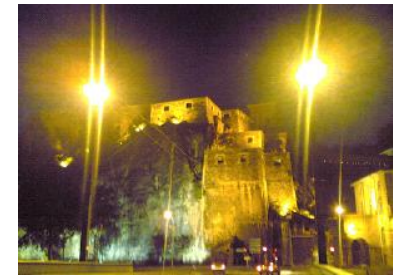


Les cancers professionnels
Journée Formation SMST Lyon, 3/12/2010



La veille sur les cancers professionnels



Dr. Vincent Bonneterre, pour le RNV3P

- EPSP-TIMC, UJF
- Centre de consultations de pathologies professionnelles, CHU Grenoble



- Le réseau des **CCPP**, Centres de Consultations de Pathologies Professionnelles, constitue un système de recours hébergés dans les CHU.
 - Les consultants sont adressés par des médecins de toutes spécialités (>50% de médecins du travail), afin **d'établir et préciser le lien entre une maladie et des expositions professionnelles voire environnementales**
 - indépendamment des considérations relatives à l'indemnisation
 - sans contrôle *a priori* du recrutement des patients afin de répondre à des objectifs épidémiologiques
-

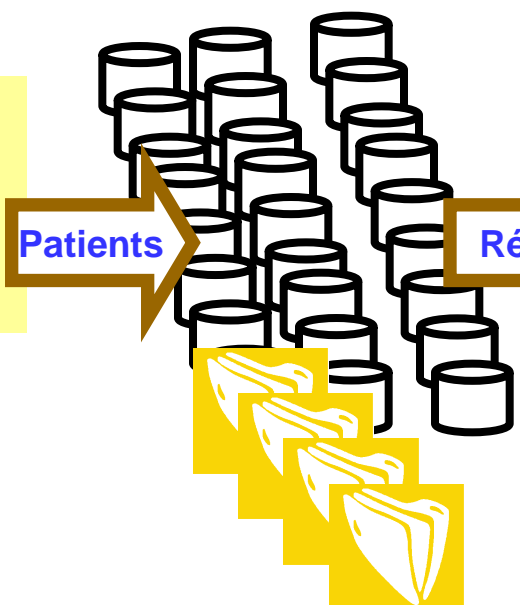
- Le **RNV3P** enregistre depuis 2001, un résumé standardisé et codé de chaque consultation réalisée au sein des CCPP. **Plus de 8000 observations par an dont 12% de cancers.**
 - L'objectif principal du RNV3P est aujourd'hui de participer à la surveillance sanitaire dans le champ de la santé au travail...
 - ... en prenant en compte ses spécificités. Il s'agit d'un système de recours aux experts avant d'être un outil épidémiologique : le RNV3P n'est pas conçu pour estimer des prévalences ou des incidences
-

RNV3P & surveillance sanitaire

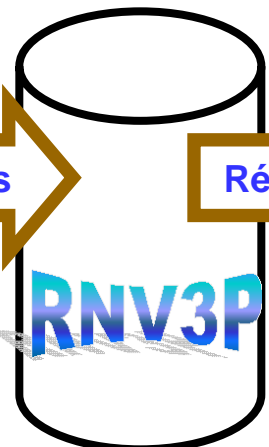
1. Surveille et décrit des situations de travail et expositions à risque des patients adressés au réseau = **“surveillance programmée”**
 2. Fonction de **génération d'hypothèses**, afin d'identifier de possibles nouvelles étiologies de pathologies professionnelles
 - à partir de cas cliniques très bien documentés = **“émergence clinique”**
 - à partir de **méthodes de fouille de données** (“Data Mining”)
-

32 CCPP

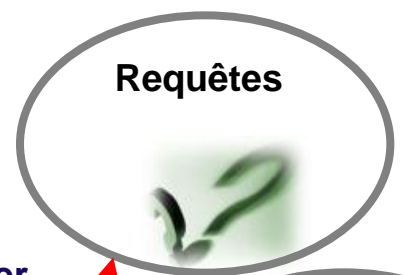
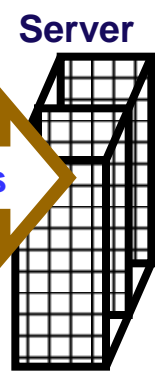
Médecins
(50%
médecins du
travail)



Entrepôt de
données



> 8000 résumés de
consultations / an



Structuration des observations

RNVPP - Réseau National de Vigilance des Pathologies Professionnelles

Retour Enregistrer Annuler Imprimer

PROBLEME
Mise à jour du problème N° 1

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

Définition du problème Conclusions

NATURE

- Pathologie professionnelle
- Conseil pour aptitude
- Interrogatoire professionnel
- Groupe professionnel à risque
- Pathologie environnementale
- Pathologie ni professionnelle, ni environnementale
- Absence de pathologie
- En attente

PATHOLOGIES

Diagnostic principal : C945 Myélofibrose aiguë

Co morbidity : 1 K721 Insuffisance hépatique chronique

2 D680 Maladie de von Willebrand

NUISANCES Imputabilité

Principale : 36R50 Fongicides

2 21316 Styrene

3 2A111 Acetone dimethylcetone propanone

4 36527 Plastiques thermodurcissables polyesters insatures

5

POSTE et ENTREPRISE

Entreprise actuelle Entreprise antérieure

Entreprise - NAF 602C Téléphériques, remontées mécaniques SEVLC

Poste - BIT 8281 Monteurs en construction mécanique

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

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

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

Secteur d'activité: CodeNAF (4 digits)

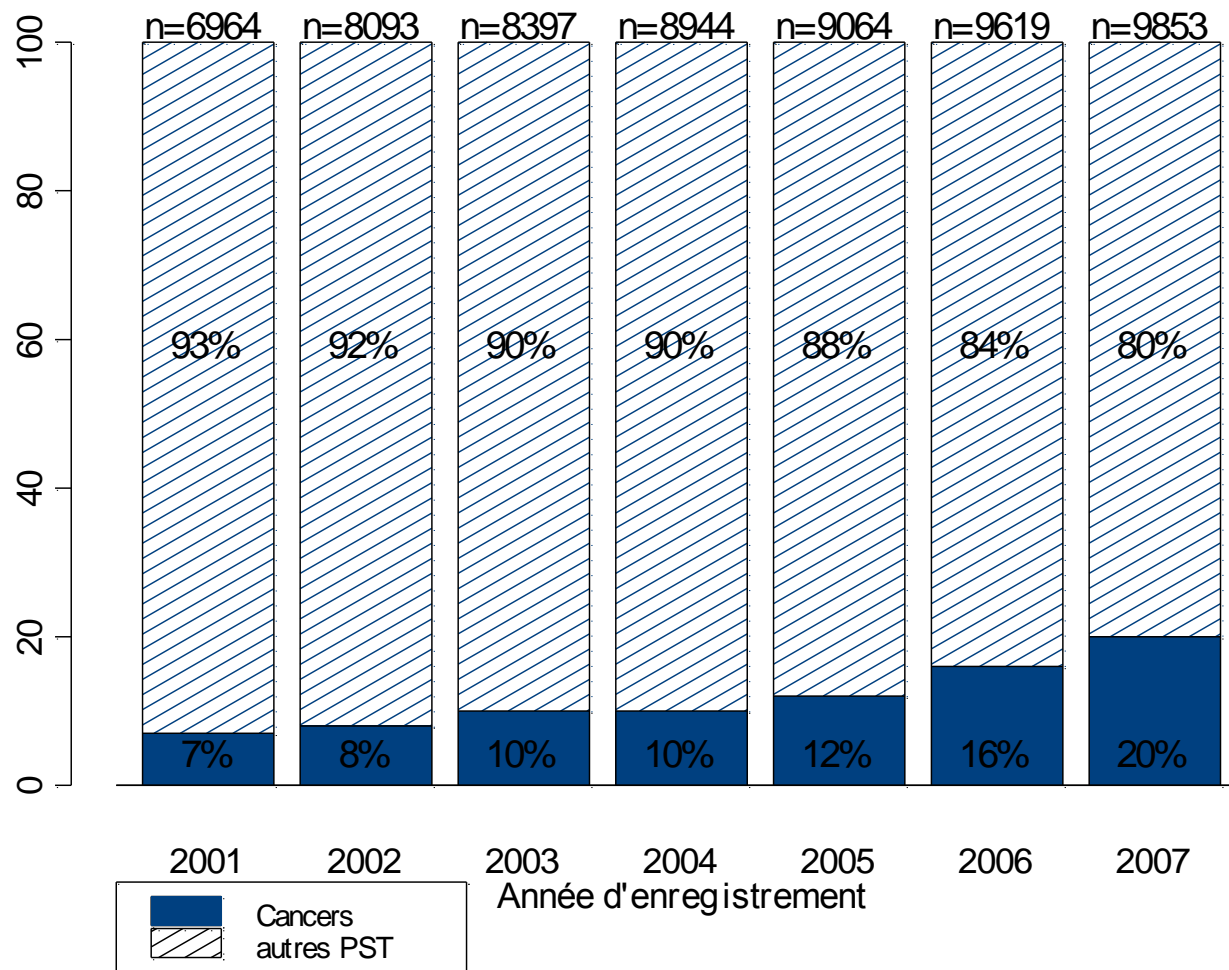
Poste de travail : CITP-88 (4 digits)

Surveillance programmée

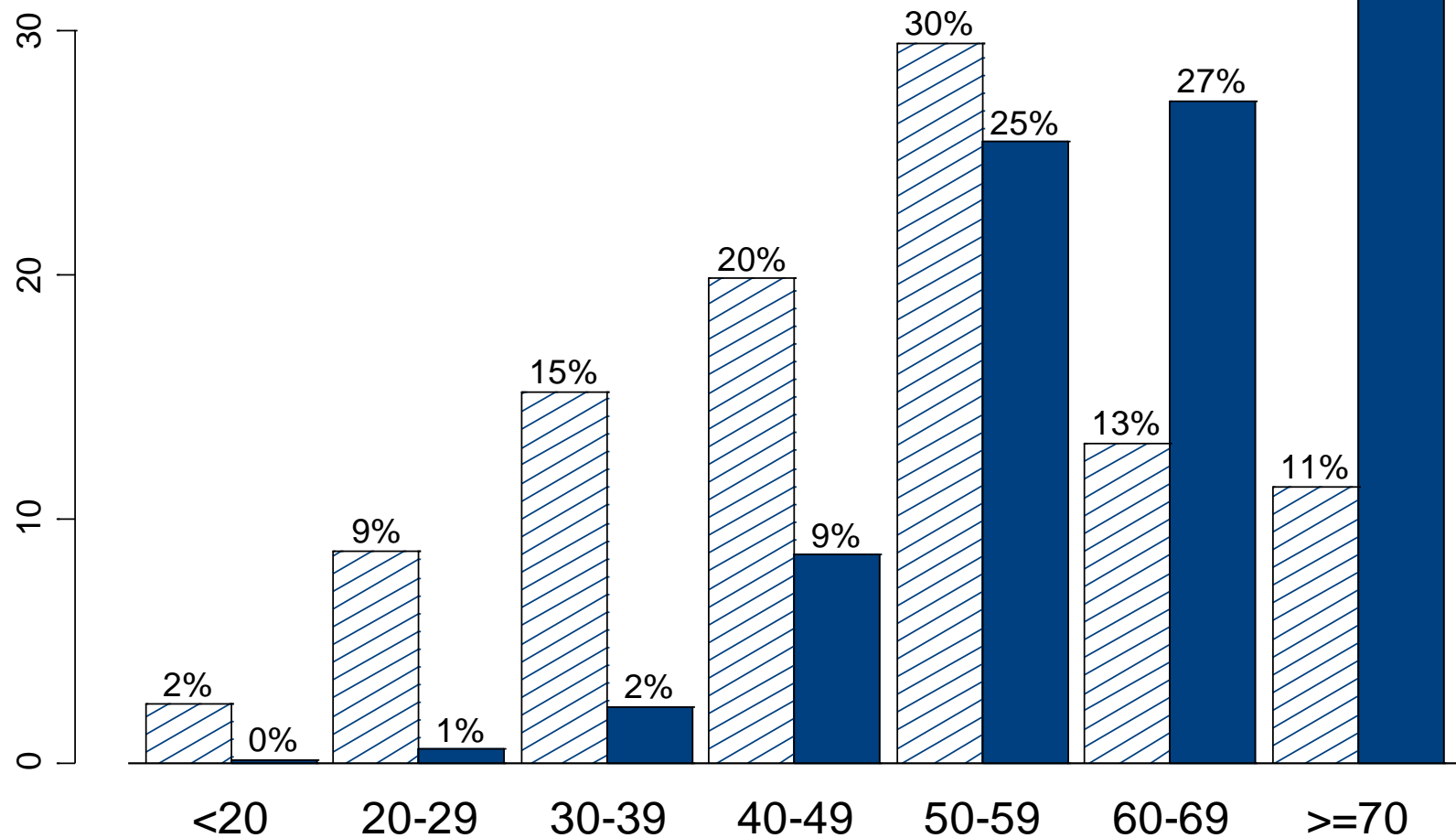
➤ cf chapitre “cancers” du rapport d’activité 2007
téléchargeable sur le site de l’Afsset

➤ **7 325 PST, analysant chacun la relation entre un cas de cancer et des expositions professionnelles ou environnementales, ont été enregistrés au sein du RNV3P entre 2001 et 2007 incluses.**

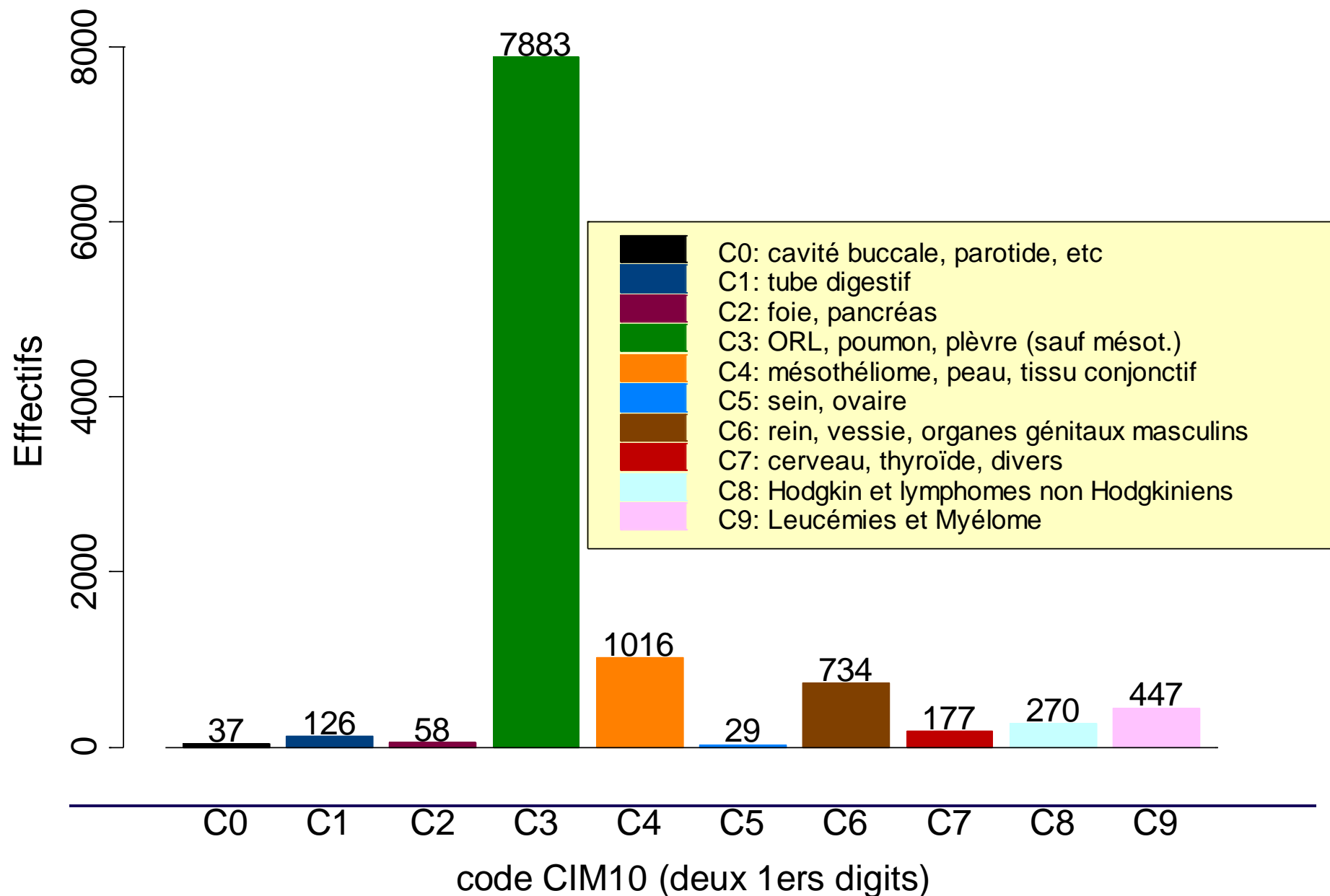
Part des cancers parmi les consultations des CCPP en fonction des années



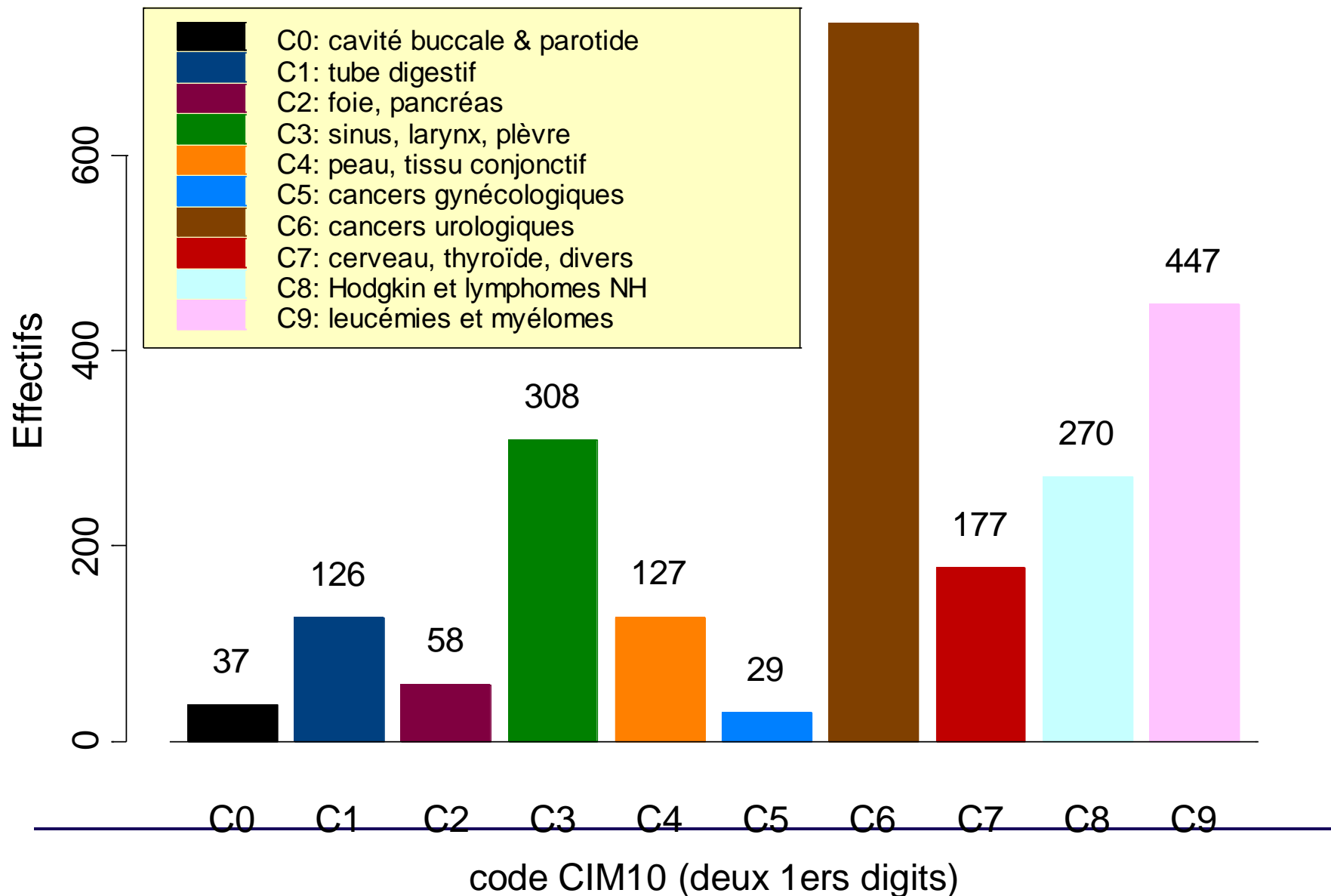
Distribution de l'âge des consultants présentant un cancer (/ patients cs pour une autre pathologie)



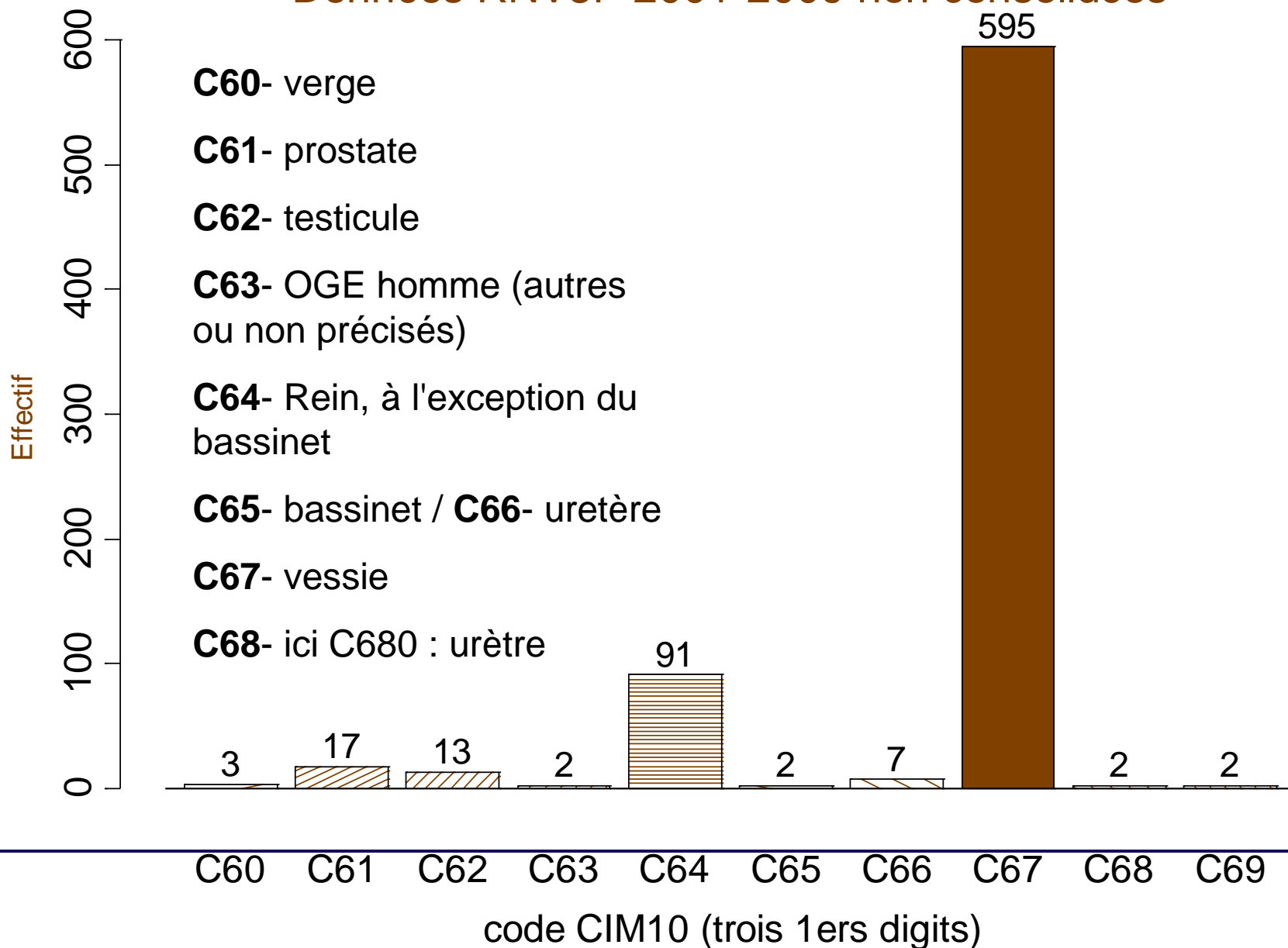
Distribution des 10777 cancers selon les deux 1ers digits CIM10



Distribution des 2313 cancers selon les deux 1ers digits CIM10 (exclusion des cancers du poumon C34 et mésothéliomes C45)



Distribution des 734 cancers C6: rein, vessie et assimilés Données RNV3P 2001-2009 non consolidées



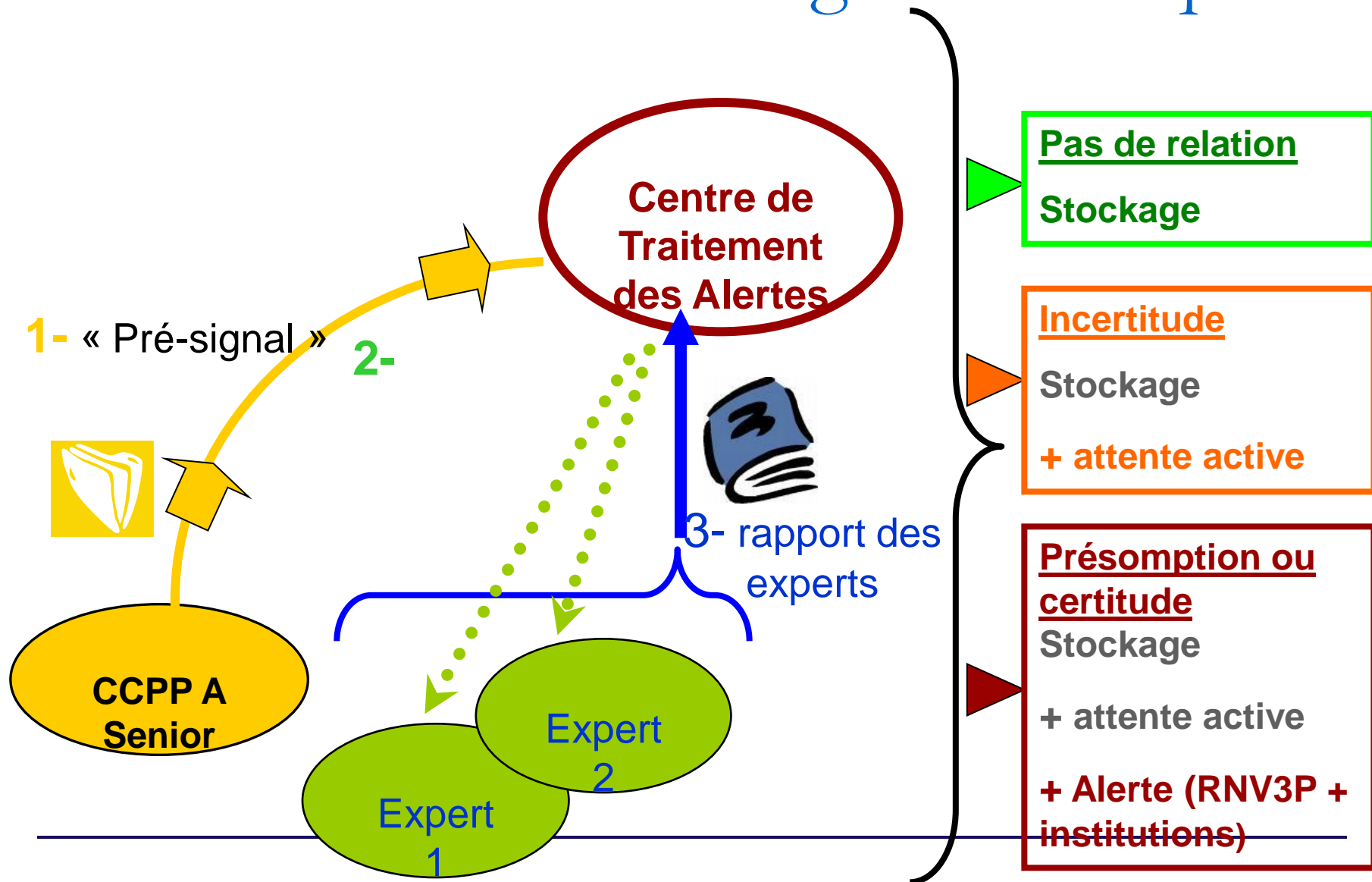
Questions générées / veille programmée.

Ex : cancer de vessie

- Première profession représentée dans le RNV3P avec cancer de vessie = mécanicien automobile.
 - Ce n'est pas un résultat classique même si un excès de risque est discuté (contact cutané avec HAP des huiles, et inhalation de produits de combustion des carburants).
 - Existe-t-il d'autres expositions à risque, non identifiées dans la littérature? cf activités repérées comme le «blacksonnage / blaxonnage» (pulvérisation d'huiles minérales ou de produits noirs pour la protection anticorrosion des châssis et bas-de-caisse)
 - Des investigations complémentaires pourraient aider à mieux comprendre les tâches les plus exposantes, les périodes à risque et les niveaux d'exposition aujourd'hui.
-

Emergence clinique

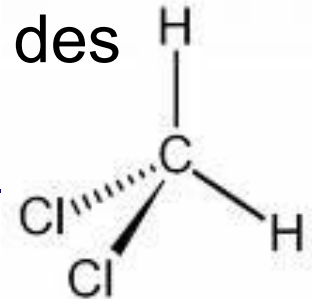
Procédure de l' « émergence clinique »



« *Emergence clinique* » et génération d'hypothèses. Exemple 1



- 3 cas de **lymphomes (LNH)** étudiés chez des **soudeurs** d'entreprises différentes exposés plus de 10 ans à des sprays anti-grattons contenant du **dichlorométhane** (5 cas rapportés).
- Face à ce signal les questions posées sont : 1) y a-t-il un réel sur-risque ? 2) Si oui est il lié au dichlorométhane, à d'autres composés, à des contaminants?



« *Emergence clinique* » et génération d'hypothèses. Exemple 1 (suite)



- **Soudeurs et LNH** : de nombreuses études retrouvent un excès de risque sans que la facteur causal ne soit identifié

- **Dichlorométhane et littérature scientifique**
 - ❑ Cancérogène suspecté avec preuves insuffisantes chez l'homme (Cat 3 UE et 2B du CIRC, cancérogène avéré chez l'animal par l'ACGIH depuis 2008)
 - ❑ Une seule étude épidémiologique, multicentrique, fait ressortir un excès de risque de lymphome avec ce produit (OR=1.7, *Miligi Epidemiology 2006*).

« *Emergence clinique* » et génération d'hypothèses. Exemple 1 (suite)



➤ Dichlorométhane et RNV3P

- Rapporté 4 fois avec des hémopathies différentes, toujours avec des co-expositions (apparaît 74 fois parmi les 61,000 observations)
- LNH également rapportés dans des secteurs avec exposition probable au dichlorométhane : ex 3 lymphomes dans l'industrie de la chaussure dont un mentionnant le dichlorométhane.

➤ **Conduite à tenir : recherche de cas identiques afin de tester la robustesse du signal**

- CCPP / hématologues / confrères européens (Modernet)
- Si le signal semble fiable, nécessité de conduire une étude épidémiologique ciblée

« *Emergence clinique* » et génération d'hypothèses. Exemple 2

62 ans, lésions tumorales papillomateuses étendues et atypiques évoluant sur la face ant. des 2 jambes depuis 10 ans et plus récemment sur les 2 avant-bras. Biopsies : hyperplasie épidermique associée à une prolifération vasculaire lymphatique. Un carcinome épidermoïde est diagnostiqué sur la jambe gauche. Recherche d'HPV oncogènes par hybridation in situ est négative.



« *Emergence clinique* » et génération d'hypothèses. Exemple 2 (suite)

Applicateur de résines époxydiques.
Eczéma 8 ans auparavant, lésions de grattage et contact avec la résine.
Evolution proliférative.

Lésions limitées aux zones exposées (en dessous des genoux et avant-bras au dessus des gants)

Aucun cas similaires dans la littérature.



« *Emergence clinique* » et génération d'hypothèses. Exemple 2 (suite)

■ Discussion

- Données expérimentales : une amine aromatique utilisée dans la synthèse des résines époxy et PU (4,4'-Diaminodiphenylmethane) en mesure de stimuler la croissance des fibres musculaires lisses des vaisseaux par effet radicalaire[1].
- Hypothèse? les molécules en contact avec la peau lésée par l'eczéma et les lésions de grattage perturbent certains signaux biologiques, dont ceux impliqués dans les processus de cicatrisation, la prolifération cellulaire et la cancérisation.
- Rechercher d'autres cas (communication : confrères européens, journées de dermatologie, etc).

■ [1] Dugas TR, et al Vascular medial hyperplasia following chronic, intermittent exposure to 4,4'-methylenedianiline. *Cardiovasc Toxicol.* 2004;4(1):85-96.

Analyse systématique de bases de données de réseaux de surveillance sans hypothèse a priori

Bonneterre et al. Occup Environ med 2008 ; 65(1):32-7

Bonneterre et al. Occup Environ med 2010 ;67(3):178-186

Faisandier et al. J Biomed Informatics 2010; under review

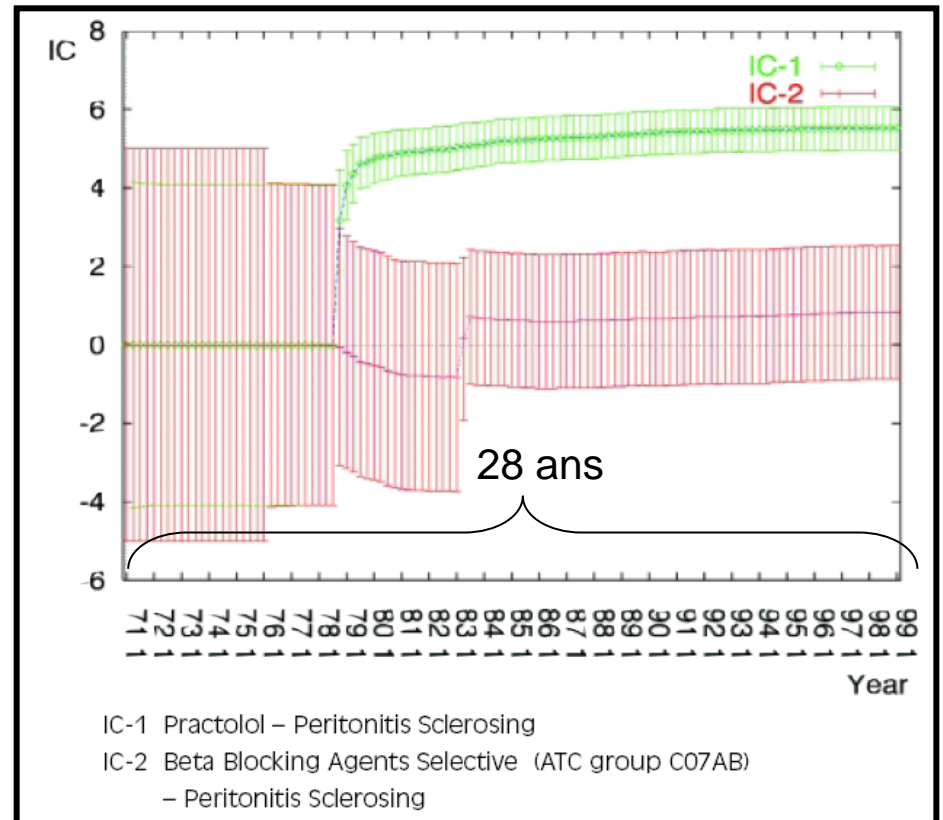
Méthodes de pharmacovigilance

- Bases de notifications spontanées d'effets indésirables « screenées » par des méthodes de fouille de données, afin de repérer les couples « médicament x événement de santé » générant un signal de disproportion.
- Dans notre cas, rechercher des associations « pathologie x nuisance », « pathologie x métier », « pathologie x secteur d'activité » générant un signal de disproportion



Illustration en pharmacovigilance

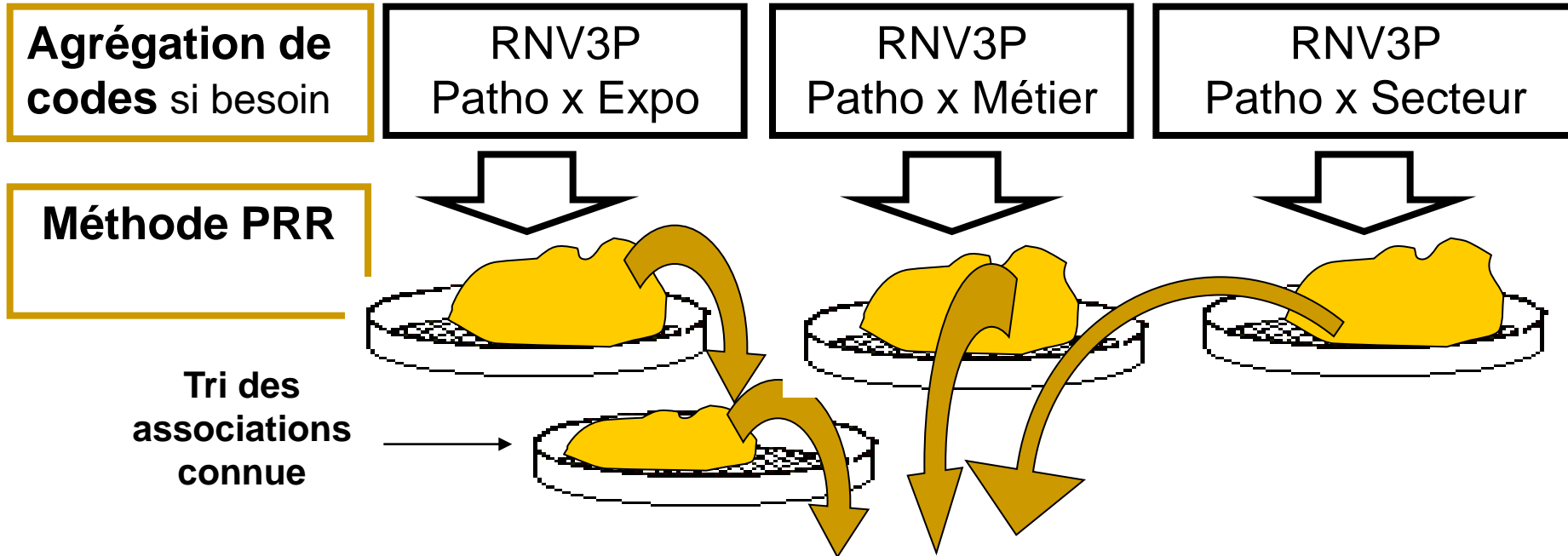
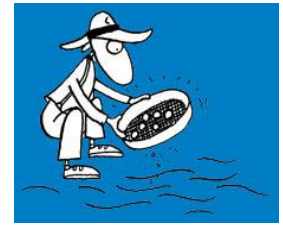
	Pathologie Pi	Autres pathologies	Marge N
Nuisance Nj	a	b	a+b
Autres nuisances	c	d	c+d
Marge P	a+c	b+d	N



Base WHO, Methode BCPNN

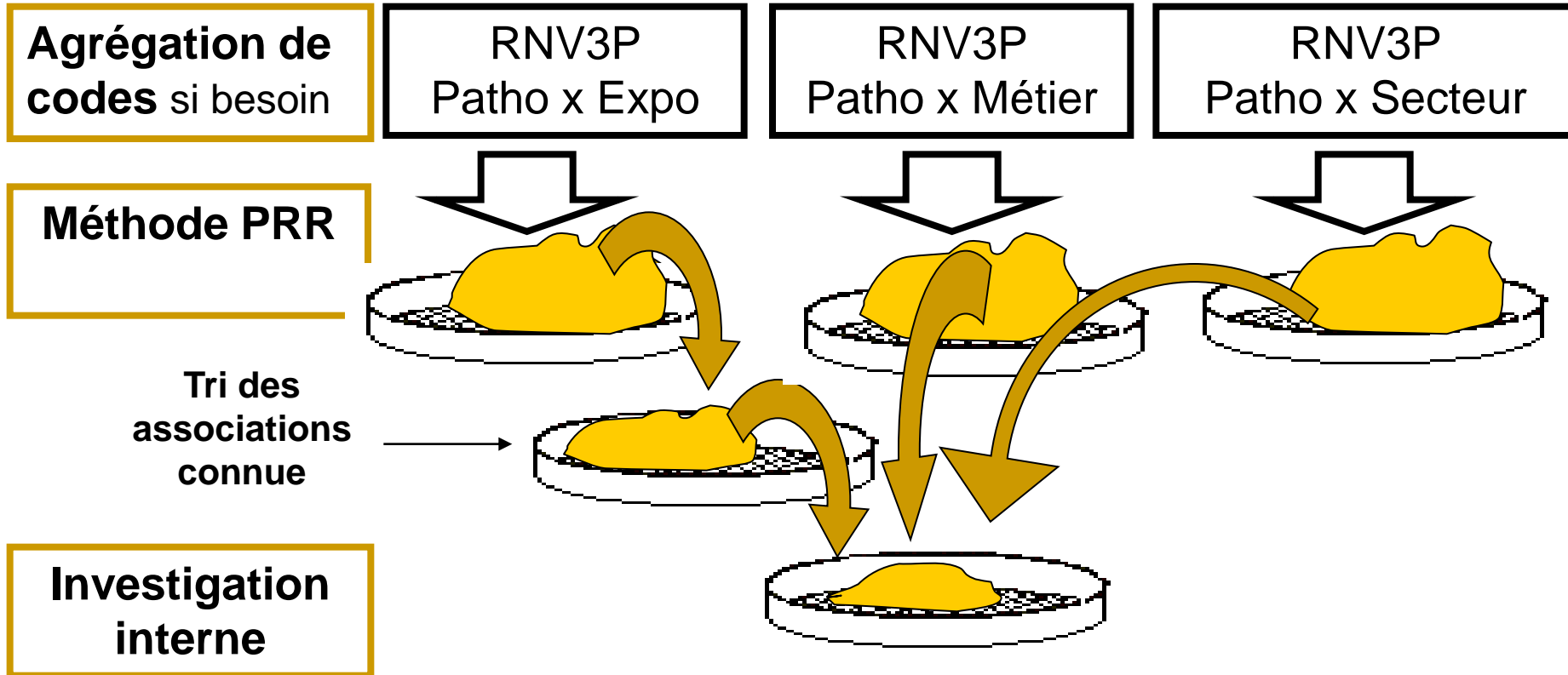
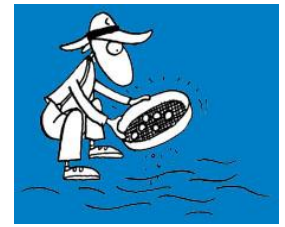
Test méthodes pharmacovigilance

Résumé de la méthode proposée



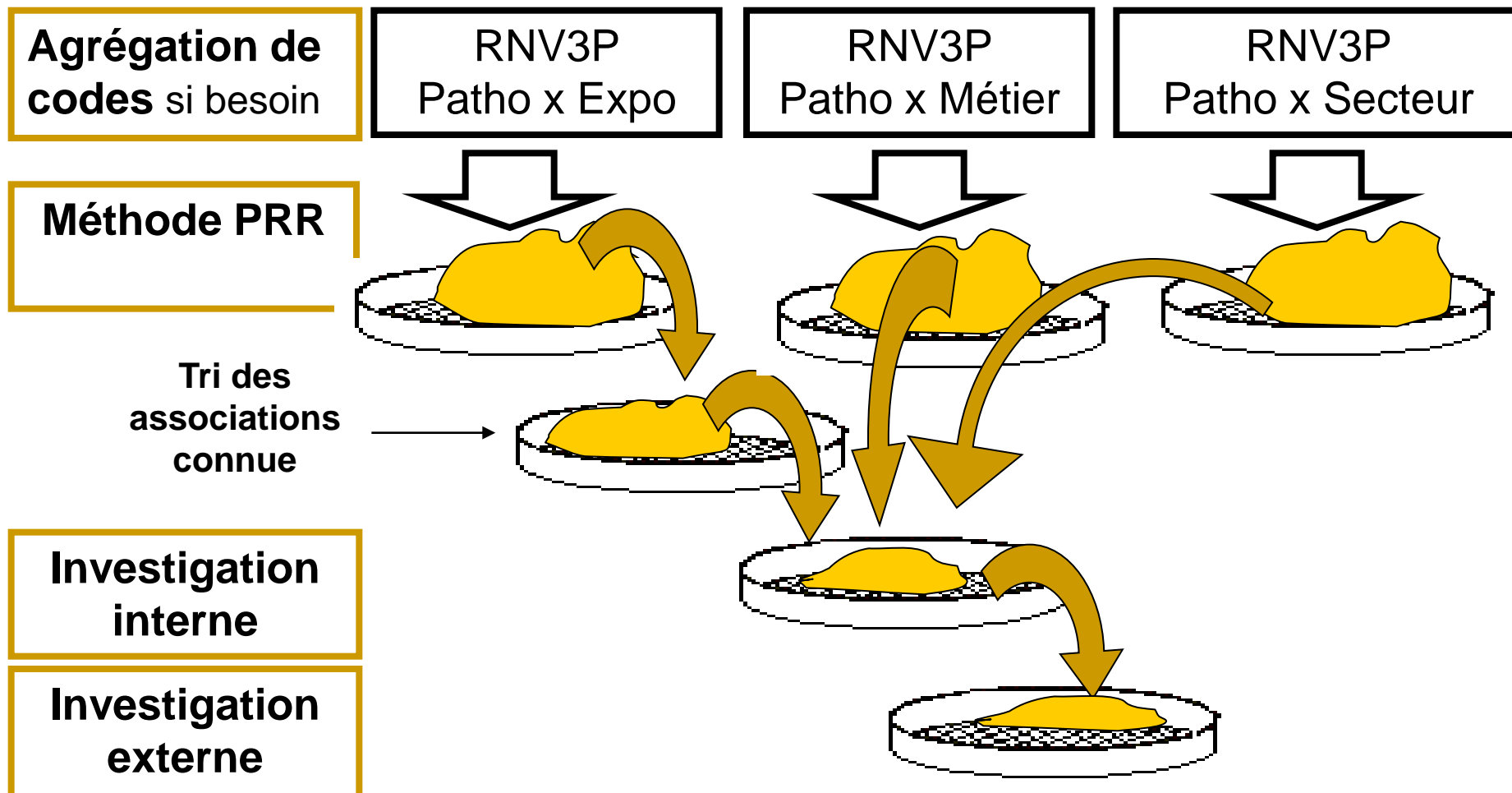
Test méthodes pharmacovigilance

Résumé de la méthode proposée



Test méthodes pharmacovigilance

Résumé de la méthode proposée



Test méthodes pharmacovigilance

Résumé de la méthode proposée

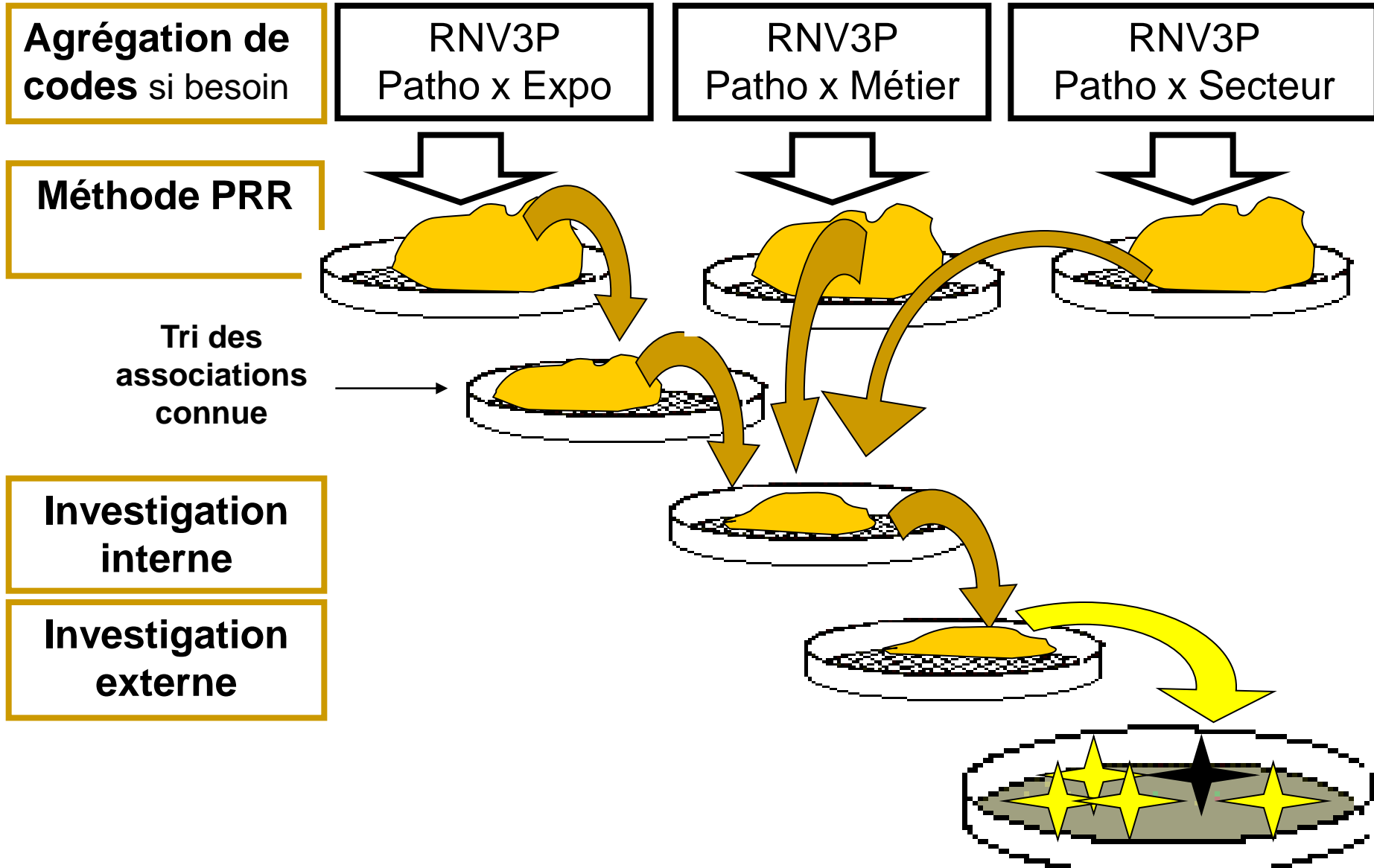
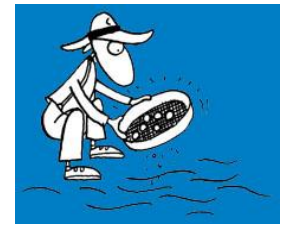


Illustration : Hémopathies lymphoïdes (PRR, 2001-2009)

Accueil

Informations générales

Fichier

Fouille systématique de données

Analyse ciblée

371 observations.

178 associations "HL x exposure", of which 44 generate a signal with at least one method.



2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009

			2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
HL	21310	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HL	21311	Benzene	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HL	21312	Toluene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HL	21313	Xylenes oxylene mxylene pxylene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HL	21314	Ethylbenzene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HL	21316	Styrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HL	21320	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HL	214B0	Dioxine et derives	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HL	22100	Derives halogenes des hydrocarbures aliphatiques satures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HL	22120	Derives chlores des hydrocarbures aliphatiques satures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HL	22122	Dichloromethane chlorure de methylene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HL	22127	1.1.1trichloroethane trichloro 1.1.1ethane 1.1.1trichlorethane methylchloroforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

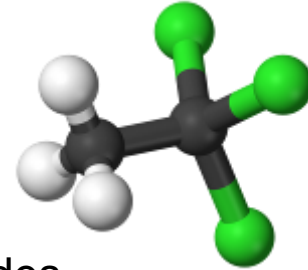
Méthodes pharmacovigilance & signaux générés

Ex : hémopathies lymphoïdes et agents d'entretien

- 10 hémopathies (8 lymphoïdes, une non précisée, une myéloïde) chez des agents d'entretien
 - de 6 CCPP différents
 - Incluant 2 hommes de 52 et 53 ans, avec lymphome T, issus de 2 CCPP différents, en charge de l'entretien dans le secteurs des transports publics et utilisant des sprays anti-graffiti.
 - possible exposition au dichloromethane (*non cité* mais peut être présent dans les décapants peintures)
-

Méthodes pharmacovigilance & signaux générés

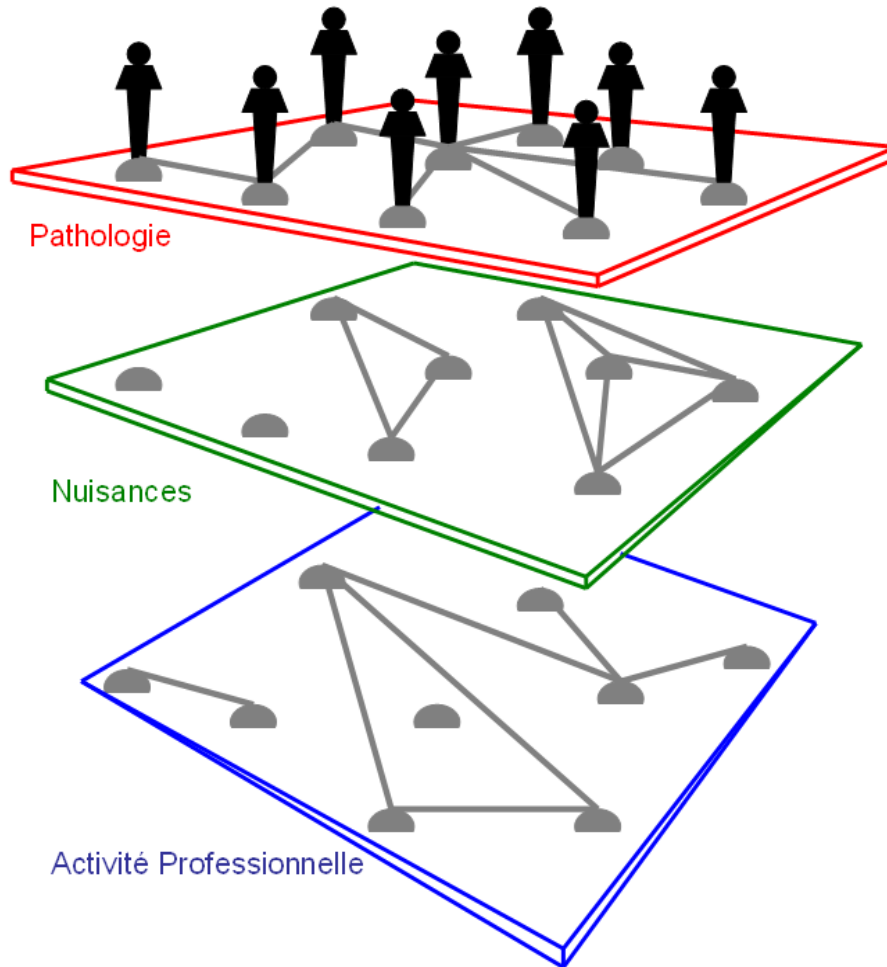
Ex : hémopathies et 1,1,1-trichloroéthane



- Exemple du **1,1,1-trichloroéthane** (= methylchloroforme =Baltane® = solvant 111 = CAS 71-55-6)
- **1,1,1Trichloroéthane et RNV3P** : rapporté 7 fois dont 4 fois avec des hémopathies différentes (2 myéloïdes, 1 lymphoïde, 1 non précisée), par 4 centres différents, toujours avec des co-expositions, mais une seule fois avec un leucémogène connu, toujours avec une imputabilité nulle. Pas de similitude parmi les métiers ou secteurs d'activité
- **1,1,1Trichloroéthane et littérature** :
 - Non classé UE = Groupe 3 du CIRC = Groupe D EPA, mais contient 5% de stabilisants, certains classés 2B du CIRC
 - Littérature épidémio pauvre / risque hémat. NB : Une étude avec excès de risques de leucémie chez les enfants des mères exposées à cette substance (n=7/1, OR ajusté = 7.55 [0.92-61.97] *Infante-Rivard .Environ Health Perspect. 2005.*
 - Littérature toxico : RAS pour études d'inhalation. Possible excès d'hémopathies malignes si exposition par gavage dans une étude (13/80 dans le groupe traité contre 4/100 dans le groupe placebo)
- **Conduite à tenir : Rechercher des cas analogues pour tester la robustesse du signal**

L'Exposome : un réseau d'observations reliées par au moins une exposition

L Faisandier, D Bicout, for RNV3P



Pour une maladie donnée:

1. Identification des observations identiques (=nœuds)
2. Definition d'une règle de connection (ex: partage d'une exposition)
3. Connection des noeuds
4. Identification de groupes d'expositions

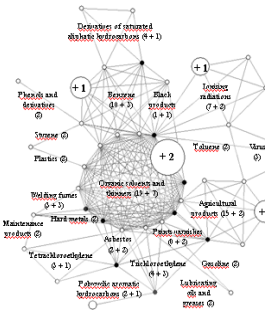
Conclusion sur méthodes de Data Mining

- La génération d'hypothèses n'est qu'une 1ere étape
 - Méthodes de disproportions : Bonne sensibilité, mauvaise spécificité : beaucoup de faux positifs
 - Nécessite des investigations complémentaires
 - Insuffisance pour démontrer la causalité
-

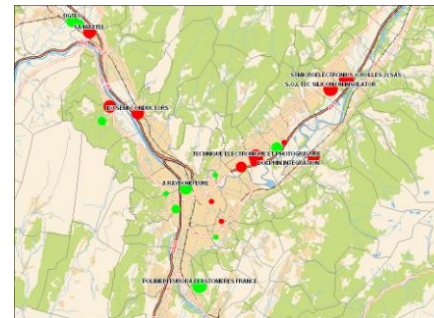
RNV3P & Veille

- Etre en capacité de recruter les cas intéressants pour la veille
- Evoluer d'un système d'indexation des cas à un réel système d'information
- Adapter les pratiques de codage de l'information.
- Généralisation de la procédure d'émergence clinique
- Utilisation des méthodes de fouille de données en routine.
- Suivi de la multi-exposition
- Veille programmée et SIG
- Modernet : Constitution d'un réseau de coopération européen

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



l'exposome
(Thèse Laurie Faisandier)



Modernet 2009
Monitoring trends in Occupational Diseases and new and Emerging occupation Risks



... Vers une dimension européenne



Modernet 2009

Monitoring trends in Occupational Diseases and new and Emerging occupation Risks

- **Qui?** Des équipes européennes de spécialistes de pathologies professionnelles intéressées par le développement de méthodes pour la surveillance de ces maladies. **12 pays représentés, 4 leaders actuellement** (GB, NL, Italie, France).
- **Objectif ? Mutualiser les expertises et développer un réseau de compétences européen sur la surveillance des pathologies professionnelles** afin, notamment, de mieux conseiller les décideurs pour orienter les efforts de prévention (« intelligence centre »)

MODERNET : Axes de travail

- **Qualité**
 - Améliorer la qualité du recueil des systèmes collectant des cas de pathologies professionnelles
 - **Tendances**
 - Développement et application de nouvelles méthodes pour l'analyses de tendances temporelles des patho. prof.
 - **Emergence :**
 - Réaliser une veille au niveau européen (recherche de cas identiques & mutualisation de l'expertise)
 - Développement de méthodes quantitatives
 - **Dissemination des connaissances**
-

Congrès sur les risques professionnels

émergents organisé par les membres de Modernet, sous l'égide de l'ICOH



7-8 APRIL 2011 AMSTERDAM
TRACING NEW OCCUPATIONAL DISEASES

Home : Theme : Program : Registration : Organisation : Practical Info : Contact

<http://www.icohscom2011.nl/>

Merci de votre attention!

SCENIHR : « 8 Reasons for past failure »

« There are a number of reasons why an emerging issue was not identified at an appropriate time or its potential effects were not properly considered, namely: »

- a) Inadequate monitoring/surveillance resulting in a failure to detect the presence of a disease and/or agent at an early stage.
- a) Failure to make important relevant information available to the risk assessors/risk managers.