

SURVEILLANCE OBSERVATIONNELLE : APPROCHE PAR EXPOSOME*

Delphine Rieutort¹, Régis de Gaudemaris^{1,2} et Dominique J. Bicout³

RÉSUMÉ

La surveillance observationnelle, fondée sur l'exposome, est un nouveau concept permettant de prendre en compte de manière optimale toutes les informations issues de bases observationnelles. La surveillance observationnelle au sein du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) s'organise en trois étapes : la construction de l'exposome et des groupes d'expositions et la génération d'une matrice activités-groupes d'expositions. Le concept est illustré par l'exemple des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Plusieurs groupes d'expositions concordants avec la littérature ont été mis en évidence : solvants et diluants organiques (dont benzène et trichloroéthylène), produits agricoles et radiations ionisantes. La surveillance observationnelle a permis une analyse complémentaire permettant d'apporter et de conforter des hypothèses de travail concernant les maladies professionnelles.

Mots-clés : exposome, surveillance, RNV3P, exposition professionnelle, lymphome non hodgkinien, données observationnelles, maladie professionnelle.

SUMMARY

Observational surveillance, based on the exposome, is a new concept designed to take into account optimally all the information obtained from observational databases. Observational surveillance in the National Network for Vigilance and Prevention of Occupational Diseases (RNV3P) is organized in three steps: the construction of exposome, that of exposure groups and the generation of Matrix Activity-Exposure groups. The concept is illustrated by the example of non-Hodgkin lymphoma (NHL). Several exposure groups consistent with the literature were identified: organic solvents and thinners (including benzene and trichloroethylene), agricultural products and ionizing radiation. This observational surveillance has allowed an additional analysis to improve or strengthen working hypotheses concerning occupational diseases.

Keywords: Exposome, Surveillance, RNV3P, Occupational exposure, Non Hodgkin Lymphoma, Observational data, Occupational disease.



* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 1^{er} juin 2012

¹ Laboratoire Environnement et prédiction de la santé des populations – TIMC, UMR CNRS 5525 Université Joseph Fourier, Grenoble, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France

² Service de médecine et santé au travail, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09 France

³ Biomathématiques et épidémiologie, EPSP – TIMC, UMR CNRS 5525 Université Joseph Fourier, Grenoble, VetAgro Sup Lyon, 69280 Marcy l'Etoile, France
(delphine.rieutort@imag.fr, dominique.bicout@vetagro-sup.fr, bicout@ill.fr)

I - INTRODUCTION

A la suite de récentes crises sanitaires, les processus de surveillance se sont multipliés. Ces réseaux de surveillance ont donné naissance à des bases de données enregistrant diverses informations concernant tous types d'évènements sanitaires dans un but de prévention et de volonté de détecter précocement des menaces pour la santé des populations. On ne parle alors plus de veille sanitaire mais de surveillance épidémiologique (ou surveillance en santé publique), car celle-ci permet une démarche pro-active ayant pour but de générer des alertes. Cette surveillance épidémiologique est un processus de collecte systématique et continu d'évènements de santé connus, que l'on suit dans le temps en utilisant des indicateurs épidémiologiques courants. La surveillance peut se concevoir sous plusieurs aspects (tableau 1) : la surveillance programmée, qui consiste en un

recueil d'informations sur une unique maladie ; la surveillance événementielle, qui consiste en un recueil d'informations sur un évènement particulier ; et la surveillance syndromique qui consiste en un recueil de diverses informations ou syndromes permettant de générer des alertes précoces sur divers évènements non définis. La surveillance observationnelle est un nouveau concept permettant l'exploitation optimale des bases de données de déclarations ou observationnelles. Ces bases de données recueillent des données sur de nombreux évènements de santé, ainsi que de multiples informations qui leur sont associées. La surveillance observationnelle est donc une surveillance complexe permettant une prise en charge globale de toutes les caractéristiques liées aux évènements de santé enregistrés dans les bases observationnelles par les différents acteurs des réseaux

Tableau 1
Les différents types de surveillance

Type de surveillance	Evènement suivi	Exemple
Programmée	Une maladie particulière	Grippe
Évènementielle	Un évènement particulier	Hiroshima
Syndromique	Divers syndromes issus de différentes bases de données	Registre des urgences ou pompiers, SAGIR
Observationnelle	Plusieurs évènements de santé et toutes les caractéristiques associées	RNV3P, SAGIR

Ces bases de données de déclarations existent dans différents domaines. Pour n'en citer que deux, il existe le réseau SAGIR [SAGIR, 2012], créé en 1986, recueillant les signalements volontaires des animaux morts ou moribonds effectués par des chasseurs, techniciens de forêt, ou encore par le public ; et le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) [Anses, 2012] ; créé en 2001 dans un but de surveillance, d'émergence et de prospection des associations pathologies-expositions professionnelles, il recueille de manière systématique et standardisée toutes les informations issues des consultations professionnelles effectuées par les médecins experts du réseau.

Les objectifs de ces travaux sont de développer et de poser les bases d'une

surveillance observationnelle fondée sur l'exposome ayant pour but de prendre en compte et d'utiliser de manière optimale ces bases de données observationnelles.

La surveillance observationnelle telle que nous la concevons au sein du RNV3P se décline en trois étapes principales : la construction de l'exposome, la construction des groupes d'expositions (GEXPO) et la génération d'une matrice activités-groupes d'expositions (MAGE) [Rieutort, 2012]. Seules les étapes concernant l'exposome et les groupes d'expositions sont présentés ici. L'exposome et les groupes d'expositions associés ont été développés précédemment par l'équipe EPSP [Faisandier, 2011 ; Faisandier *et al.*, 2011]. Le concept d'exposome est similaire à celui de la science des réseaux complexes [Barabási, 2012]. Des approches semblables sont

retrouvées dans la littérature comme l'exposome à la Wild [Wild, 2005] représentant la synthèse de toutes les expositions individuelles et environnementales rencontrées au cours de la durée de vie d'un individu, ou le « diseasome » illustrant par exemple l'environnement et les facteurs sociaux qui pourraient avoir un rôle potentiel dans les origines de l'obésité [Goh *et al.*, 2007 ; Barabási, 2007]. Ces approches ont en

commun la volonté de rechercher les caractéristiques similaires permettant la compréhension et l'identification des facteurs clefs dans l'apparition et le développement de maladies.

Afin de présenter cette surveillance observationnelle, l'exemple des lymphomes non hodgkiniens (LNH) issus de la base RNV3P sera utilisé.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. RÉSEAU RNV3P

Le RNV3P est un réseau d'experts mis en place en 2001 dans un but de veille épidémiologique programmée (suivi au cours du temps de l'évolution des couples pathologies-nuisances) ; de veille clinique ; et de recherche afin d'élaborer des outils de mise en évidence d'associations potentiellement émergentes [Faisandier, 2011].

Les médecins-experts du RNV3P recueillent de manière systématique et standardisée toutes les informations issues des consultations professionnelles effectuées dans les Centres de consultations des pathologies professionnelles (CCPP) des Centres hospitaliers universitaires (CHU) de France. Durant ces consultations, les médecins experts retracent l'historique professionnel du patient, et déterminent les activités professionnelles et nuisances potentiellement responsables de la pathologie diagnostiquée. Ces informations sont alors structurées sous forme de problème de santé au travail (PST).

Chaque PST est caractérisé par une pathologie p diagnostiquée par un médecin-expert, une ou plusieurs nuisances (substances, mouvement, conditions de travail) h_1, h_2, h_3, h_4, h_5 (5 maximum), potentiellement associées à cette pathologie et l'activité professionnelle jugée comme responsable par le médecin expert, définie par le secteur d'activité s et le métier m du patient (figure 1).

La base est actuellement composée de 81 132 PST. Les pathologies sont codées avec les codes issus de la CIM-10 et les nuisances avec la CNAM-TS.

2. SURVEILLANCE OBSERVATIONNELLE

La surveillance observationnelle s'organise selon trois étapes successives : la construction de l'exposome, des groupes d'expositions et la génération d'une matrice activité-groupes d'expositions qui ne sera pas présentée ici [Rieutort, 2012].

Figure 1

Structure d'un problème de santé au travail (PST) au sein de la base observationnelle du RNV3P



2.1. EXPOSOME

L'exposome est un réseau de PST (nœuds) connectés entre eux s'ils partagent un ou plusieurs éléments de l'exposition professionnelle [Faisandier, 2011]. Son principe et sa construction ont été décrits lors de précédents travaux [Faisandier *et al.*, 2011]. Comme tout réseau quelconque, l'exposome peut être caractérisé par les paramètres suivants :

- *Degré de connectivité d'un nœud* : nombre de nœuds auquel il est connecté ;
- *Coefficient de clustering* : probabilité que les voisins d'un nœud soient également connectés entre eux ;
- *Densité* : rapport entre le nombre de liens total du réseau et le nombre de liens maximum possible. Une densité égale à 1 correspond à un réseau complet où chaque nœud est connecté à tous les autres nœuds du réseau ;
- *Assortativité* : coefficient de corrélation de Pearson appliqué à la distribution des nœuds du réseau. Il traduit la tendance des nœuds à se lier avec des nœuds ayant les mêmes degrés de connectivité.

La mise en réseau de l'information permet, en plus d'une analyse exploratoire et analytique des PST, une restructuration des données pour leur exploitation dans la suite de la démarche de la surveillance observationnelle.

2.2. GROUPES D'EXPOSITIONS

Les groupes d'expositions sont des ensembles de nœuds ou de PST distincts partageant exactement D éléments identiques de l'exposition professionnelle, c'est-à-dire D nuisances ou associations de nuisances identiques, avec $1 \leq D \leq 4$. Le nombre minimal de nœuds (seuil) permettant la formation des groupes d'expositions varie selon le niveau de précision de l'étude. Pour ces travaux nous avons choisi un seuil égal à 2, un groupe d'expositions est formé si deux nœuds au minimum partagent D nuisances ou associations de nuisances similaires. On parle de groupes d'expositions simples lorsqu'il n'y a qu'une exposition particulière identique et de groupes d'expositions multiples lorsqu'il y a association de deux à quatre nuisances identiques (tableau 2). Un groupe d'expositions multiple est toujours composé de groupes d'expositions simples.

Tableau 2

Les différents niveaux d'ordres des groupes d'expositions

Ordre	Nuisance	Type d'exposition	Evènement	Description
Ordre 1	1	Mono-exposition	A	Déjà présent
			B	Nouveau groupe
Ordre 2	2	Multi-exposition	C	Nouveau groupe à partir de A
Ordre 3	3		D	Nouveau groupe à partir de A et B
Ordre 4	4		E	Nouveau groupe à partir de B

La construction de ces groupes d'expositions se fait par la formation d'une matrice d'exposition B . Soit H l'ensemble des nuisances distinctes α et V l'ensemble des nœuds i du réseau, alors la matrice d'exposition $B = H \times V$. Si la nuisance ou l'association de nuisances α sont présentes dans un nœud i , alors l'intersection $B_{\alpha,i}$ est égale à 1, sinon 0. Si pour un nœud α la $B_i > D - 1$ alors un groupe d'expositions d'ordre 1 est créé (tableau 2), prenant le nom de la nuisance α . Pour les groupes d'expositions multiples, si pour plusieurs nœuds α la somme des produits de leur B_i , est

supérieure à $D - 1$, des groupes d'expositions d'ordre 2, 3 ou 4 sont formés (tableau 2).

Les groupes d'expositions peuvent se former au cours du temps de manière différente. Il y a cinq possibilités de formation : ce sont les événements d'intérêts des groupes d'expositions (tableau 2). Deux sont liés à la mono-exposition et trois sont liés à la multi-exposition.

A partir des groupes d'expositions, nous pouvons définir des indicateurs pour la surveillance observationnelle : *Groupes d'expositions* :

- « Prévalence » : Nombre de groupes d'expositions par an suivant leur ordre ;
- « Incidence » : Nombre de nouveaux groupes d'expositions par an suivant leur ordre ;
- Proportion P_g : Nombre de nœuds ou PST ayant le groupe d'exposition g dans son cortège de nuisances.

Evènements d'intérêts : « Incidence » des évènements d'intérêts, A à E (tableau 2).

3. LOGICIELS ET STATISTIQUES

Le logiciel open source R [RDevelopmentCoreTeam, 2011] a été utilisé

en tant que logiciel de programmation, afin de mettre en place les composants nécessaires à la mise en place du processus de surveillance : exposome et groupes d'expositions ; et de statistiques pour les tests de corrélation, de significativité et les graphiques.

Le logiciel Gephi [Bastian *et al.*, 2009] a été utilisé pour la création de l'exposome, notamment les outils de spatialisation, de classement et de chronologie.

Le logiciel Excel a servi de support à la base de données et aux résultats obtenus grâce au logiciel R.

III - RÉSULTATS

Le LNH est un cancer rare du système lymphatique (3% de tous les cancers confondus), causé par une prolifération de lymphocytes qui s'accumulent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques mais qui peut toucher de nombreuses autres structures du système lymphatique comme la moelle osseuse, la rate, le thymus ou les vaisseaux sanguins. Les LNH représentent 90% des lymphomes [Neasham *et al.*, 2011] et sont subdivisés en plusieurs groupes, les lymphomes malins agressifs et les lymphomes non hodgkiniens indolents. Ces deux catégories de lymphomes regroupent encore de nombreux sous-types, très différents les uns des autres d'un point de vue cytogénétique, morphologique, immunologique et diagnostic, rendant leur classification très complexe [Zhang *et al.*, 2011]. Leurs étiologies sont multiples et encore mal définies pour certaines. Un des facteurs majeurs est le facteur immunologique, les personnes souffrant d'immunodéficience auraient un risque plus élevé de développer un LNH, notamment les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Des facteurs comportementaux ou liés au style de vie sont également suggérés, tels que le tabagisme ou la consommation d'alcool [Zhang *et al.*, 2011]. Les expositions professionnelles sont les plus discutées malgré de nombreuses études effectuées depuis plusieurs dizaines

d'années. Les hypothèses les plus controversées à l'heure actuelle concernent les solvants organiques [Boffetta *et al.*, 2007 ; Cocco *et al.*, 2010 ; Hartge *et al.*, 2007 ; Karunanayake *et al.*, 2009 ; Purdue *et al.*, 2011 ; Neasham *et al.*, 2011 ; Wang *et al.*, 2009 ; Zhang *et al.*, 2011], dont le benzène [Alexander *et al.*, 2010 ; Hohenadel *et al.*, 2011 ; Smith *et al.*, 2007 ; Vlaanderen *et al.*, 2011], le trichloroéthylène, le tétrachloroéthylène et le toluène ; le diesel [Hohenadel *et al.*, 2011 ; Karunanayake *et al.*, 2011] et l'essence [Cocco *et al.*, 2011 ; Neasham *et al.*, 2011] ; le formaldéhyde [Hohenadel *et al.*, 2011 ; Wang *et al.*, 2009] ; les produits agricoles (pesticides, fongicides et herbicides) [Boffetta *et al.*, 2007 ; Braüner *et al.*, 2012 ; Hartge *et al.*, 2007 ; Hohenadel *et al.*, 2011 ; Karunanayake *et al.*, 2009 ; McDuffie *et al.*, 2009 ; Orsi *et al.*, 2009] ; les virus [Boffetta *et al.*, 2007 ; Braüner *et al.*, 2012 ; Hartge *et al.*, 2007 ; Neasham *et al.*, 2011] et enfin les radiations ionisantes [Hartge *et al.*, 2007 ; Karunanayake *et al.*, 2009].

Dans un souci d'amélioration de nos connaissances à propos de cette pathologie, il est intéressant de mener une étude de surveillance observationnelle, à partir du RNV3P, afin d'analyser les données et les informations que peut nous apporter une base observationnelle.

1. STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE L'ÉCHANTILLON

L'échantillon était composé de 137 PST de LNH enregistrés dans la base de 2002 à 2009, dont 16 lymphomes folliculaires non hodgkiniens (Classification CIM-10 : C82), 21 lymphomes diffus non hodgkiniens (C83) et 100 lymphomes non hodgkiniens de types autres et non précisés (C85), sur un total de 11 505 cancers, soit 1,2% de tous les cancers enregistrés dans la base.

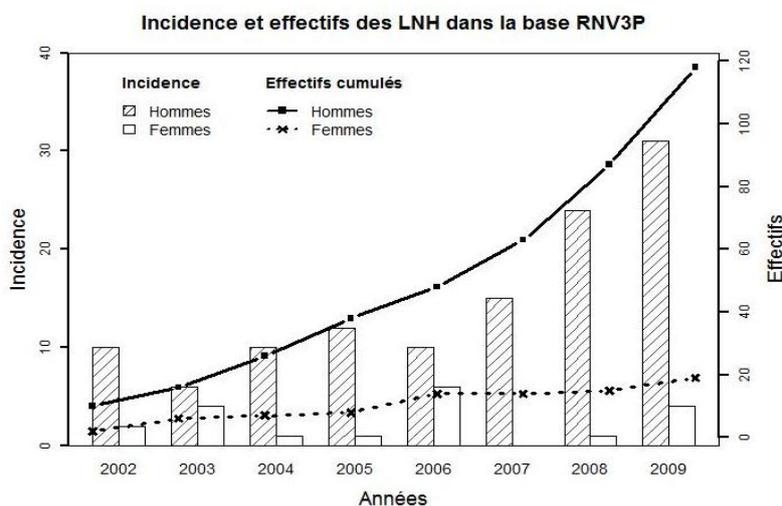
Parmi ces 137 PST, 118 concernaient des hommes et 19 des femmes (figure 2). Le LNH touche 1,5 fois plus d'hommes que de femmes

[Zhang *et al.*, 2011], nous avons cependant observé une surreprésentation des hommes dans notre échantillon, l'effectif attendu étant de 82,2 hommes et 54,8 femmes pour un échantillon théorique de 137 patients ($p=0,0001$). La moyenne d'âge des hommes et des femmes n'étaient pas significativement différentes (50,65 et 50,13 ans respectivement).

Le taux de recrutement des PST par an était de 17,125, dont 14,75 pour les hommes et 2,375 pour les femmes (figure 2), avec une forte augmentation de cette incidence en 2008 et 2009 avec respectivement 25 et 35 nouveaux PST enregistrés, sexe confondu.

Figure 2

Incidence et effectifs des cas de LNH dans la base RNV3P, de 2002 à 2009, par sexe.



Il y a eu 51% des PST enregistrés en mono-exposition, 17% en multi-exposition avec deux nuisances renseignées, 17% avec trois nuisances renseignées, 14% avec quatre nuisances et 4% avec cinq nuisances.

Le nombre de nuisances distinctes est passé de 18 en 2002 à 103 en 2009 avec une incidence de 8 à 20 nuisances par an, le maximum étant en 2009 et la moyenne étant à 12,875. Les nuisances identifiées concernaient 6 des 14 grands groupes de nuisances répertoriées par la CNAM-TS. La majorité de nuisances associées au LNH dans la base étaient des composés organiques et des

substances industrielles (33 et 45% respectivement).

2. L'EXPOSOME

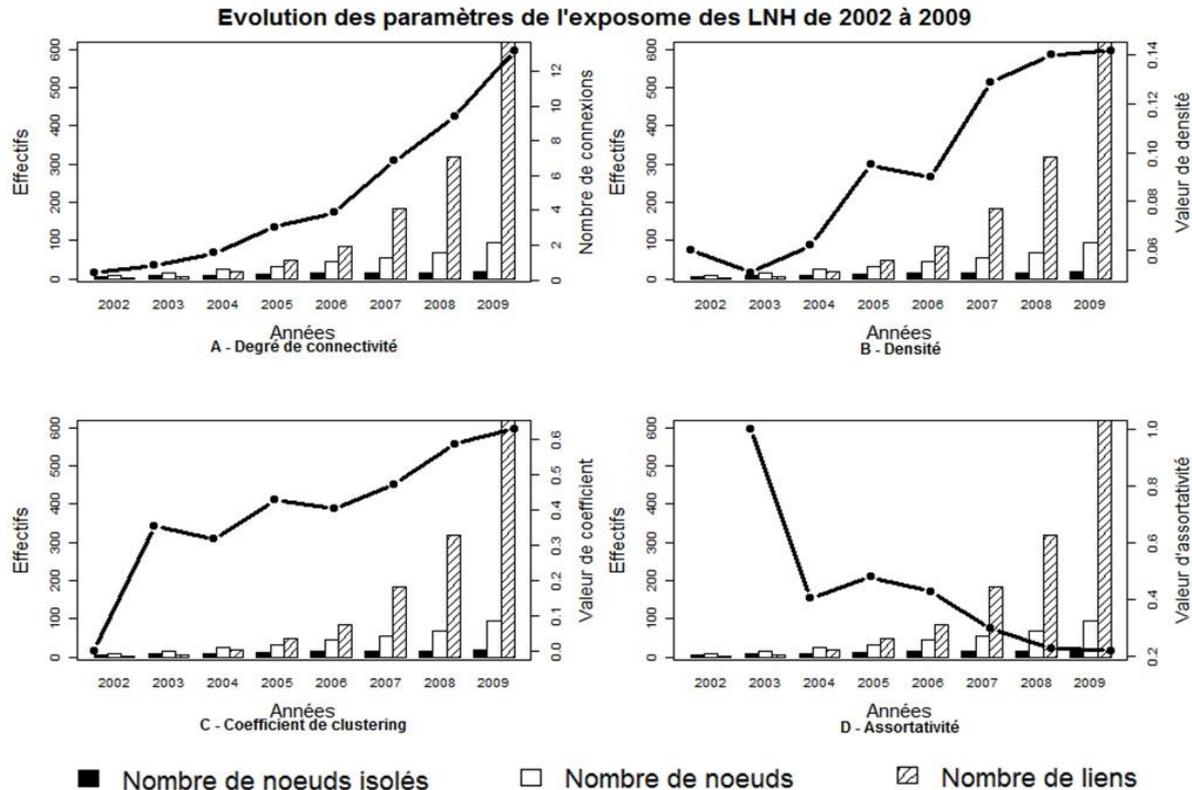
2.1. PARAMETRES DE L'EXPOSOME

L'exposome des LNH est passé de neuf nœuds et deux liens en 2002 à 94 nœuds et 621 liens en 2009 (figure 3). L'augmentation du nombre de nœuds et de liens est très prononcée en 2008, où l'on passe de 54 à 68 nœuds et de 185 liens à 319 et en 2009 où l'on passe de 68 à 94 nœuds et de 319 à 621 liens.

Figure 3

Evolution des paramètres de l'exposome des LNH de 2002 à 2009

(A) Degré de connectivité moyen des nœuds. (B) Densité de l'exposome. (C) Coefficient de clustering moyen. (D) Assortativité des nœuds. Chaque courbe illustre le paramètre présenté en A, B, C et D, sans unité, en fonction du nombre de nœuds, de nœuds isolés et de liens.



Chaque graphique de la figure 3 représente un paramètre spécifique de l'exposome en fonction du nombre de nœuds, de nœuds isolés et de liens de l'exposome. L'unité des paramètres est arbitraire. Le degré de connectivité moyen des nœuds correspond au nombre de liens moyen des nœuds (figure 3.A), il semble augmenter en même temps que le nombre de liens augmente. En 2009 le degré de connectivité moyen des nœuds est de 13,213 et le degré de connectivité maximal pour cet échantillon est de 44. La valeur de la densité de l'exposome (figure 3.B) varie au cours des années et semble se stabiliser à partir de 2008 à 0,14, son minimum étant de 0,051 en 2003. Le coefficient moyen de clustering (figure 3.C) augmente rapidement entre 2002 et 2003, passant de 0 à 0,353 ; il augmente ensuite de manière plus progressive jusqu'à atteindre sa valeur maximale de 0,631 en 2009. Enfin l'assortativité, qui correspond à la tendance des nœuds à se lier à des nœuds ayant un degré de connectivité similaire (figure 3.D), chute brutalement en 2004, passant de 1

à 0,02 (2002 n'est pas représentée car nous ne disposons pas d'assez de valeurs pour appliquer le test de Pearson).

2.2. DYNAMIQUE DE L'EXPOSOME

La dynamique temporelle de l'exposome est illustrée par la figure 4. Les nœuds noirs correspondent aux nouveaux nœuds et les nœuds blancs à ceux déjà existants. Leur taille est proportionnelle au nombre d'individus identiques dans la base (poids des nœuds), le minimum est 1 et le maximum est de 13. L'épaisseur des liens est proportionnelle au nombre de nuisances identiques partagées entre deux nœuds.

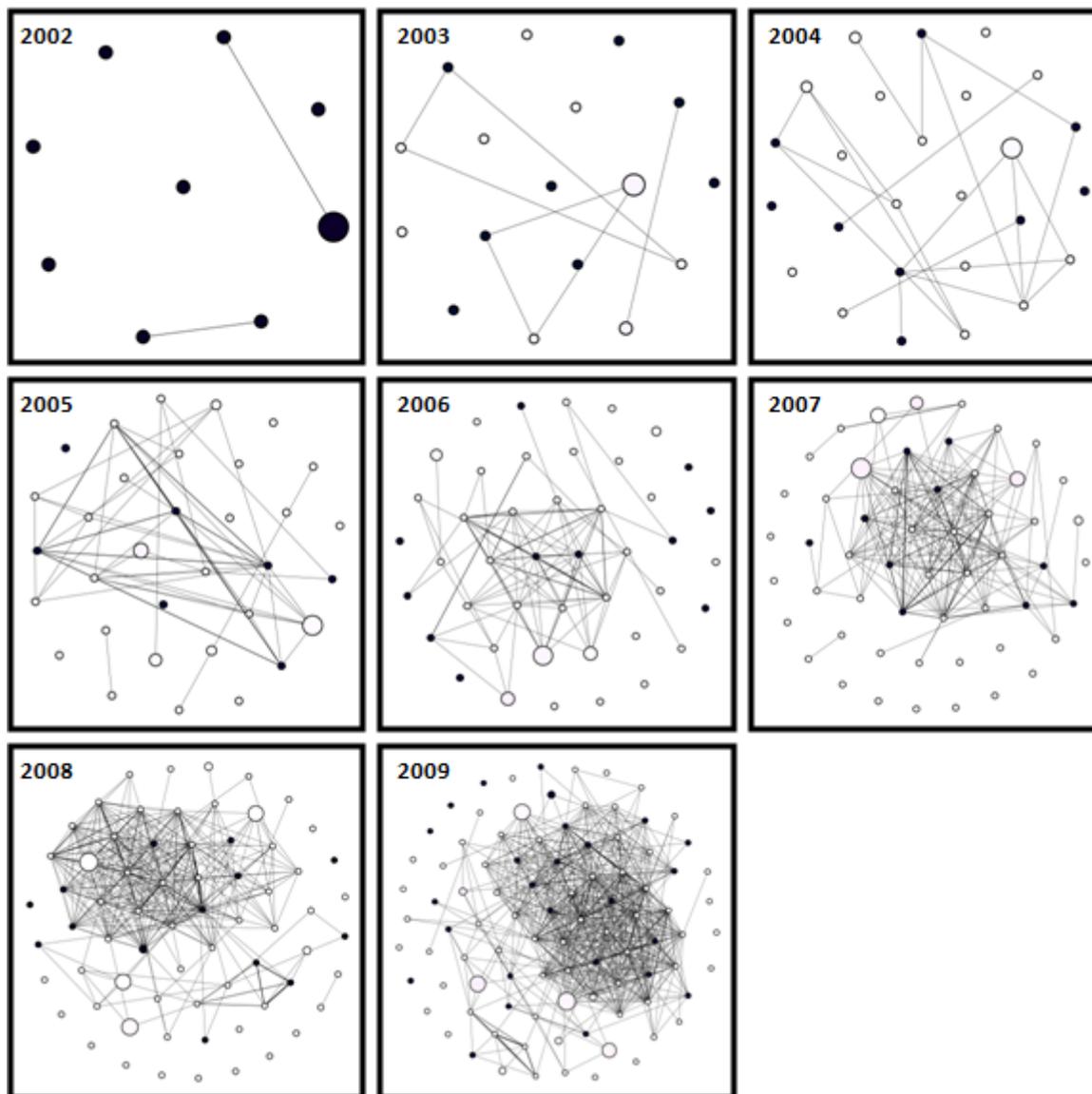
On peut voir sur cette figure que l'exposome se complexifie à partir de 2007 où il y a une explosion de liens permettant la formation de clusters (agrégats) denses. En 2009, il semble émerger trois clusters majoritaires, imbriqués les uns dans les autres, ainsi qu'un autre plus petit dans le bas-gauche de l'exposome.

Figure 4

Dynamique temporelle de l'exposome des LNH issus de la base RNV3P, de 2002 à 2009

Les nœuds noirs correspondent aux nœuds nouvellement formés et les nœuds blancs aux nœuds existants.

La taille des nœuds est proportionnelle au nombre d'individus identiques dans la base, l'épaisseur des liens est proportionnelle au nombre de nuisances partagées entre deux nœuds.



En 2002, il y a 5 nœuds isolés sur 9 nœuds, en 2003, 9 sur 17, en 2004, 10 sur 26, en 2005, 11 sur 33, en 2006, 16 sur 44, en 2007, 14 sur 54, en 2008, 15 sur 68 et enfin, en 2009, 18 sur 94. On observe donc une stabilisation du nombre de nœuds isolés à partir de 2006.

4. LES GROUPES D'EXPOSITIONS

Nous avons effectué l'étude des groupes d'expositions associés aux LNH pour la plage temporelle de 2007 à 2009, en prenant en

compte tous les groupes d'expositions déjà formés en 2006 (événement d'intérêt de type A).

Les groupes d'expositions caractérisant les LNH sont au nombre de 64 (tableau 3), dont 33 d'ordre 1, 23 d'ordre 2, sept d'ordre 3 et un d'ordre 4. Nous avons observé qu'il y a 33 nuisances distinctes utilisées pour la formation des groupes d'expositions sur les 103 identifiées dans l'échantillon, soit 32% des nuisances identifiées qui ont été utilisées. Les groupes d'expositions les plus renseignés lors

de l'enregistrement des PST (>10%) dans la base étaient les solvants et diluants organiques, le benzène, le trichloroéthylène, les fumées de soudage, les produits agricoles, le formaldéhyde, l'amiante, les associations benzène et solvants, ainsi que trichloroéthylène et solvants, et enfin les radiations ionisantes.

En 2006, 22 groupes d'expositions étaient déjà formés sur les 64 présents en 2009. Il y a eu

une augmentation de 22 groupes sur cinq ans (2002 à 2006) et de 42 sur trois ans (2007 à 2009). En 2009, il n'y a eu aucun groupe d'expositions d'ordre 3 ou 4 de formé. Ces 42 groupes sont apparus de manière différente : il n'y a eu qu'un seul évènement de type E en 2009, l'évènement de formation qui semble le plus récurrent est le type C. Le tableau 3 récapitule le nombre de nouveaux groupes d'expositions par année, par ordre et par évènements d'intérêts.

Tableau 3
Récapitulatif du nombre de nouveaux groupes d'expositions de 2006 à 2009,
par ordre et par type d'évènements d'intérêts

	Ordre 1	Ordre 2	Ordre 3	Ordre 4		Ordre 1	Ordre 2	Ordre 3	Ordre 4
2006	17	5	-	-	2008	3	7	5	1
A	17	5	-	-	A	-	-	-	-
B	-	-	-	-	B	3	-	-	-
C	-	-	-	-	C	-	3	2	-
D	-	-	-	-	D	-	4	3	1
E	-	-	-	-	E	-	-	-	-
2007	5	5	2	-	2009	8	6	-	-
A	-	-	-	-	A	-	-	-	-
B	5	-	-	-	B	8	-	-	-
C	-	3	1	-	C	-	3	-	-
D	-	2	1	-	D	-	2	-	-
E	-	-	-	-	E	-	1	-	-

La représentation de la structure des groupes d'expositions est présentée en figure 5. Chaque groupe d'expositions d'ordre 1 est indiqué sur la gauche de la figure, les branches illustrent les associations retrouvées entre ces groupes d'expositions d'ordre 1. C'est en 2008 (en *gras italique*) que sont apparus le plus grand nombre de groupes d'expositions d'ordre supérieur à 1 grâce à la formation du groupe d'ordre 1 « Herbicides ». Ce groupe d'expositions d'ordre 1 a permis la formation de neuf groupes d'expositions spécifiquement liés à l'agriculture sur une totalité de 11 groupes concernant les produits agricoles. Dix groupes d'expositions d'ordre supérieur à 1 concernent les solvants et

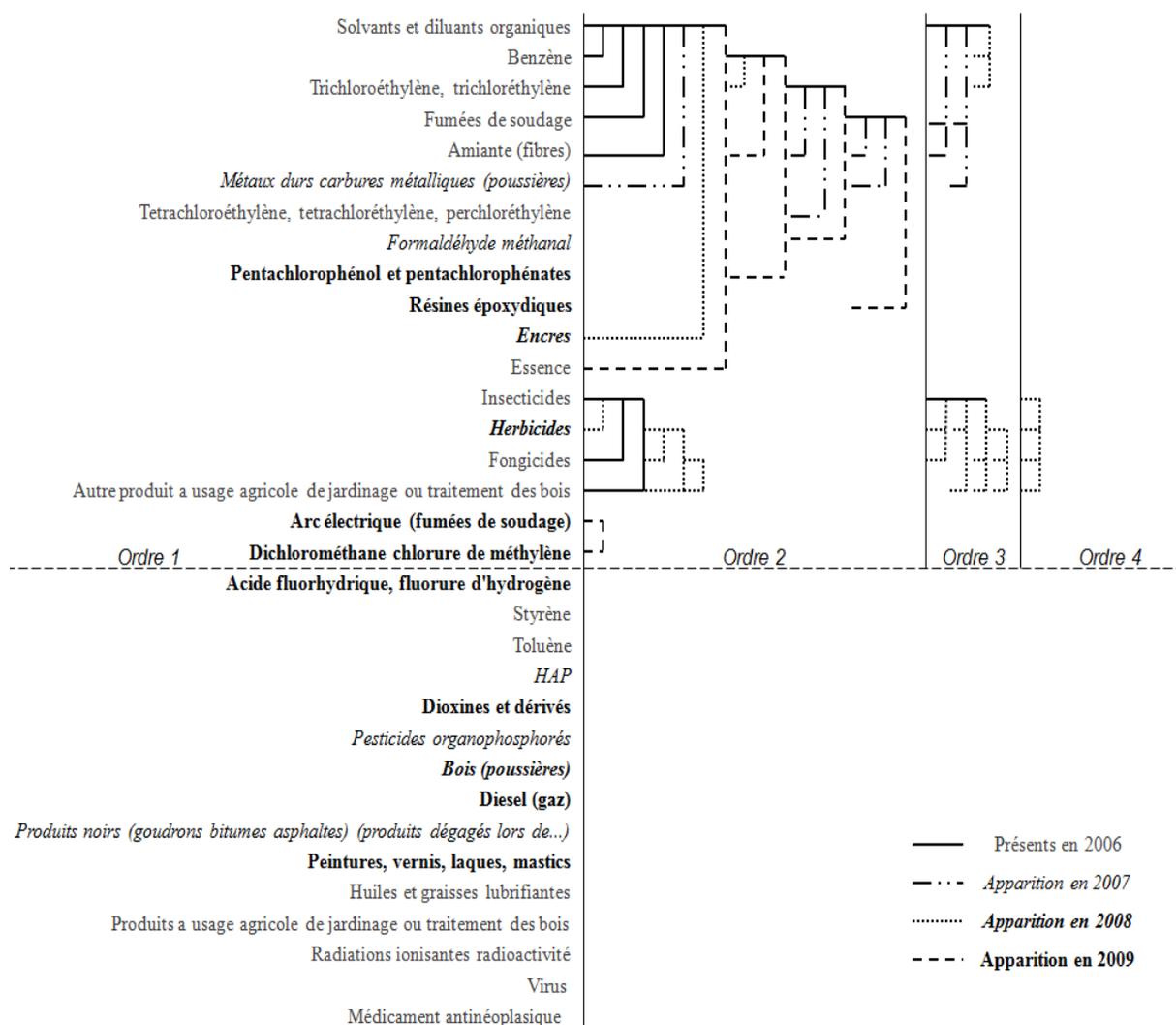
diluants organiques d'une manière générale, cinq le benzène et le trichloroéthylène et un pour le tétrachloroéthylène. Les groupes d'expositions d'ordre 1, arcs électriques et dichlorométhane, apparus en 2009, ont permis la formation simultanée d'un groupe d'expositions d'ordre supérieur à 1 (évènement d'intérêt E), ce groupe est isolé des autres.

Il y a seize groupes concernant des solvants et onze concernant les produits agricoles sur un total de 31 groupes d'expositions d'ordre supérieur à 1. Il y a quinze groupes d'expositions d'ordre 1 non associés à d'autres sur les 33 groupes d'expositions d'ordre 1 existants.

Figure 5

Structure des groupes d'expositions des LNH de 2007 à 2009

Les libellés et les branches sont codés selon l'année de leur apparition.
Sous les pointillés sont présentés les groupes d'expositions ne participant à aucune association.



L'exposome de la figure 6 correspond aux données des LNH de 2002 à 2009 et à l'exposome de 2009 de la figure 4. Il concerne 137 PST de LNH pour 94 nœuds, dont 18 isolés et 621 liens. Seuls les groupes d'expositions précédemment énoncés (figure 5) sont libellés sur l'exposome, soit 33 nuisances sur les 103 identifiées au départ. La taille des nœuds correspond au nombre d'individus identiques et l'épaisseur des liens au nombre de nuisances partagées entre deux individus.

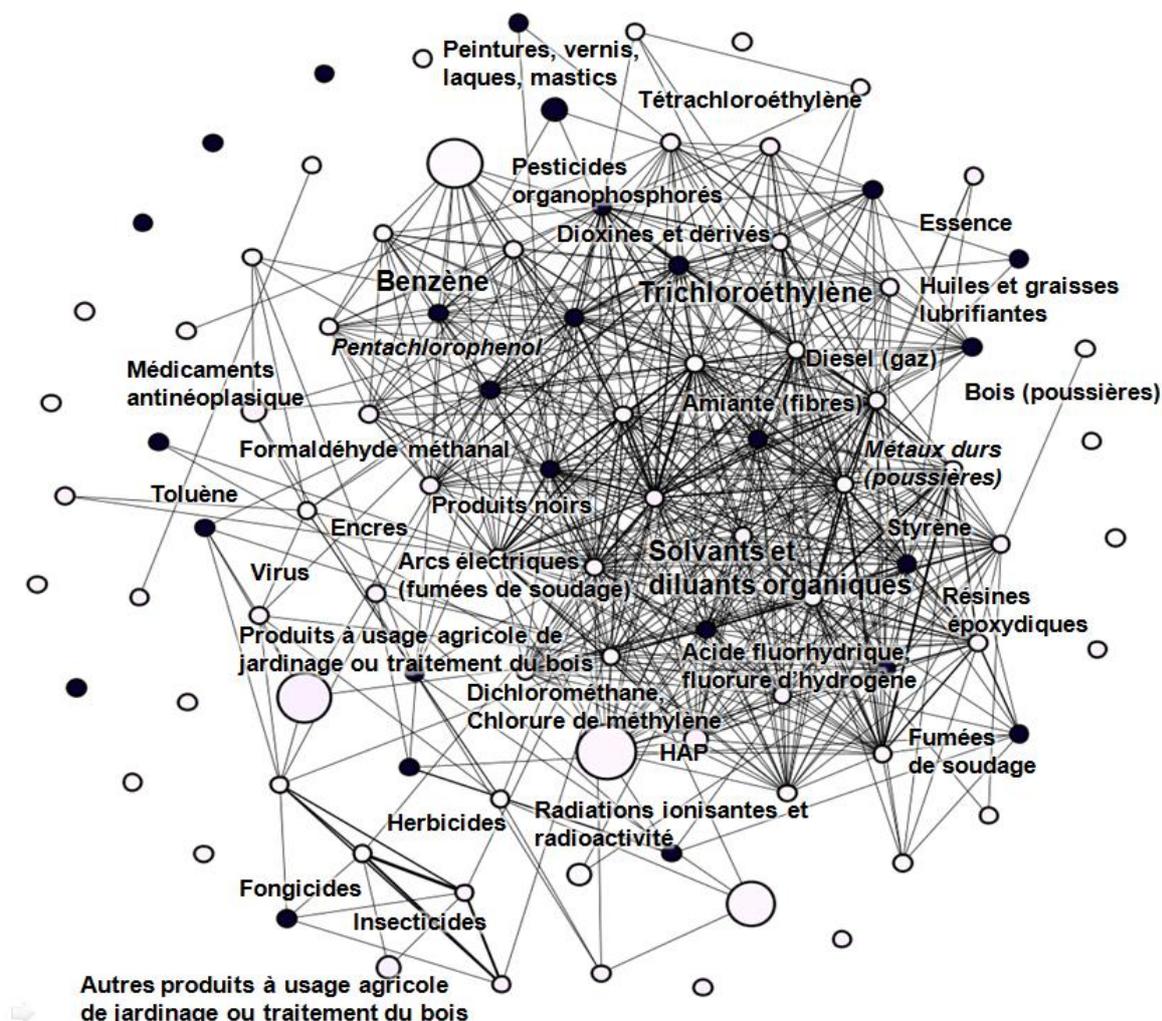
On observe une imbrication de trois clusters majoritaires : les solvants et diluants

organiques, le benzène et le trichloréthylène, qui correspondent aux groupes d'expositions formant le plus d'associations (figure 5). Il y a également une zone correspondant essentiellement aux produits agricoles sur le côté bas-gauche de l'exposome mais qui ne forme pas de cluster. On observe une sorte de hiérarchie dans la structure de l'exposome : toutes les expositions concernant les usines et manufactures sont très imbriquées, tandis que les expositions aux radiations ionisantes, aux virus, médicaments et aux produits agricoles sont plus éloignées du cluster central.

Figure 6

Exposome des LNH en 2009 et groupes d'expositions associés

Seuls les groupes d'expositions identifiés sont libellés sur cet exposome, soit 33 nuisances sur les 103 recensées. Les libellés dont la taille de police est supérieure aux autres correspondent aux clusters majoritaires de l'exposome.

**IV - DISCUSSION**

A la suite d'une analyse de la bibliographie, nous avons pu constater que 55% des groupes d'expositions d'ordre 1 identifiés pour les LNH correspondaient à des hypothèses émises par la littérature. Cela soulève l'hypothèse qu'il existe une réelle association entre ces expositions et la pathologie, notamment avec les solvants et diluants organiques, le benzène, le trichloroéthylène, les produits agricoles et les radiations ionisantes. Les groupes d'expositions restants (45%) n'ont pas été retrouvés dans la littérature et 8

expositions émises par la littérature n'ont pas été identifiés comme groupes d'expositions. Cependant, il nous faut préciser que certaines de ces expositions pourraient être potentiellement assimilées aux groupes d'expositions après recodage. En effet, les libellés des groupes d'expositions sont issus de la classification de la CNAM-TS et ont été conservés tels quels, incluant un niveau de précision pouvant diverger par rapport aux appellations de la littérature. De plus, il n'est pas exclu que les expositions issues de la

littérature aient été enregistrées dans la base en tant que nuisances mais n'aient pas été considérées comme groupe d'expositions car n'étant pas identifiées dans au moins deux nœuds du réseau. Cette constatation a été vérifiée et trois des expositions de la littérature ont été retrouvées parmi les 103 nuisances associées aux LNH (PCB, pesticides organophosphorés et composés organochlorés). Le suivi de ces expositions est intéressant puisqu'en cas de nouvelles associations identiques enregistrées dans la base, elles seraient susceptibles de former des nouveaux groupes d'expositions. Ces groupes d'expositions et expositions sont donc des éléments de discussion et de réflexion majeurs quant à l'étiologie de la pathologie.

L'exemple des lymphomes non hodgkiniens a permis d'illustrer la démarche de la surveillance observationnelle qui se décline en plusieurs étapes : la construction de l'exposome, la construction des groupes d'expositions et la génération de la matrice activité-groupe d'expositions [Rieutort, 2012].

Nous avons déjà pu observer grâce aux groupes d'expositions et à une comparaison avec la bibliographie que 55% des groupes d'expositions identifiées via cette surveillance observationnelle étaient en accord avec les hypothèses de la littérature, soient 18 des 103 nuisances identifiées pour les LNH. Nous avons également pu observer que certaines des hypothèses de la littérature ne se sont pas démarquées en tant que groupes d'expositions ; cependant, leur suivi est très intéressant puisqu'il est susceptible de nous apporter des informations quant à l'émergence de certaines associations. Il est également nécessaire de rappeler que les articles

concernant le LNH traitent essentiellement de mono-exposition, à l'exception de deux articles sur les pesticides et les solvants. Nous avons donc comparé uniquement les groupes d'expositions d'ordre 1 à cette bibliographie, bien que la surveillance observationnelle permette de traiter la multi-exposition. Enfin, pour cet exemple, nous avons choisi de former les groupes d'expositions pour un seuil égal à 2, c'est-à-dire que deux nœuds minimum de la matrice d'exposition devaient comporter la nuisance ou l'association de nuisances en question. Si nous avons choisi un seuil plus élevé, nous aurions pu avoir un nombre de groupes d'expositions plus faible, notamment les groupes d'expositions d'ordre supérieur à 1.

L'exemple choisi concernait une unique pathologie, or la structure d'un PST dans la base du RNV3P est composée des nuisances mais également d'une pathologie et d'une activité professionnelle. Ainsi, il est possible dans la même étude de combiner plusieurs pathologies différentes et d'observer les interactions entre ces pathologies.

De même, il est possible d'utiliser les groupes d'expositions pour explorer la dimension activité professionnelle associée aux LNH [Rieutort, 2012]. Cet aspect qui n'a pas été présenté ici permet d'identifier les secteurs d'activités les plus exposés et les plus susceptibles d'être en lien avec une pathologie donnée.

La surveillance observationnelle, telle que nous l'avons développée dans ces travaux, présente les résultats préliminaires de la démarche. La suite des travaux consistera en l'approfondissement de la démarche et l'étude de ses limites et de ses avantages.

V - CONCLUSION

Ce travail a eu pour but de présenter les premiers développements de la surveillance observationnelle et de ses indicateurs. Le développement des groupes d'expositions a permis d'apporter des dimensions supplémentaires à l'approche par exposome, comme l'évolution des associations des nuisances au cours du temps.

La surveillance observationnelle représente donc une analyse complémentaire permettant

d'apporter ou de conforter des hypothèses de travail concernant les pathologies professionnelles enregistrées dans la base du RNV3P. L'automatisation complète de cette surveillance observationnelle est un point essentiel de cette démarche afin de pouvoir l'intégrer en routine au sein du RNV3P.

La surveillance observationnelle n'en est qu'à ses débuts et les possibilités semblent encore nombreuses. En effet, il est possible

d'appliquer cette surveillance observationnelle à des réseaux tels que SAGIR, pour lequel la réflexion de l'exploration des données via l'exposome avait été initiée lors du travail de thèse de Petit sur la surveillance syndromique, [Petit, 2011]. L'aspect d'émergence, un des

paradigmes du RNV3P, déjà initié lors des travaux de thèse de Laurie Faisandier [Faisandier, 2011], sera également intégré à la surveillance observationnelle lors de prochains travaux que nous effectuerons.

BIBLIOGRAPHIE

- Alexander D.D., Wagner M.E. - Benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J. Occup. Environ. Med.*, 2010, **52**, 169-189.
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – Présentation du RNV3P. 2012. Consulté le 12 juin 2012. Accessible au : <http://www.anses.fr/ET/PPN5BDA.htm>
- Barabási A.L. – Network medicine—from obesity to the “diseasome”. *N. Engl. J. Med.*, 2007, **4**, 404-407.
- Barabási A.L. – La théorie de la complexité. *La Recherche*, 2012, **464**, 36-41.
- Bastian M., Heymann S., Jacomy M., - Gephi: an open source software for exploring manipulating networks. International AAAI Conference on Weblogs and Social Media, 2009.
- Boffetta P., de Vocht F. - Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007, **16**, 369-372.
- Braüner E.V. - Composés organochlorés dans le tissu adipeux et risque de lymphome non Hodgkinien. *Environ. Risques Santé*, 2012, **11**, 102-103.
- Cocco P., t'Mannetje A., Fadda D., Melis M., Becker N., de Sanjose S., *et al.* - Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup. Environ. Med.*, 2010, **67**, 341-347.
- Faisandier L. - De la surveillance à la détection des Problèmes de Santé au Travail potentiellement émergents dans un contexte de multi-exposition : Développement de méthodes appliquées au Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles, 266 pages, Thèse de Sciences. Université de Grenoble, Grenoble, 2011.
- Faisandier L., Bonnetterre V., de Gaudemaris R., Bicout D.J. - Occupational exposome: a network-based approach for characterizing Occupational Health Problems. *J. Biomed. Inform.*, 2011, **44**, 545-552.
- Goh K.I., Cusick M.E., Valle D., Childs B., Vidal M., Barabási A.L. – The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007, **104**, 8685-8690.
- Hartge P., Smith M.T. - Environmental and behavioral factors and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007, **16**, 367-368.
- Hohenadel K., Harris S.A., McLaughlin J.R., Spinelli J.J., Pahwa P., Dosman J.A., *et al.* - Exposure to multiple pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma in men from six Canadian provinces. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2011, **8**, 2320-2330.
- Karunanayake C.P., Singh G.V., Spinelli J.J., Mc Laughlin J.R., Dosman J.A., McDuffie H.H. *et al.* - Occupational exposures and Hodgkin Lymphoma: Canadian case-control study. *J. Occup. Environ. Med.*, 2009, **51**, 1447-1454.
- McDuffie H.H., Pahwa P., Karunanayake C.P., Spinelli J.J., Dosman J.A. - Clustering of cancer among families of cases with Hodgkin Lymphoma (HL), Multiple Myeloma (MM), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Soft Tissue Sarcoma (STS) and control subjects. *BMC Cancer*, 2009, **9**, 70.
- Neasham D., Sifi A., Nielsen K.R., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Tjonneland A. *et al.* - Occupation and risk of lymphoma: a multicentre prospective cohort study (EPIC). *Occup. Environ. Med.*, 2011, **68**, 77-81.
- Orsi L., Delabre L., Monnereau A., Delval P., Berthou C., Fenaux P., *et al.* - Occupational

- exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup. Environ. Med.*, 2009, **66**, 291-298.
- Petit E. - Modélisation de données de surveillance épidémiologique de la faune sauvage en vue de la détection de problèmes sanitaires inhabituels, 310 pages, Thèse de Sciences, Université de Grenoble, Grenoble, 2011.
- Purdue M.P., Severson R.K., Colt J.S., Stewart P., de Roos A.J., Cerhan J.R., *et al.* - A case-control study of occupational exposure to trichloroethylene and non-Hodgkin lymphoma. *Environ. Health Perspect.*, 2011, **119**, 232-238.
- RDevelopmentCoreTeam - R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2011
- Rieutort D. – La Surveillance Observationnelle des Problèmes de Santé au Travail. Mémoire master 2 MRESTE R, 40 pages, Université de Grenoble, Grenoble, 2012.
- SAGIR – Le Réseau SAGIR. 2012. Consulté le 12 juin 2012. Accessible au <http://www.oncfs.gouv.fr/Reseau-SAGIR-ru105>
- Smith M.T., Jones R.M., Smith A.H. - Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007, **16**, 385-391.
- Vlaanderen J., Lan Q., Kromhout H., Rothman N., Vermeulen R. - Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. *Environ. Health Perspect.*, 2011, **119**, 159-167.
- Wang R., Zhang Y., Lan Q., Holford T.R., Leaderer B., Zahm S.H., *et al.* - Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am. J. Epidemiol.*, 2009, **169**, 176-185.
- Wild C.P. - Complementing the genome with an « exposome »: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, **8**, 1847-1850.
- Zhang Y., Dai Y., Zheng T., Ma S. - Risk Factors of Non-Hodgkin Lymphoma. *Expert Opin. Med. Diagn.*, 2011, **5**, 539-550.

