rnv3p. Complémentaire d'une approche centrée sur les risques *a priori* (à l'instar de celle conduite par l'observatoire des risques émergents de l'agence européenne pour la sécurité et la santé au travail), cette démarche prend sa source principalement dans les observations cliniques réalisées dans les centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP). Cet article présente et illustre cette démarche originale, ses perspectives et le rôle des médecins du travail de terrain dans la vigilance en santé au travail.

### MOTS CLÉS

Santé au travail / Risque émergent / Veille / Méthodologie

**Détection, expertise et prise en compte des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »).** Approche développée par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p)

**L'**histoire internationale des liens entre travail et santé est émaillée de la description continue de nouvelles pathologies professionnelles, soulevant secondairement les questions de leur prévalence et incidence, de leur prévention primaire (travail sur les risques), secondaire (dépistage, diagnostic), voire des modalités de leur reconnaissance en maladie professionnelle indemnisable (compromis social différent selon les pays).

**NOTION DE RISQUES ÉMERGENTS ET DÉFI POSÉ POUR LA SANTÉ AU TRAVAIL**

**CONDITIONS DE L'ÉMERGENCE DE NOUVEAUX RISQUES**

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 *scenarii* possibles de survenue d'un risque émergent, quel qu'il soit, peuvent être les suivants [1] :

- nouveau danger / nouvelle nuisance générant un nouveau risque (« *novel stressor without precedent* »),
- modification d'une nuisance / d'un risque (« *changed stressor (new contaminant, modified organism* »),
- modification de la population exposée (« *change in exposed population* »),
- modification de l'exposition à un danger / une nuisance (« *stressor characterised but change in exposure* »),

1. *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 ».

- interactions inattendues entre des nuisances (« *unexpected interaction(s) between known stressors* »),
- nouveau risque identifié pour une nuisance connue (« *new hazard identified for known stressor* »).

**ENJEU DÉSORMAIS IDENTIFIÉ**

Ces risques émergents constituent un enjeu 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 travail<sup>1</sup>, agenda 2007-2012, son évaluation par la Commission [2]). C'est également l'une des neuf recommandations formulées par les trois institutions mandatées par la Commission européenne pour évaluer les résultats de la stratégie 2007-2012 [3].

**PREMIER NIVEAU DE RÉPONSE : L'ANALYSE A PRIORI DES RISQUES ÉMERGENTS**

Ces textes cadres ont en particulier conduit à la création de l'Observatoire des risques émergents (*European Risk Observatory*) auprès de l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA). L'abord quasi-exclusif est celui d'une analyse *a priori* des risques et des facteurs de leur survenue (« *risk-first approach* »). 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* »)...

L'Observatoire des risques émergents de l'EU-OSHA propose la définition suivante : un risque émergent pour la santé et la sécurité au travail (« *emerging occupational safety and health risk* ») correspond à tout risque professionnel qui est à la fois « nouveau » et « croissant ». 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 chimiques, biologiques, physiques et « organisationnels, sociaux et humains » considérés comme émergents.

**SECOND NIVEAU DE RÉPONSE À POINT DE DÉPART CLINIQUE : UNE NÉCESSITÉ POUR RÉAGIR RAPIDEMENT**

Le développement d'une approche complémentaire centrée sur l'analyse des pathologies (« *disease-first approach* ») et exploitant les systèmes existants d'investigation de cas potentiellement reliés à l'activité professionnelle, représente une opportunité supplémentaire majeure et indispensable pour détecter des risques professionnels émergents.

En effet, historiquement, les pathologies en lien avec le travail ont presque toujours été décrites initialement par des cliniciens [4]. Des travaux épidémiologiques et toxicologiques viennent ensuite conforter, confirmer voire infirmer la relation de cause à effet. Les exceptions concernent des risques faibles que seule l'épidémiologie est à même de mettre en évidence (cancers

du sein et travail de nuit, stress au travail et pathologies cardiovasculaires, exposition chronique au bruit et hypertension...). 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 (certains exemples d'altération de la fertilité).

Le deuxième élément justifiant cette approche est que le nombre de personnes affectées par des pathologies professionnelles dont les risques n'étaient préalablement pas identifiés ou pris en charge 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 prévention et l'efficacité des mesures prises pour diminuer les expositions responsables de ces nouvelles pathologies<sup>2</sup>.

L'élément permettant de déclencher cette dynamique, à même d'induire une moindre morbidité par une action anticipée, est donc le repérage d'« événements » cliniques (parfois qualifiés de « signaux ») susceptibles de traduire une problématique sanitaire nouvelle ou nouvellement identifiée. Ces signaux ne sont pas nécessairement le fruit de systèmes de surveillance épidémiologique. En par-

ticulier, si l'on considère les autres champs sanitaires, de nombreux systèmes dénommés vigilances<sup>3</sup> reposent sur des signalements sans base épidémiologique assurant une maîtrise de la population source exposée (pharmacovigilance, toxicovigilance, cosmétovigilance, nutrivigilance, hémovigilance, matériovigilance...).

### STRUCTURER LA VIGILANCE EN SANTÉ AU TRAVAIL EN FRANCE

Des outils et indicateurs complémentaires visant à repérer des événements cliniques ont été développés par l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), au travers du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) notamment, ainsi que par l'Institut de veille sanitaire (InVS), au travers des Groupes d'alerte en santé au travail (GAST) ou du réseau des maladies à caractère professionnel (MCP).

Les vigilances conceptuellement les plus proches de la problématique en santé-travail sont la toxicovigilance, la pharmacovigilance et désormais la nutrivigilance, pour lesquelles les cas sont habituellement reliés à un agent 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 dans le champ santé-travail. Elles ont servi de base de réflexion pour proposer la démarche globale présentée dans le rapport scientifique [4] et dans cet article.

*2. Ainsi, la problématique de l'amiante en France a été considérée par certains comme l'émergence politique d'un risque scientifique mis en évidence longtemps auparavant : si la publication de la première étude épidémiologique authentifiant le risque de cancer du poumon lié à l'amiante (Richard Doll) remonte à 1955, son classement comme cancérigène date des années 1970, et les premières réglementations en France datent de 1977, suivies 20 ans plus tard de son interdiction.*

*3. Les vigilances sont définies comme des systèmes de « surveillance appliquée à la détection d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits ou de matériels ».*

## L'APPROCHE DU RNV3P

### RAPPEL SUR LES SPÉCIFICITÉS ET MISSIONS DU RNV3P

Le rnv3p réunit l'ensemble des centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) français, ainsi que plusieurs services de santé au travail (SST) ([encadré 1 page suivante](#)). 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 d'autre part [5]. Ce réseau n'a pas d'équivalent au niveau international. Les données qu'il collecte sont utilisées pour produire des connaissances [6 à 9] et aussi à des fins de vigilance (détection d'événements nouveaux, inhabituels ou graves) [10, 11] 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 des 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 suspectes d'être professionnelles (indépendamment des considérations médico-légales d'indemnisation) et qu'elles reposent sur des dossiers bien documentés. En ce sens, elles sont tout à fait per-

**Détection, expertise et prise en compte des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »).** Approche développée par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p)

↓ Encadré 1

➤ LE RÉSEAU NATIONAL DE VIGILANCE ET DE PRÉVENTION DES PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES

Liste des 32 centres de consultation de pathologie professionnelle participant au réseau (responsable et référent pour rnv3p)

Amiens (Doutrelot-Philippon C.), Angers (Roquelaure Y., Petit A.), Bobigny (Guillon F.), Besançon (Thiébaud A.), Bordeaux (Rinaldo M., Verdun-Esquer C.), Brest (Dewitte J.D., Loddé B.), Caen (Marquignon M.F., Clin B.), Cherbourg (Marquignon M.F.), Clermont-Ferrand (Chamoux A.,

Dutheil F.), Créteil (Pairon 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 (Descatha A.,

Médiouni Z.), 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-Étienne (Fontana L., Pélissier C.), Strasbourg (Gonzalez M., Nourry N.), Toulouse (Esquirol Y., Soulat J.M.), Tours (Lasfargues G., Haguenoer K.).

Liste des 10 services de santé au travail participant au réseau en 2013

Île-de-France (ACMS), Grenoble (MT2i), Gironde (MSA33), Loire-Atlantique (SSTRN), Haute-Normandie (MSA76), Paris et petite couronne (APST-BTP), Puy-de-Dôme (AIST63) [participation interrompue récemment], Puy-de-Dôme (CDG63), Lyon (AST Grand Lyon), Strasbourg (MTPH).

tinentes pour une activité de vigilance. Les données fournies par les SST renseignent 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.

**RRNV3P ET DÉTECTION DE NOUVELLES PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES**

Le rnv3p semble être le premier réseau de cliniciens à s'être positionné au niveau international sur la problématique de l'identification précoce de nouvelles pathologies professionnelles. Pour cela, il 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 -, Mutualité sociale agricole – MSA).

Un groupe de travail dénommé « GT Émergence » a été créé au sein du rnv3p en 2009 (décision du Comité de pilotage du réseau, appuyée par le Conseil scientifique), afin de proposer une démarche structurée visant à détecter, expertiser et prendre en compte de façon précoce de nouvelles pathologies professionnelles.

Les travaux de ce « GT Émergence » ont été publiés dans le dernier rapport scientifique du réseau, paru en avril 2014 et disponible en ligne [4].

**DÉFINITION D'UNE PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE ÉMERGENTE**

Dans le cadre des travaux du GT Émergence, sont définies comme pathologies professionnelles potentiellement émergentes :

➔ soit des nouveaux couples {pathologie x exposition} avec une relation de causalité jugée au moins plausible suite à l'investigation des experts du GT Émergence,

contrastant avec un niveau d'évidence non discuté ou faible dans la littérature ;

➔ soit des nouvelles triades {pathologie x agent 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 de l'expression explicite « *old friends in new places* »).

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 étant de mettre en évidence l'existence du problème au niveau national. Pour mémoire, à la différence de l'EU-OSHA, la notion de phénomène croissant n'a pas été introduite dans cette définition. La temporalité du signal est ici un élément pris en compte dans un second temps au cours de la phase d'expertise du signal.

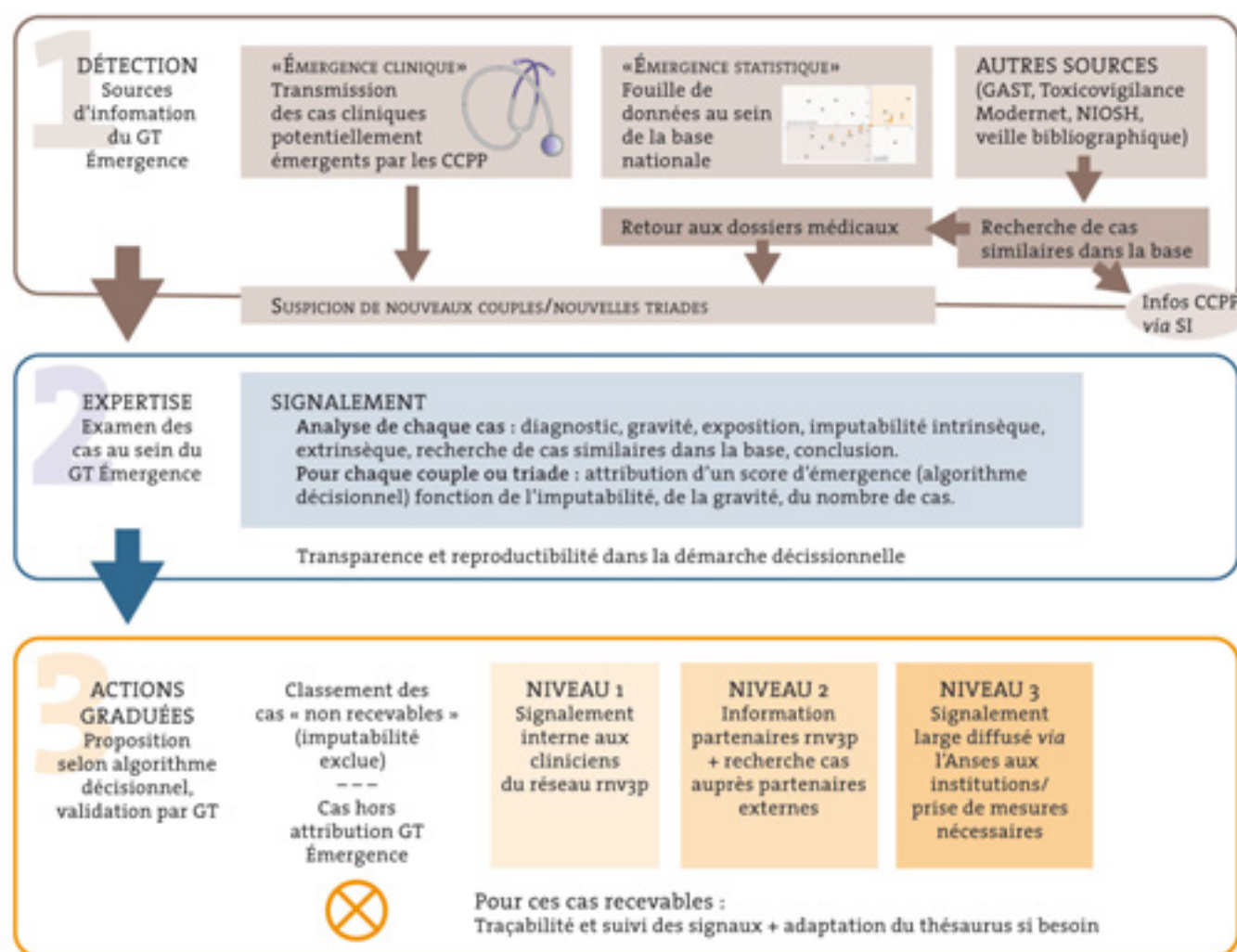
## CONTENU DE LA DÉMARCHÉ ÉMERGENCE DU RNV3P

Il s'agit d'une démarche en trois étapes (figure 1), dont le point de départ est la détection. L'enjeu de cette étape est de repérer et prendre en compte de façon précoce des informations (« signaux ») relatifs à la mise en évidence de pathologies professionnelles non connues ou non décrites au préalable. Pour ce faire, plusieurs sources d'infor-

mation sont utilisées. La remontée d'un signal par un médecin senior d'un CCPP est le cœur du système pour le réseau d'experts rnv3p. La démarche d'urgence initiée par un signalement clinique est dénommée « *urgence clinique* ». De façon complémentaire à ce volet clinique, une approche de type « *fouille de données* » (traduction littérale du terme anglais *Data Mining*) vient enrichir la phase de

détection de signal. Elle permet de rechercher des nouveaux couples {pathologie x agent} potentiels, ou nouvelles triades, qui seraient passés inaperçus au sein d'une base de données croissante (plus de 170 000 enregistrements pertinents pour les analyses d'urgence à ce jour). Pour ce faire, des méthodes semblables à celles utilisées pour analyser les bases de signalement d'effets indésirables

Figure 1 : Démarche en 3 étapes conduite par le GT Émergence du rnv3p (d'après [4])



**LÉGENDE** : GT : Groupe de travail ; CCPP : Centre de consultation de pathologie professionnelle ; SI : Système d'information du rnv3p ; GAST : Groupement d'alerte en santé au travail ; Modernet : Monitoring trends in Occupational Diseases and new and Emerging occupational Risks NETWORK ; NIOSH : Agence sanitaire américaine de santé et sécurité au travail.

## Détection, expertise et prise en compte des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »). Approche développée par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p)

en pharmacovigilance ont été testées [11 à 13]. La méthode PRR (*Proportional Reporting Ratios*) est *in fine* celle utilisée (encadré 2). La démarche d'émergence initiée par un signal provenant des méthodes de fouille de données est dénommée « **émergence statistique** ».

Enfin, une 3<sup>e</sup> source de détection est constituée par les signaux provenant de sources externes au rnv3p (veille bibliographique, contacts nationaux et internationaux).

La seconde étape est l'**expertise** de ces couples et triades. Afin d'assurer transparence et reproductibilité, ces couples sont analysés en fonction d'un algorithme à trois dimensions fournissant un « *score d'émergence* ». Tout d'abord, pour chacun des cas, les dimensions « *gravité du cas* » et « *imputabilité* » (imputabilité de la pathologie à l'exposition mise en cause) sont calculées. Le score de gravité est calculé grâce au *Poisoning Severity Score* (échelle PSS)<sup>4</sup>, et l'imputabilité est déterminée selon un algorithme propre au rnv3p à partir de critères relatifs à l'exposition, la sémiologie et la chronologie [4]. Les deux variables « *gravité* » et « *imputabilité* » 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, dimension qui conserve toute sa pertinence dans un contexte de santé publique. La 3<sup>e</sup> 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). *In fine*, le « *score d'émergence* » du nouveau couple {pathologie x exposition} considé-

### ↓ Encadré 2

#### ➤ LA MÉTHODE PRR (*PROPORTIONAL REPORTING RATIOS*)

De façon résumée, la méthode PRR utilisée affecte à chacun des couples {pathologie x exposition}, {pathologie x métier}, {pathologie x secteur d'activité} une mesure dite de disproportion, calculée à partir des données cumulées 2000-2012. Plus cette mesure est grande, plus le nombre de cas similaires investigués au sein du rnv3p est élevé par rapport à l'attendu (compte tenu de

la fréquence de la pathologie et de l'exposition considérées au sein de la base de données). Les couples sont ensuite analysés par ordre décroissant des valeurs prises par cette mesure de disproportion (plus exactement de la borne inférieure de son intervalle de confiance). Cette façon de procéder est jugée la plus pertinente par certains auteurs dans le domaine de la pharmacovigilance [14].

ré (ou de la triade considérée) est l'addition des scores obtenus pour chacun des cas similaires. Ce score d'émergence (figure 2) a été testé sur des cas cliniques de pathologies professionnelles émergentes rapportés dans la littérature médicale, puis validé sur des cas émergents du rnv3p [4].

Cet algorithme décisionnel permet de proposer des **actions graduées et proportionnées** pour chacun des couples ou triades investigués (3<sup>e</sup> étape de la démarche). Trois niveaux d'action sont proposés comme résumé dans la figure 1. Les niveaux d'action de niveau « n » sous-entendent que les actions de niveaux inférieurs sont également réalisées. De façon plus précise :

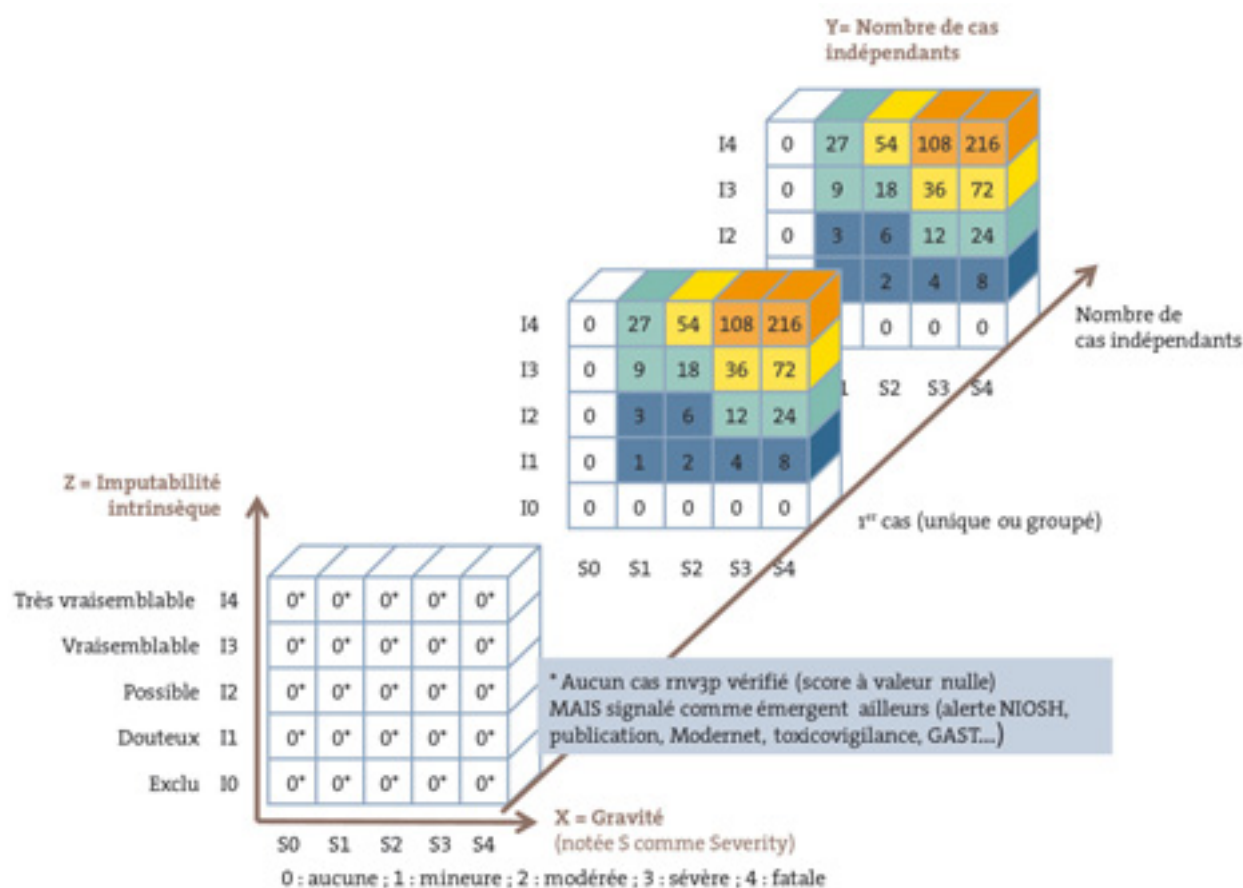
- ➔ L'action de niveau 1 correspond au signalement interne aux CCPP. Cela permet la recherche de cas similaires prospectifs mais également de cas rétrospectifs qui auraient échappé à la requête ciblée menée sur la base de données, car non codés comme attendus.

- ➔ L'action de niveau 2 correspond à une information aux partenaires du réseau *via* le système d'information du rnv3p 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 [15], 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, Institut national de recherche et de sécurité – INRS –, Direction générale de la santé, Direction générale du travail, Direction générale de la prévention des risques, Régime social des indépendants – RSI). Une fiche de signalement et des pièces jointes sont mises en ligne sur le site de l'Anses et désormais pu-

4. La version originale du Poisoning Severity Score proposée par PERSSON, SJÖBERG ET AL. en 1998 est disponible en ligne sur le site de l'OMS : [www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf](http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf). Sa traduction française est utilisée par les centres anti-poisons et de toxicovigilance (CAP-TV). Une nouvelle version française intégrant les pathologies chroniques est en cours de validation par les CAP-TV et devrait pouvoir être utilisée à l'avenir par le rnv3p pour coter la gravité des cas.



**LÉGENDE :** Le score global d'un couple (pathologie x exposition) ou d'une 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. La gradation des actions pour les couples et triades composés d'un cas unique est représentée par les différentes couleurs : absence d'action (zone blanche), action de niveau 1 (bleu), action de niveau 2 (vert), zone de transition (jaune) pour laquelle l'analyse de la bibliographie est déterminante, et enfin action de niveau 3 (orange). Pour les situations présentant plusieurs occurrences, le niveau d'action à prendre est celui équivalent au score total.

bliées dans la revue *Références en Santé au Travail* de l'INRS [16,17]. Les interactions au niveau régional (Agence régionale de santé – ARS –, Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi – DIRECCTE) se font via le CCPP en parallèle de ces actions menées au niveau national et européen. Afin que la limite entre le signalement 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 des éléments

bibliographiques (imputabilité extrinsèque) sera déterminante. Les différents niveaux d'actions nécessitent donc la définition de 4 seuils par l'algorithme décisionnel représenté par la figure 2. Le score de l'algorithme permet également de hiérarchiser les couples et triades, si besoin de priorisation. 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 présider à un changement de niveau d'action.

### SIGNALEMENTS ISSUS DE L'ÉMERGENCE CLINIQUE

Trois situations ont donné lieu à des signalements, deux d'entre elles ayant fait l'objet d'une information dans *Références en Santé au Travail* [16, 17]. L'exemple des asthmes professionnels induits par *Chrysonilia sitophila* chez des employés effectuant la maintenance de distributeurs de café [16,18] permet d'illustrer la démarche. Des employés effectuant la maintenance de distributeurs de café ont présenté des crises d'asthme à chronologie professionnelle, rapportées

**Détection, expertise et prise en compte des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »).** Approche développée par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p)

à un contact avec une moisissure orangée se développant sur le marc de café. Cette moisissure a été authentifiée comme étant *Chrysonilia sitophila*, des IgE spécifiques ont été mises en évidence chez les cas, ainsi qu'une positivité aux *prick-tests* du marc de café contaminé. Deux cas ont été documentés au sein du rnv3p, l'imputabilité intrinsèque calculée est maximale (14 : très vraisemblable) et la gravité faible (S1) d'après l'échelle PSS utilisée. Le score d'émergence est égal à 27 pour chacun des cas (figure 2), soit un score global (addition des deux précédents) de 54. Ce score correspond à la zone dite de transition pour laquelle l'analyse de la bibliographie permet de décider si est entreprise une action de niveau 3 (signalement large) ou simplement de niveau 2 (information des partenaires internes et externes à la recherche de nouveaux cas). Si la triade {*Chrysonilia sitophila* x asthme x agents de maintenance des machines à café} est nouvelle, cette moisissure a déjà été identifiée comme asthmogène chez des travailleurs du bois : le couple {*Chrysonilia sitophila* x asthme} est donc déjà connu. Par ailleurs deux publications ont été réalisées dans deux autres pays européens conjointement à celle du rnv3p. Le niveau de preuve était donc suffisant pour réaliser un signalement large. Des recommandations ont été effectuées [16] et des contacts ont été entrepris avec la branche d'activité concernée. La majorité des cas discutés au sein du GT Émergence (jusqu'au printemps 2014) est résumée au sein du rapport scientifique, avec leur score selon l'algorithme décisionnel et les décisions prises [4].

5. La pathologie correspond au code diagnostic CIM-10 « D70 » qui rassemble les entités leucopénie (diminution des globules blancs < 4 000.mm<sup>3</sup>), neutropénie (diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) à une concentration < 1 500.mm<sup>3</sup>, qualifiée de sévère lorsque < 500.mm<sup>3</sup>) et agranulocytose (disparition sélective des PNN circulants < 200.mm<sup>3</sup>). À noter, qu'il n'existait pas dans le thésaurus du rnv3p de code pour la lymphopénie (diminution sélective des lymphocytes < 1 500.mm<sup>3</sup>), et que ces situations sont incluses dans le code D70, assez générique.

6. Répondant au code 7142 de la classification des métiers BIT 1988

**SIGNALEMENTS ISSUS DE L'ÉMERGENCE STATISTIQUE**

L'exemple du couple {Pathologie = leucopénie-ou-neutropénie-ou-agranulocytoses<sup>5</sup> x Métier = carrossier peintre<sup>6</sup>}, qui génère un signal de disproportion très élevé, du fait de 17 cas codés de façon homogène, permet d'illustrer la démarche.

Ce couple montre plusieurs éléments qui semblent confirmer sa pertinence en termes de recherche d'émergence. Tout d'abord, 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). Enfin, bien qu'il y ait deux fois moins de carrossiers-peintres / laqueurs-vernisseurs dans la base que de peintres en bâtiment (1069 vs 2076), les premiers sont rapportés 17 fois avec cette pathologie contre 7 fois pour les seconds. Or une analyse des zones de texte libre des cas de neutropénie des peintres en bâtiment révèle que deux sont en fait des carrossiers peintres, ce qui porte donc leur nombre réel à 19, contre 5 pour les peintres en bâtiment. D'autres analyses plus fines montrent la pertinence de ce signal [4]. Enfin, il s'agit d'un signal qui ne cesse d'augmenter au cours du temps. 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 termes, sa mesure de disproportion PRR baisserait. Or, au contraire, une augmentation constante du signal est observée. En conclusion, il s'agit

d'un signal qui mérite d'être investigué de façon détaillée par le GT Émergence (retour aux dossiers médicaux, calcul de l'imputabilité et du score d'émergence pour chacun d'entre eux et analyse de ce couple au travers de l'algorithme décisionnel présenté précédemment).

**PLACE DES MÉDECINS DU TRAVAIL DE TERRAIN DANS LA VIGILANCE EN SANTÉ AU TRAVAIL**

La limite principale de cette démarche correspond à la phase de détection. Autrement dit, le rnv3p ne sera en mesure de mettre en évidence que ce pour quoi l'expertise clinique des CCPP aura été sollicitée. Il est donc primordial que tant les médecins du travail que les médecins spécialistes, voire les médecins généralistes, aient le réflexe d'adresser aux CCPP les cas atypiques pour lesquels une origine professionnelle est questionnée (plusieurs cas constatés, exposition atypique, absence de diagnostics étiologiques différentiels...), et cela, même si le cadre n'est pas celui de pathologies professionnelles connues. L'investigation détaillée dans un premier temps et l'enregistrement au sein de la base de données du rnv3p participeront à cette action de vigilance en santé au travail.

**CONCLUSION**

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 proportionnées et ce, de façon transparente et reproductible. 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.

L'émergence n'est qu'un des aspects de la vigilance en santé au travail. Le rnv3p aborde par ailleurs d'autres aspects de cette vigilance, dont la description de situations professionnelles à risque (valorisation des données qualitatives du réseau au service de la connaissance et de la prévention). Enfin, ces différents travaux ont été à la source de collaborations internationales. Un outil en ligne, pour l'instant réservé aux partenaires de Modernet, a été mis au point grâce au concours de la mission rnv3p de l'Anses pour conduire l'émergence clinique au niveau européen (projet OccWatch). Par ailleurs, les méthodes d'émergence statistique ont été testées sur la base de données du réseau britannique et des méthodes développées par d'autres équipes devraient enrichir la palette d'outils disponibles pour la détection de phénomènes émergents.

## POINTS À RETENIR

- Contrairement à d'autres champs sanitaires, une vigilance globale en santé au travail reste à structurer en France.
- Le rnv3p a développé et structuré une approche spécifique visant à mettre en lumière et expertiser les suspicions de nouvelles pathologies professionnelles.
- L'information initiale provient soit directement des CCPP, soit de l'analyse de la base de données rnv3p, soit enfin de sources extérieures au réseau (veille bibliographique, contacts nationaux et internationaux).
- Afin d'optimiser l'identification de ces cas porteurs d'informations sur des risques non ou mal identifiés à ce jour, les médecins du travail sont invités à adresser à leur CCPP correspondant les salariés présentant une pathologie suspectée d'être liée au travail et ce, bien que non décrite au préalable.
- Cette démarche est actuellement portée au niveau européen avec un rôle moteur du rnv3p.

## BIBLIOGRAPHIE

1 | Emerging Issues and the Role of the SCENHIR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Position Paper. European Commission, 2009 ([http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihir/docs/scenihir\\_s\\_01.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihir/docs/scenihir_s_01.pdf))

2 | Commission staff working document. Evaluation of the European Strategy 2007-2012 on health and safety at work. European Commission, 2013

(<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10012&langId=en>).

3 | Evaluation of the European Strategy on safety and health at work 2007-2012. Final report. DG employment, social affairs and inclusion, 2013 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10016&langId=en>).

4 | Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles. Méthodes de détection et d'expertise des suspicions

de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »). Rapport scientifique. Maisons-Alfort : Anses ; 2014 : 122 p.

5 | Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p). Rapport d'activité 2012. Maisons-Alfort : Anses ; 2012 : 8 p.

6 | BENSEFA-COLAS L, TELLE-LAMBERTON M, PARIS C, FAYE S ET AL. - Occupational allergic

contact dermatitis and major allergens in France: temporal trends for the period 2001-2010. *Br J Dermatol.* 2014 (à paraître).

7 | DUPAS D, DAGORNE MA - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) : un diagnostic à ne pas manquer. Épidémiologie, diagnostic, traitement. *Rev Mal Respir.* 2013 ; 30 (2) : 99-104.



**Détection, expertise et prise en compte des suspicions de nouvelles pathologies professionnelles (« pathologies émergentes »).** Approche développée par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p)

- 8 | AMEILLE J, HAMELIN K, ANDUJAR P, BENSEFA-COLAS L ET AL. - Occupational asthma and occupational rhinitis: the united airways disease model revisited. *Occup Environ Med.* 2013 ; 70 (7) : 471-75.
- 9 | PARIS C, NGATCHOU-WANDJI J, LUC A, McNAMEE R ET AL. - Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001-2009. *Occup Environ Med.* 2012 ; 69 (6) : 391-97.
- 10 | BONNETERRE V, BICOUT D, BERNARDET C, DUPAS D ET AL. - Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p) et veille sanitaire. *Santé Publique.* 2008; 20 (Suppl 3) : S201-10.
- 11 | BONNETERRE V, FAISANDIER L, BICOUT D, BERNARDET C ET AL. - Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (rnv3p). *Occup Environ Med.* 2010 ; 67 (3) : 178-86.
- 12 | BONNETERRE V, BICOUT DJ, LARABI L, BERNARDET C ET AL. - Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of the application of pharmacosurveillance methods to the database of the French National Occupational Disease Surveillance and Prevention network (rnv3p). *Occup Environ Med.* 2008 ; 65 (1) : 32-37.
- 13 | BONNETERRE V, BICOUT DJ, DE GAUDEMARIS R - Application of pharmacovigilance methods in occupational health surveillance: comparison of seven disproportionality metrics. *Saf Health Work.* 2012 ; 3 (2) : 92-100.
- 14 | ROUX E, THIESSARD F, FOURRIER A, BÉGAUD B ET AL. - Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2005 ; 9 (4) : 518-27.
- 15 | BONNETERRE V, TELLE-LAMBERTON M - Surveillance épidémiologique et vigilance en milieu professionnel : place du réseau Européen Modernet. *Arch Mal Prof Environ.* 2012 ; 73 (3) : 419-21.
- 16 | Rnv3p. Asthmes professionnels induits par *Chrysonilia sitophila* chez des employés effectuant la maintenance de distributeurs de café. Signalement du Groupe de travail Émergence du rnv3p (Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles). Infos à retenir AC 50. *Réf Santé Trav.* 2013 ; 133 : 5-6.
- 17 | Rnv3p. Pneumopathie d'hypersensibilité professionnelle liée à l'éthylméthacrylate chez une prothésiste ongulaire effectuant la pose de faux ongles. Signalement du Groupe de travail Émergence du rnv3p (Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles). Infos à retenir AC 53. *Réf Santé Trav.* 2013 ; 134 : 5-6.
- 18 | FRANCUZ B, YERA H, GÉRAUT L, BENSEFA-COLAS L ET AL. - Occupational asthma induced by *Chrysonilia sitophila* in a worker exposed to coffee grounds. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 ; 17 (10) : 1645-46.