



*Université Lille 2  
Droit et Santé*

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de risque professionnels et environnementaux de la  
Sclérodermie systémique et du Lupus érythémateux systémique : Etat des  
lieux.**

Présentée et soutenue publiquement le 9 décembre 2014 à 16H  
au Pôle Recherche  
**Par Fatima KERRACHE**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur FRIMAT Paul**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur HACHULLA Eric**

**Madame le Docteur NISSE Catherine**

**Madame le Docteur TELLART Anne-Sophie**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur TELLART Anne-Sophie**

### Liste des abréviations

|                           |   |
|---------------------------|---|
| ScS                       | Sclérodermie systémique   |
| LES                       | Lupus érythémateux systémique                                   |
| OR                        | Odd Ratio   |
| IC                        | Intervalle de confiance   |
| RR                        | Risque relatif  |
| CARSAT                    | Caisse d'Assurance Retraite et de Santé au Travail              |
| CRRMP                     | Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles |
| RNV3P<br>professionnelles | Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies   |
| AC                        | Anticorps   |
| HTAP                      | Hypertension artérielle pulmonaire                              |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCTION : RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE .....</b>   | <b>9</b>  |
| A- Sclérodermie systémique .....   | 9         |
| 1/ Epidémiologie .....   | 9         |
| 2/ Etiopathogénie .....  | 10        |
| 3/ Prédisposition génétique .....  | 10        |
| 4/ Critère diagnostique et classification .....  | 11        |
| 5/ Clinique .....  | 14        |
| 6/ Evolution et pronostic .....  | 16        |
| 7/ Traitement .....  | 16        |
| B- Lupus érythémateux systémique .....   | 18        |
| 1/ Epidémiologie .....   | 19        |
| 2/ Etiopathogénie .....  | 19        |
| 3/ Clinique .....  | 19        |
| 4/ Formes cliniques .....  | 21        |
| 5/ Diagnostic positif .....  | 23        |
| 6/ Evolution et pronostic .....  | 24        |
| 7/ Prise en charge .....   | 24        |
| <b>II. REVUE DE LA LITTÉRATURE : CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES<br/>FACTEURS PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX LIÉS À LA<br/>SCLERODERMIE SYSTEMIQUE .....</b> | <b>25</b> |
| A- Rôle des facteurs professionnels .....  | 25        |
| 1/ La silice .....   | 25        |
| a/ Rappels sur la silice .....   | 25        |
| b/ Séries de cas .....   | 26        |
| c/ Etudes cas-témoins .....  | 26        |
| d/ Méta-analyses .....   | 27        |
| e/ Etudes de cohorte .....   | 27        |
| f/ Etudes analytiques des mécanismes physiopathologiques .....   | 28        |
| 2/ Les solvants .....  | 29        |
| a/ Rappels sur les solvants .....  | 29        |
| b/ Le Trichloréthylène .....   | 30        |
| $\alpha$ / Séries de cas .....   | 30        |
| $\beta$ / Méta-analyses .....  | 31        |
| $\gamma$ / Etudes analytiques des mécanismes physiopathologiques .....   | 32        |
| c/ Exposition aux solvants en général .....  | 33        |
| $\alpha$ / Séries de cas .....   | 33        |
| $\beta$ / Etudes cas-témoins .....   | 33        |
| $\gamma$ / Méta-analyses .....   | 38        |
| d/ Etudes analytiques évaluant les facteurs génétiques .....   | 39        |
| 3/ Les autres facteurs professionnels .....  | 40        |
| a/ Résines époxy .....   | 40        |
| b/ Amiante .....   | 41        |
| c/ Fumées de soudage .....   | 42        |
| d/ Pesticides .....  | 42        |
| e/ Vibrations .....  | 43        |
| B- Rôle des facteurs environnementaux .....  | 44        |
| 1/ Les silicones .....   | 44        |
| 2/ Les médicaments .....   | 45        |
| a/ Bléomycine .....  | 46        |
| b/ Anorexigènes .....  | 46        |
| c/ D-pénicillamine (TROLOVOL) .....  | 46        |

|   |            |
|---|------------|
| d/ Carbidopa + L-5-OH-Tryptophane .....   | 46         |
| e/ Pentazocine (FORTAL) .....   | 46         |
| f/ Phytoménadione (vitamine K1) .....   | 46         |
| 3/ Les drogues .....  | 47         |
| <b>III. REVUE DE LA LITTERATURE : CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES<br/>FACTEURS PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX LIÉS AU LUPUS<br/>ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE .....</b> | <b>58</b>  |
| A- Rôle des facteurs professionnels .....   | 58         |
| 1/ La silice .....  | 58         |
| a/ Etudes de cohorte .....  | 58         |
| b/ Etudes cas-témoins .....   | 59         |
| c/ Méta-analyse .....   | 60         |
| d/ Etudes analytiques des mécanismes physiopathologiques .....  | 60         |
| 2/ Les solvants .....   | 61         |
| 3/ Les pesticides .....   | 62         |
| 4/ L'amiante .....  | 63         |
| B- Rôle des facteurs environnementaux .....   | 64         |
| 1/ Les rayonnements ultra-violets (UV) .....  | 64         |
| 2/ Le Mercure .....   | 64         |
| 3/ L'Uranium .....  | 65         |
| 4/ Les médicaments .....  | 65         |
| a/ Les vaccins .....  | 65         |
| b/ Les statines .....   | 65         |
| 5/ Le tabagisme et l'alcool .....   | 66         |
| <b>IV. EUDE DES DOSSIERS RNV3P DE JANVIER 2003 A OCTOBRE 2014 .....</b>   | <b>72</b>  |
| A. Cas de ScS .....   | 72         |
| 1/ Exposition à la silice .....   | 72         |
| 2/ Exposition aux solvants .....  | 74         |
| 3/ Exposition aux fumées de soudage .....   | 75         |
| 4/ Exposition à l'amiante .....   | 75         |
| 5/ Autres expositions .....   | 76         |
| B. Cas de LES .....   | 76         |
| <b>V. DONNÉES DE LA CONSULTATION DE PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES<br/>DE LILLE DE JANVIER 2003 A OCTOBRE 2014 .....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>VI. DONNEES REGIONALES SUR LES DECLARATIONS DE MALADIES<br/>PROFESSIONNELLES .....</b>   | <b>108</b> |
| <b>VII. DISCUSSION .....</b>  | <b>109</b> |
| A/ Point sur la revue de la littérature .....   | 109        |
| B/ Analyse des dossiers RNV3P .....   | 112        |
| 1/ Concernant les patients atteints de ScS .....  | 112        |
| 2/ Concernant les patients atteints de LES .....  | 113        |
| 3/ Analyse générale des dossiers RNV3P .....  | 114        |
| C/ Analyse des données de la consultation de Pathologies Professionnelles de Lille .....  | 115        |
| <b>VIII. CONCLUSION .....</b>   | <b>118</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>  | <b>121</b> |
| <b>ANNEXES</b>  |            |
| Annexe 1 : Tableau 25 du régime général .....   | 146        |
| Annexe 2 : Tableau 22 du régime agricole .....  | 147        |
| Annexe 3 : Codage CIM 10 utilisé lors de l'exploitation de la base de données RNV3P ....  | 148        |
| Annexe 4 : Tableau 7 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la<br>base RNV3P: ScS et Exposition à la SILICE .....                       | 149        |
| Annexe 5 : Tableau 8 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la  |            |

base RNV3P: ScS et Exposition aux SOLVANTS .....163  
Annexe 6 : Tableau 9 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la  
base RNV3P: ScS et Exposition aux FUMEE DE SOUDAGE .....173  
Annexe 7 : Tableau 10 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de  
la base RNV3P: ScS et Exposition à l'AMIANTE. ....174  
Annexe 8 : Tableau 11 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de  
la base RNV3P: ScS et Exposition à DIVERS TOXIQUES PROFESSIONNELS .....176  
Annexe 9 : Tableau 12 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de  
la base RNV3P: LES et Expositions Professionnelles .....182

## RESUME

La sclérodermie systémique (ScS) le lupus érythémateux systémique (LES) sont des maladies auto-immunes systémiques rares et multifactorielles. L'étiologie de ces connectivites est encore mal connue. Les études épidémiologiques mettent en évidence de nombreux facteurs étiologiques : prédisposition génétique, environnement, virus, toxiques professionnels.

L'objectif de cette étude est d'étudier les liens démontrés ou suspectés entre expositions professionnelles et environnementales et genèse de ces deux maladies. Pour cela, nous avons effectué une revue la plus complète possible de la littérature d'une part et nous avons analysés la base de données RNV3P sur 10 ans d'autre part.

La toxicité de la silice est maintenant reconnue dans la genèse de la ScS. On objective une forte imputabilité des solvants comme facteur de risque de la ScS. Les résines époxy sont suspectées dans la genèse de la ScS mais les études sont discordantes. Pour les fumées de soudage et les pesticides, il y aurait une possible implication dans la genèse de la ScS. Les vibrations sont plus un facteur aggravant qu'un facteur déclenchant une ScS.

Pour le LES, les études tendent vers une association significative avec l'exposition à la silice et une association non statistiquement significative avec l'exposition aux solvants. Un lien est suspecté entre exposition aux pesticides et LES.

Il serait intéressant de rechercher de manière systématique les expositions à des toxiques professionnels et extra-professionnels lors des bilans de ScS et de LES. Cela permettrait l'éviction de l'exposition aux toxiques impliqués dans la genèse de la pathologie ainsi qu'une éventuelle reconnaissance en maladie professionnelle indemnisable. Cela permettrait également d'agir en amont avec la mise en place d'équipements de protection collective et individuelle adaptés.

## **I. INTRODUCTION : RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE**

### **A. SCLERODERMIE SYSTEMIQUE (ScS)**

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte des artérioles et des micro-vaisseaux, du tissu conjonctif, et par l'existence de marqueurs biologiques d'auto-immunité. Les conséquences du processus pathogénique sont une oblitération vasculaire responsable de phénomènes ischémiques ainsi qu'une fibrose cutanée et viscérale. (1, 2)

La peau en est la localisation principale, mais elle peut aussi toucher d'autres tissus, en particulier le tube digestif, les poumons et les reins. L'atteinte cutanée se traduit par une tension, un épaissement et une induration de la peau ne prenant pas le godet, principalement au niveau des extrémités du visage et du cou. L'atteinte viscérale conditionne le pronostic. (3, 4)

Le mécanisme de cette maladie est probablement multifactoriel : sur un terrain génétiquement prédisposé interviendrait des facteurs exogènes. (5)

Alors que le rôle de la silice et des solvants est maintenant bien établi, l'imputabilité de nouveaux facteurs environnementaux et professionnels, est suspectée. (6)

#### **1/ Epidémiologie**

La sclérodermie est une maladie rare. Sa prévalence est très variable selon les études, comprise entre 28 et 253 cas par million d'adultes, et son incidence, entre 2,3 et 16 cas par an et par million d'habitants (7).

La maladie débute le plus souvent entre 40 et 50 ans, rarement avant 20 ans (< 10 %). Elle est plus fréquente chez la femme avec un sex ratio de 3/1. (7)

L'évolutivité de la sclérodermie est variable et son pronostic est difficile à établir à un stade précoce. C'est une affection potentiellement mortelle du fait de ses complications viscérales, notamment pulmonaires et rénales. (1)

La survie peut être estimée à 80 % à 5 ans, 40 % à 20 ans. (1)

La survenue de la sclérodermie après 30 ans et le sexe masculin sont des facteurs de mauvais pronostic. (2)

## **2/ Etiopathogénie**

La sclérodermie se caractérise par deux types de lésions élémentaires : (8)

- une accumulation de collagène responsable de la fibrose cutanée et viscérale
- des lésions vasculaires touchant la microcirculation : la micro-angiopathie sclérodermique avec des dystrophies capillaires visibles en capillaroscopie.

L'atteinte vasculaire est responsable du phénomène de Raynaud, de troubles trophiques des extrémités mais aussi de certaines complications viscérales comme la néphropathie et la cardiopathie. (8)

Plusieurs mécanismes entrent en jeu : (9)

-Il existe une participation immunologique par infiltration lymphocytaires des cellules T activées, une sécrétion de cytokines responsable de la stimulation de fibroblastes entraînant une accumulation de collagènes et une fibrose.

L'augmentation des cytokines, toxiques pour l'endothélium vasculaire, est également responsable des lésions vasculaires.

-Le TGF bêta synthétisé par les cellules monocytaires favorise la prolifération fibroblastique et la synthèse du collagène, il stimule aussi la production de PDGF (platelet derived growth factor), vasoconstricteur et chimiotactique pour les fibroblastes.

Le TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) intervient par son effet mitogène pour les fibroblastes et est cytotoxique pour la cellule endothéliale.

- Il existe également un dysfonctionnement des fibroblastes

## **3/ Prédilection génétique**

Des études ont montré une association de la sclérodermie avec certains groupes tissulaires (HLA-DR1, -DR2, -DR3, -DR5, -DQA2). Ces associations sont faibles et sont inconstamment retrouvées. (10, 11)

En 2001, Calvani et al. (12) ont rapporté deux cas de sclérodermie chez deux sœurs qui avaient toutes deux travaillé dans un pressing, avant la survenue de la maladie. Une troisième sœur qui avait travaillé avec les deux premières était indemne. Le groupage tissulaire des 3 sœurs avait montré l'haplotype HLA-DR11-DQ7 uniquement chez les deux sœurs malades.

#### 4/ Critères diagnostiques et classifications

Des critères diagnostiques ont été proposés par la Société Américaine de Rhumatologie (ACR) en 1980: (13)

→Critères majeures :

sclérodémie cutanée proximale (modifications sclérodermiques typiques de la peau, qui est tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet, touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs).

→Critères mineurs :

-sclérodactylie.

-cicatrice déprimée ou ulcération de l'extrémité d'un doigt.

-fibrose pulmonaire des bases.

Le diagnostic de sclérodémie systémique est retenu s'il y a un critère majeur ou deux critères mineurs.

La capillaroscopie péri-unguéalé permet de repérer les premiers signes de micro-angiopathie sclérodermiques avec dystrophies ectasiantes ou méga-capillaires, hémorragies péri-unguéalés, raréfaction des anses capillaires. Ces anomalies capillaroscopiques peuvent s'observer dans le syndrome de Sharp ou la dermatomyosite. (13) Au cours de la sclérodémie systémique, la capillaroscopie péri unguéalé peut être normale ou montrer 3 stades différents d'atteinte microcirculatoire (14) :

- un stade précoce avec présence de quelques mégacapillaires, quelques hémorragies capillaires, sans réduction évidente du nombre de capillaires ;

- un stade actif avec de nombreux mégacapillaires, de nombreuses hémorragies, une diminution modérée du nombre de capillaires, une désorganisation modérée de l'architecture capillaire et l'absence de capillaire ramifié ;

- un stade tardif avec un aspect de capillaire élargi irrégulier, peu ou pas de mégacapillaires ou d'hémorragie, une diminution importante du nombre de capillaires avec de larges zones avasculaires, une désorganisation de la structure normale du capillaire avec présence de capillaires ramifiés. Ces 3 stades pourraient être des stades consécutifs.

V. smith et al dans une étude pilote ont démontré que l'aspect capillaroscopique initiale peut être prédictif de la sévérité des atteintes vasculaires périphériques et pulmonaires. La capillaroscopie périunguéalé pourrait être utilisée comme un authentique biomarqueur dans la sclérodémie systémique. (15)

Sulli et al. ont démontré qu'il existait une corrélation entre les aspects capillaroscopiques (stade précoce, stade tardif) et les atteintes viscérales. En effet, les patients ayant un aspect capillaroscopique tardif avaient plus d'atteintes viscérales que les patients ayant un aspect capillaroscopique précoce. Plus qu'un outil diagnostique, la capillaroscopie périunguéale est désormais utilisée pour le suivi évolutif de la sclérodermie. (16)

Sur le plan biologique, les anticorps anti-nucléaires sont retrouvés dans plus de 90% des sclérodermies systémiques. Les anticorps anti-centromères sont spécifiques des formes limitées et notamment du CREST syndrome, les anticorps anti-Scl70 (anti-topo isomérase 1) sont plus spécifiques des formes diffuses. (17)

En 1988, LeRoy et al ont défini les deux principales formes : la ScS cutanée diffuse et la ScS cutanée limitée, qui s'opposent sur le plan cutané, biologique et pronostique. (18)

### **Critères de classification des ScS cutanées diffuses et limitées (18)**

#### ScS cutanée diffuse:

- Raynaud débutant dans l'année précédente les premiers signes
- Atteinte cutanée acrale ou du tronc
- Friction tendineuse
- Atteinte interstitielle récente, insuffisance rénale oligo-anurique, atteinte gastro-intestinale, atteinte cardiaque
- Absence d'anticorps anti-centromère
- Ectasies capillaires et plages désertes en capillaroscopie
- Anticorps Antitopoisomérase.

#### ScS cutanée limitée:

- Raynaud depuis des années
- Atteinte cutanée limitées aux mains, à la face, aux pieds, aux avant-bras
- HTAP (hypertension Artérielle Pulmonaire) tardive avec ou sans fibrose pulmonaire, névralgie du trijumeau, calcifications sous-cutanées, télangiectasies
- Forte incidence d'anticorps anti-centromère
- Ectasies capillaires sans habituellement de plages désertes en capillaroscopie.

Cette classification permet, au sein des ScS, de distinguer deux formes évolutives principales :

- Les ScS diffuses qui sont responsables de lésions cutanées rapidement évolutives, au cours desquelles des manifestations viscérales apparaissent dans les trois premières années.
- Les ScS limitées entraînent plus rarement des manifestations viscérales et peuvent se compliquer de la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire au cours de l'évolution. La mortalité est plus élevée dans les formes diffuses (19).

Le CREST syndrome (calcinose, Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie, télangiectasie) peut être considéré comme une forme de ScS cutanée limitée. L'intérêt d'individualiser ce syndrome au sein des ScS cutanées limitées est l'objet de débats. (18)

La notion de ScS sans atteinte cutanée est introduite (Sclérodémie sine scleroderma) : (20)

- patient ayant un phénomène de Raynaud
- des anomalies capillaroscopiques
- des atteintes spécifiques d'organes
- sans aucune infiltration cutanée.

Malgré une fréquence comparable aux formes cutanées limitées de la ScS de risque de complications pulmonaires (hypertension pulmonaire, pneumopathie infiltrative), le pronostic global des formes de ScS sans atteinte cutanée semble meilleur. (21)

Il existe également des critères de classification des formes débutantes de SSc (22)

→ Sclérodémie systémique limitée

- Phénomène de Raynaud

Associé à

- Soit anomalie capillaroscopique
- Soit Ac spécifique de la Sclérodémie systémique (anti-centromère, anti-topoisomérase 1, anti-fibrillarine, anti-PMScl, anti-fibrilline, anti-RNA pol I ou III à un titre 1/100)

→ Sclérodémie systémique cutanée limitée

En plus des critères précédents, infiltration distale, en aval des coudes et des genoux

Ces critères de classification des formes débutantes de ScS accordent une importance à la capillaroscopie et aux anticorps spécifiques de la sclérodémie et se basent sur l'extension de la sclérose cutanée.

Afin de pallier au manque de sensibilité des critères de classification ACR 1980, de nouveaux critères de classification ACR/EULAR ont été proposés. (23)

**Tableau 1 (23) : Critères de classification ACR/EULAR de la sclérodémie systémique**

| Critères  | Pondération   | Poids  |
|---|---|--------|
| Epaississement cutané des doigts des 2 mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpo-phalangiennes |   | 9      |
| Epaississement cutané des doigts  | Doigts boudinés :<br>Sclérodactylie (en distalité des articulations métacarpo-phalangiennes, mais proximale jusqu'aux articulations interphalangiennes) | 2<br>4 |
| Atteintes pulpaire  | Ulcères pulpaire<br>Cicatrices déprimées pulpaire   | 2<br>3 |
| Télangiectasies   |   | 2      |
| Capillaires unguéaux anormaux   |   | 2      |
| HTAP et/ou atteinte interstitielle  | HTAP<br>Pneumopathie infiltrative   | 2<br>2 |
| Syndrome de Raynaud   |   | 3      |
| Auto-anticorps (anti-centromères), anti-topoisomérase I (anti-Scl 70), anti-RNA polymérase III          |   | 3      |

## 5/ Clinique

### a/ Le phénomène de Raynaud

Il s'agit souvent du premier signe de la ScS, il précède parfois de plusieurs mois voire de plusieurs années les autres signes de la maladie. Il s'observe dans plus de 95 % des cas. (24)

La capillaroscopie peut mettre en évidence une microangiopathie sclérodermique avec présence de mégacapillaires. (24)

### b/ Les signes cutanéomuqueux

On y retrouve la sclérodactylie, les troubles trophiques, l'acrosclérose. Près de la moitié des patients vont avoir au moins un épisode d'ulcère digital. (25)

L'atteinte vasculaire peut être responsable de gangrène digitale, notamment dans le CREST syndrome. (25)

Le score de Rodnan va permettre l'évaluation de l'extension de la sclérose cutanée. (25)

#### c/ Les signes digestifs

Ils sont fréquents, et ils surviennent souvent avant les autres atteintes viscérales. L'atteinte œsophagienne est fréquente, responsable d'une atonie des 2/3 inférieurs et d'une diminution de la pression du sphincter et du bas œsophage favorisant le reflux. Elle peut être objectivée par la manométrie œsophagienne. (26, 27)

#### d/ Les signes rhumatologiques

Il s'agit de polyarthralgies, de polyarthrites non érosives. (28) L'atteinte articulaire touche environ 28% des patients. Une étude récente a démontré que la présence des synovites et de frictions tendineuses étaient associées à un surrisque d'ulcérations digitales, de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche et de survenue de crise rénale sclérodermique. (29)

#### e/ Les atteintes respiratoires

Ce sont les premières des manifestations viscérales graves susceptible de mettre en jeu le pronostic vital. La pneumopathie infiltrative diffuse est la plus fréquente se traduisant par une dyspnée d'effort. (30)

Les Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) objectivent un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO. (31)

Le scanner thoracique objective des micronodules disséminés puis des images en verre dépoli et un aspect en « rayon de miel », traduisant la fibrose. (31)

Les EFR et le scanner thoracique sont les principaux paramètres de la surveillance et sont des outils de diagnostic précoce. (31, 32)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est l'autre manifestation pulmonaire grave de la sclérodermie et singulièrement du CREST syndrome. (33)

L'HTAP est associée à la fibrose pulmonaire dans 25 % des cas. (34)

Son diagnostic est évoqué sur une dyspnée, souvent à un stade avancé de l'évolution (stade NYHA III ou IV). (34, 35)

#### f/ L'atteinte rénale

C'est une complication grave de la maladie, qui garde un pronostic sombre malgré les

inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la dialyse. (36) Elle survient de façon prédominante dans les formes diffuses et peut être favorisée par la corticothérapie. (37)

La crise rénale sclérodermique liée à une atteinte des artérioles rénales, se manifeste par une insuffisance rénale aigue oligo-anurique, une hypertension artérielle maligne, la présence de schizocytes, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique. (38) Elle est plus fréquente au cours de la ScS cutanée diffuse, et nécessite une dialyse dans près de 50 % des cas. (36) La présence d'anti-RNA polymérase III, d'anti-topoisomérase I et la prise de corticoïde constituent des facteurs de risque de crise rénale sclérodermique. (37)

#### g/ Les signes cardiaques

L'atteinte cardiaque est rarement symptomatique, les trois tuniques peuvent être touchées. (39) Le risque de maladie cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, AVC et artérite périphérique) est augmenté dans la sclérodermie. Les mécanismes sont probablement multifactoriels et encore non parfaitement élucidés. (40)

#### h/ Les manifestations psychiques

Il s'agit essentiellement de dépression et syndrome anxieux. (41)

#### i/ Les cancers professionnels

Le risque de cancer est augmenté dans la sclérodermie systémique par rapport à la population générale même si le risque absolu reste faible. Il est plus élevé chez les hommes que chez les femmes avec un sur risque de cancer pulmonaire et de cancer du foie. (42)

### **6/ Evolution et pronostic**

Les formes diffuses de début aigu ont un pronostic plus sombre, une évolution viscérale plus rapide. La survie est corrélée à la gravité des atteintes viscérales. La survie à 5 ans est de 85% lorsque la sclérodactylie est isolée. (43)

### **7/ Traitement**

Il n'y a pas de traitement de fond spécifique réellement efficace.

#### a/ Traitement symptomatique

$\alpha$  / Phénomène de Raynaud et ulcérations digitales

Le traitement repose sur des vasodilatateurs et des inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs de récepteurs de l'angiotensine 2 (LOSARTAN) pourraient être mieux tolérés et peut-être plus efficaces. (44)

Les ulcérations digitales nécessitent des soins locaux et le recours aux vasodilatateurs par voie veineuse. (44)

L'ILOMEDINE (ILOPROST) est utilisée en perfusion sur 6 heures par cure de cinq jours. IL diminue la durée et la sévérité des crises. Il est efficace dans le cas d'ischémie digitale sévère ou de gangrène digitale. (44)

Le BOSENTAN (antagoniste des récepteurs de l'endothéline) permet de réduire le risque de développer de nouveaux ulcères. (45)

L'inhibiteur de la phosphodiesterase de type V (SILDENAFIL) est efficace pour la cicatrisation dans le cadre d'une prévention secondaire. (46)

$\beta$  / Sclérose cutanée

La kinésithérapie va permettre d'éviter les enraidissements articulaires et lutter contre la rétraction des doigts.

La COLCHICINE ou le KETOTIFENE n'ont pas démontré leur efficacité. (47)

$\gamma$  / Atteinte rénale

La crise aiguë sclérodermique justifie d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (CAPTOPRIL) qui permet de modifier le pronostic et permet parfois le sevrage de l'hémodialyse. (48)

$\delta$  / Atteinte œsophagienne

Des inhibiteurs de pompe à proton (OMEPRAZOLE, LANSOPRAZOLE) sont proposés au long cours en cas d'œsophagite. (49)

$\epsilon$  / Fibrose pulmonaire

Seules les formes très évolutives justifient un essai thérapeutique par immunosuppresseurs (CYCLOPHOSPHAMIDE) qui pourrait stabiliser ou freiner l'évolution. (50)

$\zeta$  / Hypertension artérielle pulmonaire

Un traitement par anti-vitamine K doit être prescrit pour limiter les thromboses in situ. Les

inhibiteurs calciques à fortes doses n'ont qu'un effet modeste. Les prostacyclines de synthèses en injection sous-cutanée continue ou en aérosol ont une efficacité certaine chez certains patients. (51) Le BOSENTAN (antagoniste des récepteurs de l'endothéline) semble atténuer le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (52).

La transplantation bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire est l'alternative thérapeutique ultime. (51)

#### b/ Traitement de fond

$\alpha$  /La corticothérapie par voie générale

La corticothérapie apporte un bénéfice dans les formes aiguës œdémateuses. Elle peut favoriser le déclenchement de la crise rénale aiguë, d'où l'intérêt de préférer les doses inférieures à 15mg/jour. (20)

$\beta$  /La D-Pénicillamine (TROLOVOL)

Le D-Pénicillamine freine la formation de collagène. Elle ne doit pas être utilisée à des doses supérieures à 125mg un jour sur deux. Elle peut être utilisée dans les formes cutanées diffuses récentes. (53)

$\gamma$  /L'autogreffe de moelle avec intensification de l'immunosuppression est parfois proposée dans les formes particulièrement évolutives. (54)

## **B. LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTÉMIQUE (LES)**

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe (55), caractérisée par une réponse immunitaire anormalement dirigée contre du matériel nucléaire. (56)

Il s'agit d'une affection chronique, hétérogène, se traduisant par une atteinte multiviscérale. (57)

Deux localisations dominent le pronostic du lupus : l'atteinte rénale et l'atteinte neurologique. (58) Le LES s'associe parfois au syndrome des antiphospholipides (SAPL) caractérisée par la survenue de thromboses récidivantes et la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL). (59)

Le LES touche préférentiellement la femme (9 femmes pour 1 homme), jeune (10-40 ans), et évolue par poussées. (55)

La physiopathologie de la maladie reste largement méconnue puisque résultant de l'association de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux (tels que les infections virales). (56)

### **1/ Epidémiologie**

L'incidence annuelle actuelle du LES est estimée 7-10/ 100 000 habitants. (60)

Sa prévalence est variable d'un pays à l'autre allant de 15 à 50 cas pour 100 000 habitants.

Elle est plus élevée chez les Africains et les Asiatiques. (60)

Le pronostic est fonction de la nature des lésions viscérales reposant surtout sur les atteintes rénales et vasculaires (55).

### **2/ Etiopathogénie**

Au cours du LES, il se produit une rupture de la tolérance des lymphocytes T et B aux auto-antigènes avec production d'auto-anticorps contre les constituants de la chromatine et les structures ribonucléoprotéiques. (61) Une anomalie de l'apoptose et un déséquilibre de la production des cytokines semblent être impliqués dans ce désordre immunologique. (62)

Il semblerait exister une prédisposition génétique puisque 10 % des cas ont un terrain familial. (60, 63)

### **3/ Clinique**

La présentation clinique est extrêmement polymorphe du fait de la variabilité des organes atteints. Les critères de classification du LES de l'American College of rheumatology (ACR) ont été modifiés en 1997 (Tableau 2). La présence de 4 critères permet de classer un malade lupique avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Cependant, ce ne sont pas des critères de diagnostic à l'échelon individuel, car ils manquent parfois de sensibilité au début de la maladie (64).

Les atteintes organiques sont multiples et sont associées à des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) lors des poussées. (65)

#### a/ Manifestation dermatologique

Elles sont fréquentes (80%) et peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années. (66)

Les lésions lupiques prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente photosensibilité, elles sont classées en trois groupes : lupus érythémateux aigu, subaigu et chronique. (66). Tous les types de lupus cutané peuvent accompagner un lupus systémique

mais la fréquence de cette association varie selon le type d'atteinte cutanée. Ainsi les patients ayant un lupus érythémateux aigu sont ou seront systémiques dans 90 % des cas versus 50 % de ceux atteints d'un lupus érythémateux subaigu et 10-20% de ceux affectés d'un lupus discoïde (66).

Le lupus érythémateux aigu (60%) est caractérisé par son aspect érythémateux, maculeux ou maculo-papuleux, finement squameux, plus ou moins œdémateux, à bordure émiettée. Il siège principalement sur le nez et les pommettes avec une topographie en vespertilio ou « loup ». (67)

Le lupus chronique regroupe le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures (*lupus pernio*) et la panniculite lupique.

#### b/ Manifestations rhumatologiques

L'atteinte articulaire est presque constante au cours de l'évolution de la maladie et va de simples arthralgies à des arthrites (75 %). Il peut s'agir d'une polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique, accompagnant ou non une poussée viscérale. (65)

Le plus souvent, il s'agit d'une polyarthrite non déformante et non destructrice. (65)

#### c/ Manifestations rénales

L'atteinte rénale conditionne le pronostic et constitue une cause importante de décès. (68)  
Elle peut être inaugurale du LES dans 3 à 6 % des cas et survient généralement dans les 5 premières années d'évolution. (68)

#### d/ Manifestations neuropsychiatriques (69, 70)

Complicant 30 à 60 % des LES, le « neurolupus » a un grand polymorphisme clinique. Il s'agit d'une atteinte du système nerveux central avec crises comitiales, manifestations focales (accidents vasculaires cérébraux, atteinte des paires crâniennes), manifestations diffuses (troubles mnésiques et cognitifs).

#### e/ Manifestations cardio-pulmonaires

L'atteinte cardiaque peut toucher les trois tuniques. (71)

- *La péricardite*, parfois révélatrice, est présente chez 20 à 40 % des patients.
- *L'atteinte myocardique* spécifique du lupus se traduit par une insuffisance cardiaque congestive et par des troubles du rythme ou de la conduction.

- *L'endocardite de Libman-Sacks* est associée à la présence d'anticorps antiphospholipides.
- *Les rares cas d'insuffisance coronarienne* sont généralement secondaires à l'athérosclérose précoce, favorisée par la corticothérapie prolongée, parfois liés à la présence d'anticorps antiphospholipides.
- *Le risque de maladies cardiovasculaires (AVC, IDM)* est multiplié par plus de 10 en lien avec le développement de d'athérome qui pourrait être secondaire à l'inflammation chronique (72).

L'atteinte respiratoire peut être pleurale ou pulmonaire : (73)

- *Les pleurésies lupiques*, uni- ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, sont très corticosensibles.
- *Les atteintes pulmonaires* sont diverses avec une traduction clinique variable (toux, hémoptysie, dyspnée, anomalies auscultatoires).

#### f/ Manifestations vasculaires

- *L'hypertension artérielle* est une complication fréquente du lupus systémique, avec une influence sur la morbidité et la mortalité. (71)
- *Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)* avec manifestations thrombotiques artérielles, veineuses profondes, capillaires et /ou de complications obstétricales (plus de 2 fausses couches spontanées successives, éclampsie..). (59)
- *Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPs)* est une forme gravissime et parfois inaugurale du LES, caractérisée par des thromboses artérielles et veineuses de sièges multiples, avec thrombopénie (74).

### **4/ Formes cliniques**

#### a/ Formes intriquées ou associées (75)

La coexistence d'un LES et d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente.

Le syndrome de Sharp associe un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé d'anticorps antinucléaires avec une fluorescence de type moucheté, dirigés contre l'U1 RNP.

Le LES peut s'associer à d'autres affections dysimmunitaires, notamment dysthyroïdie et myasthénie.

#### b/ Grossesse (76)

La grossesse est considérée comme une situation à risque au cours d'un LES.

c/ Lupus de l'enfant (77)

Le LES survient avant l'âge de 15 ans dans 10 à 15 % des cas.

d/ Lupus induits (78)

Les lupus induits sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments dont la liste est indiquée sur le tableau 2. On peut noter le rôle prépondérant des substances suivantes : INH, D-pénicillamine, phénothiazines, certains anticonvulsivants et bêtabloqueurs.

Ils sont caractérisés par un taux élevé d'anticorps antinucléaires, l'absence d'anticorps anti-ADN natif et une hypocomplémentémie. L'arrêt du médicament inducteur suffit à faire régresser la pathologie. La réintroduction ultérieure du traitement inducteur est proscrite.

**Tableau 2 : liste des médicaments impliqués dans le lupus induit (78)**

| <b>Classe médicamenteuse</b> | <b>DCI</b>  |
|------------------------------|---|
| Immunomodulateurs            | D-Pénicillamine   |
| Anticytokine                 | Anti-TNF<br>(infliximab, etanercept)                                    |
| Cytokines                    | Sulfasalazine   |
| Antibiotiques                | Interféron alpha et gamma<br>Isoniazide<br>Minocycline                  |
| Antipaludéen                 | Quinine   |
| Béta-bloqueurs               | Acébutolol, aténolol, métoprolol, propanolol                            |
| Anti-arythmique              | Quinidine   |
| Anti-hypertenseur            | Hydralazine<br>Dihydralazine<br>Méthyldopa<br>Captopril<br>Caramazépine |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Anti-épileptique               | Ethosuximide<br>Triméthadione   |
| Neuroleptique<br>Anticomitiaux | Chlorpromazine<br>Carbamazépine, Ethosuximide,<br>phénytoïne                                    |
| Oestrogènes                    | Contraception oestroprogestatives,<br>stimulation ovarienne,<br>traitement hormonal substitutif |
| Antithyroïdien                 | Propylthiouracile   |

### 5/ Diagnostic positif

Une liste de 11 critères clinico-biologiques de classification a été élaborée en 1982 (79), actualisée en 1997 (80), par l'association américaine de rhumatologie.

La présence de 4 critères permet de classer un malade lupique avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. (57) .Cependant, ce ne sont pas des critères de diagnostic à l'échelon individuel, car ils manquent parfois de sensibilité au début de la maladie (64).

#### Critères de l'American College Of Rheumatology de 1982 modifiés en 1997 (57)

Lupus si au moins 4 critères sont présents simultanément ou au cours de l'anamnèse :

1. Eruption malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie supérieure à 0,5g/24h
8. Atteinte neurologique : convulsion ou psychose
9. Atteintes hématologiques : anémie hémolytique ou leucopénie inférieure à 4000/mm<sup>3</sup> ou lymphopénie inférieure à 1500/mm<sup>3</sup> ou thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>
10. Anti-ADN ou anti-Sm ou antiprothrombinase ou anticorps anticardiolipines IgG, IgM ou fausse sérologie syphilitique (VDRL+, TPHA-)
11. Présence de facteurs antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs.

La présence de facteurs antinucléaires est très sensible mais peu sensible (maladies inflammatoires, infections virales, sujets âgés). (81)

La présence d'anticorps anti-ADN ou d'anti-Sm, est moins sensible, mais est très spécifique. (81)

L'hypocomplémentémie (C3 et C4) est un élément important du diagnostic. (81)

L'association anti-ADN et hypocomplémentémie est quasiment pathognomonique de lupus, notamment avec atteinte rénale glomérulaire proliférative. (81)

## **6/ Evolution et pronostic (82)**

Le LES évolue par poussées, avec des périodes de rémissions.

L'évolutivité se réduit après la ménopause.

Il existe des formes bénignes ambulatoires, principalement cutané-articulaires, des formes graves associant diverses atteintes viscérales, et des formes vasculaires dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides associé.

Le taux de survie à 10 ans est d'environ 90 %. On note certains facteurs péjoratifs : le sexe masculin, l'appartenance à une ethnie à peau noire, le début dans l'enfance, l'existence d'une atteinte rénale, neurologique ou d'un syndrome des antiphospholipides.

## **7/ Prise en charge (83)**

Le traitement de fond repose sur les antipaludéens de synthèse, chloroquine et hydroxychloroquine (PLAQUENIL). Le PLAQUENIL est prescrit à la dose de 400 mg/j en une prise, en l'absence d'insuffisance rénale. (84)

L'aspirine (2 à 4 g/j) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés dans les formes articulaires mineures.

La Prednisone (CORTANCYL) est prescrite à la posologie initiale pendant 3 à 6 semaines, puis avec une diminution progressive pour atteindre une dose proche de 0,1 à 0,15 mg/kg/j.

Les traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide (ENDOXAN), mycophénolate mofétil (CELLCEPT) et azathioprine (IMUREL)) sont utilisés dans les néphropathies lupiques prolifératives.

Les mesures générales associent la photoprotection solaire, la prévention des risques infectieux et de l'athérosclérose.

## **II. REVUE DE LA LITTÉRATURE : CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES FACTEURS PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX LIÉS À LA SCLÉRODERMIE SYSTEMIQUE**

La sclérodémie est une connectivite d'origine inconnue. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette pathologie et de ses atteintes multisystémiques sont encore mal connus. Ils sont probablement plurifactoriels, associant des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux. (85)

L'hypothèse actuelle est que chez les patients ayant un terrain génétique prédisposé, certains facteurs environnementaux pourraient favoriser la survenue de la fibrose tissulaire, caractéristique de la sclérodémie, en faisant intervenir des troubles du métabolisme du collagène, des anomalies vasculaires et des perturbations immunitaires. (85)

La revue de la bibliographie objective de nombreux produits toxiques appartenant au milieu professionnel ou manipulés dans le cadre d'activités extra-professionnelles (ménage, bricolage) pouvant induire par leur contact répété avec l'organisme (par inhalation, pénétration percutanée, injection, ingestion ou implantation chirurgicale) une sclérodémie typique ou un tableau pseudo-sclérodémique. (86, 87) Il s'agit notamment de la silice et des solvants. (88)

### **A/ Rôle des facteurs professionnels**

#### **1/ La silice**

##### **a/ Rappels sur la silice**

Les métiers et postes de travail exposant à un haut niveau de silice sont les mines, le sablage, l'extraction de fonderie, la métallurgie et l'agriculture.

On retrouve la silice dans deux secteurs d'utilisation :

- l'extraction : mines, carrière de roche, creusement de tunnels...

- l'utilisation : fonderie, maçons fumistes

travaux publics, bâtiment, ravalement de façade, travail de la pierre.

Industrie du verre, cristallerie, bijouterie

céramiques, faïence, porcelaine

briques réfractaires

utilisation d'abrasifs

poudres à récurer

prothèses dentaires, optique  
caoutchouc

Les faibles niveaux d'exposition se retrouvent dans les industries de poterie, de céramique et de verre et les produits nettoyeurs corrosifs.

### **b/ Séries de cas**

Le rôle de la silice a été suspecté dès 1914 (89), détaillée en 1957 par Erasmus (90) qui a laissé son nom au syndrome.

Erasmus a identifié parmi 8000 mineurs d'or d'Afrique du Sud, 16 sujets atteints de ScS, soit une fréquence anormalement élevée comparée à l'incidence de cette pathologie dans la population générale (2 à 20 cas par an et par millions d'habitants, contre 2 pour 1000 dans cette étude). 6 cas présentaient une silicose associée.

En 1967, Rodnan et al (91) ont confirmé cette association en rapportant, sur 60 cas de ScS chez des hommes, une exposition prolongée à la poussière de silice chez 26 d'entre eux (soit 43%).

### **c/ Etudes cas-témoins**

Plusieurs études cas-témoins ont été menées, et ont objectivé en majorité un lien entre une exposition à la silice et la ScS.

En 1985, Sluis-Cremer et al (92) ont montré dans une étude cas-témoins que l'intensité de l'exposition à la silice était plus importante chez les patients atteints de ScS (79 cas) comparé aux témoins.

En 2002, Diot et al (93) ont observé une association significative entre l'exposition à la silice cristalline et la ScS (odd ratio (OR) de 5,57, intervalle de confiance à 95% (IC95 %) : 1,69–18,37), et plus particulièrement pour les femmes (OR=3,74 ; IC95%:1,54-110,66).

Une étude cas-témoins réalisée en Italie en 2003 par Bovenzi et al (94) a retrouvé un excès de risque de ScS chez les hommes exposés professionnellement aux solvants et à certains agents chimiques (chlorure de vinyle, formaldéhyde) mais pas de façon significative avec une exposition professionnelle aux solvants et à la silice parmi les femmes. Les auteurs ne

retrouvaient pas d'association significative chez les femmes exposées aux solvants et à la silice.

Dans une étude multicentrique récente (95), on retrouve un lien statistiquement significatif entre l'exposition à la silice et la ScS avec OR=5,32 (IC95%=2,25-13,09 p<0,0001). Ce lien est renforcé si l'exposition à la silice est intense : OR=5,41 (IC95%=1,73-18,65 p=0,0001).

#### **d/ Méta-analyse**

Dans une méta-analyse publiée en 2010 (96), l'association entre ScS et exposition professionnelle à la silice a été évaluée parmi 3 études de cohorte, 9 études cas-témoins et 4 autres études. Le risque relatif combiné (RRC) est de 3.20 (IC95% = 1,89-5,43)

-RRC= 1,03 (IC95%=0,74-1,44) pour les études chez les femmes

-RRC=3,02 (IC95%=1,24-7,35) pour les études chez les hommes

-RRC=2,24 (IC95%=1,65-3,31) pour les études cas-témoins

-RRC=15,49 (IC95%=4,54-52,87) pour les études de cohorte.

#### **e/ Etudes de cohorte**

Une étude allemande publiée en 1990 (97) a montré que l'exposition à la silice multipliait par 25 le risque de développer une ScS, la présence d'une silicose le multipliait par 110.

Dans une étude américaine publiée en 2011 (98), 2 cas de ScS ont été retrouvés parmi 1022 patients silicosés issus du Système de surveillance des silicoses du Michigan (prévalence=0,3 RR=28,3 IC95%=6,09-129,98), 1 cas de LED (prévalence=0,1% RR=2,53 IC95%=0,30-21,64)).

Une étude publiée en 2012 (99) a objectivé une augmentation du risque de développer une ScS lors de l'exposition à la silice. Cette étude rapporte également que le tabagisme n'est pas associé à une augmentation du risque de développer une ScS.

La prévalence et l'incidence de ScS semble être plus élevés en Europe et plus basses en Asie.

Dans une étude réalisée au Danemark (100), les auteurs ont noté parmi un groupe de 23 hommes atteints de ScS, une exposition significative à la silice dans 26 % des cas (6/23) comparé à 2,1 % dans la population générale de travailleurs.

### **f/ Etudes analytiques des mécanismes physiopathologiques**

L'exposition à la poussière de silice a été examinée comme facteur de risque potentiel de maladies auto-immunes incluant la ScS, la PR, le LED et les vascularites à ANCA.

Les auteurs ont étudié différents marqueurs de l'activation immune chez les individus exposés professionnellement à la poussière de silice : le taux sérique de récepteur IL-2 soluble, le taux d'IL2, d'autres cytokines pro- et anti-inflammatoires et la lymphoprolifération. (101)

Les individus exposés à la silice ont présenté d'importantes altérations dans leur réponse immune comparés aux témoins, comme le montrait un taux sérique augmenté de récepteur IL-2 soluble, une diminution de la production d'IL-2 et un taux augmenté de cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) et anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- $\beta$ ). On a également noté une augmentation de la réponse lymphoproliférative. (101)

Les études avec cultures cellulaires (Haustein UF et al, 1992 (102)) ont montré que les macrophages et les monocytes libèrent de l'IL1, IL6 et du TNF après ingestion de silice, ce qui affecte les fibroblastes, les cellules T helper et les cellules endothéliales.

La physiopathologie de la ScS induite par la silice se traduit par une activation macrophagique consécutive à l'inhalation de cristaux de silicium (SiO<sub>2</sub>). (103)

Ainsi, le lien entre exposition à la silice et genèse de la ScS est maintenant bien reconnu. La sclérodermie liée à une exposition à la silice est reconnue comme maladie professionnelle en France depuis 1992, inscrite aux tableaux 25 A3 du régime général et 22B du régime agricole. (cf annexes 1 et 2)

Les données de la littérature objectivant un lien entre exposition à la silice et ScS ont été retranscrites dans un tableau récapitulatif. (Tableau 3)

## **2/ Les solvants**

### **a/ Rappel sur les solvants**

Les solvants les plus utilisés par l'industrie sont les solvants organiques ou hydrocarbures (molécules formées d'atome de carbone et d'hydrogène), employés comme dégraissants, adjuvants et diluants, décapants, purifiants.

Ils sont surtout utilisés dans l'industrie de peintures et revêtements, les produits pharmaceutiques, les adhésifs, les encres d'imprimerie, les cosmétiques, les nettoyages industriels des métaux, les pesticides et le nettoyage à sec.

Les solvants sont aussi utilisés en dehors du travail, dans les produits de bricolage ou d'entretien domestique. (103)

Les solvants de type hydrocarbures halogénés ont été les premiers incriminés dans la SSC, suivi du chlorure de vinyle (104) puis des résines époxy (105). Puis se fut les solvants de type hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylène) (106).

Les nombreuses études publiées depuis plus de 50 ans sont en faveur d'une forte imputabilité des solvants comme facteur de risque de la ScS.

#### Les principaux travaux exposant aux solvants

a/ Hydrocarbures halogénés (trichloréthylène et perchloroéthylène)

- nettoyage à sec
- esthétique
- maintenance
- peinture, bâtiment

b/ Hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, white spirit)

- travail de bois
- industrie chimique

Les autres utilisations courantes des solvants organiques sont : (107)

- dissolvant à vernis à ongle ou dissolvant de colle (acétone, acétate de méthyl, acétate d'éthyl),
- détachant (hexane, éther de pétrole),
- détergents,
- parfums (éthanol),
- vernis à ongle et produits chimiques synthétiques.

Les cétones sont les solvants les plus couramment utilisés dans la population générale, utilisés notamment dans les dissolvants de vernis à ongle et les diluants pour peinture. (108)

Les recherches concernant le lien en exposition aux solvants organiques et maladies auto-

immunes ont débuté en 1957 quand les premiers patients ayant développé des syndromes sclérodermie-like après exposition au chlorure de vinyle, aux résines époxy, au trichloréthylène, au perchloroéthylène et autres mélanges de solvants ont été rapporté. (109, 110)

### **b/ le Trichloréthylène**

Une association entre exposition aux trichloréthylènes et aux perchloroéthylènes et SSC a été retrouvée dans de nombreuses études.

Le trichloréthylène est un liquide, incolore, d'odeur caractéristique, volatil dont plus de la moitié de sa production est utilisée pour le nettoyage à sec en teinturerie industrielle. Le reste sert au dégraissage des métaux, la dissolution des peintures, vernis et encres, la synthèse chimique, le finissage des textiles ou l'extraction d'huile ou de graisse.

Après absorption respiratoire mais aussi cutanée, il s'accumule dans le tissu adipeux. 90 % de la dose est éliminée dans l'air expiré, 1 à 3 % est métabolisée au niveau hépatique par la voie du cytochrome P-450 avec formation d'acide trichloracétique (TCA), qui est éliminé par voie urinaire (111).

#### $\alpha$ / Séries de cas

Quelques cas de ScS chez des personnes ayant été exposées au trichloréthylène ont été rapportés. (112, 113)

En 1987, Flindt-Hansen H et al (114) ont rapporté trois cas de ScS chez des personnes ayant été exposées professionnellement au trichloréthylène et au trichloroéthane (solvants hydrochlorés).

La même année, Lockey JE et al (115) a rapporté le cas d'une femme de 47 ans présentant une ScS progressive et qui avait eu une exposition cutanée au trichloréthylène pendant 10 mois.

En 1991, Brasington RD Jr et al (116) ont rapporté le cas d'un homme de 41 ans qui avait travaillé 15 ans en fonderie avec une exposition cutanée à des solvants organiques multiples (trichloroéthane, xylène, triméthylbenzène et naphtalène).

En 1992, Tibon-Fisher O et al (117) ont rapporté un cas en Israël de ScS progressive chez un patient qui avait travaillé pendant 13 ans dans l'entretien de carburateur avec une forte exposition au trichlorométhane (solvant organique).

La même année, Yañez Díaz S et al (118) ont rapporté le cas de deux hommes atteints d'une ScS progressive et d'une silicose pulmonaire et qui avaient eu une exposition professionnelle à la silice et une exposition cutanée au trichloréthylène utilisé comme agent dégraissant.

En 1994, Czirjàk L et al (119) ont rapporté le cas d'une femme de 26 ans présentant une sclérodémie localisée et qui avait été exposée au trichloréthylène, tétrachloroéthylène et d'autres solvants par inhalation.

Pralong P et al ont rapporté en 2009 (120) un cas de ScS dans le cas d'une exposition prolongée aux solvants. Il s'agit d'un homme de 54 ans qui présentait une ScS diffuse d'évolution rapide. Les anticorps anti-nucléaire étaient à 1/1280 de type nucléolaire. Il a travaillé pendant 21 ans (1983 à 2004) comme mécanicien en centrale nucléaire où il avait été en contact avec du trichloréthylène et du perchloroéthylène jusqu'en 2001.

### β / Méta-analyses

Une méta-analyse publiée par Cooper GS et al en 2009 (121) regroupant des études expérimentales et épidémiologiques concernant les effets auto-immuns du Trichloréthylène ainsi que des études cas-témoins.

Les études sur les souris montrent une réponse auto-immune accélérée en relation avec une exposition au trichloréthylène avec une augmentation des anticorps antinucléaires et de l'interféron  $\gamma$  et une diminution de sécrétion de l'interleukine 4. Des hépatites auto-immunes, des lésions cutanées inflammatoires et une alopécie ont été retrouvés après une exposition de 32 à 48 semaines. (121)

Deux études réalisées chez les humains rapportaient une augmentation de l'IL2 ou de l'FN gamma et une diminution de l'IL4 liés à une exposition professionnelle ou environnementale au trichloréthylène. L'exposition professionnelle au trichloréthylène était aussi associée à une atteinte cutanée sévère et généralisée avec atteinte systémique incluant des hépatites. (121)

KERRACHE Fatima

Dans trois études cas-témoins sur la ScS avec mesure de l'exposition professionnelle au trichloréthylène (Nietert et al. 1998 (122), Diot et al. 2002 (123), Garabrant et al. 2003 (124)), l'Odd Ratio combiné est à 2,5 dans le groupe des hommes (IC95%=1,1-5,4) et à 1,2 dans le groupe des femmes (IC95%=0,58-2,6).

Diot et al ont trouvé un risque plus élevé d'une survenue de ScS après exposition aux solvants chlorés (trichloréthylène), aux solvants aromatiques et au white spirit. (123)

Nietert et al concluaient à un risque plus élevé pour une exposition intense au trichloréthylène. (122)

#### $\gamma$ /Etudes analytiques des Mécanismes physiopathologiques

Une étude chez les humains (Lavicoli et al. 2005 (125)) a rapporté une augmentation de l'interleukine 2 ou de l'interféron  $\gamma$  et une diminution de l'interleukine 4 en relation avec une exposition professionnelle ou environnementale au trichloréthylène.

Il semblerait que le trichloréthylène augmente le taux total d'IgG, les anticorps antinucléaires et les anticorps anticardiopines. (108)

Le trichloréthylène stimule la libération d'espèces réactives oxygénées (stress oxydant), et stimule la synthèse d'oxyde nitrique (monoxyde d'azote). Ces changements cellulaires peuvent contribuer à la physiopathologie entraînant les atteintes cutanées que l'on retrouve dans la sclérodermie. (126)

Le risque de ScS augmenterait avec l'intensité (122) mais non avec la durée de l'exposition au Trichloréthylène (124). Ainsi, une exposition courte et intense serait plus à risque d'induire une ScS diffuse qu'une exposition faible et longue. L'arrêt de l'exposition n'influence pas l'évolution de la maladie (127). (120)

#### **c/ Exposition aux solvants en général**

##### $\alpha$ / Séries de cas

En 1992, Silman AJ et al (128) ont effectué l'analyse de l'exposition professionnelle de 56 hommes atteints de ScS au Royaume-Uni. Celle-ci a montré qu'il semblerait exister un lien

avec les solvants organiques.

$\beta$  / Etudes cas-témoins

En 1989, Czirjak *et al.* ont recherché une exposition professionnelle à des solvants organiques chez 61 malades atteints de ScS et chez 61 témoins appariés sur l'âge et le sexe (129). Dix-sept cas et seulement un témoin employaient des solvants, ce qui indique un OR de 23,2 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 2,97-180,8.

En 1994, Betta A et al (130) ont rapporté une étude cas-témoins réalisée dans la province de Trente en Italie et une revue de la littérature. Une association statistiquement significative a été observée (OR=9,28, p=0,039) dans une population atteinte de ScS pour l'exposition professionnelle aux solvants.

En 1995, Bovenzi et al. (131) ont conduit une étude cas-témoin dans la province de Trente, en Italie. Cette étude avait pour objectif l'évaluation des associations possibles entre expositions professionnelles et sclérodermies (systémiques et localisée). 21 cas de sclérodermies ont été recrutés dans les hôpitaux locaux entre 1976 et 1991. On notait:

- une association significative entre l'exposition aux solvants organiques (hydrocarbures aromatiques) et la sclérodermie avec OR=9,28 (IC95%=1,08-243,8)
- une association non statistiquement significative entre l'exposition à la silice et la ScS chez les hommes avec OR=5,20 (IC95%=0,48-74,1)
- une association non statistiquement significative entre l'exposition à des agents chimiques et la ScS chez les femmes avec OR=2,11 (IC95%=0,20-22,0).

Goldman a rapporté en 1996 (132) une étude cas-témoins avec 279 patients suivi par des rhumatologues libéraux en Géorgie (USA). Parmi eux, 33 ScS et 246 témoins qui présentaient une dermatomyosite, une polymyosite, une polyarthrite rhumatoïde, une connectivite mixte et un lupus érythémateux systémique. Le cursus laboris, ainsi que les expositions à des nuisances chimiques ont été évaluées par questionnaire. Douze des cas (36%) et 22 des témoins (9%) avaient été exposés à des solvants organiques. Il y avait une association statistiquement significative entre l'exposition aux solvants et la ScS (OR=5.8 IC95%=2.5-13.4). Les principaux secteurs d'activités exposant à des solvants étaient le nettoyage à sec et l'industrie aéronautique.

Dans une étude cas-témoins publiée en 1997, Zachariae H et al (133) ont montré que parmi 28

hommes souffrant de ScS, 13 (46%) ont été exposés aux solvants organiques

Nietert et al ont publié en 1998 (122) une étude cas-témoin avec 178 patients atteints de SSC et 200 témoins qui présentaient une ostéoarthrite, une fibromyalgie, la goutte ou des douleurs musculo-squelettiques. Les solvants étaient associés à la SSC chez les hommes, mais pas chez les femmes.

On notait une association entre la ScS chez les hommes et :

- ✓ une exposition cumulée importante et (OR=2,9 IC95%=1,1-7,6),
- ✓ une exposition importante quelque soit le solvant (OR=2,9 IC95%=1,2-7,1)
- ✓ une exposition importante au trichloréthylène (OR=3,3 IC95%=1,0-10,3)
- ✓ une exposition au benzène (OR=2,4 IC95%=0,8-7,1)
- ✓ une exposition au trichloroéthane (OR=2,7 IC95% non donné)

On notait également une association significative entre une exposition aux solvants et ScS parmi les hommes et les femmes ayant des AC anti-Scl70 positifs comparés à ceux ayant des AC négatifs (OR=2,9 IC95%=1,1-7,9) et comparés aux témoins (OR=2,5 IC95%=1,1-5,9). Les solvants pourraient se lier à la topoisomérase I et déclencher une réponse auto-immune.

Lacey JV Jr et al ont publié une étude cas-témoin en 1999. (134) Cette étude a été réalisée dans le Michigan et l'Ohio et l'objectif était d'étudier le lien entre les connectivites indifférenciées et l'exposition aux solvants avec 205 cas diagnostiqués entre 1980 et 1992 et 2095 témoins. On notait une association statistiquement significative entre ScS et :

- diluants et décapants de peintures (OR=2,73 IC95%=1,80-4,16)
- alcools minéraux, napha, white spirit (OR=1,81 IC95%=1,09-3,02)
- tous les solvants combinés (OR=2,32 IC95%=1,61-3,34)

Garabrant DH et al (135) ont mené une étude cas-témoin réalisée dans l'Ohio et le Michigan aux USA avec 666 patients atteints de ScS et 2227 témoins. Il y avait une association statistiquement significative entre ScS et

- les diluants de peintures (OR=1,96 IC95%=1,46-2,62)
- tous les solvants combinés (OR=1,96 IC95%=1,54-2,49)
- le trichloréthylène (OR=1,9 IC95%=0,6-6,6)

L'analyse de la durée d'exposition montrait que le risque augmentait avec la durée d'utilisation de n'importe quel solvant (OR=1,01 par année d'exposition IC95%=1,01-1,02).

Diot et al, ont conduit une étude cas-témoin en Touraine en 2002 (123). Les cas étaient les 80 personnes atteintes de sclérodémie hospitalisées dans le service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire de Tours, entre 1998 et 2000. Pour chaque cas, deux témoins ont été sélectionnés. Les informations sur les expositions professionnelles ont été recueillies par un questionnaire individuel. Tous les postes de travail d'une durée d'au moins 6 mois ont été retenus. La probabilité, l'intensité et la fréquence de l'exposition ont été secondairement évaluées par des experts. Un score a été établi pour chaque individu en tenant compte de la probabilité, de l'intensité et de la fréquence de l'exposition.

Il existait un excès de risque significatif de sclérodémie associé à l'exposition à :

- des solvants quelle qu'en soit la nature (OR : 2,66 ; IC 95 % : 1,35-5,23),
- aux hydrocarbures aromatiques (OR : 2,67 ; IC 95 % : 1,06-6,75),
- au toluène (OR : 3,44 ; IC 95 % : 1,09-10,90),
- au white-spirit (OR : 3,46 ; IC 95 % : 1,48-8,11),
- aux cétones (OR : 8,78 ; IC 95 % : 1,82-42,38),
- aux solvants chlorés (OR : 2,61 ; IC 95 % : 1,20-5,66) et
- au trichloréthylène (OR : 2,39 ; IC 95 % : 1,04-5,22).

Il était plus élevé chez les individus dont le score d'exposition était le plus fort.

En 2002, Czirják et Kumánovics (136) décrivait une étude cas-témoins conduite en Hongrie sur 63 cas de ScS comparés à 95 témoins appariés sur l'âge : 13 des 63 cas de ScS ( soit 21%) avaient été exposés à des solvants contre 11 des 95 témoins(soit 12%), et 18 des 86 (21%) patients atteints de phénomène de Raynaud ont été exposés aux solvants ( $p < 0,05$ ), montrant une association significative entre la ScS et l'exposition aux solvants en général (OR= 1,99 ; IC95 % = 0,834-7,8).

En 2003, Garabrant et al. (124) ont rapporté les résultats d'une étude cas-témoin conduite dans l'Ohio et le Michigan et comparant 660 femmes atteintes de sclérodémie et 2 227 témoins appariés sur le sexe, l'âge et la région d'origine. Tous les sujets inclus dans l'étude ont répondu à un questionnaire téléphonique sur leurs expositions professionnelles à des solvants. Un expert a secondairement analysé ces questionnaires sans connaître le statut (cas ou témoin) des individus et a évalué la probabilité de leur exposition à des solvants organiques. Le risque de sclérodémie était significativement élevé chez les personnes exposées à des solvants organiques quelle qu'en soit la nature (OR : 2,0 ; IC 95 % : 1,5-2,5).

En 2004, Bovenzi et al. (137) ont conduit une étude cas-témoin à Vérone. Les cas étaient 55

malades (46 femmes et 9 hommes) atteints de sclérodémie diagnostiqués dans le service de médecine interne de l'hôpital universitaire de Vérone de janvier 1997 à juin 1999. Les témoins étaient 171 personnes hospitalisées dans le service d'orthopédie du même hôpital, pendant la même période. L'exposition a été évaluée par des questionnaires individuels qui ont pris en compte tous les postes de travail occupés pendant au moins 6 mois.

Secondairement, l'exposition aux solvants a été évaluée en aveugle (sans information sur le statut cas/témoin de l'intéressé) par un expert et à l'aide d'une matrice emploi-exposition. Les femmes enseignantes ont un plus grand risque de développer une ScS (OR=3,4 IC95%=1,2-10,1) de même que les travailleurs textiles (OR=2,1 IC95%=1,0-4,6).

On notait une association entre le développement d'une ScS et l'exposition :

- aux solvants organiques (OR=2,3 IC95%=1,0-5,4)
- aux produits chimiques (OR=2,5 IC95%=0,8-8,0)
- à la silice (OR=1,7 IC95%=0,4-7,6)
- aux outils vibrants (OR=1,5 IC95%=0,5-4,8)

Lorsque les données sont stratifiées selon le sexe, seul les hommes ont une augmentation significative de risque de développer une ScS pour les expositions aux solvants et aux produits chimiques.

Après ajustement sur l'âge et le genre, le risque relatif de sclérodémie est significativement élevé chez les hommes qui ont été professionnellement exposés à des solvants (OR : 17,0 ; IC 95 % : 1,3-218).

En 2004, Maître A et al (138) ont publié une étude cas-témoins réalisée dans les départements de l'Isère et Savoie en France, avec 93 patients atteints de ScS (10 hommes et 83 femmes) et 206 témoins. L'étude objectivait une augmentation significative de développer une ScS chez les maçons (OR=4,01 IC95%=1,14-14,09) avec comme facteurs de risque de ScS les substances toxiques suivantes :

- produits de nettoyage (OR=1,66 IC95%=0,90-3,08 pour les 2 sexes et OR=1,71 IC95%=0,92-3,20 pour les femmes)
- solvants (OR=3,23 IC95%=1,58-6,63 pour les 2 sexes et OR=2,80 IC95%=1,28-6,11 pour les femmes)
- colles synthétiques (OR=25,36 IC95%=1,36-472,28 (seulement 3 cas))

Magnant J et al ont évalué dans une étude publiée en 2005 (139) l'association entre les facteurs de risque professionnels et les marqueurs de sévérité de la ScS (extension de l'atteinte

cutanée, atteinte pulmonaire, profil immunologique comme la présence d'AC anti-topoisomerase I) parmi 105 patients atteints de ScS entre 1998 et 2002. On notait une association significative entre exposition à des toxiques et

- développement d'une ScS (P=0,06)
- atteinte pulmonaire (p=0,10)
- AC anti-centromères (p=0,03)

Les produits les plus incriminés semblent être:

- les résines époxy (p=0,06)
- le white spirit (p=0,07)
- les solvants aromatiques (p=0,07)
- la silice couplée aux fumées de soudage (p=0,10)

Kütting B et al, 2006 (140) ont mené une étude en Allemagne avec 109 questionnaires avec une prédominance féminine. Dans la sous-population masculine, l'exposition professionnelle aux solvants est plus importante dans le groupe de cas comparés aux témoins (70% versus 45,8%).

Dans l'étude publiée en 2011, Purdie GL et al (141) ont rapporté que les travailleurs de laboratoires qui ont travaillé avec des solvants ont un taux plus élevé de phénomène de Raynaud sévère, notamment ceux qui ont été exposé

- au xylène ou au toluène et n'importe quel acétone (OR=8.8 IC95%=1.9-41.1),
- aux solvants chlorés (OR=8.9 IC95%=1.9-41.6),
- xylène ou toluène et acétone comparé à ceux qui ont été exposés au xylène ou au toluène mais pas acétone (OR=4.5 IC95%=1.2-16.2),
- de la même façon pour les solvants chlorés (OR=4.5 IC95%=1.2-16.3).

Les phénomènes de Raynaud survenant en l'absence d'exposition au froid étaient plus fréquents pour

- ceux qui étaient exposés à n'importe quel solvant (OR=3.6 IC95%=1.2-10.5)

et

- ceux exposés uniquement au xylène ou toluène (OR=2.8 IC95%=1.1-7.3).

Marie I et al ont publié une étude multicentrique cas-témoins en 2014 (95) avec 100 patients atteints de ScS et 300 témoins chez qui ont été évaluées les expositions professionnelles. On notait une augmentation du risque de ScS pour les expositions aux :

- ✓ white spirit OR=7,69 (IC95%=4,11-14,7 p<0,0001)
- ✓ trichloréthylène OR=2,26 (IC95%=0,95-5,26 p=0,04)
- ✓ solvants chlorés OR=2,46 (IC95%=1,12-5,32 p=0,014)
- ✓ solvants aromatiques OR=8,17 (IC95%=2,29-36,5 p=0,0002)
- ✓ cétones OR=3,37 (IC95%=1,51-7,53 p=0,002)

L'association n'est pas statistiquement significative pour :

- ✓ toluène OR=2,04 (IC95%=0,41-8,79 p=0,276)
- ✓ xylène OR=1,56 (IC95%=0,14-11,06 p=0,637)

La durée médiane de l'exposition était de 7 ans. La corrélation est renforcée lors d'une exposition intense.

#### γ / Méta-analyses

Aryal et al ont publié en 2001 (142) une méta-analyse évaluant le lien entre ScS et exposition aux solvants reprenant 7 études cas-témoins et 1 étude de cohorte publiées entre 1989 et 1998. Le risque relatif combiné de toutes les études est de 2,91 (IC95%=1,60-5,30). Le risque relatif des 7 études cas-témoins est de 3,14 (IC95%=1,56-6,33). Cette méta-analyse a conclu à une association significativement positive entre l'exposition aux solvants et l'apparition d'une sclérodémie systémique.

Une nouvelle méta-analyse (141) est conduite pour identifier les caractéristiques associées à une augmentation du risque de développer une SSC chez un patient exposé aux solvants.

4 bases de données sont utilisées (medline, pascal, pascal biomed, Francis).

11 études sont analysées soit 1291 patients, 3435 sujets contrôles:

-9 des 11 études impliquent une majorité de femmes (76,2 à 100%)

-2 des 11 études impliquent des hommes uniquement.

Cette étude retrouvait un OR de 2,42 (IC95%=1,77-3,31) pour les patients exposés aux solvants organiques, qui ajusté après correction du biais de publication était égal à 1,73 (IC95%= 1,25-2,39).

De même, la méta-analyse réalisée par Garnier R en 2006 (127), était en faveur d'une liaison positive entre l'exposition professionnelle à des solvants organiques et le risque de sclérodémie.

Kettaneh A et al ont publié une méta-analyse en 2007 (143) comprenant 11 études avec un total de 1291 patients et 3435 témoins. Les auteurs retrouvaient une association statistiquement significative entre exposition aux solvants organique et développement de ScS avec un OR=2,42 (IC95%=1,77-3,31), et un OR=1,73 (IC95%=1,25-2,39) après correction du biais de publication.

Granel B et al, dans une revue de la littérature publiée en 2008 (103) complétée par l'évaluation, à partir d'un auto-questionnaire, de l'exposition toxique professionnelle de 82 patients atteints de sclérodémie suivis à Marseille a montré que le rôle des solvants est fortement suspecté. Une exposition toxique professionnelle a été notée dans près de 10 % des cas.

Une méta-analyse publiée en 2012 (144) incluant 33 articles a montré que l'exposition aux solvants organiques était associée à la ScS, aux vascularites systémiques primitives et à la SEP individuellement mais aussi toutes les maladies auto-immunes ensemble (OR=1,54 IC=1,25-1,92 p<0,001).

#### **d/ Etudes analytiques évaluant les facteurs génétiques**

En 2001, Povey A et al (145) ont publié une étude évaluant les allèles CYP2 du cytochrome P450. Deux allèles CYP sur deux loci 2E1 et 2C19 ont été comparé chez sept patients qui ont développé une ScS après avoir été exposé aux solvants et chez soixante-et-onze patients présentant une ScS sans antécédent d'exposition aux solvants. Ces allèles étaient plus fréquemment présents chez les patients atteints de ScS avec exposition aux solvants comparés à ceux sans exposition (OR=9,1 IC95%=1,5-59,1) et comparés aux témoins (OR=10,2 IC95%=1,8-62,2).

Calvani N et al ont évalué en 2001 (146) les facteurs génétiques et environnementaux pouvant jouer un rôle dans la pathogenèse des ScS. Parmi trois sœurs ayant travaillé dans un pressing et exposés aux solvants organiques par inhalation, deux des sœurs ayant l'haplotype HLA-DR11 et DQ17 étaient atteints de ScS, la troisième n'était pas malade et avait des haplotypes HLA différents.

Au total, il existe donc une association significative entre exposition aux solvants organiques et l'apparition d'une ScS diffuse, notamment chez les hommes.

Par ailleurs, certains auteurs soulignent que les solvants pourraient avoir une double

pénétration, au travers de la peau et par inhalation, du fait de leur haute volatilité (103), d'où l'intérêt d'une prévention primaire efficace (équipements de protection individuelle et collective cutanés et respiratoires).

La pénétration cutanée et par inhalation des solvants va entraîner une dénaturation protéique avec activation des mécanismes auto-immuns. (120)

Les données de la littérature objectivant un lien entre exposition aux solvants et ScS ont été retranscrites dans un tableau récapitulatif. (Tableau 4)

### **3/ Les autres facteurs professionnels**

#### **a/ Résines époxy**

Les résines époxy ont été rendu responsables en 1980 de quelques tableaux associant sclérose cutanée, myalgies et arthralgies (87, 105).

Une étude japonaise menée par Yamakage en 1980 (105) a montré que sur 233 travailleurs dans le processus de polymérisation de résines époxy et exposés aux solvants, 6 présentaient des signes de sclérodémie cutanée.

En 1992, Silman et Jones (128) ont trouvé dans une étude cas-témoins un OR de 1,7 (IC 95 % : 0,4–7,3) en cas d'exposition aux résines époxy.

En 1996, un cas a été rapporté (147) : Un homme de 33 ans a développé une sclérose systémique progressive sans sclérodémie : il avait travaillé avec la polymérisation de résines époxy. Les résines époxy polymérisées semblent être un potentiel agent causant de sclérose systémique progressive sans sclérodémie.

En 2002, Diot et al. (123) ont trouvé un OR de 4,24 (IC 95 % : 1,03–17,44).

Le nombre limité d'études et l'hétérogénéité des résultats ne permettent pas de retenir pour l'instant l'imputabilité des résines époxy comme facteur de risque.

Magnant et al (139) ont noté une association significative entre exposition à des toxiques et ScS diffuse (p=0,06), l'atteinte pulmonaire (p=0,10), et des anticorps anti-centromères négatifs (p=0,03). Les produits les plus incriminés semblent être les résines époxy (p=0,06), le white spirit (p=0,07), les solvants aromatiques (p=0,07) et la silice couplée aux fumées de

soudage (p=0,10).

Marie I. et al (95) ont montré l'absence de lien entre exposition aux résine époxy et ScS : OR=3,03 (IC95%=0,02-12,6 p=1).

#### **b/ Amiante**

Les réponses auto-immunes systémiques sont associées à certaines expositions environnementales, comme la silice et l'amiante. La présence d'anticorps antinucléaires a été rapporté chez des cohortes de patients ayant été exposés à l'amiante. (148)

L'amiante serait susceptible d'exacerber une réponse auto-immune. L'exposition à l'amiante a été associée à une fréquence et à un taux plus élevés d'anticorps antinucléaires (28,6 %, p=0,006), à un taux significativement plus élevé d'IgA sérique, à une fréquence plus élevée d'anticorps anti-ENA (24 %, p=0,004). (148)

Une étude cas-témoins rapporte une association entre LES et ScS d'une part et l'exposition à l'amiante d'autre part. (149)

Des études ont montré que l'exposition à l'amiante pouvait induire l'apoptose cellulaire. L'amiante peut activer les cellules T CD4+ et causé la mort cellulaire. (150)

Une étude a montré un excès de risque de décès chez les patients atteints de ScS ayant été exposé à l'amiante. (151)

Dans une étude récente, les auteurs ont noté que l'exposition à l'amiante serait associée à la présence plus fréquente d'anticorps antinucléaires (ANA), à une augmentation des IgG et IgA sériques et de complexes immuns circulants. Il existerait une association entre exposition à l'amiante et dysfonction immunitaire avec la production d'auto-anticorps. (152)

Ces résultats préliminaires confirment l'hypothèse que l'exposition à l'amiante est associée à une maladie auto-immune type sclérodermie.

#### **c/ Fumées de soudage**

KERRACHE Fatima

Des cas de ScS survenant dans un contexte d'exposition professionnelle intense aux fumées de soudage (chantiers navals) ont été rapportées (87).

En 2002, l'étude de Diot et al. (123) a montré un OR significativement augmenté en cas d'exposition aux fumées de soudage (OR de 3,74, IC 95 % : 1,06–13,18).

Les fumées de soudage couplées à la silice seraient des facteurs de sévérité de la SCS. (139)

Une étude récente (95) montre une association significative entre ScS et exposition aux fumées de soudage : OR=2,60 (IC95%=1,15-5,81 p=0,021, avec une durée d'exposition médiane de 5 ans. Le risque est accru lors d'une exposition intense aux fumées de soudage : OR=4,51 (IC95%=1,87-11,04 p=0,0002). Le lien est plus marqué chez les hommes OR=8,62 (IC95%=2,64-32,04 p<0,0001) que chez les femmes OR=3,17 (IC95%=0,82-12,24 p=0,08).

#### **d/ Pesticides**

En 1995, Laing et al. (153) et Schaeverbeke et al. (154) ont montré dans deux études cas-témoins, la possible implication des pesticides dans la genèse de la ScS.

Un cas a été rapporté en 1994 (155) de sclérodémie cutanée généralisée associée à une atteinte musculaire et oesophagienne chez un patient ayant été exposé aux herbicides contenant du bromocil, du diuton et de l'aminotriazole.

En 2012, Sozeri et al ont rapporté le cas de deux enfants atteints d'une sclérodémie cutanée généralisée et qui ont été exposés à des pesticides contenant du malathion et du diniconazole. (156)

Dans une étude cas-témoins publiée récemment (95), on ne retrouve pas de lien entre exposition aux pesticides et ScS : OR=3,06 (IC95%=0,04-241,94 p=0,433).

#### **e/ Vibrations**

Des cas de sclérodémie cutanée ont été décrits chez des ouvriers exposés de façon prolongée à des vibrations (157, 158).

En 2001, Bovenzi et al. (159) menaient deux études cas-témoins ne retrouvant pas d'association significative entre les vibrations et la survenue de ScS: les OR étaient respectivement de 1,4 (IC 95 % : 0,2–9,9) et de 1,5 (IC 95 % : 0,5–4,8).

Dans l'étude réalisée à Trente, on notait plus d'exposition aux vibrations parmi les hommes atteints de sclérodermies comparés aux témoins (OR=1,5 IC95%=0,1-74,1) et à la poussière de silice (OR=5,2 IC95%=0,5-74,1). Les patients atteints de sclérodermies étaient des mineurs ou des travailleurs de pierre qui ont utilisé des marteau-piqueurs et des foreuses ; Dans l'étude réalisée à Vérone, l'OR était de 2,4 (IC95%=0,4-14,0) pour les hommes exposés aux vibrations et de 2,4 (IC95%=0,4-15,5) pour les femmes exposées à la silice.

Les patients atteints de sclérodermie avec une exposition aux vibrations étaient des opérateurs de machine ou des travailleurs de métaux qui ont utilisé des meuleuses et des clés à choc.

L'étude de Maître et al. publiée en 2004 ne retrouvait pas non plus d'association significative entre les vibrations et la survenue d'une ScS (138).

Une étude cas-témoins réalisée à Vérone (160), en Italie a évalué le lien entre profession, expositions professionnelles et ScS parmi 55 cas (46 femmes, 9 hommes) et 171 contrôles. Les femmes professeurs (OR=3,4 IC95%=1,2-10,1) et les travailleurs du textile (OR=2,1 IC95%=1,0-4,6) étaient liés à un risque élevé de ScS. En comparaison aux non-exposés, ajustés à l'âge et au sexe, l'OR était de 2,3 (IC95%=1,0-5,4) parmi les sujets exposés aux solvants organiques, OR=2,5 (IC95%=0,8-8,0) pour certains agents chimiques, OR=1,7 (IC95%=0,4-7,6) pour la silice, OR=1,5 (IC95%=0,5-4,8) pour les outils vibrants. Quand l'analyse des données était stratifiée selon le sexe, seul les hommes montraient une augmentation significative du risque pour l'exposition aux solvants et aux agents chimiques.

A ce jour, les vibrations sont considérées comme un facteur aggravant et non comme un facteur de risque. (103)

Les données de la littérature objectivant un lien entre expositions professionnelles autre que silice et solvants et ScS ont été retranscrites dans un tableau récapitulatif. (Tableau 5)

## **B/ Rôles des facteurs environnementaux**

### **1/ Les silicones**

Depuis les années 80, des cas rapportés et des séries de cas suggèrent une association entre prothèse mammaire siliconées et développement de maladies auto-immunes, et notamment de ScS. (161)

Dans une méta-analyse publiée en 1995, incluant 13 études épidémiologiques, le risque relatif évaluant l'association possible entre prothèses mammaires et connectivites était de 0,76 (IC95%=0,55-1,04), de 0,98 (IC95%=0,57-1,64). (162)

Une étude cas-témoins publiée en 1996 n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de développer une ScS chez les femmes possédant des implants mammaires siliconés : OR=1,30 (IC95%=0,27-6,23). (163)

Une autre étude cas-témoins publiée en 1996 ne retrouvait pas d'association significative entre prothèses mammaires et ScS avec OR=1,07 (IC95%=0,53-2,13). (164)

Aucun lien n'a été identifié entre augmentation mammaire avec gel siliconé et ScS dans une étude australienne publiée en 1996. (165)

Une revue des études épidémiologiques a conclu qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de développer une connectivite ou un cancer du sein chez les femmes possédant des prothèses mammaires siliconées. (166)

Comparativement aux femmes n'ayant jamais eu de prothèses mammaires, le risque relatif de développer une connectivite chez les femmes porteuses de prothèses mammaires était de 1,24 (IC95%=1,08-1,41 p=0,0015). (167)

Des cas rapportés de femmes avec implants mammaires siliconés qui développent par la suite une ScS ont commencé à apparaître dans les publications scientifiques américaines depuis les années 80. En 1993, 72 cas de femmes avec implants mammaires siliconés et ayant développé une connectivite ont été rapportés. Parmi elles, 38 avaient une ScS. Une étude cas-témoins a été publiée en 1997 ne confirmant pas cette association. (168)

Une étude clinique publiée en 1998 n'a pas confirmé l'hypothèse que les implants siliconés puissent induire une connectivité. (169)

Une méta-analyse publiée en 2000 n'a pas retrouvé de preuve d'une augmentation significative de risque de développer une connectivité suite à la mise en place de prothèses mammaires siliconées : RR=0,65 (IC95%=0,35-1,23) pour le LES, RR=1,01 (IC95%=0,59-1,73) pour la ScS. (170)

Une étude cas-témoins américaine n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre exposition aux prothèses mammaires et développement d'une ScS avec OR=2,22 (IC95%= 0,65-7,57), mais on a noté un lien significatif avec les dispositifs médicaux contenant des silicones tels que les tubes et cathéters, avec OR=2,81 (IC95%=1,34-5,89). (171)

Dans une étude de cohorte rétrospective américaine (1960 à 1996), le risque relatif de développer une polyarthrite rhumatoïde, une ScS, un LES ou un syndrome de Gougerot Sjögren chez les femmes ayant bénéficié de la mise en place de prothèses mammaires siliconées était de 2,0 (IC95%=1,5-2,8). (172)

Les études épidémiologiques et les méta-analyses n'ont pas retrouvé d'association entre ScS et exposition à la silicone, et notamment aux prothèses mammaires siliconées. (173)

Cependant plus récemment, une publication rapporte le cas d'une femme de 52 ans qui a présenté le développement rapide de l'épaississement de la peau suivie d'une crise rénale de la sclérodermie après la rupture d'implants mammaires en silicone. Ceci est le premier cas publié de crise rénale sclérodermique dans ce cadre (174).

## **2/ Les médicaments**

Des médicaments ou des molécules de parapharmacie sont supposé être à l'origine de cas de sclérodermie, comme la bléomycine, les anorexigènes (p.ex. FENFLURAMINE), la D-pénicillamine, le L-5-hydroxy-tryptophane, la vitamine K1, la pentazocine (FORTAL) et la bromocriptine.

**a/ Bléomycine**

Finch a décrit, chez deux malades, la survenue d'une induration sclérodermique de la peau des membres, en l'absence d'atteinte polyviscérale, de stigmates de CREST ou encore de perturbations immunologiques (175).

Des observations similaires ont été rapportées par Kerr et Spiera en 1992 (178).

**b/ Anorexigènes**

En 1990, Aeschlimann et al ont rapporté quatre observations de patientes ayant absorbé une médication anorexigène (deux ScS, un syndrome CREST, un syndrome de Morphée) soit une incidence de 75 % (177).

**c/ D-pénicillamine (TROLOVOL)**

Proposée dans le traitement de la SS et des syndromes de Morphée, la D-pénicillamine a été paradoxalement incriminée dans l'apparition de quelques cas de syndromes de Morphée ou de lésions cutanées sclérodermiques proximales (178).

**d/ Carbidopa + L-5-OH-tryptophane**

Sternberg et al ont rendu responsable cette association d'un cas de syndrome sclérodermique chez un homme de 70 ans traité pour des myoclonies par du L-5-OH-tryptophane et du carbidopa. (179)

**e/ Pentazocine (FORTAL)**

Utilisé pour son action antalgique, il peut être responsable d'indurations scléreuses des tissus mous, voire de nodules ou d'ulcères plus ou moins creusant et indolores aux sites d'injection. (180)

**f/ Phytoménadione (vitamine K1)**

Une quarantaine d'observations a relaté l'apparition, au décours d'injections intramusculaires de vitamine K1, de lésions cutanées sclérodermiques de siège lombosacré et péri-trochantérien, sans manifestation viscérale ou immunologique associées. (181)

### **3/ Les drogues**

Trozak, puis Kerr et enfin Kilaru ont rapporté au total quatre cas de connectivite, type SS répondant aux critères de l'ARA, en période d'utilisation de cocaïne seule ou associée (182-184), par le biais d'une action vasoconstrictrice et de lésions endothéliales, la formation d'agrégats plaquettaires engendrerait la libération de sérotonine, d'où la constitution d'une fibrose.

**Tableau 3 : Tableau récapitulant les données de la littérature objectivant un lien entre exposition à la silice et ScS**

| Auteurs (année)                  | Type d'étude             | Effectifs / description de l'étude  | Expositions / Résultats  | Risque relatif (Intervalle de confiance à 95%)  |
|----------------------------------|--------------------------|---|--|---|
| Bramwell, 1914 (89)              | Descriptive transversale |   | Exposition à la silice<br>Fréquence anormalement élevée de ScS chez les tailleurs de pierre  |   |
| Erasmus, 1957 (90)               | Descriptive transversale | Parmi 8000 ouvriers travaillant dans les mines d'or d'Afrique du Sud  | Exposition à la silice<br>16 cas de ScS, 6 d'entre eux avaient une silicose associée.  |   |
| Rodnan GP et al, 1967 (91)       | De Cohorte               | Parmi 60 cas de sclérodermies masculines  | Exposition prolongée à la poussière de silice chez 26 des patients (soit 43%)  |   |
| Sluis-Cremer GK et al, 1985 (92) | Cas-témoins              | 79 patients atteints de ScS   | Exposition à la silice plus importante chez les patients atteints de ScS que chez les témoins  |   |
| Haustein UF et al, 1990 (97)     | De Cohorte               |   | Exposition à la silice<br>Risque de développer une ScS 25 fois plus élevée chez les hommes exposés à la silice que chez ceux non exposés   |   |
| Diot E et al, 2002 (93)          | Cas-témoins              | Menée au CHU de Tours, dans une zone où il y a beaucoup d'industries de porcelaine avec 80 patients atteints de ScS | Exposition à la silice<br>Association significative entre exposition à la silice cristalline et la ScS, notamment chez les femmes  | OR=5,57 (IC95%=1,69-18,37)<br>OR=3,74 (IC95%=1,54-110,66)   |
| Bovenzi M et al, 2003 (94)       | Cas-témoins              | Réalisée en Italie avec 55 cas et 171 témoins   | Exposition silice, solvants et agents chimiques<br>Excès de risque de ScS chez les hommes exposés aux solvants et à certains agents chimiques (chlorure de vinyl, formaldéhyde)<br>Association non significative entre ScS et exposition aux solvants et à la silice chez les femmes |   |
| McCormic ZD et al, 2010 (96)     | Méta-analyse             | 3 études de cohorte<br>9 études cas-témoins<br>4 autres études  | Exposition à la silice<br>Association significative entre ScS et exposition à la silice<br>Pour les études chez les femmes<br>Pour les études chez les hommes<br>Pour les études cas-témoins<br>Pour les études de cohorte   | RR combiné=3,20 (IC95%=1,89-5,43)<br>RRc=1,03 (IC95%=0,74-1,44)<br>RRc=3,02 (IC95%=1,24-7,35)<br>RRc=2,24 (IC95%=1,65-3,31)<br>RRc=15,49 (IC95%=4,54-52,87) |

|                              |             |  |  |  |
|------------------------------|-------------|--|--|--|
| Makol A et al, 2011 (98)     | De Cohorte  | 1022 patients silicosés issus du Système de Surveillance des silicosés du Michigan | Exposition à la silice<br>2 avaient une ScS (prévalence=0,3)<br>1 avait un LED (prévalence=0,1)  | RR=28,3 (IC95%=6,09-129,98)<br>RR=2,53 (IC95%=0,30-21,64)                        |
| Barnes J et al, 2012 (99)    | De Cohorte  |  | Exposition à la silice<br>L'exposition à la silice augmente le risque de développer une ScS<br>Le tabagisme n'était pas associé à une augmentation du risque de développer une ScS |  |
| Troldborg A et al, 2013(100) | Cas-témoins | Réalisée au Danemark parmi 23 hommes atteints de ScS                               | Exposition à la silice<br>Exposition significative à la silice dans 26 % des cas (6/23) comparé à 2,1 % dans la population générale de travailleurs                                |  |
| Marie I et al, 2014 (95)     | Cas-témoins | Réalisée auprès de 100 patients atteints de ScS et 300 témoins                     | Lien statistiquement significatif entre l'exposition à la silice et la ScS.<br>Lien renforcé si l'exposition à la silice est intense   | OR=5,32 (IC95%=2,25-13,09<br>p<0,0001<br>OR=5,41 (IC95%=1,73-18,65<br>p=0,0001). |

**Tableau 4 : Tableau récapitulant les données de la littérature objectivant un lien entre exposition aux solvants et ScS**

| Auteurs (année)                    | Type d'étude  | Effectifs / description de l'étude  | Expositions / Résultats   | Risque relatif (Intervalle de confiance à 95%)                                       |
|------------------------------------|---------------|---|---|--|
| Flindt-Hansen H et al, 1987 (114)  | Cas rapportés | 3 cas de ScS avec expositions professionnelles  | trichloréthylène et trichloroéthane   |  |
| Lockey JE et al, 1987 (115)        | Cas rapportés | Femme de 47 ans présentant une sclérodémie systémique progressive   | Exposition cutanée au trichloréthylène pendant 10 mois  |  |
| Brasington RD Jr et al, 1991 (116) | Cas rapportés | Homme de 41 ans qui a travaillé 15 ans en fonderie  | Exposition cutanée à des solvants organiques multiples (trichloroéthane, xylène, triméthylbenzène et naphthalène)   |  |
| Tibon-Fisher O et al, 1992 (117)   | Cas rapportés | Un cas de sclérodémie systémique progressive en Israël qui a travaillé pendant 13 ans dans l'entretien de carburateur     | Forte exposition au trichlorométhane (solvant organique)  |  |
| Yañez Diaz S et al, 1992 (118)     | Cas rapportés | 2 hommes atteints de sclérodémie systémique progressive et d'une silicose pulmonaire                                      | Exposition professionnelle à la silice et exposition cutanée au trichloréthylène comme agent dégraissant  |  |
| Silman AJ et al, 1992 (128)        | De Cohorte    | 56 hommes atteints de Sclérodémie au Royaume-Uni  | Pas de lien avec l'exposition à la silice mais il semblerait exister un lien avec des solvants organiques   |  |
| Czirják L et al, 1993 (119)        | Cas rapportés | Une femme de 26 ans présentant une sclérodémie localisée  | Exposition au trichloréthylène, tétrachloroéthylène et d'autres solvants par inhalation   |  |
| Betta A et al, 1994 (130)          | Cas-témoins   | Réalisée dans la province de Trente (Italie)  | Association statistiquement significative entre l'exposition aux solvants et la sclérodémie<br>Excès de risque de sclérodémie pour les hommes exposés à la poussière de silice  | OR=9,28 (p=0,039)  |
| Bovenzi M et al, 1995 (131)        | Cas-témoins   | Réalisée dans la province de Trente (Italie) avec 21 cas de sclérodémie   | -Association significative entre exposition aux solvants organiques (hydrocarbures aromatiques) et sclérodémie<br>-Association non statistiquement significative entre exposition à la silice et sclérodémie chez les hommes<br>-Association non statistiquement significative entre exposition à des agents chimiques et sclérodémie chez les femmes | OR=9,28 (IC95%=1,08-243,8)<br>OR=5,20 (IC95%=0,48-74,1)<br>OR=2,11 (IC95%=0,20-22,0) |
| Goldman JA et al, 1996 (132)       |               | 279 patients atteints de connectivites (LED, ScS, PR, dermato- et polymyosite, connectivites mixtes, syndrome de Sjögren) | On note plus d'exposition aux solvants organiques parmi les patients atteints de ScS  | OR=5,8 (IC95%=2,5-13,4)  |

|                                |               |  |   |  |
|--------------------------------|---------------|--|---|--|
| Zachariae H et al, 1997 (133)  | Cas-témoins   | 28 hommes atteints de ScS  | 13 des 28 hommes (46%) ont été exposés aux solvants organiques  |  |
| Nietert PJ et al, 1998 (122)   | Cas-témoins   | 178 patients atteints de ScS et 200 témoins  | Association entre ScS chez les hommes et :<br>-exposition cumulée importante aux solvants<br>-exposition importante quelque soit le solvant<br>-exposition importante au trichloréthylène<br>-exposition au benzène<br>-exposition au trichloroéthane<br><br>Association significative entre exposition aux solvants et ScS chez les patients avec AC anti-Scl70 positifs comparé<br>-aux patients avec AC négatifs<br>-aux témoins | OR=2,9 (IC95%=1,1-7,6)<br>OR=2,9 (IC95%=1,2-7,1)<br>OR=3,3 (IC95%=1,0-10,3)<br>OR=2,4 (IC95%=0,8-7,1)<br>OR=2,7 (IC95 % non donné)<br><br>OR=2,9 (IC95%=1,1-7,9)<br>OR=2,5 (IC95%=1,1-5,9) |
| Lacey JV Jr et al, 1999 (134)  | Cas-témoins   | Réalisée dans le Michigan et l'Ohio : 205 connectivites indifférenciées et 2095 témoins                      | Association statistiquement significative entre ScS et :<br>-diluants et décapants de peintures<br><br>-alcools minéraux, naphta, white spirit<br><br>-tous les solvants combinés   | OR=2,73 (IC95%=1,80-4,16)<br><br>OR=1,81 (IC95%=1,09-3,02)<br><br>OR=2,32 (IC95%=1,61-3,34)  |
| Garabrant DH et al, 2000 (135) | Cas-témoins   | Réalisée dans le Michigan et l'Ohio avec 666 patients atteints de ScS et 2227 témoins.                       | Association statistiquement significative entre ScS et :<br>-diluants de peinture<br>-tous les solvants combinés<br>-trichloréthylène<br><br>Le risque augmente avec la durée d'utilisation de n'importe quel solvant   | OR=1,96 (IC95%=1,46-2,62)<br>OR=1,96 (IC95%=1,54-2,49)<br>OR=1,9 (IC95%=0,6-6,6)<br><br>OR=1,01/année d'exposition (IC95%=1,01-1,02)   |
| Aryal BK et al, 2001 (142)     | Méta-analyse  | 7 études cas-témoins et 1 étude de cohorte publiées entre 1989 et 1998                                       | Association entre ScS et exposition aux solvants :<br>- risque relatif combiné des 8 études<br>- risque relatif des 7 études cas-témoins  | RR=2,91 (IC95%=1,60-5,30)<br>RR=3,14 (IC95%=1,56-6,33)   |
| Calvani N et al, 2001 (146)    | Épidémiologie | Parmi 3 sœurs ayant travaillé dans un pressing et ayant été exposées aux solvants organiques par inhalation. | 2 des sœurs avaient un haplotypes HLA-DR11 et DQ17 étaient atteints de ScS, pas la 3e.  |  |
| Diot E et al, 2002 (123)       | Cas-témoins   | Réalisée à Tours avec 80 patients atteints de ScS  | Association significative entre ScS et exposition à :<br>- silice cristalline<br><br>- trichloréthylène<br>- solvants chlorés   | OR=5,57 (IC95%=1,69-18,37)<br>OR=2,39 (IC95%=1,04-5,22)<br>OR=2,61 (IC95%=1,20-5,66)   |

|                             |             |  |   |   |
|-----------------------------|-------------|--|---|---|
|                             |             |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- toluène</li> <li>- solvants aromatiques</li> <li>- cétones</li> <li>- white spirit</li> <li>- résines époxy</li> <li>-fumées de soudage</li> </ul>   | <p>OR=3,44 (IC95%=1,09-10,90)</p> <p>OR=2,67 (IC95%=1,06-6,75)</p> <p>OR=8,78 (IC95%=1,82-42,38)</p> <p>OR=3,46 (IC95%=1,48-8,11)</p> <p>OR=4,24 (IC95%=1,03-17,44)</p> <p>OR=3,74 (IC95%=1,06-13,18)</p>   |
| Czirják et al, 2002 (136)   | Cas-témoins |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-16 des 63 femmes (25%) atteints de ScS</li> <li>-18 des 86 (21%) patients avec un phénomène de Raynaud</li> <li>-6 des 45 (13%) patients atteints de LED ont été exposés aux solvants (p&lt;0,05)</li> </ul>  |   |
| Bovenzi M et al, 2004 (137) | Cas-témoins | Réalisée dans le Vérone avec 55 cas de ScS et 171 témoins                                  | <p>Plus grand risque de développer une ScS chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les femmes enseignantes</li> <li>- les travailleurs textiles</li> </ul> <p>Association entre ScS et exposition à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des solvants organiques</li> <li>- des produits chimiques</li> <li>- la silice</li> <li>- des outils vibrants</li> </ul> | <p>OR=3,4 (IC95%=1,2-10,1)</p> <p>OR=2,1 (IC95%=1,0-4,6)</p> <p>OR=2,3 (IC95%=1,0-5,4)</p> <p>OR=2,5 (IC95%=0,8-8,0)</p> <p>OR=1,7 (IC95%=0,4-7,6)</p> <p>OR=1,5 (IC95%=0,5-4,8)</p>  |
| Maître A et al, 2004 (138)  | Cas-témoins | Réalisée dans l'Isère et Savoie en France, avec 93 patients atteints de ScS et 206 témoins | <p>L'étude objectivait une augmentation significative de développer une ScS chez les maçons, avec comme facteurs de risque de ScS les substances toxiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- produits de nettoyage</li> <li>- solvants</li> <li>- colles synthétiques</li> </ul>  | <p>OR=4,01 (IC95%=1,14-14,09)</p> <p>OR=1,66 (IC95%=0,90-3,08) pour les 2 sexes</p> <p>OR=1,71 (IC95%=0,92-3,20) pour les femmes</p> <p>OR=3,23 (IC95%=1,58-6,63) pour les 2 sexes</p> <p>OR=2,80 (IC95%=1,28-6,11) pour les femmes</p> <p>OR=25,36 (IC95%=1,36-472,28) (seulement 3 cas)</p> |

|                              |               |   |  |   |
|------------------------------|---------------|---|--|---|
| Magnant J et al, 2005 (139)  |               | Évaluation de l'association entre facteurs de risque professionnels et marqueurs de sévérité de ScS parmi 105 patients atteints de ScS                              | Association significative entre exposition à des toxiques et :<br>-développement d'une ScS (p=0,06)<br>-atteinte pulmonaire (p=0,10)<br>-AC anti-centromères (p=0,03)<br><br>Les produits les plus incriminés semblent être :<br>-les résines époxy (p=0,06)<br>-le white spirit (p=0,07)<br>-les solvants aromatiques (p=0,07)<br>-la silice couplée aux fumées de soudage (p=0,10) |   |
| Kütting B et al, 2006 (140)  | Cas-témoins   | Menée en Allemagne avec 109 questionnaires  | Dans la sous-population masculine, l'exposition professionnelle aux solvants est plus importante chez les cas comparés aux témoins   |   |
| Garnier R, 2006 (127)        | Méta-analyse  | Menée en France   | Liaison positive entre l'exposition professionnelle à des solvants organiques et le risque de ScS  |   |
| Kettaneh A et al, 2007 (143) | Méta-analyse  | 11 études avec 1291 patients et 3435 témoins  | Association statistiquement significative entre exposition aux solvants organiques et ScS  | OR=2,42 (IC95%=1,77-3,31)<br><br>OR=1,73 (IC95%=1,25-2,39) après correction du biais de publication |
| Granel B et al, 2008 (103)   | Méta-analyse  | Menée à Marseille à partir d'une revue de la littérature et d'une évaluation de l'exposition professionnelle par auto-questionnaires<br>82 patients atteints de ScS | Rôle des solvants fortement suspecté<br>Exposition professionnelle aux solvants notée dans près de 10 % des cas.   |   |
| Cooper GS et al, 2009 (121)  | méta-analyse  | 3 études cas-témoins  | Association significative entre exposition professionnelle au trichloréthylène et ScS chez les hommes<br><br>Association non significative chez les femmes   | OR combiné=2,5 (IC95%=1,1-5,4)<br><br>OR combiné=1,2 (IC95%=0,58-2,6)                               |
| Pralong P et al, 2009 (120)  | Cas cliniques |   | Un homme de 54 ans présente une sclérodémie systémique diffuse d'évolution rapide avec AC anti-nucléaire à 1/1280 de type nucléolaire.<br>Il a travaillé 21 ans comme mécanicien en centrale nucléaire, avec contact avec du trichloréthylène et du perchloroéthylène.   |   |

|                                       |              |  |   |   |
|---------------------------------------|--------------|--|---|---|
| Purdie GL et al, 2011 (141)           |              |  | <p>Taux élevé de phénomène de Raynaud sévère chez les travailleurs de laboratoires ayant manipulé des solvants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-xylène ou toluène + acétone</li> <li>-solvants chlorés</li> </ul> <p>Les phénomènes de Raynaud survenant en l'absence d'exposition au froid étaient plus fréquents pour ceux exposés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-à n'importe quel solvant</li> <li>-au toluène ou xylène</li> </ul>  | <p>OR=8,8 (IC95%=1,9-41,1)<br/>OR=8,9 (IC95%=1,9-41,6)</p> <p>OR=3,6 (IC95%=1,2-10,5)<br/>OR=2,8 (IC95%=1,1-7,3)</p>  |
| Barragàn-Martinez C et al, 2012 (144) | méta-analyse | 33 articles  | L'exposition aux solvants organiques étaient associées à la ScS, aux vascularites systémiques primitives et à la SEP individuellement mais aussi à toutes les maladies auto-immunes ensemble  | OR=1,54 (IC95%=1,25-1,92<br>p<0,001)  |
| Marie I et al, 2014 (95)              | Cas-témoins  | Réalisée auprès de 100 patients atteints de ScS et 300 témoins | <p>Augmentation du risque de ScS pour les expositions à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- white spirit</li> <li>- trichloréthylène</li> <li>- solvants chlorés</li> <li>- solvants aromatiques</li> <li>- cétones</li> </ul> <p>L'association n'est pas statistiquement significative pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toluène</li> <li>- xylène</li> </ul> <p>La durée médiane de l'exposition était de 7 ans. La corrélation est renforcée lors d'une exposition intense.</p> | <p>OR=7,69 (IC95%=4,11-14,7<br/>p&lt;0,0001)</p> <p>OR=2,26 (IC95%=0,95-5,26<br/>p=0,04)</p> <p>OR=2,46 (IC95%=1,12-5,32<br/>p=0,014)</p> <p>OR=8,17 (IC95%=2,29-36,5<br/>p=0,0002)</p> <p>OR=3,37 (IC95%=1,51-7,53<br/>p=0,002)</p> <p>OR=2,04 (IC95%=0,41-8,79<br/>p=0,276)</p> <p>OR=1,56 (IC95%=0,14-11,06<br/>p=0,637)</p> |

**Tableau 5 : Tableau récapitulant les données de la littérature objectivant un lien entre expositions autre que silice et solvants et ScS**

| Auteurs (année)               | Type d'étude  | Effectifs / description de l'étude  | Expositions / Résultats  | Risque relatif (Intervalle de confiance à 95%)   |
|-------------------------------|---------------|---|--|--|
| Haustein UF et al, 1986 (111) | Descriptive   | Les plastiques tels que le chlorure de vinyl, les résines époxy seraient susceptible d'induire une ScS.                                   | Exposition aux résines époxy   |  |
| Silman AJ et al, 1992 (128)   | Cas-témoins   | 56 hommes atteints de ScS   | Exposition aux résines époxy   | OR=1,7 (IC95%=0,4-7,3)   |
| Inachi S et al, 1996 (147)    | Cas rapportés | Homme de 33 ans a développé une ScS progressive sans sclérodémie : il avait travaillé avec la polymérisation de résines époxy             | Exposition aux résines époxy   |  |
| Diot E et al, 2002 (123)      | Cas-témoins   |   | Exposition aux résines époxy<br>Exposition aux fumées de soudage   | OR=4,24 (IC95%=1,03-17,44)<br>OR=3,74 (IC95%=1,06-13,18)   |
| Magnant J et al, 2005 (139)   | Descriptive   |   | Exposition aux résines époxy, solvants, silice, fumées de soudage<br><br>Association significative entre exposition à des toxiques et facteurs de sévérité de la ScS :<br>- ScS diffuse (p=0,06)<br>- atteinte pulmonaire (p=0,10)<br>- AC anti-centromères négatifs (p=0,03)<br><br>Les produits les plus incriminés :<br>- résines époxy (p=0,06)<br>- white spirit (p=0,07)<br>- solvants aromatiques (p=0,07)<br>- silice couplée aux fumées de soudage (p=0,10) |  |
| Bovenzi M et al, 2001 (159)   | Cas-témoins   | Réalisée à Trente avec 21 patients atteints de ScS et 42 témoins<br><br>Réalisée à Verone avec 55 patients atteints de ScS et 171 témoins | Exposition aux vibrations et à la silice<br>Parmi les patients atteints de ScS comparés aux témoins, on notait plus d'exposition :<br>- aux vibrations<br>- à la poussière de silice<br>Parmi les patients atteints de ScS comparés aux témoins, on notait plus d'exposition :<br>- aux vibrations<br>- à la poussière de silice<br>- aux solvants organiques  | OR=1,5 (IC95%=0,1-74,1)<br>OR=5,2 (IC95%=0,5-74,1)<br><br>OR=1,5 (IC95%=0,5-4,8)<br>OR=1,5 (IC95%=0,4-7,6)<br>OR=2,5 (IC95%=0,8-8,0) |

|   |                            |   |   |   |
|---|----------------------------|---|---|---|
| Maître A et al, 2004 (138)                                    | Cas-témoins                |   | Exposition aux vibrations<br>Pas d'association significative  |   |
| Laing T et al, 1995 (153)<br>Schaeverbeke T et al, 1995 (154) | Cas-témoins<br>Cas-témoins |   | Exposition aux pesticides<br>Possible implication des pesticides dans la genèse de la ScS   |   |
| Dunnill MG et al, 1994 (155)                                  | Cas rapporté               | Un cas a été rapporté de Sclérodémie cutanée généralisée associée à une atteinte musculaire et œsophagienne chez un patient ayant été exposé aux herbicides | Exposition aux herbicides contenant du bromocil, du diuron et de l'aminotriazole  |   |
| Sozeri B et al, 2012 (156)                                    | Cas rapportés              | 2 enfants atteints d'une sclérose cutanée généralisée   | Exposition aux pesticides contenant du malathion et du diniconazole.<br>Association entre fonction anti-kinétochore et anti-topoisomérase et exposition aux pesticides contenant du diniconazole et du phosphorodithioate a déjà été rapporté |   |
| Diot E et al, 2002 (123)                                      | Cas-témoins                | 80 cas de ScS admis dans le service de médecine interne du CHRU de Tours, 160 témoins   | Risque de ScS significativement associé à un haut score final d'exposition cumulée à<br>- les fumées de soudage<br>- la silice cristalline,<br>- le trichloréthylène,<br>- les solvants chlorés,<br>- et tout type de solvant                 | OR=3,74 (IC95%=1,06-13,18)  |
| Maître A et al, 2004 (138)                                    | Cas-témoins                | Menée dans l'Isère et Savoie<br>93 cas de ScS (10 hommes, 83 femmes)<br>et 206 témoins  | Ouvriers de bâtiment associés à un risque élevé de développer une ScS.<br>Risque élevé de développer une ScS si exposition aux :<br>-produits de nettoyage<br><br>-solvants<br><br>-adhésifs synthétiques                                     | OR=4,01 (IC95%=1,14-14,09)<br><br>OR=1,66 (IC95%=0,90-3,08)<br>pour les 2 sexes<br>OR=1,71 (IC95%=0,92-3,20)<br>pour les femmes<br><br>OR=3,23 (IC95%=1,58-6,63)<br>pour les 2 sexes<br>OR=2,80 (IC95%=1,28-6,11)<br>pour les femmes<br><br>OR=25,36 (IC95%=1,36-472,28<br>sur 3 cas exposés) |

|                              |             |  |   |  |
|------------------------------|-------------|--|---|--|
| Gold LS et al, 2007<br>(151) | Descriptive | Etude de certificats de décès de 26 états américains où l'on retrouvait : 7241 cas de LED, 5642 cas de ScS | <p>Les professions agricoles sont associées aux décès par maladies auto-immunes.</p> <p>Augmentation du risque aussi avec une exposition professionnelle aux animaux et pesticides.</p> <p>Nombreuses professions associées aux décès par maladies auto-immunes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-opérateurs de machines minières</li> <li>-opérateurs de diverses machines textiles</li> <li>-professions de peintures à la main, de revêtement et de pose de papier-peints</li> </ul> | <p>OR=1,3 (IC95%=1,2-1,4)</p> <p>OR=1,3 (IC95%=1,1-1,5)</p> <p>OR=1,2 (IC95%=1,0-1,4)</p> <p>OR=1,8 (IC95%=1,0-2,9)</p>  |
| Marie I et al, 2014<br>(95)  | Cas-témoins | Réalisée auprès de 100 patients atteints de ScS et 300 témoins   | <p>Pas de lien entre exposition aux pesticides et ScS</p> <p>Pas de lien entre exposition aux résines époxy et ScS</p> <p>Association significative entre ScS et exposition aux fumées de soudage, avec une durée d'exposition médiane de 5 ans.</p> <p>Risque accru lors d'une exposition intense aux fumées de soudage</p> <p>Lien plus marqué chez les hommes que chez les femmes</p>  | <p>OR=3,06 (IC95%=0,04-241,94 p=0,433)</p> <p>OR=3,03 (IC95%=0,02-12,6 p=1)</p> <p>OR=2,60 (IC95%=1,15-5,81 p=0,021)</p> <p>OR=4,51 (IC95%=1,87-11,04 p=0,0002)</p> <p>OR=8,62 (IC95%=2,64-32,04 p&lt;0,0001)</p> <p>OR=3,17 (IC95%=0,82-12,24 p=0,08)</p> |

### **III. REVUE DE LA LITTÉRATURE : CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES FACTEURS PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX LIÉS AU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

Certaines études ont suggéré une augmentation du risque de développer un LES liée à des catégories professionnelles, et une mortalité plus importante chez les patients atteints de LES parmi certaines catégories professionnelles. (151)

La prévalence du lupus est plus grande dans la population afro-américaine, afro-antillais, amérindienne, indienne, polynésienne et chinoise. (185)

Le tabagisme, les expositions professionnelles (notamment à la silice), les infections infantiles (type gastro-entérite, rubéole, oreillon), les rayonnements ultra-violet et certains médicaments peuvent expliquer certains facteurs de risque non génétiques de LES chez ces groupes de population. (186)

#### **A. Rôle des facteurs professionnels**

##### **1/ La silice**

###### **a/ Etudes de cohorte**

La prévalence des anticorps anti-nucléaires parmi les mineurs de charbon silicosés est de 35 à 45 %.

L'association lupus et silicose chez les mineurs de charbon renforce l'hypothèse du rôle inducteur de la silice dans l'apparition du lupus. (187)

Dans une étude rétrospective réalisée en Espagne en 1993 auprès de 50 anciens travailleurs d'une industrie de fabrication de poudres à récurer, on retrouvait 3 cas de LES, 5 cas de chevauchements LES / ScS. (188)

En 1995, une étude réalisée en France auprès de 87 patients atteints de LES objectivait une exposition à la silice pendant au moins 3 ans chez 5% des patients. (189)

Une étude menée en Allemagne en 1996 auprès de 28 000 travailleurs dans les mines d'uranium rapportait 28 cas de LES confirmés et 15 cas possibles. (190)

Une étude suédoise a été réalisée en 1997 auprès de 1052 patients atteints de silicose diagnostiqués entre 1965 et 1983. Les auteurs retrouvaient une association significative entre l'exposition à la silice et le développement de LES avec 8 cas de LES (RR=23,8 IC95%=10,3-47,0). (191)

Une étude récente évoquait également un lien possible entre silicose et LES, notamment chez les hommes atteints de LES. (192)

### **b/ Etudes cas-témoins**

Dans une étude publiée en 1999, Rosenman et al avaient recherché des cas de maladies auto-immunes systémiques parmi 463 patients atteints de silicoses et comparés à la population générale. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative avec OR=11,4 (IC95%=0,2-63,2). (193)

Dans une étude publiée en 2002, les auteurs avaient recherché une exposition à la silice parmi 265 patients atteints de lupus diagnostiqués entre 1995 et 1999 et 355 témoins randomisés du registre du permis de conduire. L'âge moyen dans cette étude était de 39 ans, on notait 91 % de femmes, 60 % d'afro-américains. (194)

Le risque de LES était lié à un haut niveau d'exposition à la silice parmi les afro-américains :

- OR=3,8 (IC=1,2-11,9) pour les expositions moyennes,

- OR=5,8 (IC=0,6-59,3) pour les expositions élevées,

comparés aux afro-américains non exposés.

Pour les américains d'origine européenne, on retrouvait :

- OR=1,7 (IC=0,7-4,1) pour les expositions moyennes à la poussière de silice,

- OR=5,3 (IC=1,1-26,5) pour les fortes expositions.

Des analyses plus poussées suggèrent une possible interaction entre le tabagisme et l'exposition à la silice, le risque de LES augmente lors des expositions moyennes et fortes à la silice chez les patients fumeurs, mais pas chez ceux avec une faible exposition à la silice.

En 2005, une étude réalisée à Boston (195) auprès de 95 patients atteints de LES et 191 témoins retrouvait une association statistiquement entre le développement du LES et :

- une exposition à la silice pendant 1 à 5 ans : OR=3,8 (IC95%=1,2-12,1)

- une exposition à la silice pendant plus de 5 ans : OR=4,8 (IC95%=1,1-21,4)

Dans une étude publiée en 2006 (185), les auteurs notaient, parmi les afro-américains, une association entre le risque de développer un LES et:

- un niveau moyen d'exposition à la silice : OR=3,8 (IC95%=1,2-11,9)
- un niveau élevé d'exposition à la silice : OR=5,8 (IC95%=0,6-59,3)

Parmi les américains d'origine européenne, les auteurs retrouvaient une association entre le risque de LES et:

- une exposition moyenne à la silice : OR=1,7 (IC95%=0,7-4,1)
- une forte exposition à la silice : OR=5,3 (IC95%=1,1-26,5)

Une étude cas-témoins publiée en 2010, comprenant 258 patients atteints de LES et 263 témoins, objectivait une association entre LES travail à l'extérieur et donc une exposition aux rayonnements ultra-violets (OR=2,0 IC95%=1,1-3,8), avec un effet plus marqué parmi les personnes ayant présenté de coups de soleil ou des réactions cutanées au soleil (OR=7,9 IC95%=0,97-64,7). (196)

### **c/ Méta-analyse**

Une méta-analyse publiée en 2006 (197) rapportait un lien statistiquement significatif entre le développement d'un LES et:

- une exposition moyenne à la silice : OR=1,7 (IC95%=1,0-3,2)
- une exposition forte à la silice : OR=3,8 (1,2-11,6)
- une exposition à la silice pendant 1 à 5 ans : OR=3,8 (IC95%=1,2-12,1)
- une exposition à la silice pendant plus de 5 ans : OR=4,8 (IC95%=1,1-21,4)

### **d/ Etudes analytiques des mécanismes physiopathologiques**

Une association plausible est suggérée dans les études entre l'exposition professionnelle à la silice et le LES, appuyée par des études expérimentales sur des souris explorant les mécanismes possibles liés à l'apoptose et la dysrégulation immunitaire : augmentation de la production d'anticorps et activation des cellules CD4+. (197)

Une étude expérimentale in vitro publiée en 2012 (198) montrait chez les patients atteints de silicose une altération du CD95/Fas et la réduction des CD4+25+FoxP3+ cellules T régulatrices.

## 2/ Les solvants

Les solvants organiques pourraient altérer la prolifération cellulaire, l'apoptose et la fonction tissulaire spécifique (199, 200).

Plusieurs études expérimentales sur les souris ont montré un effet sur l'immunité de l'exposition au trichloréthylène ou ses métabolites avec augmentation de la production d'anticorps, d'immunoglobulines et d'interféron gamma et l'activation de cellules CD4+. (199-202)

Le niveau et la durée d'exposition aux solvants organiques jouent un rôle important.

Une exposition chronique aux solvants organique peut entraîner un dépôt sur les organes et une infiltration immune. Les protéines du soi qui sont modifiées par les solvants organiques peut devenir immunogènes, reconnues comme étrangères et entraîner une réponse inflammatoire et des dommages tissulaires. Il existerait une infiltration lymphocytaire et les dépôts immuns dans le LES. (203, 204)

Un gradient exposition-réponse (OR=2-4 pour les groupes d'exposition moyenne et élevée) a été observé dans une étude cas-témoins réalisée en 2002. (194)

Une étude cas-témoins publiée en 2004 réalisée auprès de 265 patients atteints de LES et 355 témoins ne retrouvait pas de lien entre exposition aux solvants et développement de LES: OR=1,0 (IC95%=0,60-1,6). (205)

Dans une étude cas-témoins publiée en 2005 (195), les auteurs retrouvaient une association non statistiquement significative entre exposition aux solvants et développement de LES: OR=1,4 (IC95%=0,7-2,6).

En 2006, Finckh et al (206) retrouvaient une association non statistiquement significative entre exposition aux solvants organiques et LES: OR=1,04 (IC95%=0,34-3,2).

Dans une étude cas-témoins publiée en 2010 (196), Cooper GS et al notaient une forte association entre une exposition professionnelle aux solvants et le LES chez:

- les artistes travaillant avec des peintures, des colorants ou le développement de films: OR=3,6 (1,3-12,3)

KERRACHE Fatima

- les personnes travaillant en contact avec des vernis à ongles ou l'application de faux ongles: OR=10,2 (IC95%=1,1-3,9).

Dans une étude publiée par Li X et al en 2012 (207), 51211 patients (8921 hommes et 42290 femmes) ont été hospitalisés pour un LES entre 1970 et 2008.

Parmi les hommes avec le même métier, on note une augmentation du risque  $RR > 2,0$  parmi :

- les artistes (RR=2,52),
- les manager de magasins et vendeurs (RR=3,63),
- les mineurs et les carriers (RR=6,04),
- les tanneurs et les cordonniers (RR=6,93),
- les plombiers (RR=2,21),
- les maçons (RR=2,08),
- les travailleurs du verre et de la céramique et les carreleurs (RR=4,43),
- les ramoneurs (RR=4,54) et
- les militaires (RR=3,01).

Parmi les femmes, il n'y a pas d'association significative.

Une étude plus récente suggère un lien entre exposition aux solvants, notamment au Trichloréthylène, et aux huiles minérales et le développement d'un LES. (208)

### **3/ Les pesticides**

En 2001, dans une étude réalisée auprès de 20 patients atteints de LES et de 36 témoins, les auteurs ont évalué l'exposition aux pesticides. Ils avaient rapporté une petite différence de taux sanguins de pesticides organophosphorés et organochlorés chez les patients atteints de LES. (209)

Une étude expérimentale publiée en 2002 objectivait une augmentation de la production d'immunoglobulines et d'anticorps lors de l'exposition aux pesticides type hexachlorobenzène et malathion. (210)

Une étude cas-témoins publiée en 2004 (205), réalisée auprès de 265 patients atteints de LES et de 355 témoins, retrouvait un lien entre risque de développer un LES et exposition aux pesticides.

Les auteurs notaient:

- une association statistiquement significative lors de mélange de produits pesticides : OR=7,4 (IC95%=1,4-40,0)
- mais pas d'association lors de l'application de produits pesticides : OR=0,77 (IC95%=0,34-1,8).

Dans une étude publiée en 2008 (211), les auteurs ont évalué l'association entre vie à la ferme et exposition aux poussières organiques et LES parmi 265 patients atteints de LES et 355 témoins. Le contact avec le bétail était inversement associé au LES (OR = 0,55, IC95%= 0,35-0,88), l'effet étant plus marqué chez ceux ayant passé leur enfance dans une ferme (OR = 0,19; IC95%= 0,06- 0,63). Une association inverse existait parmi les non-fumeurs (OR = 0,59; IC95% = 0,33-1,1), notamment pour les travailleurs textiles (OR = 0.34; 95% CI 0.19, 0.64).

Les personnes ayant déjà utilisés des insecticides à une fréquence élevée et pendant une durée importante étaient associés à une augmentation de risque de développer un LES (OR=2,04 IC95%=1,7-3,56 pour plus de 6 fois par an, OR=1,97 IC95%=1,20-3,23 pour au moins 20 ans d'exposition). (212) L'exposition professionnelle et environnementale aux insecticides est associée à un risque de développer des maladies auto-immunes et notamment un LES chez les femmes ménopausées. (212)

Une étude publiée récemment évoque un lien possible entre exposition aux pesticides organochlorés et développement d'un LES. (208)

#### **4/ L'amiante**

Un lien potentiel entre exposition à l'amiante et ScS et LES est évoqué. (213)

Une étude cas-témoins réalisée en 2006 (214) auprès de 7307 patients atteints de l'une des trois maladies auto-immunes suivantes : LES, ScS et polyarthrite rhumatoïde, et de 6813 témoins. Les auteurs notaient une association non statistiquement significative entre l'exposition à l'amiante et le développement de maladies auto-immunes systémiques chez les personnes de plus de 65 ans ayant travaillé dans les mines : OR=2,14 (0,90-5,10).

Une étude publiée récemment, explorant le lien entre expositions professionnelles et développement de LES parmi 80 femmes australiennes atteintes de LES, (215) mettait en évidence une augmentation du risque de développer un LES lors d'une exposition à :

- l'amiante (RR=2,48 p=0,03),
- la manutention de charges (RR=1,01 p=0,02),
- au fer métal (RR=1,37 p=0,001),
- aux poussières de bois (RR=3,34 p=0,001).

## **B. Rôle des facteurs environnementaux**

### **1/ Les rayonnements ultra-violet (UV)**

L'exposition aux rayonnements UV est connue pour exacerber un LES préexistant. Cependant, le rôle de l'exposition aux rayons UV comme facteur de risque potentiel de développer un LES est également suspecté. (216)

Des études expérimentales et humaines ont montré une exacerbation de LES et de lupus cutané lors de l'exposition aux rayons UV. (217-219)

Une étude cas-témoins publiée en 2010, comprenant 258 patients atteints de LES et 263 témoins, objectivait une association entre LES travail à l'extérieur et donc une exposition aux rayonnements ultra-violet (OR=2,0 IC95%=1,1-3,8), avec un effet plus marqué parmi les personnes ayant présenté de coups de soleil ou des réactions cutanées au soleil (OR=7,9 IC95%=0,97-64,7). (196)

### **2/ Le Mercure**

Dans une étude publiée en 2007 (220), les auteurs rapportaient une prévalence de LES plus importante dans la population exposée à un air ambiant contenant un haut niveau de mercure comparée à la population non-exposée : OR=19,33 (IC95%=1,96-190,72).

L'exposition professionnelle au mercure au moins une fois par semaine est associée de manière non statistiquement significative au risque de développer un LES (OR=3,1 IC95%=0,8-12,7). (196)

Une étude récente évoque un lien plausible entre exposition au mercure, notamment dans la dentisterie, et LES. (208)

### **3/ L'Uranium**

Dans une étude récente (221), Lu-Fritts PY et al avaient travaillé sur une cohorte comprenant 4187 personnes avec une exposition ambiante à l'uranium, 1273 personnes avec une exposition modérée et 2756 personnes avec une forte exposition. Le LES était associé de manière statistiquement significative à un haut niveau d'exposition à l'uranium : OR=3,92 (IC95%=1,13-15,59 P=0,081).

### **4/ Les médicaments**

#### **a/ Les vaccins**

Des études ont suggérées que le LES pouvait être déclenché par les vaccinations.

Dans une récente étude réalisée auprès de 105 cas de LES et de 712 témoins (222), les auteurs avaient noté que 22 cas (21%) et 181 témoins (25,4%) avaient reçu une vaccination dans les 24 derniers mois. Ils ne retrouvaient donc pas d'association entre exposition à la vaccination et développement de LES: OR=0,9 (IC95%=0,5-1,5).

Les observations de poussées lupiques induites par une vaccination étant contestables car mal documentées, le calendrier vaccinal est recommandé. De plus les vaccinations antigrippales (sans adjuvant) et anti-pneumococciques sont volontiers conseillées aux patients traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs.

#### **b/ Les statines**

13 cas de lupus induit par les statines ont été rapportés (223) : 28 cas de maladies auto-immunes induites par des statines ont été rapportés dont 10 cas de LES. Sur les 10 cas de LES, 2 patients présentaient une hépatite auto-immune.

La durée moyenne d'exposition avant le début de la maladie était de 12,8 +/-8 mois.

Une exposition au long-terme aux statines peut être associée au LES induit par les médicaments et à d'autres désordres auto-immuns.

## 5/ Le tabagisme et l'alcool

De nombreuses études cas-témoins avaient suggéré une association positive entre tabagisme et LES et une association inverse entre alcool et LES.

Une étude cas-témoins réalisée en Angleterre (224), comprenant 150 patients atteints de LES et 300 témoins, avait montré une augmentation du risque de développer un LES chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs (OR=1,95 IC95%=1,14-3,31). Ce risque n'était pas retrouvé chez les anciens fumeurs. On notait également une association significative négative entre la consommation d'alcool et le développement de LES.

Une étude cas-témoins publiée en 2001 (225), comprenant 125 patients atteints de LES et 125 témoins, objectivait que le tabagisme actuel ou passé était associé à une augmentation du risque de développer un LES (OR=6,69 IC95%=2,59-17,28  $p<0,001$  et OR=3,62 IC95%=1,22-10,70  $p=0,02$ , respectivement).

Dans une étude publiée en 2003 (226), le risque relatif (RR) évalué parmi 67 femmes afro-américaines qui étaient suivies pour un LES était de 1,6 (IC95%=0,8-3,3) pour les fumeuses et les anciennes fumeuses. Le risque était plus grand chez les femmes qui avaient commencé à fumer avant 19 ans (RR= 1,9 IC95%=1,0-3,6). Il n'y avait pas d'association que ce soit avec une consommation actuelle d'alcool (RR=1,0 IC95%=0,4-2,4) ou avec une consommation passée (RR=0,9 IC95%=0,3-2,7).

Une méta-analyse publiée en 2004 (227), regroupant 7 études cas-témoins et 2 études de cohorte, montrait une augmentation du risque significative chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs (OR=1,50 IC95%=1,09-2,08). Les auteurs ne retrouvaient pas d'augmentation du risque chez les anciens fumeurs comparés aux non-fumeurs (OR=0,98 IC95%=0,75-1,27).

Une méta-analyse publiée en 2008 (228), regroupant 6 études cas-témoins et 1 étude de cohorte, montrait qu'une consommation modérée d'alcool avait un effet protecteur dans le développement du LES. (groupe A : OR=0,780 IC95%=0,491-1,240 ; groupe B : OR=0,723 IC95%=0,547-0,954).

Une étude cas-témoins publiée en 2009 (229), regroupant 114 patients atteints de LES et 228 témoins, montrait qu'une consommation régulière d'alcool (plus de 2 verres par semaine) était inversement associée au développement du LES (OR=0,35 IC95%=0,13-0,98). Boire plus de 2 verres par jour était aussi inversement associé au risque de développer un LES (OR=0,41 IC95%=0,18-0,93). Il semblerait également que les individus qui développent un LES ont tendance à arrêter de boire.

Une étude cas-témoins japonaise (230), comprenant 171 patients atteints de LES et 492 témoins, montrait que le tabagisme était associé à une augmentation du risque de développer un LES comparé au non-tabagisme (OR=3,06 IC95%=1,86-5,03). Plus le niveau d'exposition au tabac était élevé, plus le risque de développer un LES l'était aussi. Par contre, une consommation légère ou modérée d'alcool avec un effet protecteur sur le risque de LES (OR=0,38 IC95%=0,19-0,76).

Une étude récente vient conforter cette association entre tabagisme et risque à court terme de développer un LES chez les personnes avec une prédisposition génétique. (231)

On retrouve quelques études suggérant un lien entre tabagisme et augmentation du risque de développer un LES chez les sujets génétiquement prédisposés. (194, 232)

Les données de la littérature concernant le lien entre expositions professionnelles et environnementales et LES ont été retranscrites dans un tableau récapitulatif. (Tableau 6)

**Tableau 6 : Tableau récapitulant les données de la littérature objectivant un lien entre expositions professionnelles et environnementales et LES**

| Auteurs (année)                   | Type d'étude                | Effectifs / description de l'étude  | Expositions / Résultats   | Risque relatif (Intervalle de confiance à 95%) |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|---|--|
| Sanchez-Roman J et al, 1993 (188) | Rétrospective               | Réalisée en Espagne auprès de 50 anciens travailleurs d'une industrie de fabrication de poudres à récurer   | Exposition à la silice<br>3 LES<br>5 chevauchements LES/ sclérodermie   |  |
| Koeger AC et al, 1995 (189)       | Série de cas                | Etude réalisée en France auprès de 87 patients atteints de LES : liste des postes occupés pendant au moins 3 ans ont été répertoriés  | Exposition à la silice<br>5 % des patients atteints de LES avaient eu une exposition d'au moins 3 ans à la silice       |  |
| Conrad K et al, 1996 (190)        | cohorte                     | Etude réalisée en Allemagne auprès de 28000 travailleurs dans les mines d'uranium   | Exposition à la silice<br>28 cas de LES confirmés et 15 cas possibles   |  |
| Brown LM et al, 1997 (191)        | cohorte exposés-non exposés | Réalisée en Suède auprès de patients atteints de silicose diagnostiqués entre 1965 et 1983<br><br>Recherche de LES parmi 1052 patients silicosés  | Association significative entre l'exposition à la silice et le développement de lupus avec 8 cas de lupus diagnostiqués | RR=23,8 (10,3-47,0)                            |
| Rosenman KD et al, 1999 (193)     | cas-témoins                 | Réalisée dans le Michigan, recherche de maladie auto-immune systémique parmi 463 patients atteints de silicoses comparés à la population générale   | 1 cas de lupus (0,2%)   | OR=11,4 (0,2-63,2)                             |
| Balluz L et al, 2001 (209)        | cas-témoins                 | Etude réalisée au Texas (USA) auprès de 20 patients atteints de LES et 36 témoins.<br>Evaluation de l'exposition aux pesticides   | Petite différence de taux sanguins de pesticides organophosphorés et organochlorés chez les cas                         |  |
| Parks CG et al, 2002 (194)        | cas-témoins                 | Réalisée dans le Sud-Est des Etats-Unis avec 265 patients atteints de lupus diagnostiqués entre 1995 et 1999 et 355 témoins randomisés du registre du permis de conduire.<br><br>Age moyen=39 ans, 91 % de femmes, 60 % d'afro-américains | L'exposition à la silice est associée au lupus avec un niveau d'exposition :<br>-moyen<br>-haut                         | OR=2,1 (1,1-4,0)<br>OR=4,6 (1,4-15,4)          |

|  |                                   |  |  |   |
|--|-----------------------------------|--|--|---|
| Cooper GS et al, 2002 (210)  | Etudes expérimentales             |  | Augmentation de la production d'immunoglobulines et d'anticorps lors de l'exposition aux pesticides type hexachlorobenzène et malathion.<br><br>Association entre exposition professionnelle au mercure et LES | OR=3,6 (IC95%=1,3-10)   |
| Cooper GS et al, 2004 (205)  | Cas-témoins                       | Etude réalisée en Caroline (Etats-Unis) auprès de 265 patients atteints de LES et de 355 témoins issus du registre de permis de conduire appariés sur l'âge, le sexe et l'état<br><br>Interrogatoire sur le métier, les tâches effectuées et qualification de l'exposition en 5 catégories (vraisemblablement élevée, vraisemblablement élevée, possiblement élevée, possiblement modérée, indirecte, nulle) | Exposition aux solvants :<br>- possible<br>- vraisemblable<br><br>Exposition aux pesticides :<br>- Mélanges de produits<br>- Application de produits   | OR=1,0 (0,57-1,9)<br>OR=1,0 (0,60-1,6)<br><br>OR=7,4 (1,4-40,0)<br>OR=0,77 (0,34-1,8) |
| Hasan T et al, 2004 (217)<br>Angotti C, 2004 (218)<br>Meller S et al, 2005 (219) | Etudes expérimentales et humaines |  | Exacerbation de LES et de lupus cutané lors de l'exposition aux rayonnements UV  |   |
| Finckh A et al, 2006 (206)   | Cas-témoins                       | Etude réalisée dans 4 quartiers afro-américains de Boston : étude de l'exposition à la silice et aux solvants organiques avec 95 patients atteints de LED et 191 témoins issus de la même région appariés sur l'âge et la race. Evaluation qualitative de l'exposition aux solvants par l'interrogatoire (finitions du bois, peintures, nettoyage à sec, poterie)  | L'exposition à la silice :<br>- durant 1 à 5 ans<br>- durant plus de 5 ans<br><br>L'association entre exposition aux solvants organiques et LED n'est pas statistiquement significative.                       | OR=3,8 (IC=1,2-12,1)<br>OR=4,8 (IC=1,1-21,4)<br><br>OR=1,4 (0,7-2,6)                  |
| Parks CG et al, 2006 (197)   | Méta-analyse                      | Parks, 2002, en Caroline : 265 cas, 355 témoins  | Exposition :<br>- à la silice moyenne forte<br><br>- à la silice pendant 1 à 5 ans   | OR=1,7 (1,0-3,2)<br>OR=3,8 (1,2-11,6)<br><br>OR=3,8 (1,2-12,1)                        |

|                              |             |   |  |   |
|------------------------------|-------------|---|--|---|
|                              |             | Frinckh, 2006, à Boston : 95 cas, 191 témoins<br><br>Cooper, 2004, en Caroline : 266 cas, 355 témoins   | pendant plus de 5 ans<br><br>Exposition aux solvants<br>- possible<br>- vraisemblable<br><br>Exposition aux pesticides<br>- mélange<br>- application   | OR=4,8 (1,1-21,4)<br><br>OR=1,4 (0,7-2,6)<br>OR=1,0 (0,57-1,9)<br>OR=1,0 (0,60-1,60)<br><br>OR=7,4 (1,4-40,0)<br>OR=0,77 (0,34-1,8) |
| Noonan CW et al, 2006 (214)  | cas-témoins | Réalisée dans le Montana avec 7307 patients atteints d'une des 3 maladies auto-immunes : lupus, sclérodermie et polyarthrite rhumatoïde et 6813 témoins appariés sur l'âge et le sexe                       | On note une association entre exposition à l'amiante et le développement de maladie auto-immune systémique chez les personnes de plus de 65 ans ayant travaillé dans les mines   | OR=2,14 (0,90-5,10)   |
| Molokhia M et al, 2006 (185) |             |   | Parmi les afro-américains, on note une association entre le risque de LED et :<br>-un niveau moyen d'exposition à la silice<br>-un niveau élevé d'exposition à la silice<br><br>Parmi les américains d'origine européenne, on note une association entre le risque de LED et :<br>-une exposition moyenne à la silice<br>-une forte exposition à la silice | OR=3,8 (IC95%=1,2-11,9)<br>OR=5,8 (IC95%=0,6-59,3)<br><br>OR=1,7 (IC95%=0,7-4,1)<br>OR=5,3 (IC95%=1,1-26,5)                         |
| Noël B, 2007 (223)           |             | Maladies auto-immunes induites par les statines :<br>-10 cas de LED<br>-13 cas de lupus érythémateux sub-aigu cutané<br>-14 cas de dermato-myosites et de polymyosites<br>-1 cas de lichen plan pemphigoïde | La durée moyenne d'exposition avant le début de la maladie était de 12,8 +/- 8 mois.<br>Une exposition au long-terme aux statines peut être associée au LED induit par les médicaments et à d'autres désordres auto-immuns.  |   |
| Parks CG et al, 2008 (211)   | Cas-témoins | 265 patients atteints de LED et 355 témoins   | Association entre vie à la ferme, exposition aux poussières organiques et LED.<br>Le contact avec le bétail était inversement associé au LED,<br>l'effet étant plus marqué chez ceux ayant passé leur enfance dans une ferme.<br>Aucune association inverse n'existait pour les travailleurs textiles.   | OR=0,55 (IC95%=0,35-0,88)<br><br>OR=0,19 (IC95%=0,06-0,63)<br><br>OR=0,34 (IC95%=0,19-0,64)   |

|                                       |             |   |  |  |
|---------------------------------------|-------------|---|--|--|
| Cooper GS et al, 2010 (196)           | cas-témoins | Etude conduite par le réseau canadien CANIOS (Canadian Network for Improved Outcomes in SLE) avec 258 patients atteints de lupus et 263 témoins randomisés d'un annuaire appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence. | <p>Fort association entre exposition professionnelle et LED chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-les artistes travaillant avec des peintures, des colorants ou des développements de film</li> <li>-les personnes travaillant en contact avec des vernis à ongle ou l'application de faux ongles</li> </ul>  | <p>OR=3,6 (1,3-12,3)</p> <p>OR=10,2 (1,1-3,9)</p>  |
| Li X et al, 2012 (187)                |             | 8921 hommes et 42290 femmes ont été hospitalisés pour un LES entre 1970 et 2008   | <p>Parmi les hommes, augmentation du risque de développer un LES chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-les artistes</li> <li>-les managers de magasins et les vendeurs</li> <li>-les mineurs et les carriers</li> <li>-les tanneurs et les cordonniers</li> <li>-les plombiers</li> <li>-les maçons</li> <li>-les travailleurs du verre et de la céramique et les carreleurs</li> <li>-les ramoneurs</li> <li>-les militaires</li> </ul> <p>Parmi les femmes, il n'y a pas d'association significative.</p> | <p>RR=2,52</p> <p>RR=3,63</p> <p>RR=6,04</p> <p>RR=6,93</p> <p>RR=2,21</p> <p>RR=2,08</p> <p>RR=4,43</p> <p>RR=4,54</p> <p>RR=3,01</p> |
| Parks CG et al, 2014 (188)            |             |   | <p>Suspicion de lien entre développement d'un LES et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- exposition aux solvants (notamment au Trichloréthylène)</li> <li>- exposition aux huiles minérales</li> <li>- exposition aux pesticides organochlorés</li> <li>- exposition au mercure, notamment en dentisterie</li> </ul>  |  |
| Lu-Fritts PY et al, 2014 (201)        | De Cohorte  |   | <p>Exposition à l'Uranium :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4187 personnes avec une exposition ambiante</li> <li>- 1273 personnes avec une exposition modérée</li> <li>- 2756 personnes avec une forte exposition</li> </ul> <p>Association statistiquement significative entre le LES et un haut niveau d'exposition à l'Uranium.</p>  |  |
| Grimaldi-Bensouda L et al, 2014 (202) | Cas-témoins | 105 cas de LES et 712 témoins   | <p>22 des 105 cas (21%) et 181 des 712 témoins (25,4%) ont reçu au moins une vaccination dans les 24 mois.</p> <p>Pas d'association entre exposition à une vaccination et développement de LED</p>   | OR=0,9 (IC95%=0,5-1,5)   |

#### **IV. EUDE DES DOSSIERS RNV3P de Janvier 2003 à Octobre 2014**

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) est un réseau de vigilance et de prévention en santé au travail qui regroupe les 32 centres de consultations de pathologies professionnelles des C.H.R.U de France métropolitaine et un échantillon de services de santé au travail associés au réseau.

Il s'agit d'une base de données nationale rassemblant les données anonymisées de chaque consultation de pathologies professionnelles (données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité, profession...).

Les données collectées peuvent servir à la prévention des pathologies professionnelles et à la détection de pathologies professionnelles émergentes.

Sur le plan méthodologique, nous avons recherché les données médico-professionnelles de la base RNV3P des patients atteints de sclérodémie et de lupus ayant consulté de Janvier 2003 à Octobre 2014. Les pathologies sclérodémie et lupus étaient sélectionnées en pathologie principale à partir de la nomenclature CIM 10 (cf Annexe à référencer). Les données suivantes de chaque consultation de pathologies professionnelles ont été colligées : centre de consultation, année de consultation, sexe et année de naissance du patient, motif principal de consultation, pathologie principale, pathologies associées, poste de travail, secteur d'activité, nuisances, imputabilité estimée, avis du médecin consultant.

##### **A. Cas de ScS**

L'étude des dossiers RNV3P a permis de référencer 433 patients atteints de ScS vus de Janvier 2003 à Octobre 2014 dans les différents centres de référence sur toute la France. Sur les 433 patients, 308 ont bénéficié d'une consultation dont le but était la recherche d'une origine professionnelle à leur pathologie. Les autres patients ont bénéficié principalement d'une consultation dont le but principal était d'émettre un avis sur leur aptitude au poste de travail.

##### **1/ Exposition à la silice**

144 patients sur les 308 (soit 47%) avaient été exposés à la silice. Parmi ces patients, on notait une co-exposition :

KERRACHE Fatima

- à l'amiante pour 14 d'entre eux.
- aux solvants pour 20 d'entre eux.
- aux fumées de soudage pour 5 d'entre eux.
- aux vibrations pour 7 d'entre eux.
- aux poussières de métaux pour 6 d'entre eux.

L'âge moyen des patients était de 53 ans. 87% des patients (125 patients sur 144) étaient des hommes.

Les secteurs d'activité les plus fréquemment identifiées dans le cadre de l'exposition à la silice étaient le secteur du BTP (Bâtiment et travaux publics) avec 62 patients exposés (soit 42%), le secteur du travail de la pierre avec 11 patients, le secteur de la dentisterie avec 9 patients et le secteur minier avec 7 patients.

Parmi les 144 patients exposés à la silice:

- 11 patients avaient déjà effectué la demande de reconnaissance en maladie professionnelle au titre du tableau 25A3 du régime général : 2 patients sur les 11 étaient atteints d'une silicose.
- pour 95 d'entre eux, les centres de consultations de pathologies professionnelles avaient conseillé d'effectuer la demande de reconnaissance en maladie professionnelle: 11 patients sur les 95 étaient atteints d'une pneumoconiose, 5 patients sur les 95 présentaient une fibrose pulmonaire.
- pour 2 patients, la demande de reconnaissance en maladie ne pouvait être effectuée car ils étaient travailleurs indépendants ;
- 1 patient bénéficiait déjà d'une reconnaissance en maladie professionnelle au titre du tableau 25A3.

Sur les 144 patients, 18 avaient bénéficié d'une consultation au sein du service de pathologies professionnelles de Lille.

Les données concernant ces 144 patients atteints de ScS et ayant consulté dans un service de pathologies professionnelles au niveau national entre Janvier 2003 et Octobre 2014, dans le but de rechercher une étiologie professionnelle à leur pathologie, et pour qui une exposition à la silice a été identifiée, ont été retranscrites dans le tableau n°7 en annexe.

## **2/ Exposition aux solvants**

Pour 89 patients sur les 308 (soit 29 %), une exposition aux solvants a été identifiée:

- 20 d'entre eux avaient une co-exposition à la silice ;
- 4 une co-exposition aux fumées de soudage ;
- 3 une co-exposition à l'amiante.

14 de ces patients avaient bénéficié d'une consultation au sein du service de pathologies professionnelles de Lille.

A ces 89 patients, s'ajoutent 20 patients qui avaient été exposés à la silice comme exposition principale avec une co-exposition aux solvants. Au total, 109 patients avaient été exposés aux solvants soit 35 % des patients ayant consulté dans le but de rechercher une étiologie professionnelle à leur pathologie.

L'âge moyen des patients était de 51 ans. 59% des patients exposés aux solvants étaient des hommes.

Les secteurs d'activité fréquemment identifiés dans le cadre d'une exposition aux solvants étaient :

- entretien et réparation automobile : 16 cas (soit 18%)
- industrie du plastique et du caoutchouc : 5 cas
- peinture : 8 cas
- secteur pétrolier : 2 cas
- blanchisserie / teinturerie : 4 cas
- imprimerie / sérigraphie : 4 cas

Parmi les 89 patients exposés aux solvants, nous pouvions noter que:

- 1 patient était déjà reconnu en maladie professionnelle dans le cadre de l'alinéa 4.

Il s'agissait d'un mécanicien – ajusteur de machines industrielles qui avait été exposé au trichloréthylène, aux peintures et à la méthyléthylcétone.

- 6 patients avaient déjà effectué la demande de reconnaissance en maladie professionnelle auprès du CRRMP dans le cadre de l'alinéa 4.
- pour 26 d'entre eux, les centres de consultations avaient conseillé d'effectuer une demande de reconnaissance en maladie professionnelle dans le cadre de l'alinéa 4.
- pour 3 d'entre eux, la demande de reconnaissance en maladie ne pouvait être effectuée car ils étaient travailleurs indépendants.

Les données concernant les 89 patients atteints de ScS et ayant consulté dans un service de pathologie professionnel au niveau national entre Janvier 2003 et Octobre 2014, dans le but de rechercher une étiologie professionnelle, et pour qui une exposition aux solvants a été retrouvée, ont été retranscrites dans le tableau n°8 en annexe.

### **3/ Exposition aux fumées de soudage**

15 patients sur les 308 (soit 5 %) avaient été exposés aux fumées de soudage dont :

- 4 avec une co-exposition aux solvants.
- 5 avec une co-exposition à la silice.

Parmi les 6 patients atteints de ScS et ayant été exposés uniquement aux fumées de soudage (sans co-exposition à la silice ou aux solvants), tous étaient des hommes, âgés entre 40 et 56 ans.

Les secteurs d'activité fréquemment retrouvés étaient :

- le BTP (bâtiment et travaux publics).
- la construction de navires civils.
- la fonderie.
- la fabrication de réservoirs et citernes.

Les données concernant ces 15 patients ont été retranscrites dans le tableau n°9 en annexe.

### **4/ Exposition à l'amiante**

27 des 308 patients (soit environ 7 %) avaient été exposés à l'amiante dont :

- 14 avec une co-exposition à la silice.
- 3 avec une co-exposition aux solvants.

Parmi les 10 patients atteints de ScS et ayant été exposés uniquement à l'amiante (sans co-exposition à la silice ou aux solvants), on retrouvait 7 hommes et 3 femmes soit un sex ratio de 2 hommes pour 1 femme. Les patients avaient entre 42 et 78 ans.

Le principal secteur d'activité identifié était celui de l'automobile.

Les données concernant ces 27 patients ont été retranscrites dans le tableau n°10 en annexe.

### **5/ Autres expositions**

Pour 8 des 308 patients (soit environ 3%) une exposition aux pesticides et/ou herbicides était notifiée. Parmi ces 8 patients, on retrouvait 4 hommes et 4 femmes, âgés entre 41 et 78 ans.

Pour 14 des 308 patients (soit environ 4%) une exposition aux vibrations était enregistrée dont 7 avec une co-exposition à la silice.

Pour 5 des 308 patients (soit 0,7 %) une exposition aux adhésifs et colles était notifiée.

Pour 1 des 308 patients (soit 0,4%) une exposition à la résine époxy était enregistrée avec une co-exposition à la silice et aux solvants.

Les données concernant ces 33 patients ont été retranscrites dans le tableau n°7 en annexe.

### **B. Cas de LES**

L'étude des dossiers RNV3P retrouve 102 patients atteints de LES vus de Janvier 2003 à Octobre 2014 dans les différents centres de référence sur toute la France.

Sur les 102 patients, 23 ont bénéficié d'une consultation dont le but était la recherche d'une origine professionnelle à leur pathologie. Les autres patients ont bénéficié d'une consultation dont le but principal était d'émettre un avis sur leur aptitude au poste de travail.

Parmi les 23 patients atteints de LES, on retrouvait 14 hommes et 9 femmes, soit un sex ratio de 1,6 hommes pour 1 femme. L'âge moyen des patients était de 45 ans.

- 7 des 23 patients (30%) avaient été exposés à la silice.
- 6 des 23 patients (26%) avaient été exposés aux solvants.
- 3 des 23 patients (13%) avaient été exposés aux adhésifs et colles.
- 2 des 23 patients avaient été exposés aux rayonnements UV.
- 1 des 23 patients avait été exposé à l'amiante.

En 2014, une déclaration en maladie professionnelle auprès du CRRMP (Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles) au titre de l'alinéa 4 a été réalisée, 2 autres demandes de reconnaissance de maladie professionnelle au titre de l'alinéa 4 ont été conseillées. Pour ces deux dernières de demande de reconnaissance, il s'agissait de deux patients travaillant dans la même entreprise. Dans les 3 cas, les patients avaient été exposés à la silice.

Les données concernant ces 23 patients ont été retranscrites dans le tableau n°12 en annexe.

## **V. DONNEES DE LA CONSULTATION DE PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES DE LILLE DE JANVIER 2003 A OCTOBRE 2014.**

### **A. Consultations de 2003**

#### 1er cas

Mme P. A, âgée de 25 ans, professeur d'arts plastiques, était atteinte *d'une Sclérodermie Systémique limitée*. Elle avait développé un syndrome de Raynaud à 20 ans.

Elle avait été exposée aux peintures, gouaches, aquarelles, peintures à huile.

Elle avait pratiqué des activités d'émaillage, de gravure et de sculpture.

Sa profession et ses études l'avaient amené à être en contact avec des solvants, et notamment avec le *Méthanol, le White spirit* et *l'acétone* depuis l'âge de 14 ans.

Nous lui avons conseillé d'effectuer une déclaration en maladie professionnelle dans le cadre de *l'alinéa 4*.

#### 2e cas

M. N. A, âgé de 72 ans, présentait *un CREST syndrome* avec Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) sévère.

Il existait des anticorps antinucléaires au 1/5120e de type anti-centromères.

Il avait travaillé 8 ans au fond des mines et était atteint d'une *silicose*.

Nous lui avons conseillée d'effectuer une déclaration en maladie professionnelle dans le cadre du *tableau 25A3* du régime général.

## B. Consultations de 2004

### 1er cas

Mme D. V, âgée de 33 ans, vendeuse retoucheuse, présentait **un CREST syndrome** sans HTAP. Elle présentait un syndrome de raynaud évoluant depuis 2004, une sclérodactylie et des mégacapillaires. Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anticentromère et des anticorps anticardiolipines faiblement positifs. L'Echographie trans-thoracique (ETT,) les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) et le scanner thoraciques étaient normaux.

Son activité consistait à détacher les robes avec des solvants, essentiellement à base de **trichloréthylène** et **perchloroéthylène**, dans une cave sans ventilation. On notait une exposition importante aux solvants, à la fois respiratoire et cutanée. Elle effectuait ce travail sur 50 à 60 robes par semaine. Puis elle effectuait le repassage, sachant que la chaleur augmente la volatilité des solvants.

Comme l'IPP était inférieure à 25% (pas d'atteinte cardio-respiratoire, atteinte cutanée peu importante), il n'a pas été conseillé d'effectuer une déclaration auprès du CRRMP.

### 2e cas

M. I. P, âgé de 61 ans, présentait **une sclérodermie systémique diffuse** diagnostiqué en 2001.

Il présentait un phénomène de Raynaud évoluant depuis 1997 et une fibrose pulmonaire avec verre dépoli au niveau des lobes moyens et micronodules au niveau des 2 lobes inférieurs.

Sur le plan biologique, il existait des anticorps anti Scl 70.

Il avait été exposé pendant plus de 30 ans à **la silice cristalline** lors d'activité de tronçonnage et de sablage de bâtiment. Il avait également été exposé aux vibrations des marteau-piqueurs.

Une déclaration en maladie professionnelle **tableau 25A3** a été conseillée.

## C. Consultations de 2005

### 1er cas

Mme B. M, âgée de 45 ans, présentait **un CREST syndrome**.

Cliniquement, elle présentait des télangiectasies, une discrète sclérodermie. La capillaroscopie objectivait une microangiopathie organique spécifique de la sclérodermie.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps antinucléaires de spécificité centromérique et la présence de facteur rhumatoïde anti Ig humaine. Les fractions C3, C4 et CH50 du complément étaient normales.

KERRACHE Fatima

Elle était exploitante agricole depuis 1997 avec une activité d'élevage de bovins et de traite industrielle de vache. Elle nettoyait 2 fois par semaine la machine à traire industrielle avec deux produits AD 20 (contenant de *l'acide phosphorique* et de *l'acide sulfurique*) et AC 20 (produit alcalin chloré liquide contenant de *l'hydroxyde de sodium et de l'hypochlorite de sodium*). Les produits étaient mélangés à de l'eau bouillante avec un dégagement de vapeur.

Comme l'IPP était inférieure à 25%, il n'a pas été conseillé d'effectuer une déclaration auprès du CRRMP.

### 2e cas

M. D. A, âgé de 57 ans, présentait *une sclérodémie systémique diffuse* associée à une asbestose pleuro-parenchymateuse. Cliniquement, il présentait un syndrome de Raynaud évoluant depuis 1995, une sclérodactylie, un syndrome sec.

Le bilan biologique objectivait une gammapathie monoclonale IgG Kappa apparue en 1995, une protéinurie de Bence Jones type kappa.

Son cursus professionnel était le suivant :

-De 1966 à 1967, il était apprenti électromécanicien dans une entreprise de cartonnerie où il effectuait des dépannages des automatismes.

Il était exposé aux solvants, notamment au *trichloréthylène* pour le trempage des pièces.

- De 1971 à 1991, il était électromécanicien avec activité de maintenance de l'ensemble des équipements d'entreprise (monte-charge, équipement disposant de moteurs, réparation d'automatismes des fours, système de freinage. Il intervenait sur tous les sites d'entreprise (zone de déchargement sur ponts roulant, bandes de transport, silos, trémies).

Il était exposé à *la silice cristalline* utilisée comme matière première dans la fabrication du verre (à vitre), à *l'amiante* dans le cadre de la maintenance du système de freinage et aux solvants de dégraissage (*trichloréthylène*) lors du trempage des pièces.

Une déclaration en maladie professionnelle **tableau 25A3** a été conseillée.

### 3e cas

Mme O. N, âgée de 55 ans, était atteinte *d'une scléromyosite* diagnostiquée en 2003.

Sur le plan biologique, on retrouvait des anticorps antinucléaires mouchetés.

Elle avait travaillé de 1972 à 1990 dans une entreprise de conditionnement de produits phytosanitaires (liquide et poudre).

Elle avait présenté des manifestations cliniques d'exposition à des *organo-mercuriels* avec brûlures cutanées et à des *organophosphorés* avec épisodes de diarrhées et vomissements.

Il n'a pas été conseillé d'effectuer de déclaration en maladie professionnelle.

#### D. Consultations de 2006

##### 1 cas

M. Z. M, âgé de 50 ans, présentait *une scléromyosite* compliquée de fibrose pulmonaire, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 2002.

Sur le plan biologique, on notait la présence d'anticorps antinucléaire d'aspect moucheté et nucléolé et des anticorps anticardioline.

De 1978 à 2005, il avait travaillé dans une entreprise d'assainissement: il effectuait le nettoyage et l'assainissement des égouts des communes. Il effectuait des travaux d'entretien de station d'épuration avec une exposition au sable et à la silice. Il effectuait également des travaux de nettoyage dans l'usine de transformation de déchets de métaux. Il était exposé au plomb, au zinc et au cadmium.

On notait donc une exposition intense à *la silice*, aux *poussières de métaux* ainsi qu'une exposition potentielle *aux huiles de coupe*.

Une déclaration en maladie professionnelle *tableau 25A3* a été conseillée en raison de l'exposition à la silice.

#### E. Consultations de 2007

##### 1er cas

M.D. JC, âgé de 43 ans, présentait *une sclérodémie systémique cutanée limitée* diagnostiqué en 2006 avec un phénomène de Raynaud bilatéral et symétrique évoluant depuis 2005 et un reflux gastro-oesophagien.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps antinucléaires positifs à 1/1280° de type nucléolés, il n'y avait pas d'anticorps antinucléaires solubles, pas d'anticorps anti-DNA natif.

Dans ses activités de loisirs, on retrouvait l'utilisation de *colles*, de produits *solvants* MIROR, de *white spirit* ainsi que de *l'essence de Térébenthine* pour entretenir sa collection de faiences et autres objets de brocante.

Comme il s'agissait d'exposition dans le cadre d'activités de loisirs, il n'a pas été conseillé d'effectuer de déclaration en maladie professionnelle.

2e cas

M. O. L, âgé de 43 ans, présentait *une sclérodémie systémique diffuse* avec pneumopathie infiltrante diffuse. Sur le plan biologique, on notait la présence d'anticorps anti Scl 70.

Il était mécanicien ajusteur au sein d'une entreprise de fabrication du verre depuis Mars 1982. Au sein de l'atelier "moulerie", il réalisait le sablage des différents moules. L'enquête professionnelle révélait une exposition à la **silice cristalline** pendant 20 ans.

Une déclaration en maladie professionnelle au titre du **tableau 25A3** a été conseillée.

3e cas

M. D. D, âgé de 57 ans atteint *d'une sclérodémie systémique diffuse* avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 2001.

Il existait des anticorps anti-nucléaires de type nucléolaire et moucheté, il n'y avait pas d'anti-SCL 70, pas d'anti-PMSCCL.

Il était peintre en bâtiment et était exposé à des poussières de ciment, de briques, de pierres.

Il ne lui a pas été conseillé de déclaration en maladie professionnelle car il n'y avait pas de lien direct et essentiel entre sa pathologie et ses expositions professionnelles.

## **F. Consultations de 2008**

1er cas

Mme V. Y, âgée de 31 ans, présentait *une connectivite indifférenciée* avec un phénomène de Raynaud bilatéral prédominant à gauche évoluant depuis 1997.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anti-nucléaire de type anti SSa et Ssb et des anticorps antiphospholipides à taux faible.

Elle travaillait depuis 2000 au sein d'une entreprise de mécanique où elle mettait en place les embrayages. Elle montait 1350 moteurs par 8 heures. Elle portait des gants de protection.

Elle avait été exposée *aux solvants* et *Loctites* (colles) pour coller les jauges.

La déclaration en maladie professionnelle n'a pas été conseillée.

2e cas

M. L. B, âgé de 39 ans, qui présentait *une sclérodémie systémique diffuse* compliquée d'une fibrose pulmonaire diagnostiquée en 2004 associée à un syndrome de Goujerot Sjögren.

*KERRACHE Fatima*

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anti-Scl70, anti SSa et SSb. La BSA était positif stade 4 de Chisholm.

Il avait travaillé comme mécanicien d'entretien depuis l'âge de 19 ans

Il avait travaillé au sein de la **même entreprise de mécanique que Mme V.Y.** Il avait été exposé aux **solvants** lors de l'entretien du matériel et des pièces à ajuster.

Puis il avait travaillé dans la fabrication des plafonniers de voiture pendant 5 ans, où il réalisait de l'encollage manuel, au pistolet et à la machine de textiles pour plafonniers.

Il était exposé à de nombreuses **colles** et **solvants**.

Il a été conseillé au patient d'effectuer une déclaration en maladie professionnelle dans le cadre de **l'alinéa 4** du régime général de la sécurité sociale.

### 3e cas

Mme F. C, âgée de 34 ans qui présentait **une sclérodémie cutanée diffuse** avec fibrose pulmonaire diagnostiquée en 2006. On notait un syndrome de Raynaud atypique évoluant depuis 2003 sur fond d'acrocyanose ainsi qu'une sclérodactylie.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anti Scl 70.

De 2003 à 2005, elle effectuait l'entretien des bâtiments gros œuvres où étaient exposés des sacs de poudre de plâtre, de ciment et de sable et donc à **la silice**.

Il ne lui a pas été conseillé d'effectuer de déclaration en maladie professionnelle car il s'agissait d'une exposition environnementale professionnelle et non d'une exposition directe et quantifiable.

### 4e cas

M. B. C, âgé de 58 ans qui présentait **une sclérodémie systémique diffuse** débutée en 2007 avec un phénomène de Raynaud atypique, une sclérodactylie et une fibrose pulmonaire. Il avait comme antécédent un lupus cutané chronique du nez.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anti-Scl70 et anti SSa.

Il travaillait depuis l'âge de 14 ans dans une ferme agricole (exploitation spécialisée dans la polyculture de blés, betterave sucrière et maïs, et élevage de vaches laitières).

Il était exposé de façon intensive et régulière aux produits **pesticides, herbicides et fongicides**.

Il avait été conseillé une déclaration en maladie professionnelle dans le cadre de **l'alinéa 4** du régime général.

5e cas

Mme G. E, âgée de 33 ans qui présentait *une sclérodémie systémique diffuse* avec atteinte pulmonaire diagnostiquée en 2008.

Le bilan biologique objectivait une immunofluorescence positive au 1/80<sup>e</sup> homogène et moucheté, avec la présence d'anticorps antinucléaires solubles, et anticorps anti-DNA natif négatif.

Elle travaillait en teinturerie, comme repasseuse, avec une exposition aux vapeurs de *perchloroéthylène* dans un pressing de 1974 à 1984.

Une déclaration en maladie professionnelle dans le cadre de *l'alinéa 4* auprès du CRRMP a été conseillée.

**G. Consultations de 2009**

1er cas

M. V. JP, âgé de 56 ans, était atteint d'une sclérodémie systémique type *scléromyosite* diagnostiquée en 2009 avec un syndrome de Raynaud très invalidant et une fibrose pulmonaire.

Le bilan biologique objectivait la présence de facteurs rhumatoïdes, pas d'anticorps anti-CCP, des anticorps antinucléaires positifs à 1/1280 d'aspect moucheté. Il n'y avait pas d'anticorps anticardioline, pas d'anticorps antiβ2GP1, pas d'anticorps antimitocondrie.

Son cursus professionnel était le suivant:

- De 1975: il travaillait à la fonderie pendant 17 ans comme opérateur de cabines puis comme soudeur à arc. Les 10 premières années, il était opérateur sur synoptique à commande automatique d'un chantier de moulage, dans une cabine non hermétique. Il réalisait quotidiennement des opérations de moulage et de noyautage de silice.

Il était soudeur à arc pendant 3 ans avec des procédures de soudure semi-automatique (procédure MAG et ARC AIR). Il utilisait des masselottes (peaux en amiante utilisées pour diminuer le temps de refroidissement de l'acier en fusion). Il était exposé à l'amiante.

Puis il avait travaillé comme tuyauteur en tant qu'intérimaire :

- De 2004 à 2005, où il avait été exposé à l'amiante
- Puis dans une entreprise où il avait été exposé au toluène.

Il existait donc une exposition environnementale directe et discontinue à *l'amiante*, pendant 20 ans et une exposition à *la silice* pendant plus de 10 ans, mais également *aux fumées de soudage* et au *toluène*.

Une déclaration en maladie professionnelle **tableau 25A3** a été conseillée.

## H. Consultations de 2010

### 1er cas

M. C. B, âgé de 53 ans, était atteint d'**une sclérodermie systémique limitée** avec HTAP sévère diagnostiquée en 2010.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence indirecte à 1/800, avec fluorescence de type nucléolaire, il n'y avait pas d'anticorps anti-histone, pas d'anticorps antinucléaire en particulier anti-RNP, anti-Scl70 ou anti-JO1.

Il travaillait depuis 1974 dans une entreprise de fabrication de tôles en inox pour la fabrication de plats et de fabrication de tôles magnétiques destinées aux transformateurs électriques. Il travaillait comme agent d'entretien mécanicien des machines (réparation d'appareils sans arrêt d'activité de l'atelier, entretien des laminoirs une fois par mois).

Il était exposé aux solvants comme le **trichloréthylène** plus de 3 heures par jour avec port d'équipements de protection individuels (le trichloréthylène a été interdit dans l'entreprise en 1986). Il avait été exposé au trichloréthylène pendant 12 ans.

L'enquête professionnelle révélait également une exposition aux **huiles de coupe**, à **l'amiante**, au **chrome hexavalent**, à **la silice**, à **l'acide fluorhydrique**, au fluor, **aux hydrocarbures aliphatiques**.

Une déclaration en maladie professionnelle a été conseillée dans le cadre de **l'alinéa 4** du régime général.

### 2e cas

M. C. D, âgé de 55 ans, était atteint d'**une sclérodermie systémique limitée débutante** diagnostiquée en 2010 avec un phénomène de raynaud évoluant depuis 2008.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps antinucléaire à 1/1280 avec fluorescence moucheté et cytoplasmique, avec spécificité anti-Scl70 ainsi que des anticorps anti-RNP.

Son cursus professionnel était le suivant:

- De 1972 à 1976: il exerçait comme menuisier / poseur. Il utilisait des solvants type **trichloréthylène** pour le nettoyage des revêtements. Il effectuait la réparation et l'entretien des meubles, le sciage du bois et utilisait des colles néoprènes pour les revêtements stratifiés.
- De 1976 à 1995: il exerçait comme menuisier / poseur au sein d'un hôpital. Il manipulait des colles

néoprènes, du trichloréthylène pour le nettoyage des revêtements et aussi probablement du *formaldéhyde*.

Une déclaration en maladie à caractère professionnel auprès de la Commission de Réforme a été conseillée, le patient étant titulaire de la fonction publique hospitalière.

## I. Consultations de 2011

### 1er cas

M. P. M, âgé de 59 ans, était atteint d'*un Crest syndrome* avec phénomène de Raynaud évoluant depuis 2008, sclérodactylie et reflux gastro-œsophagien.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anti-centromères positifs au 1/5120<sup>e</sup>.

Son cursus professionnel est le suivant:

- De 1968 à 1975: il exerçait comme tôlier dans une entreprise de fabrication de gaines de ventilation. Il effectuait des travaux de soudure au chalumeau et à l'arc, ainsi que des travaux de peinture. Il était exposé aux poussières d'aluminium, à l'*amiante* et aux *solvants*.

- De 1975 à 2000: il travaillait dans l'entreprise de charbonnage, un an comme galibot puis comme électromécanicien. Il effectuait des travaux de réparations de moteurs situés au fond des mines. Il était exposé aux poussières de houilles et aux poussières de *silice cristalline*.

Une déclaration en maladie professionnelle au titre du *tableau 25A3* a été conseillée.

### 2e cas

M. D. D, âgé de 30 ans atteint d'*une sclérodermie systémique diffuse* avec ulcérations digitales diagnostiquée en Janvier 2011. Il présentait un phénomène de Raynaud évoluant depuis 1998.

De 2002 à 2005, il a travaillé au sein d'une entreprise de fabrication et de restauration de meubles. Il utilisait des solvants de manière intensive 8 heures par jour pour le décapage des meubles, des portes et des ferrailles. Les solvants étaient entreposés dans des cuves de 220 litres où baignaient les matériaux.

Il ne disposait pas d'équipement de protection respiratoire. A partir de 2005, il a travaillé comme intérimaire:

-il a effectué des travaux de peinture pendant 1 mois et demi avec exposition aux solvants sans équipement de protection individuel

-puis il a travaillé dans une entreprise de pièces ferroviaires pendant un an et demi avec une exposition aux solvants lors du nettoyage des pièces destinées au montage.

*KERRACHE Fatima*

-il a effectué plusieurs missions dans des entreprises d'industrie automobile comme monteur de pièces mécaniques à la chaîne. Il a été exposé à la résine époxy

-enfin il a exercé comme coffreur / ferrailleur / bétonneur pendant 6 mois. Il était exposé à la silice.

L'enquête professionnelle révélait une exposition intensive pendant 4 ans et demi *aux solvants* puis à *la résine époxy* et à *la silice* pendant 6 mois.

Une déclaration en maladie professionnelle dans le cadre de *l'alinéa 4* a été conseillée.

### 3e cas

M. M. JM, âgé de 54 ans, était atteint *d'une sclérodémie systémique diffuse* diagnostiqué en 1986.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps antinucléaire positifs au 1/640<sup>e</sup> d'aspect moucheté, de spécificité anti-SSa et anti-Pm-Scl. Il n'y avait pas d'anticorps anti-  $\beta$  2GP1, anti-cardiolipine et anti-mitochondrie.

Son cursus professionnel était le suivant:

- De 1974 à 1978: il exerçait comme monteur électricien en électroménager.

- De 1978 à 1985: il travaillait dans une centrale thermique d'abord comme rondier de 1978 à 1980 (il surveillait et contrôlait l'ensemble du matériel: tableau électrique, circuit d'eau / de vapeur) puis comme électromécanicien de 1980 à 1985.

L'enquête professionnelle révélait une exposition intensive *aux poussières de charbon*, à *la silice* et à *l'amiante*.

Une déclaration en maladie professionnelle au titre du *tableau 25A3* a été conseillée.

### 4e cas

M. DS. A, âgé de 58 ans, était atteint *d'une sclérodémie systémique diffuse* compliquée de fibrose pulmonaire diagnostiquée en 2000 avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 1999.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anti Scl 70.

Son cursus professionnel était le suivant :

- De 1971 à 1974 : il travaillait dans une fonderie en Allemagne où il était exposé à *la silice*.

- De 1974 à 1977 : il travaillait dans les bâtiments et travaux publics pour le ménagement des voiries publiques en Allemagne.

- De 1978 à 1979 : il travaillait dans une entreprise de fabrication de laine. Il n'y avait pas d'exposition à des toxiques.

- De 1979 à 1986 : il travaillait au sein d'une usine de fabrication de crème glacée où il était exposé au

froid.

- De 1986 à 2000 : il effectuait des travaux de maçonnerie pour la construction de logements de particuliers. Il effectuait ponctuellement des travaux de découpe de carrelages l'exposant à un empoussièrement.

La déclaration en maladie professionnelle ne lui a pas été conseillée compte tenu de la faible exposition.

## **J. Consultations de 2012**

### 1er cas

M. G. A, âgé de 60 ans, présentait **un syndrome de Sharp** avec la présence d'anticorps anti-RNP compliqué d'une HTAP et d'une pneumopathie interstitielle.

Son cursus professionnel était le suivant:

- De 1968 à 1979: il travaillait dans un pressing où il effectuait des travaux de teinturerie, blanchiment et nettoyage des vêtements à sec, avec utilisation de **perchloroéthylène** sans équipement de protection individuel (EPI). Il y avait une exposition élevée et continue aux solvants.

- De 1979 à 1990: il travaillait dans un pressing en tant qu'artisan. Il effectuait le nettoyage et le traitement du linge. Il utilisait le perchloroéthylène et d'autres produits détachant (notamment du white spirit et d'autres produits lessiviels, de l'ammoniaque), sans EPI.

- De 1991 à 2008: il exerçait comme serrurier / vitrier / plombier. Il était exposé aux solvants dans les pâtes à bois pour réparer les serrures et les portes, à l'**amiante** et au **plomb** (amiante présent dans le flocage des bâtiments, exposition au plomb lors de la soudure de tuyaux de plomb). Il était également exposé aux métaux, notamment le cuivre et l'étain.

Il nous semblait difficile d'établir un lien direct et essentiel entre les différentes expositions de la patiente et sa pathologie. Il ne lui a donc pas été conseillé d'effectuer de déclaration en maladie professionnelle.

### 2e cas

M. VH. L, âgé de 41 ans, était atteint d'**une sclérodémie systémique diffuse** compliquée d'une fibrose pulmonaire diagnostiquée en 2010, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 2009, une sclérodactylie et un acrosyndrome.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps antinucléaires positifs au 1/80e sans spécificité

particulière, les CPK étaient augmentées témoignant d'une atteinte musculaire.

-De 1992 à 2007: il exerçait comme graisseur de machine à papier. Il était exposé à différents produits pour nettoyer des cuves de très grandes tailles sans équipement de protection individuel ou collectif (SRB2, SRB12, GENREX 56, LOCTITES 70 et 63). Ces produits sont constitués à 95% à base de solvants, essentiellement dérivés de carbures d'hydrogènes aliphatiques, métoxypropanol et solvants isopropyliques. Il était donc exposé de manière intense et continue **aux solvants** pendant plus de 10 ans.

-Depuis 2007, il travaillait comme mécanicien outillage portatif chez un constructeur aéronautique. Il était exposé aux huiles, graisses et produits DIESTONE (solvant) pour nettoyer les pièces à dégraisser. Une demande de reconnaissance en maladie professionnelle au titre de l'**alinéa 4** a été conseillée.

### 3e cas

Mme L. N, âgée de 59 ans, présentait **une sclérodermie systémique cutanée limitée** compliquée d'HTAP pré-capillaire diagnostiquée en 2012, avec un phénomène de Raynaud sévère évoluant depuis 7 ans.

Sur le plan biologique, les anticorps antinucléaires étaient positifs à 1/140 de spécificité anti-centromère.

A 25 ans, elle travaillait comme détacheuse dans un pressing. Elle appliquait du **perchloroéthylène** et autres solvants détachant sur les vêtements souillés à raison de 8h par jour dans un local ne bénéficiant d'aucune extraction d'air à la source, sans équipement de protection à visée respiratoire, sans port de gants. Elle déjeunait dans ce même local.

Elle a été exposée de façon élevée et continue pendant 10 ans aux solvants type perchloroéthylène. Une demande de reconnaissance de maladie professionnelle au titre de l'**alinéa 4** a été conseillée.

### 4e cas

Mme D. M, âgée de 51 an, était suivie pour **une sclérodermie sub-aigüe œdémateuse** avec anti-ARN polymérase 3, diagnostiquée en 2011. Elle présentait un syndrome de Raynaud évoluant depuis 1 an, une atteinte cutanée sévère avec un score de Rodnan à 25, une sclérodactylie.

Le scanner thoracique et les EFR étaient normaux.

Son cursus laboris était le suivant :

- De 1979-1983 : elle était piqueuse dans une entreprise de confection de jeans, blousons, notamment pour l'armée. Il n'y avait aucune exposition.

KERRACHE Fatima

- De 1983-1984 : elle travaillait au sein d'une entreprise de filature où il existait un empoussièrement de fibres de textiles.
- De 1984-1988 : elle réalisait le nettoyage et le conditionnement des endives. Elle utilisait un produit phytosanitaire bleu qui empêchait l'oxydation des endives, sans port de protection respiratoire et sans gants. Il s'agirait d'un colorant utilisé dans l'industrie agroalimentaire permettant la traçabilité **des traitements phytosanitaires**.
- De 1988-1996 : elle était garde-malade à domicile.
- De 1996-2011: elle était gardienne d'immeuble. Trois à quatre fois par an, elle désherbaït les espaces verts

Il nous semblait difficile d'établir un lien direct et essentiel entre les différentes expositions de la patiente et sa pathologie. Il ne lui a donc pas été conseillé d'effectuer de déclaration en maladie professionnelle.

#### 5e cas

M. M. G, âgé de 37 ans, était suivi pour **un CREST syndrome** diagnostiqué en 2010, avec un syndrome de Raynaud invalidant ayant débuté en 2002.

- Il avait effectué son service militaire dans l'armée de l'air en tant qu'armurier, avec une exposition intensive pendant six mois au **white spirit**, utilisé en grande quantité pour dégraisser les armes. Ce travail était effectué quotidiennement sans équipement de protection individuelle.
- De 1994 à 1996, pendant les périodes de vacances scolaires, il exerçait dans une entreprise de fabrication de fer où il était exposé aux poussières métalliques.
- Il avait ensuite travaillé pendant un mois dans un atelier de préparation de peintures, où il était exposé de façon intensive à des solvants, vernis, diluants sans équipement de protection respiratoire. Il avait également exercé 4 mois en tant que soudeur.
- Il travaillait depuis comme technicien gestionnaire des moyens au sein d'une entreprise ferroviaire avec une possible exposition environnementale à l'**amiante**.

En conclusion, il n'y avait pas d'argument en faveur d'un lien direct et essentiel entre sa pathologie et l'activité professionnelle. L'évaluation de l'exposition aux solvants était jugée insuffisante pour envisager une reconnaissance en maladie professionnelle au titre de **l'alinéa 4**.

6e cas

M. W. J, âgé de 68 ans, présentait **une sclérodémie cutanée diffuse** compliquée de fibrose pulmonaire d'installation récente, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 3 ans.

Son cursus laboris était le suivant :

- A 14 ans, il était ouvrier agricole pendant 2 ans. Il manipulait des traitements utilisés pour la maladie de la « Pégonie », maladie de la betterave, sans port d'équipement de protection individuelle.

- A 16 ans, il travaillait pendant un an au sein d'une entreprise de textiles. Il utilisait des machines rebrousseurs pour faire des pull-overs. Il n'y avait pas d'exposition particulière.

- De 17 à 19 ans, il était mécanicien agricole. Il réparait les moteurs agricoles et était exposé à des **huiles de moteur**, et probablement à l'**amiante** lors de la manipulation des garnitures de freins.

- De 1965 à 1985 : il était mécanicien poids lourds. Il était exposé lors du nettoyage des moteurs au **trichloréthylène**, qui était utilisé au sein de très grandes fosses, sans équipement de protection individuelle respiratoire ou cutané. Il utilisait des bidons de 20 L de trichloréthylène. Le patient avait donc été exposé de façon élevée et discontinue au **trichloréthylène** pendant plus de 20 ans. Il avait également été exposé aux peintures (au pistolet), aux **fumées de gasoil** et à l'**amiante**.

Il lui a été conseillé d'effectuer une demande de reconnaissance en maladie professionnelle au titre de **l'alinéa 4**.

7e cas

Mme D. P, âgée de 49 ans, était suivie pour **un CREST syndrome** diagnostiqué en 2004, avec phénomène de Raynaud peu invalidant, sclérodactylie avec calcinose sous-cutanée et télangiectasie.

Le bilan biologique objectivait la présence d'anticorps anti-centromères.

Les EFR et l'échographie trans-thoracique étaient normales.

La patiente était éducatrice en milieu hospitalier depuis 1985 et réalisait des activités éducatives manuelles pour des enfants et adolescents hospitalisés. Depuis 2000, elle ne s'occupait plus que d'adolescents. Elle manipulait beaucoup de solvants, colles et peintures.

Elle réalisait les activités artistiques à mains nues, elle manipulait des colles, des gouaches, de la pâte FIMO, PLASTIROC. Elle utilisait des fixatifs, des sprays de couleur à base d'acrylique, de la peinture CERAMIC LEFRANC et BOURGEOIS, des peintures spécifiques pour les céramiques, le vitrail. Elle utilisait les **colles** et les **solvants** pendant les 8 heures de poste, dans de très petites pièces (10m<sup>2</sup>) avec fenêtres ne pouvant pas être ouvertes, et sans ventilation spécifique. La manipulation des produits se faisait sans port de protection individuelle respiratoire ou cutanée. Les matériaux utilisés étaient

nettoyés avec du *white spirit* et de l'*Essence de Térébentine*. La patiente était également exposée à l'*Ether* à raison d'une bouteille par semaine pour le nettoyage des différents éléments.

La patiente avait donc été exposée de façon élevée et discontinuée pendant plus de sept ans aux solvants, colles et peintures. Elle refusait d'effectuer la déclaration en maladie professionnelle au titre de l'alinéa 4 car elle souhaitait poursuivre son activité. Nous lui avons conseillé de travailler avec des gants de protection et un masque, de bénéficier d'une ventilation adaptée et de limiter le plus possible les peintures, solvants et acryliques.

#### 8e cas

M. L. JC, âgé de 50 ans, était suivi pour ***un syndrome de chevauchement avec lupus articulaire et sclérodermie systémique***. Le scanner thoracique mettait en évidence des nodules pulmonaires, un épanchement pleural bilatéral, un emphysème centro-lobulaire et para-septale ainsi que des plaques pleurales bilatérales calcifiées. Les EFR objectivaient un syndrome restrictif avec altération du transfert du CO.

De 1978 à 2009, il travaillait dans une entreprise de fabrication de carreaux-vitreaux céramiques et carrelages. Il s'occupait du triage du carrelage sans équipement de protection individuelle dans un local de 300m<sup>2</sup> où il y avait beaucoup de poussières de silice de carreaux non cuits. Polyvalent, il était amené à se déplacer au secteur des fours, au secteur des préparations et au secteur des presses manuelles.

L'empoussièrément des différents locaux de travail l'exposait à des poussières de silice utilisée pour la fabrication de ces carreaux et vitreaux céramiques.

Les contrôles environnementaux retrouvaient des Valeurs Limites d'exposition (VLE) supérieures concernant la silice pour les secteurs des fours et des presses manuelles, et des résultats positifs pour le secteur des magasins.

Le patient avait donc été exposé de façon élevée, ***discontinue pendant plus de 31 ans*** à la ***silice***. On notait également une exposition environnementale, discontinue, à l'***amiante*** pendant plus de 31 ans, dans les zones de four floquées à l'***amiante***.

Une déclaration de maladie professionnelle au titre du ***tableau 25A3 a été*** conseillée.

### **K. Consultations de 2013**

#### 1er cas

M. O. V, âgé de 41 ans, était suivi pour ***une sclérodermie systémique cutanée diffuse*** sévère avec crise

rénale sclérodermique, diagnostiquée récemment.

Son cursus laboris était le suivant :

- De 13 à 14 ans, il était apprenti dans le cadre d'un CAP maçonnerie.
- De 16 à 18 ans, dans le cadre de sa formation, il alternait 15 jours en entreprise et 15 jours à l'école.
- De 18 à 19 ans, il effectuait son service militaire au sein de l'armée de terre, en tant que chauffeur poids lourds. Il n'y avait aucune exposition particulière.

Il avait ensuite pratiqué la maçonnerie dans de nombreuses entreprises : il effectuait des travaux de plâtrerie, des activités de rénovation de bâtiments anciens.

Au total, le patient avait été exposé de façon élevée et intensive au ciment, à la chaux, au plâtre, ainsi qu'au sikalatex qui est une résine synthétique à base de colle, aux enduits de finition à base de colle et aux solvants. Il avait été exposé pendant plus de 20 ans à **la silice** de façon élevée, à l'**amiante** de façon moins importante, **aux colles** et **aux solvants**.

Une déclaration en maladie professionnelle au titre du **tableau 25A3** du régime général avait été conseillée.

## 2e cas

Mme B. Z, âgée de 49 ans, présentait **une sclérodermie systémique cutanée limitée** diagnostiquée en 2006, avec un syndrome de raynaud évoluant depuis 1996 avec épisodes d'ulcérations digitales.

Sur le plan biologique, les anticorps anti-nucléaires étaient positifs à 1/1280, d'aspect moucheté, sans spécificité, et on notait la présence d'anticorps anti  $\beta$  2GP1 à taux faibles.

La patiente avait travaillé à 16 ans en boutonnerie puis dans une confection d'habits de sport, de maillots de bain, de tabliers, de maillots de corps. Elle avait exercé les métiers de surjeteuse, de boutonnière, de piqueuse puis d'élastiqueuse.

Elle avait été exposée aux poussières **de textile, de coton, de jersey, de lin, de lycra et de polyesters**.

L'aération des locaux n'était pas optimale avec un empoussièrement important.

Elle utilisait de façon ponctuelle **des solvants** pour détacher les habits tâchés, sans équipement de protection respiratoire ou cutané. Elle était également exposée de façon ponctuelle **aux vibrations** des machines à coudre.

Au total, la patiente était exposée à des poussières textiles, potentiellement à des solvants et aux vibrations. Cependant, il était difficile d'établir un lien direct et essentiel entre la pathologie de la patiente et son activité professionnelle, puisque nous ne pouvions préciser les niveaux d'exposition ni référencer les produits manipulés, l'entreprise ayant fermée. Nous ne lui avons donc pas conseillée

d'effectuer la déclaration en maladie professionnelle au titre de l'alinéa 4.

### 3e cas

M. C. P, âgé de 71 ans, était suivi pour **une sclérodémie systémique limitée** diagnostiquée récemment. Il présentait un syndrome de Raynaud évoluant depuis 2012 avec ulcérations digitales spontanément régressives.

Sur le plan des activités de loisirs, il effectuait souvent du jardinage avec exposition ponctuelle aux engrais. Il utilisait un motoculteur.

Son cursus laboris était le suivant :

- De 1956 à 1976, il travaillait en tant que peintre au pistolet dans une entreprise spécialisée dans la fabrication de containers militaires destinés aux moteurs d'avions. Il travaillait avec des peintures au plomb, des peintures acryliques et des polyuréthanes. Avant l'application des peintures, il dégraissait les containers à l'aide d'acétone, de trichloréthylène et de white spirit, en moyenne 3 containers par semaine, en utilisant en alternance 10 litres de trichloréthylène ou 15 litres d'acétone par semaine.

On notait une exposition environnementale à l'amiante puisque le patient travaillait dans un local dont la toiture était en fibro-ciment sans isolation.

- De 1976 à 1983, il travaillait en tant que peintre au pistolet dans une entreprise de fabrication de battis de fenêtres et de portes en acier galvanisé. Il dégraissait les matériaux avant l'application de la peinture au pistolet, avec des solvants (acétone et trichloréthylène) à raison de 5 litres par jour.

Dans les deux entreprises, il portait des gants et des masques non adaptés en papier, et il n'y avait pas d'équipement de protection collective.

- De 1983 à 1991, il travaillait dans une entreprise spécialisée dans la fabrication de containers destinés à abriter les moteurs d'avions. A partir de 1985, le patient avait à sa disposition un masque à cartouche spécifique et d'une combinaison spécifique pour effectuer l'application de la peinture au pistolet. Les peintures étaient toujours à base d'acrylique et de polyuréthane. Il utilisait toujours de l'acétone, du trichloréthylène, du white spirit et un diluant pour le nettoyage des pinceaux de peintures.

Au total, le patient était exposé **aux peintures acryliques, polyuréthane et aux solvants (trichloréthylène, acétone, white spirit et diluant)** pendant 35 ans avec une exposition à plus de 20 heures hebdomadaires. On notait également une exposition professionnelle environnementale à **l'amiante**.

Nous lui avons conseillé d'effectuer une demande de reconnaissance de maladie professionnelle au titre de **l'alinéa 4**.

4e cas

Mme D. M, âgée de 57 ans, était suivie pour ***une sclérodermie systémique cutanée limitée*** diagnostiquée en 2012, avec un syndrome de Raynaud évoluant depuis 10 ans.

Il n'y avait pas d'atteinte pulmonaire ou rénale.

Les anticorps anti-nucléaires étaient de type anti Scl 70.

Sur le plan professionnel, la patiente avait travaillé de 1972 à 1976 dans la confection de chemises. Elle coupait les fils, distribuait les fils et le tissu aux ouvrières.

De 1998 à 2012, elle travaillait dans une entreprise de plasturgie automobile, spécialisée dans la fabrication des tableaux de bord. Elle avait occupé différents postes au sein de cette entreprise :

- poste « aux pièces des boîtes à gants » où elle décrochait les pièces peintes, encore chaudes, qui sortaient des bains de cuisson après application des peintures. Elle vérifiait ces pièces et les nettoyait avec un solvant dont elle ignorait le nom, sans gant ni masque. Elle vérifiait plus de 300 pièces par jour, 8 heures par jour, 40 heures par jour.
- poste de « robot de flammage » où, après cuisson des pièces de tableaux de bord, elle devait les accrocher sur un transbordeur et les vérifiait. Au sein de l'atelier adjoignant, les ouvriers encollaient les pièces avec de la colle équipés d'un masque spécifique à cartouche. La patiente ne disposait d'aucune protection individuelle spécifique.
- poste de « machine-soudage des machines pièces » où elle utilisait un solvant pour nettoyer les pièces dont elle ignorait le nom sans équipement de protection individuelle. Du trichloréthylène aurait été utilisé dans l'entreprise.
- poste de « trappe-clipseur ». L'atelier adjoignant à ce poste était celui de « moulage » où étaient utilisés des produits toxiques avec dégagement de fumées. Elle utilisait des gants mais pas de masque.

Au total, l'enquête professionnelle révélait une exposition aux solvants notamment au ***trichloréthylène***, aux ***matières plastiques***, aux ***peintures anti-corrosives*** et aux ***résines époxy*** dans l'industrie automobile pendant 14 ans.

Il avait été expliqué à la patiente qu'il était nécessaire de préciser le nom des produits utilisés ainsi que leurs compositions, et le niveau d'exposition avant d'envisager toute procédure de déclaration de maladie professionnelle auprès du CRRMP.

## L. Consultations de 2014

### 1<sup>er</sup> cas

M. F. D, âgé de 56 ans, était suivie pour *un lupus érythémateux disséminé* diagnostiqué en 1999, une silicose diagnostiquée en 2006 pour laquelle il bénéficie d'une reconnaissance au titre du tableau 25 A2 du Régime Général avec fixation du taux d'IPP à 10 % en 2007.

Un lavage broncho-alvéolaire a été réalisé en mai 2008 objectivant la présence de silice cristalline mais également des traces de Micas, Kaolinite, d'aluminium et de titane.

Il travaillait comme plasturgiste depuis 1974 au sein d'un atelier « résine ». Son travail consistait en la fabrication de moules en résines et en silice. Deux personnes ont travaillé au sein de cet atelier, M. F.D. et un de ses collègues malheureusement décédé à l'âge de 55 ans d'un cancer de vessie secondaire à une exposition aux amines aromatiques reconnue en maladie professionnelle et atteint lui aussi de silicose reconnue en maladie professionnelle avec taux d'IPP fixé à 20 %. Douze autres salariés travaillaient au sein d'un autre atelier, l'atelier « modelage ». Le travail de M. F.D consistait en la fabrication de moules en résines et en silice.

Il était exposé à la silice cristalline jusqu'en 2000, la silice aurait ensuite été remplacée par de la « farine de craie ». Il manipulait des résines urée-formol, du polyuréthane, des résines époxy, des solvants notamment l'acétone pour nettoyer l'atelier et des colles. Il n'avait pas utilisé de masque les premières années puis des masques non spécifiques. L'atelier ne bénéficiait pas de ventilation spécifique. Il utilisait des gants et un bleu de travail.

M. F. D. présentait *un lupus érythémateux disséminé* qui pouvait être la conséquence de son exposition à des toxiques professionnels notamment de son exposition à *la silice* pendant plus *de 20 ans*. En conséquence, le patient pourrait bénéficier d'une indemnisation de sa pathologie. Le LEAD est indemnisé au titre du tableau 22 A3 du régime agricole. Le patient étant soumis au régime général, la déclaration avait été effectuée en *alinéa 4* dans le cadre du CRRMP.

### 2<sup>e</sup> cas

M. RR. G, âgé de 58 ans, était suivi pour *un lupus érythémateux disséminé systémique* révélé un an auparavant par un tableau polyarticulaire associé à une péricardite.

Sur le plan biologique, on notait des ANA positifs au 1/2560e, d'aspect homogène, chromatine positive, avec la présence d'anticorps anti ADN natif.

Le scanner thoracique mettait en évidence des micronodulations bilatérales de topographie péri-lymphatique associée à des lignes septales prédominant aux lobes inférieurs ainsi que de multiples

ganglions médiastino-hilaires.

M. RR travaillait depuis l'âge de 17 ans dans le modelage de pièces destinées à la fonderie. Il travaillait dans la même entreprise que M. F.D. mais au sein de l'atelier « modelage ». Pour la réalisation de ces modelages, les maquettes sont réalisées en bois. Les moulages étaient effectués à partir de silice. Son travail consistait en la fabrication de ces modelages. Il coupait et découpait avec une disqueuse les différents matériaux contenant de la silice. Le ponçage l'exposait à la poussière de *silice*. Il n'y avait pas de ventilation dans l'atelier. Il utilisait des colles pour assembler les différents modelages en bois. Il utilisait de l'*acétone* et du *white spirit* pour enlever les colles des lapidaires.

Dans le cadre du bilan de sa pathologie, M. R.R. avait bénéficié de scanners thoraciques, que nous avons fait réinterpréter par un radiologue spécialisé, à la recherche d'une pneumoconiose. Après relecture des différents scanners thoraciques, le radiologue concluait à l'absence d'infiltration parenchymateuse en faveur d'une pneumoconiose.

### 3<sup>e</sup> cas

Mr M. M, âgé de 36 ans, était suivi pour un *lupus érythémateux aigue disséminé*.

De 2000 à 2002, il était manoeuvre dans une entreprise du bâtiment. Il était exposé à la silice en meulant les briques et en préparant le ciment. Il utilisait des gants mais pas de masque.

A partir de 2007, il travaillait dans une entreprise de fabrication de briques réfractaires. Les briques étaient acheminées depuis une autre entreprise, puis triées, broyées, fabriquées et redistribuées pour d'autres entreprises. Son travail consistait en la fabrication de pellets destinés aux hauts fourneaux. Il broyait les briques qui étaient réduites à l'état de poussières et mélangées à du Sisicar 70 contenant du carbure de silicium.

Le patient ouvrait des sacs de 400kg, les déversait dans une trémie puis les mélangeait avec un malaxeur. Il y avait donc un grand empoussièremment de silice au sein de l'atelier qui disposait d'un système de ventilation mal agencé. Le patient portait un masque FFP3.

Il réalisait également de l'ensachage de sac de ciment dans des sacs plus petits. Là encore, il était exposé à un empoussièremment important de *silice*.

Le **tableau 22A3 du régime agricole** indemnise le lupus érythémateux disséminé, mais il n'existe pas de tableau dans le régime général indemnisant le lupus. Nous lui avons conseillé d'effectuer une déclaration de la pathologie au titre de l'*alinéa 4* du régime général de sécurité sociale.

4<sup>e</sup> cas

M. A. JC, âgé de 56 ans, était suivi pour ***une sclérodémie cutanée limitée*** diagnostiquée en 1997, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 1995. Il existait une atteinte digitale sévère avec ulcères actifs. Sur le plan biologique, les anticorps anti-nucléaires étaient positifs de spécificité anti-centromère.

Le cursus laboris était le suivant :

De 1978 à 1996, il était charpentier. Il fabriquait des charpentes métalliques et en bois et les montait. Les bois étaient traités au Créosote. Il était également exposé à l'amiante dans le cadre de travaux de couverture de toits en éternite.

Au total, l'enquête professionnelle révélait une exposition à ***l'amiante***, aux ***vibrations***, aux ***poussières de bois*** et à ***la Créosote*** contenant des hydrocarbures aromatiques polycycliques et du benzopyrène de 1978 à 1996. A noter que le benzopyrène présent dans la Créosote est un cancérigène classé groupe 1 du CIRC avec un risque avéré lorsque sa concentration est supérieure à 50ppm (notamment de tumeurs urothéliales).

Au regard des différentes expositions professionnelles et environnementales, on ne pouvait exclure qu'elles aient pu jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de la pathologie, mais au regard de la législation actuelle en matière de pathologie professionnelle, il était difficile de conseiller une déclaration de maladie professionnelle concernant la pathologie sclérodermique.

Compte-tenu des différentes expositions, un ***suivi post-exposition*** à l'amiante selon les recommandations de l'HAS de 2010 était souhaitable.

5<sup>e</sup> cas

Mme C. C, âgée de 54 ans, était suivie pour une sclérodémie ***systemique cutanée diffuse compliquée*** d'une HTAP, et diagnostiquée en 1997, de manière contemporaine au phénomène de Raynaud.

Sur le plan biologique, on notait la présence d'anticorps antinucléaire sans spécificité.

Sur le plan professionnel, la patiente avait essentiellement exercée la profession de confectionneuse surjeteuse dans l'industrie textile. Son cursus laboris était le suivant :

- De 1976 à 1978, elle travaillait comme surjeteuse confectionneuse d'habits en coton. Elle travaillait à temps plein. Elle déclarait avoir été exposée, de façon importante, à un empoussièrement de ***poussières textiles***, notamment de ***coton***. Elle déclarait ne bénéficier d'aucun équipement de protection individuelle ou collective,

- De 1978 à 1980, elle travaillait comme couturière. Elle travaillait au sein de la chaîne de production.

### *KERRACHE Fatima*

L'enquête professionnelle et environnementale révélait une exposition aux poussières de coton pendant 4 ans avec une durée d'exposition supérieure à 20h par semaine et une intensité d'exposition forte, Elle déclarait, là encore, un empoussièrément important des locaux et ne disposait d'aucun équipement de protection individuelle ou collective.

- De 1982 à 1984, elle travaillait dans l'administration générale en tant que femme de ménage et elle manipulait des **produits désinfectants**. Elle travaillait à temps partiel, 20 heures par semaine. Elle n'était pas exposée à des produits toxiques particuliers.

- De 1987 à 2004, elle travaillait en tant qu'aide maternelle au sein de l'administration publique générale. Elle travaillait en temps partiel, 20 heures par semaine. Elle n'était pas exposée à des produits toxiques particuliers.

- Depuis 2004, elle était en invalidité en raison de sa pathologie.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'était pas possible d'objectiver un lien direct et essentiel entre l'exposition aux **poussières textiles** et notamment de **coton** et l'apparition ou l'aggravation de la pathologie sclérodermie systémique.

### 6<sup>e</sup> cas

Mme G. F, était suivie pour une **sclérodermie systémique cutanée limitée**, diagnostiquée en 2000. Le phénomène de Raynaud était apparu en 1980. Elle présentait une atteinte interstitielle avec mise en évidence de verre dépoli aux bases au scanner thoracique de 2008.

Les anticorps antinucléaires étaient de type anticentromères.

Sur le plan professionnel, la patiente avait exercé essentiellement la profession de piqueuse en confection et avait fini sa carrière en tant qu'agent d'entretien.

Le cursus laboris déclaré était le suivant :

- De 1970 à 1973, elle avait effectué une formation CAP dans la confection. Pendant ces trois années elle était en alternance au sein de l'école et effectuait un stage en confection.

- De 1973 à 1975, elle travaillait en tant que piqueuse en confection. Elle ne disposait pas d'équipement de protection individuelle ou collective. Au cours de cette activité, elle avait été exposée à des **fibres textiles** sans que nous puissions avoir plus de précision.

- De 1975 à 2006, elle travaillait toujours comme piqueuse en confection. Elle travaillait essentiellement dans la confection d'ourlets de couvres lits. Elle travaillait à temps partiel. Il n'y avait pas d'équipement de protection individuelle ou collective. Elle déclarait avoir été exposée à la **poussière de coton**.

De 2006 à 2013, elle travaillait en tant qu'agent d'entretien dans les cantines et les écoles. Elle utilisait essentiellement des *produits désinfectants, détergents*. Depuis 2013, elle avait cessé toute activité professionnelle en raison du handicap lié à sa pathologie.

- L'enquête professionnelle et environnementale avait permis d'identifier une exposition élevée discontinue à des *poussières textiles* et notamment, *de coton*, de 1975 à 2006, soit pendant 31 ans,
- Les données scientifiques sont cependant actuellement insuffisantes pour permettre d'identifier un lien entre l'exposition aux fibres textiles et l'apparition ou l'aggravation de la pathologie sclérodermie systémique.

### 7<sup>e</sup> cas

M. S. F, âgé de 43 ans, était suivie pour une *sclérodermie cutanée limitée* diagnostiquée en septembre 2013, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 2009.

Sur le plan biologique, on notait la présence d'anticorps antinucléaires positifs de type anticentromères.

Sur le plan professionnel, le cursus laboris déclaré était le suivant :

- le patient avait effectué une formation CAP tuyauteur puis il s'était perfectionné chaudronnier et enfin un BEP traceur. Dès l'âge de 13 ans, il effectuait ces formations en alternance et effectuait ses stages au sein de l'entreprise familiale de chaudronnerie. Depuis 2001 il était salarié gérant, soumis au régime de Sécurité Sociale.
- De l'âge de 16 ans à 18 ans, il avait effectué ses stages au sein de l'entreprise.
- De l'âge de 18 ans à l'âge de 30 ans, il avait été ouvrier polyvalent au sein de cette entreprise. Il effectuait des travaux de soudure à l'arc, du montage et de l'assemblage de tuyaux métalliques. Il effectuait des travaux d'oxycoupage au chalumeau (oxygène acétylène) et à l'arc air (Air carbone). Les EPI (gants + masque) étaient utilisées de façon ponctuelle. Il effectuait ses différents travaux au sein de chantiers d'entreprise très polluante. Au cours de ces chantiers, il était exposé, de façon environnementale, à la chapée par l'intermédiaire des coqueries et des hauts fourneaux, à de l'ammoniaque, au soufre, au phénol et aux dérivés, aux fumées de vulcanisation, aux fumées de dégradation thermique du soudage, aux fumées de galvanisation du zinc, au chlore, à l'iode et au fluor dans le cadre d'interventions au sein d'une aluminerie.

Le patient soudait toute sorte de différents métaux cadmium et dérivés, cobalt, nickel et dérivés, chrome et dérivés, oxyde de fer, plomb et dérivés dans le cadre des peintures. D'autre part, le patient avait, sur le plan personnel, effectué de la construction dans le BTP, de maison, il avait été exposé au fibrociment dans le cadre d'activité personnelle, il a effectué des travaux de maçonnerie qui l'ont

exposé à la silice et au ciment, aux peintures à base de plomb. Il avait effectué également des travaux de couverture de toiture avec de tôles fibrociment, il avait effectué du soudage de matériaux à base d'eternit. Il avait utilisé aussi, de façon ponctuelle, du white spirit, lorsqu'il effectuait des travaux de peinture.

- On retrouvait une exposition professionnelle aux différentes *fumées de soudure à l'arc*, de *soudure de galvanisation* mais aussi à différents toxiques des entreprises au sein desquelles il effectuait ses travaux de chantiers. Il avait également été exposé à l'*amiante* et à la *silice*.

- Au regard des différentes expositions professionnelles, on ne pouvait exclure qu'elles aient pu jouer un rôle dans l'appariation ou l'aggravation de la pathologie, mais au regard de la législation actuelle en matière de pathologies professionnelles, il était difficile de conseiller une déclaration de maladie professionnelle concernant la pathologie sclérodermie.

- Concernant l'exposition à l'*amiante*, il était important d'effectuer un *suivi post-exposition* à l'amiante selon les recommandations de l'HAS d'avril 2010. Une reconnaissance de la pathologie pouvait être effectuée en cas d'objectivation de stigmates au scanner thoracique.

### 8<sup>e</sup> cas

Mme T. F, était suivie pour une *sclérodermie systémique diffuse* diagnostiquée en 2005, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 2003. Il existait une atteinte interstitielle pulmonaire étendue au-delà des bases.

Sur le plan biologique, les anticorps antiucléaires étaient positifs de type anti Scl 70.

Sur le plan professionnel, le cursus laboris déclaré était le suivant :

- De 1994 à 2009, elle exerçait la profession d'agent d'entretien et de régisseur des marchés pour la mairie. Elle déclarait utiliser, de façon quotidienne de l'alcool à brûler contenant du méthanol pour le nettoyage des bureaux. Elle travaillait à temps complet. La patiente n'utilisait pas de gants de protection.
- De 2009 à 2010, elle travaillait comme aide maternelle au sein d'une école maternelle. Elle déclarait n'avoir été exposée à aucun toxique particulier.
- De 2010 à 2012, elle exerçait la profession d'agent d'accueil au sein d'une mairie. Elle n'était pas exposée à des toxiques particuliers.
- Elle était en arrêt maladie depuis 2012, du fait de sa pathologie sclérodermique.

Sur le plan de l'habitat de l'environnement, la patiente déclarait avoir utilisé, de façon quotidienne, de 1980 à 2007, du white spirit pour l'entretien de sa maison.

- L'enquête professionnelle et environnementale révélait une exposition professionnelle au méthanol, de 1994 à 2007, avec une durée d'exposition supérieure à 20h/semaine et une intensité d'exposition forte et une exposition quotidienne au domicile, de 1981 à 2007, de white spirit avec une durée d'exposition supérieure à 2h/semaine mais inférieure à 10h/semaine et une intensité d'exposition qui reste modérée.

- Au regard des différentes expositions professionnelles et environnementales qui révélaient une exposition au *méthanol* et au *white spirit*, on ne pouvait exclure qu'elles aient pu jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de la pathologie, mais au regard de la législation actuelle, en matière de pathologie professionnelle, il était difficile de conseiller une déclaration de maladie professionnelle concernant la pathologie sclérodermique.

#### 9<sup>e</sup> cas

M. L. B, était suivi pour une *sclérodemie systémique cutanée diffuse* diagnostiquée en 2002 avec un phénomène de Raynaud concomittant. Il avait une atteinte interstitielle pulmonaire limitée aux bases dont le diagnostic remontait à 2007. Il existait un syndrome de Gougerot Sjögren associé.

Sur le plan biologique, les anticorps antinucléaires étaient de type anti Scl 70, des anticorps anti SSa et anti SSb positifs.

Sur le plan professionnel, le cursus laboris déclaré était le suivant :

- Il avait effectué son service militaire de 1987 à 1988, dans l'armée de terre, artillerie, en tant que mécanicien pour char. Il avait été exposé à des toxiques : solvants, type white spirit, gasoil.
- Il avait exercé son activité professionnelle essentiellement en qualité d'intérimaire, l'exhaustivité des différentes expositions était donc difficile à établir.

Lorsqu'il dépendait de la première entreprise intérimaire, de 1988 à 1998 :

- Il avait dans un premier temps mécanicien ajusteur pour une entreprise de fabrication et de polymérisation de plastique et de styrène. Au sein de cette entreprise, il effectuait le montage et le démontage des vannes des moteurs, et effectuait les nettoyages de cuves. Il procédait au décapage des cuves de styrène à la main avant d'accéder aux palmes (mélangeurs des cuves). Il utilisait des gants mais jamais de protection respiratoire. Il utilisait également des solvants, type white spirit, de l'acétone, ponctuellement, du trichloréthylène, à raison de 4 mois tous les ans, pendant 10 ans. Il effectuait également l'ensachage des sacs de granulés en plastique et styrène. Au cours de cette activité il avait donc été exposé aux solvants, acétone, white spirit, trichloréthylène et au styrène.

- Il avait ensuite travaillé au sein d'une centrale électrique comme ajusteur mécanicien mais également comme soudeur. Il effectuait des montages et démontages et la réparation des machines qui broyaient le charbon. Il avait donc été exposé, de façon environnementale à la silice dans le cadre du broyage de ce charbon. Pour enlever les graisses des différentes machines avant de les réparer, il avait également été exposé aux solvants, type white spirit, il utilisait environ 5 à 6 L de solvant par semaine. Il nettoyait les machines qui étaient à l'arrêt qui étaient recouvertes de matières secondaire au broyage du charbon. Son exposition à la silice était également environnementale lorsqu'il soufflait sur les machines avant de les réparer. Il nous décrivait aussi des travaux de nettoyage et d'aspiration des cuves, remplis de charbon et d'huiles de moteur. Il avait également procédé à l'entretien des gaines de ventilation de la Centrale, recouvertes de suie. Au cours de son activité professionnelle dans cette entreprise, il avait également été exposé à l'amiante puisqu'il effectuait, dans le cadre de la réparation de matériel, des joints avec de l'éternit. Au cours de cette activité qu'il avait effectué 4 mois par an, pendant 10 ans soit environ 5 ans, il avait été exposé à la silice mais également à l'amiante et aux solvants.

Il dépendait ensuite d'une seconde entreprise, de 2002 à 2007 :

- La première entreprise pour laquelle il avait travaillé était une entreprise de transformation de véhicules automobiles. Il était à la fois soudeur et monteur de pièces métalliques pour transformer les véhicules. Il effectuait de la soudure type procédé semi, il était exposé à des solvants pour nettoyer les pièces, il effectuait aussi des joints en silicone, de façon quotidienne. Il avait travaillé 3 à 4 mois dans cette entreprise.

- La seconde entreprise pour laquelle il avait travaillé pendant 5 ans était une entreprise de fabrication de plafonniers pour les voitures automobiles. Il utilisait de grandes bobines de fil de fibres de verre qui étaient broyées. Il appliquait ensuite de la colle sur les panneaux qui étaient recouvertes de cette fibre de verre. Les panneaux étaient ensuite passés dans des presses. Il ne portait aucun équipement de protection individuelle. Il travaillait 8 heures par jour. Il avait été exposé, au cours de cette activité, à la fibre de verre, à différentes colles à base d'époxy et aux solvants utilisés pour enlever les colles des machines. Il utilisait environ 10L de solvants par semaine. Une fois la fibre de verre et la colle appliquées, l'ensemble était mis sous presse à haute température avec dégagement de vapeurs de ce mélange de fibres de verre et de colle.

Il avait ensuite travaillé pour d'autres entreprises intérimaires mais de façon plus ponctuelle :

- La première entreprise était une marbrerie. Il était agent spécialisé dans la pose et la fabrication de monuments. Il effectuait des travaux de ponçage et de découpage de ces marbres, sans équipement de

protection individuelle. Il avait donc été exposé, pendant 1 an et demi, au sein de cette entreprise, à la silice.

- Il avait également travaillé pour une autre marbrerie, pendant 1 an. Il effectuait, cette fois, les travaux de concassage et de broyage de marbre, de ciment, de granito (mélange de ciment et de marbre).
- Il avait également travaillé pour une autre entreprise de marbre pendant 6 mois, où il effectuait des travaux de ponçage de marbre.
- Il avait également effectué des travaux de maçonnerie, pendant 1 an.
- Il avait effectué une formation de soudeur à l'arc, pendant 1 an. Il avait été exposé à l'amiante.
- Il avait travaillé, pendant 4 mois, dans une entreprise de surgelés, où il était exposé au froid.

En conclusion, le patient avait été exposé aux *solvants*, à la *silice*, à l'*amiante*, aux *colles* et aux *résines époxy*. L'exposition à la silice et aux solvants pouvaient être évaluée à hauteur de 8 ans.

Compte tenu de l'exposition à la silice, il était légitime d'effectuer une procédure de déclaration de maladie professionnelle, au titre du **tableau 25A3 selon l'alinéa 3**, puisque la durée minimale d'exposition exigée par la réglementation est de 10 ans.

#### 10<sup>e</sup> cas

**M B. F.**, âgé de 66 ans, était suivi pour une *sclérodémie systémique cutanée limitée*, avec anticorps anticentromère diagnostiquée 2013.

Sur le plan professionnel, le cursus laboris déclaré était le suivant :

- Il effectuait un CAP plombier chauffagiste de 1969 à 1970,
- Il effectuait son service militaire de 1967 à 1968, en tant qu'infirmier dans l'aviation.
- De 1963 à 1966, il avait exercé en tant que graisseur de bobines à fil au sein d'une filature. Il avait été exposé aux fibres textiles et aux huiles de coupe.
- De 1966 à 1967, il travaillait en tant qu'accrocheur de train au sein d'une entreprise ferroviaire.
- De 1970 à 1971, il travaillait en tant que plombier chauffagiste, au sein d'une entreprise de bâtiment et de plomberie. Il exerçait la profession de plombier chauffagiste. Il travaillait à temps plein, 40 heures par semaine. Il était exposé à l'amiante, soudure au plomb, soudure à l'étain, soudure à l'arc, soudure sur cuivre (brasure), mais aussi aux colles PVC,
- De 1971 à 1973, il travaillait en tant que plombier chauffagiste au sein d'une entreprise de bâtiments et travaux publics. Il avait participé à la construction d'abattoirs. Il travaillait à temps plein, 40 heures par semaine, il avait été exposé à l'amiante et au plomb (découpe du plomb, soudure au plomb).
- De 1973 à 1995, il obtenait le statut de fonctionnaire territorial. Il travaillait en tant qu'ouvrier

polyvalent. Il effectuait des travaux de plomberie, de peinture, ponctuellement de maçonnerie et effectuait la pose de moquette. Il travaillait à temps plein, 39 heures par semaine. Il était exposé aux colles, aux peintures, au ciment et au solvant.

Compte tenu des nombreux arrêts maladies du patient (pour multiples pontages artériels), on retenait une exposition de 1973 à 1985 de 7 ans.

Le patient avait été exposé professionnellement à l'*amiante*, aux **fumées de soudage**, aux *fibres textiles*, au *benzène*, au *white spirit*, au *trichloréthylène* et aux *huiles de coupe*.

Après analyse approfondie des différentes expositions, on ne pouvait exclure que celles-ci aient pu jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de la pathologie mais ce rôle n'est pas exclusif. En l'état actuel de la législation, on ne pouvait conseiller au patient d'effectuer une déclaration de maladie professionnelle concernant la pathologie sclérodermie.

En ce qui concerne le suivi post exposition à l'amiante, il convenait d'appliquer les recommandations de l'HAS d'avril 2010. En cas de stigmates d'exposition à l'amiante mis en évidence au scanner, une déclaration de maladie professionnelle pourrait être effectuée.

### 11<sup>e</sup> cas

Mme C. V, âgée de 72 ans, était suivie pour une *sclérodermie systémique cutanée limitée*, diagnostiquée en 2008, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis les années 1990. Cette patiente n'avait pas d'antécédent d'ulcération digitale, pas d'atteinte interstitielle pulmonaire.

Les anticorps anti nucléaires étaient de type anti centromère.

Sur le plan professionnel, le cursus laboris déclaré était le suivant :

- De 1958 à 1962, elle avait exercé la profession de préparatrice de laine, au sein d'une lainière. Elle travaillait à temps plein, 39h/semaine. Elle déclarait avoir été exposée à l'ammoniac, pour nettoyer la laine. Elle déclarait ne disposer d'aucun équipement de protection individuelle ou collective,
- De 1962 à 1964, elle avait exercé la profession de serveuse-gérante dans un café. Elle avait essentiellement été exposée à un tabagisme passif notable auquel s'ajoutait le tabagisme de son mari.
- Après une période de chômage de 1975 à 1977, elle avait exercé la profession de femme de ménage. Elle travaillait à temps plein. Elle déclarait n'avoir été exposée à aucun toxique particulier,
- De 1978 à 1980, elle exerçait la profession de veilleuse de nuit, au sein d'un Hôpital.
- Elle était à la retraite depuis 2006.

L'enquête professionnelle et environnementale n'avait pas permis d'identifier d'exposition pouvant

jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de la pathologie sclérodermie.

12<sup>e</sup> cas

M. P. JP, âgé de 66 ans, était suivi pour une *sclérodermie systémique cutanée diffuse*, compliquée d'une HTAP, pré capillaire et d'une maladie veino-occlusive, et d'ulcérations digitales. Le diagnostic était porté en 2013.

Les anticorps étaient de type antitopoisomérase (Sc170).

Sur le plan professionnel, le cursus laboris déclaré était le suivant :

- De 1961 à 1963, le patient exerçait la profession de sérigraphie. Il déclarait avoir été exposé à des encres, aux solvants, au white spirit et à l'acétone. Il avait d'ailleurs présenté un eczéma de contact aux encres. Il ne disposait d'aucun équipement de protection individuel ou collectif.
- De 1963 à 1964, il était mécanicien dans une entreprise de fermentation. Il déclarait n'avoir été exposé à aucun toxique particulier.
- De 1965 à 1968, il était ouvrier d'entretien chez un antiquaire. Il déclarait avoir été exposé à des acides pour le nettoyage et le décapage des bronzes et le lustrage des cuivres,
- De 1971 à 1973, il était ouvrier dans le décapage de chaudières industrielles. Il déclarait avoir été exposé à l'amiante, à l'acide et ne disposait d'aucun équipement de protection individuelle.
- De 1973 à 1976, il exerçait la profession de peintre au pistolet et sableur, au sein d'une entreprise de métallurgie.

Il ne disposait d'aucun équipement de protection respiratoire. Il avait été exposé à la silice cristalline, aux peintures et aux solvants.

- De 1976 à 1979, il exerçait la profession de peintre au pistolet et il était exposé à des peintures et solvants, notamment au white spirit.
- De 1979 à 1980, il exerçait la profession de ramoneur. Il était exposé à la suie, à l'amiante,
- De 1980 à 1983, il exerçait dans le nettoyage industriel, entreprise de nettoyage. Il était essentiellement exposé à des produits de nettoyage,

Le patient avait été exposé, lors de ses activités professionnelles, aux *solvants*, à la *silice*, aux *différentes bases et acides*, pouvant avoir joué un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de sa pathologie. Cependant, compte tenu de la durée et du niveau d'exposition, il était difficile de conseiller une déclaration de maladie professionnelle au patient.

13<sup>e</sup> cas

Mme C. D, âgée de 42 ans, était suivie pour une *sclérodémie systémique cutanée limitée de type CREST*, avec un phénomène de Raynaud évoluant depuis 2001, diagnostiqué en 2013.

La patiente avait des anticorps antinucléaires de type anticorps anti centromères.

Sur le plan professionnel, la patiente exerçait la profession de traiteur à domicile, en tant qu'auto entrepreneur.

Le cursus laboris déclaré était le suivant :

- De 1988 à 1989, elle exerçait en tant que commis de cuisine. Elle déclarait avoir été exposée à des dégraissants et des désinfectants contenant des ammoniums quaternaires et également des produits caustiques à type de base utilisés pour dégraisser.

De 1990 à 1995, elle exerçait la profession de commis de cuisine au sein d'un autre restaurant. Là encore, elle déclarait manipuler des produits potentiellement irritants, des nettoyeurs, des détergents et des dégraissants. Elle n'utilisait pas d'équipement de protection individuelle.

- De 1997 à 2000, elle exerçait la profession d'animation vente. Elle travaillait à temps plein et n'avait pas été exposé à des toxiques particuliers.

- De 2000 à 2005, elle travaillait en tant que commis de cuisine au sein d'un Hôtel Restaurant. Elle travaillait à temps plein et manipulait des produits nettoyeurs, désinfectants et dégraissants. Elle n'utilisait pas d'équipement de protection individuelle.

- De 2005 à 2011, elle exerçait la profession de cuisinière, à temps plein. Elle déclarait avoir utilisé de nombreux produits nettoyeurs/désinfectants, notamment le D10, contenant des ammoniums quaternaires dont le PH était basique. Elle avait été victime d'une brûlure caustique des doigts après manipulation de ces produits sans gant.

- Depuis 2011, elle était auto entrepreneur.

L'ensemble du questionnaire révélait une exposition à des *bases ammoniums et solutions aqueuses* de 2005 à 2011, 71h par mois en durée cumulée avec une durée d'exposition entre 2h et 10h par semaine et une intensité de l'exposition à 2, des bases faibles, des bases fortes pendant la même période, de même durée cumulée et de même durée d'exposition et d'intensité voisine.

Il s'agissait donc d'une sclérodémie systémique cutanée limitée de type CREST, chez une patiente qui avait exercé essentiellement l'activité de commis de cuisine, qui avait été exposé à des produits nettoyeurs, dégraissants, des *ammoniums quaternaires* et des produits potentiellement caustiques.

- Après analyse approfondie et au regard des différentes expositions professionnelles et de la législation actuelle en matière de pathologies professionnelles, il était difficile de conseiller une déclaration de maladie professionnelle concernant la pathologie sclérodermie.

#### 14<sup>e</sup> cas

Mr P. C, âgé de 59 ans, était suivi pour une *sclérodermie systémique cutanée limitée*, avec un syndrome de Raynaud apparu en 2009.

Les anticorps antinucléaires étaient positifs à un titre de 1/500120 avec une spécificité anti centromère. Sur le plan professionnel, il avait essentiellement exercé la profession de prothésiste dentaire. Le cursus laboris déclaré était le suivant :

- De 1972 à 1974, il avait réalisé la formation de prothésiste dentaire. Il rapportait avoir été exposé au plâtre, à l'amiante et à la silice.
- De 1974 à 1975, il effectuait son service militaire, en tant qu'assistant dentaire au sein de la marine. Il n'était pas exposé à des produits toxiques particuliers.
- De 1975 à 1990, il travaillait en tant que prothésiste dentaire, au sein d'une entreprise. Il déclarait avoir été exposé à l'acétone, à l'amiante, à des cires, à des colles et à la silice. Il travaillait à temps complet.
- De 1990 à 1994, il exerçait la profession de prothésiste dentaire au sein d'une autre entreprise Il était encore exposé à différentes colles, au plâtre et à la silice.
- De 1994 à 1999, il exerçait la profession de prothésiste dentaire dans une entreprise différente. Il travaillait 35H/semaine. Il était exposé à l'acétone, à la silice. Il déclarait avoir bénéficié d'équipement de protection collectif et individuel, à savoir, une aspiration à la source et un masque respiratoire, mais de type chirurgical,
- Depuis 1999, il était chauffeur taxi, au sein des transports voyageurs.

Après analyse approfondie du questionnaire, le patient avait été exposé, de façon élevée à la *silice* mais aussi aux *résines acryliques*, aux *acides*, au *cobalt*, au *chrome* et au *nickel*, base de fabrication des amalgames dentaires, au *solvant naphta* et au *white spirit*, au *perchloréthylène*, *trichloréthylène* et *autres solvants chlorés*, utilisés pour nettoyer les résines des colles.

Les différentes expositions avaient pu jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de la pathologie, en l'état actuel de la législation, nous pouvions conseiller une déclaration de maladie professionnelle au titre du tableau **25A3 du Régime Général**. La durée d'exposition à la silice était estimée à 20 ans.

15<sup>e</sup> cas

Mme D. C, âgée de 68 ans, était suivie pour une sclérodermie *systemique cutanée limitée* avec un phénomène de Raynaud apparu en 1999.

Les anticorps anti nucléaires étaient de fluorescence mouchetée, nucléolée sans spécificité au titre de 1/1260ème.

Sur le plan professionnel, le cursus laboris déclaré était le suivant :

- De 1960 à 1973, elle avait travaillé en tant que couturière dans une entreprise de fabrication de vêtements de travail. Elle confectionnait des vêtements de travail et des tabliers professionnels. Elle effectuait ce travail sur une machine à coudre. Elle déclarait avoir été exposée aux *poussières de coton*. L'entretien des machines à coudre était effectué par des mécaniciens. Elle avait également été exposée au bruit mais il n'y avait pas d'autre exposition à des toxiques particuliers mis en évidence. L'atelier où elle travaillait disposait d'une ventilation adaptée.
- Elle avait cessé toute activité professionnelle en 1973, à la naissance de son fils. Elle s'occupait désormais d'aider son mari au sein de l'entreprise familiale.

L'enquête professionnelle et environnementale n'objectivait aucune exposition pouvant jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de la pathologie sclérodermie systémique cutanée limitée.

## **VI. DONNES REGIONALES SUR LES DECLARATIONS DE MALADIES PROFESSIONNELLES**

De 2003 à 2013, dix demandes de reconnaissance en maladie professionnelle pour une ScS au titre du tableau 25A3 du régime général ont été réalisées au niveau régional (Nord Pas de Calais, Picardie). Pour rappel, la reconnaissance en maladie professionnelle au titre du tableau 25A3 nécessite une exposition à la silice pendant au moins 10 ans avec un délai de prise en charge de 15 ans.

Moins de dix dossiers de demande de reconnaissance de maladie professionnelle pour un LES au titre du tableau 22A3 du régime agricole ont été réalisés, quelques unes ont été accordées. Nous rappelons que la reconnaissance en maladie professionnelle au titre du tableau 22A3 nécessite une exposition à la silice pendant au moins 10 ans avec un délai de prise en charge de 40 ans.

Dans le cadre des consultations de Pathologies Professionnelles qui ont eu lieu sur Lille entre 2003 et 2013, une demande de reconnaissance en maladie professionnelle dans le cadre du tableau 25A3 du régime général a été suggérée auprès de 12 patients. Les données de la CARSAT (Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail) ne rapportent que 10 cas, tous reconnus.

Une des causes de cette différence entre le nombre de maladies professionnelles conseillées et le nombre de maladies professionnelles déclarées peut être le fait que les patients venaient en consultation afin d'avoir une réponse sur la cause possible de leur pathologie et cette simple reconnaissance orale lors de la consultation leur suffisait. Ils ne cherchaient pas forcément une indemnisable de leur pathologie. C'est ce qui était rapporté lors des consultations.

Concernant les demandes de reconnaissance en maladies professionnelles au titre de l'alinéa 4, nous l'avions conseillé auprès de 6 patients dans le cadre d'une exposition aux solvants et 1 patient dans le cadre d'une exposition aux pesticides. Une des patientes avait refusé d'effectuer la déclaration en maladie professionnelle dans le cadre d'une exposition aux solvants car elle souhaitait conserver son poste de travail. Aucun des patients n'a effectué de démarche auprès du CRRMP, probablement pour la même raison que citée ci-dessus dans le cadre de l'exposition à la silice.

Les données régionales sur les déclarations de maladies professionnelles étant peu précises, il ne nous a pas semblé pertinent de les exploiter.

## **VII. DISCUSSION**

### **A/ Point sur la revue de la littérature**

Des facteurs environnementaux et professionnels sembleraient être impliqués dans le déclenchement de la ScS et du LES.

De nombreuses études retrouvent un lien statistiquement significatif entre l'exposition à la silice et le développement d'une ScS. On retrouvait un risque de développer une ScS 25 fois plus élevé chez les hommes exposés à la silice. (97) Une étude cas témoin de 2002 (93) objectivait une association statistiquement significative avec un OR à 5,57. Une méta-analyse publiée en 2010 mettait en évidence un RR combiné à 3,20. (96) Une étude cas-témoins publiée en 2014 (95) montrait que le lien exposition

à la silice / développement de ScS était renforcé si l'exposition à la silice était intense avec un OR à 5,41.

Quelques cas de ScS développée après exposition au trichloréthylène ont été rapportés depuis 1987 (114, 115, 118, 119). Une étude cas-témoins de 2002 (123) retrouvait une association statistiquement significative entre ScS et exposition au trichloréthylène avec un OR à 2,39. Une méta-analyse de 2009 (121) montrait une association statistiquement significative entre exposition au trichloréthylène et ScS chez les hommes avec OR combiné à 2,5. L'association n'était pas significative chez les femmes.

Deux études cas-témoins publiées en 1994 (130) et 1995 (131) mettaient en évidence une association statistiquement significative entre exposition aux solvants en général et développement d'une ScS avec un OR à 9,28. Une étude cas-témoins publiée en 1998 (122) retrouvait une association statistiquement significative entre une exposition cumulée importante aux solvants en général et développement de ScS chez les hommes avec un OR à 2,9 et lors d'une exposition importante au trichloréthylène avec un OR à 3,3. Cette étude objectivait une association significative entre exposition aux solvants et ScS chez les patients avec des anticorps anti-Scl70 positifs.

Une méta-analyse publiée en 2007 (143) retrouvait une association significative entre exposition aux solvants et ScS avec un OR à 2,42.

Le risque de développer une ScS augmenterait avec la durée d'utilisation du solvant (135).

Une étude cas-témoins récente (95) retrouvait une durée médiane d'exposition de 7 ans. La corrélation était renforcée en cas d'exposition intense.

Le délai de survenue est très variable, pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies après le début de l'exposition.

Il est souvent difficile d'incriminer un solvant en particulier en raison d'expositions multiples au poste de travail et de la difficulté d'obtenir les fiches de données de sécurité.

On peut noter un inversement du sex ratio de la ScS lorsqu'il s'agit d'une pathologie induite ou suspectée d'être induite par une exposition professionnelle. L'hypothèse la plus communément admise est que les métiers exposants à des toxiques notamment aux solvants organiques et à de fortes intensités sont surtout des métiers masculins, alors que la ScS est une maladie à prédominance féminine.

Une étude cas-témoins publiée en 2002 (123) retrouvait une association statistiquement significative entre exposition aux résines époxy et ScS, deux autres études cas-témoins publiées (139, 95) dont une récente ne retrouvait pas cette association.

Une étude cas-témoins (123) retrouvait une association statistiquement significative entre exposition aux fumées de soudage et ScS, association confirmée dans une étude récente (95) avec une durée d'exposition médiane de 5 ans et un risque accru lors des expositions intenses.

Des cas ont été rapportés de ScS suite à une exposition aux pesticides (155, 156). Cette association n'était pas retrouvée dans une étude cas-témoins récente. (95)

Les vibrations sembleraient être plus un facteur aggravant qu'un facteur déclenchant la ScS.

Actuellement, les cas de ScS liés à une exposition professionnelle à la silice peuvent exclusivement faire l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle au titre du tableau 25A3 du régime général. Les cas de ScS liés à l'exposition aux solvants peuvent faire l'objet d'une demande de déclaration en maladie professionnelle auprès du Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP) sous les conditions suivantes : s'il est établi qu'il existe un lien direct et essentiel entre la pathologie et l'exposition, et si elle est à l'origine d'une incapacité permanente d'au moins 25% voire du décès des patients. Dans ce dernier cas, les démarches peuvent être effectuées par les ayants droits.

Des cas ont été rapportés de patients développant un LES après exposition à la silice (188,189, 190), lien confirmé dans une étude de cohorte publiée en 1997 (191) avec un OR à 23,8 et dans une étude cas-témoins publiée en 2002 (194) avec un OR plus important pour des expositions intenses. Une méta-analyse publiée en 2006 (197) confirme cette association statistiquement significative uniquement pour les expositions intenses et pour une durée d'exposition d'au moins un an. Une étude de 2006 (185) confirme cette corrélation qui est renforcée si le niveau d'exposition est élevé et chez les populations d'origines africaines.

Un lien a été suggéré entre développement de LES et exposition aux pesticides dans une étude expérimentale publiée en 2002 (210), confirmée dans une étude cas-témoins publiée en 2004 (205) avec un OR à 7,4.

L'association entre exposition aux solvants et développement d'un LES est fortement suspectée mais aucune étude publiée à ce jour n'a retrouvé de lien statistiquement significatif. (195, 205, 206)

Des études expérimentales objectivent une exacerbation de LES lors de l'exposition aux rayonnements UV mais aucun lien dans la genèse de la pathologie (217-219).

On ne retrouve pas d'association entre l'exposition aux vaccins et le développement de LES. (222)

La majorité des études étant des études rétrospectives, on peut déplorer l'absence de données précises concernant :

- D'une part, l'évaluation quantitative : durée, intensité, fréquence de l'exposition et mesures surfaciques et atmosphériques aux postes de travail.

- Et d'autre part l'évaluation qualitative : nom et composition précise des produits manipulés.

On retrouve également peu d'informations sur le délai de prise en charge de la pathologie (délai entre le début de l'exposition et la survenue des premiers symptômes), qui est un critère pris en compte dans les tableaux de maladies professionnelles.

Cette revue de la littérature nous a permis cependant de refaire le point sur l'ensemble des toxiques potentiellement impliqués dans la genèse de la ScS et du LES. Elle nous a permis de modifier notre questionnaire professionnel de recueils d'informations spécifiques notamment pour les patients atteints de sclérodémie. Cette revue de la littérature est un préalable indispensable à un interrogatoire professionnel exhaustif.

Dans l'élaboration de notre questionnaire professionnel sclérodémie, nous avons pris soin d'intégrer les données qualitatives et quantitatives d'exposition ainsi que les données clinico-biologiques.

## **B/ Analyse des dossiers RNV3P de janvier 2003 à octobre 2014.**

### **1/ Concernant les patients atteints de ScS**

Sur l'ensemble des consultations de pathologies professionnelles, une exposition à des solvants a été identifiée dans plus d'un tiers des cas (35%). Cependant une déclaration en maladie professionnelle n'a été recommandée que dans 33 cas sur les 89. Dans la majorité des cas, les praticiens ne conseillaient pas d'effectuer de déclaration aux motifs suivants : taux d'IPP estimé de la pathologie <25 % ou

données concernant l'exposition insuffisante.

On retrouvait une exposition à la silice pour 144 patients soit 47% des patients vus en consultation. 95 déclarations au titre du tableau 25 A3 ont été recommandées soit 2/3 des patients, 11 patients ayant déjà déclaré leur pathologie et 1 bénéficiant déjà d'une reconnaissance au titre du tableau 25 A3. Aucune demande n'a été effectuée dans le cadre du régime agricole.

Un seul dossier du RNV3P mentionnait l'exposition aux résines époxy.

On note cependant que 8 patients avaient travaillé dans le secteur des matières plastiques, certains d'entre eux ayant pu être exposé dans ce cadre à des résines époxy.

D'après les données du RNV3P, 15 patients sur les 308 (soit 5%) étaient atteints d'une ScS limitée : pour 5 d'entre eux, on notait une exposition à la silice, pour 2 d'entre eux on notait une exposition aux solvants.

Parmi les 308 patients, 9 cas (soit 3%) de ScS diffuse avec fibrose pulmonaire ont été rapporté : 7 cas dans le cadre d'une exposition à la silice, 2 cas dans le cadre d'une exposition aux solvants.

Un cancer bronchique était retrouvé comme facteur de co-morbidité parmi 4 patients ayant été exposés à la silice et 3 patients ayant été exposés aux solvants.

Les données cliniques concernant les pathologies notamment la sclérodermie sont à interpréter avec prudence, car la codification CIM10 des pathologies est très variable d'un centre à l'autre et souvent très imprécise. En effet, les classifications M34.0 correspondant à 'sclérose systémique progressive' et M34.9 correspondant à 'Sclérodermie' sont les plus fréquemment utilisées, ne permettant pas une distinction entre les formes limitées et les formes diffuses.

## **2/ Concernant les patients atteints de LES**

L'analyse des consultations de pathologies professionnelles dans le cadre d'un LES fait ressortir essentiellement des cas d'exposition aux solvants et à la silice.

On peut souligner le faible nombre de consultations de patients atteints de LES dans le cadre de la recherche d'une étiologie professionnelle ou environnementale. Le LES étant une pathologie plus fréquente (incidence et prévalence) que la ScS, il serait intéressant d'effectuer de manière plus systématique un interrogatoire professionnel et environnemental chez ces patients. L'origine potentielle

professionnelle et/ou environnementale du LES étant peut être sous estimée.

### **3/ Analyse générale des dossiers RNV3P**

Les expositions figurant dans la base RNV3P ne sont pas exhaustives, il y a donc probablement une sous-estimation de certaines expositions. Ceci a également des conséquences pour l'identification de l'émergence de nouvelles expositions ayant potentiellement un lien avec les pathologies étudiées.

Cette limitation de codification de certaines nuisances est probablement la conséquence de plusieurs facteurs :

- la tendance à coder dans la base RNV3P les expositions connues par le praticien comme ayant un lien avéré ou potentiel avec la pathologie : par exemple sclérodémie et exposition à la silice et/ ou aux solvants.
- la difficulté à caractériser précisément l'exposition des patients.
- la non connaissance par les salariés de la composition des produits manipulés sur le lieu de travail.
- le caractère rétrospectif de l'interrogatoire professionnel entraînant un manque d'informations par oubli et/ou informations imprécises.

Ainsi, il est fort probable que l'intégralité des expositions professionnelles de tous les patients ne figure pas dans la base. Ce constat doit inciter les praticiens à une codification des expositions aussi précise et exhaustive que possible.

De plus, si la base RNV3P est un vrai outil d'identification des facteurs de risques professionnels, elle est cependant insuffisante en ce qui concerne les données des expositions et les données clinico-biologiques des pathologies.

Dans cette base RNV3P, les praticiens des différents services de pathologies professionnelles colligent l'intégralité des consultations, indépendamment du motif de la consultation.

Ainsi, parmi les 433 consultations de patients atteints de sclérodémie, 125 avaient pour motif principal l'évaluation de l'aptitude et le maintien à l'emploi. En ce qui concerne les patients atteints de LES, sur 102 consultations, 79 avaient pour motif principal l'évaluation de l'aptitude et le maintien à l'emploi. L'impact socioprofessionnel de ces deux pathologies invalidantes est en effet important et a d'ailleurs fait l'objet d'études récentes. (233-236). La recherche d'une origine professionnelle et/ou environnementale n'est pas le motif de consultation le plus fréquent chez les patients atteints de LES.

On peut une fois encore s'interroger sur la sous estimation potentielle de l'origine professionnelle et/ou environnementale du LES.

**C/ Analyse des dossiers du centre Lillois de consultations de pathologies professionnelles de janvier 2003 à octobre 2014.**

Parmi les 47 patients atteints de ScS vus en consultation de pathologies professionnelles à Lille, entre Janvier 2003 et Octobre 2014, dans le cadre de la recherche d'une étiologie professionnelle à leur pathologie:

- 18 patients sur 47 soit 47 % avaient été exposés à la silice soit plus d'un tiers des patients.
- 28 patients sur 47 soit 58% avaient été exposés aux solvants dans le cadre professionnel ou environnemental.
- 15 patients sur 47 soit 31% avaient été exposés à l'amiante, soit près d'un tiers des patients. En ce qui concerne l'amiante, il s'agissait donc essentiellement de co-exposition.

Parmi les 18 patients exposés à la silice, une déclaration de maladie professionnelle au titre du tableau 25A3 du régime général a été proposée à 11 patients.

Parmi les 28 patients exposés aux solvants, il a été conseillé d'effectuer une demande de reconnaissance de maladie professionnelle auprès du CRRMP au titre de l'alinéa 4 pour 11 d'entre eux.

Parmi ces 47 patients, 22 patients étaient atteints d'une forme limitée de ScS (dont 7 CREST syndrome), soit 47 % des consultations :

- 5 avaient été exposés à la silice,
- 12 avaient été exposés aux solvants et
- 1 avait été exposé aux pesticides.
- 1 avait été exposé aux pesticides.
- 1 avait été exposé aux poussières textiles.
- 1 avait été ammoniac.
- 1 avait été exposé aux ammoniums quaternaires.

18 patients étaient atteints d'une forme diffuse :

- 10 avaient été exposé à la silice.
- 6 avaient été exposé aux solvants.

- 1 avait été exposé aux pesticides.

- 1 aux poussières textiles.

Ainsi, les données issues de la consultation de pathologies professionnelles de Lille suggèrent une prédominance de formes cutanées limitées de ScS liées à une exposition professionnelle aux solvants. Ces données ne corroborent pas les conclusions d'une étude cas témoins publiée en 1998 qui révélait une association significative entre exposition aux solvants et patients atteints d'une sclérodémie avec anticorps antiSCL70, mais dans cette étude il s'agissait d'une exposition spécifique au trichloérythène. (122)

Sur 28 patients exposés aux solvants, 19 sont des hommes. Il existe donc une prédominance masculine. L'exposition des patients est à la fois respiratoire et par voie cutanée.

La durée d'exposition aux solvants était comprise entre 5 et 22 ans, avec un cas où l'exposition n'était que de 7 mois mais intensive.

Ainsi, il semblerait qu'une exposition intensive, même de courte durée, pourrait être associée au développement d'une sclérodémie. Le risque de développer une sclérodémie dans le cadre d'une exposition aux solvants augmenterait donc avec la durée d'exposition mais également avec l'intensité de l'exposition.

La durée d'exposition à la silice était estimée entre 7 et 31 ans. Sur 18 patients exposés à la silice, 16 sont des hommes. Il existe donc une prédominance masculine.

En ce qui concerne ces dernières données (prédominance masculine, durée d'exposition et intensité d'exposition à la silice et aux solvants) révélées par les cas cliniques Lillois, elles corroborent les données de la littérature. (121-122-95)

Parmi les 28 patients ayant été exposés aux solvants, 3 ont été exposés au perchloroéthylène dans le secteur de la blanchisserie-teinturerie.

Concernant, le perchloréthylène, l'arrêté du 5 décembre 2012 définit les conditions d'organisation de son interdiction et de son remplacement par d'autres solvants dans les pressings.

Il est interdit depuis le 1er mars 2013, d'installer toute nouvelle machine de nettoyage à sec fonctionnant au perchloroéthylène dans des locaux contigus à des locaux occupés par des tiers.

Ce composé est classé cancérigène probable pour l'homme par le centre international de recherche contre le cancer (Groupe 2A) et cancérigène possible (catégorie 3) par l'Union européenne. Les machines existantes fonctionnant au perchloroéthylène dans ces mêmes locaux contigus seront interdites de manière progressive, en fonction de leur ancienneté. Dès le 1<sup>er</sup> septembre 2014, les machines ayant atteint 15 ans d'âge devront être remplacées par des machines utilisant un substitut. La durée maximale d'utilisation est réduite progressivement après 2014 pour atteindre un maximum de 10 ans en 2021. A compter du 1<sup>er</sup> janvier 2022, au plus tard, toutes les machines situées dans des locaux contigus à des locaux occupés par des tiers ne pourront plus utiliser de perchloroéthylène.

Ainsi, faut-il rester vigilant lors des consultations et continuer à rechercher une exposition au perchloroéthylène auprès des salariés travaillant dans les pressings, l'utilisation de ce solvant n'étant totalement supprimé qu'à compter de Janvier 2022.

Depuis le début de l'année 2014, les patients atteints de ScS bénéficient d'un interrogatoire systématique à l'aide d'un questionnaire spécifique tâche-exposition. Cette enquête professionnelle a permis de révéler des expositions parfois méconnues et de préciser leur type et leur intensité notamment de patients travaillant dans l'industrie textile.

L'exposition toxique des patients travaillant dans l'industrie textile est méconnue et sans doute sous évaluée. Au-delà, de l'exposition aux poussières textiles (coton, lin, laine..), les salariés sont potentiellement exposés à différents toxiques entrant dans la composition des produits de traitement des fibres et des apprêts.

En effet, les apprêts utilisés dans l'industrie textile sont des produits d'ennoblissement chimiques appliqués sur les tissus et sur les tricots à base de coton, d'autres fibres cellulosiques et de leurs mélanges avec des fibres synthétiques. Ils ont pour fonction de réduire la tendance au rétrécissement des supports à base de fibres cellulosiques au cours des traitements par voie humide et par voie sèche ainsi que de stabiliser le rétrécissement progressif à l'usage lors des lessives. Leur action provient de l'introduction d'agents de réticulation entre les molécules de cellulose du coton et de la viscose, ce qui réduit les aptitudes au gonflement et à l'élasticité de la fibre (l'étoffe a tendance à se retrouver dans l'état dans lequel elle était au moment où les agents de réticulation ont été introduits). Les recettes d'apprêt permanent sont généralement des solutions ou dispersions aqueuses, constituées d'un agent de

réticulation, d'un catalyseur, d'un agent mouillant/émulsifiant (principalement un tensio-actif non ionique) et d'un certain nombre d'adjuvants. Parmi les adjuvants, on distingue ceux utilisés pour améliorer le toucher et compenser l'effet négatif de l'agent de réticulation et ceux destinés à conférer à l'article textile final des propriétés fonctionnelles supplémentaires (par exemple, les agents déperlants, les agents d'hydrophilisation, etc.). Les agents de réticulation jouent un rôle essentiel dans le type d'apprêt : ils sont également les constituants principaux de la formulation (ils représentent environ 60 à 70 % du total de la préparation).

Du point de vue chimique, il existe trois groupes distincts :

- les agents de réticulation à base de mélamine et de formaldéhyde,
- les agents de réticulation à base d'urée et de formaldéhyde,
- les agents de réticulation hétérocycliques à base d'urée, de formaldéhyde et d'autres substances diverses, à savoir les diamines et en particulier, le glyoxal.

On peut également noter la présence potentielle d'huiles minérales utilisées lors de l'ensimage (procédé consistant à introduire dans la laine une certaine quantité d'huile pour favoriser le glissement des fibres au cardage et au peignage, qui ne pourrait pas bien se faire si la fibre restait vrillée comme elle l'est après le séchage).

Enfin, l'analyse des données du centre Lillois révèle une augmentation progressive, de 2003 à 2014, du nombre de consultations dans le cadre de la recherche d'une origine professionnelle des deux pathologies et notamment de la ScS, probablement en lié à une sensibilisation des médecins du travail et des médecins spécialistes.

Ce constat est identique sur le plan national avec une augmentation progressive du nombre de consultations de 2003 à 2014 au sein des différents centres de consultations du réseau RNV3P.

## **VIII. CONCLUSION**

Les principaux toxiques incriminés dans la genèse de la ScS et du LES sont la silice, les solvants et les pesticides.

Le rôle de la silice est maintenant bien établi dans la genèse de la ScS et pris en charge en maladie

professionnelle indemnisable dans le cadre du tableau 25A3 du régime général et 22A3 du régime agricole.

On peut souligner un lien étroit et statistiquement significatif entre l'apparition d'une ScS et l'exposition aux solvants. Plusieurs études montrent une augmentation du risque de développer une ScS avec l'intensité et la durée d'exposition. Ces données soulignent qu'il serait licite que la ScS provoquée par l'exposition professionnelle aux solvants organiques fasse l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle par la CARSAT.

On peut noter une possible implication des pesticides dans la genèse de la ScS avec quelques cas rapportés, non confirmée par une dernière étude cas-témoins.

Le rôle des résines époxy comme facteur de risque de ScS est suspectée depuis 1980, mais les études sont pour l'instant discordantes.

Les vibrations sembleraient être plus un facteur aggravant qu'un facteur déclenchant de la ScS.

Concernant le LES, il existe une association significative avec l'exposition à la silice qui est aujourd'hui reconnue. L'indemnisation de la pathologie LES en lien avec une exposition à la silice est possible pour les patients salariés du régime agricole au titre du tableau 22 A3. Elle n'est pas prévue par la législation pour les patients salariés du régime général.

Il existe une association non statistiquement significative entre l'exposition aux solvants et LES. L'association entre exposition aux pesticides et LES a été suggérée dans quelques études et retrouvée statistiquement significative dans une étude expérimentale et une étude cas-témoins.

La recherche systématique d'une exposition à des toxiques professionnels et environnementaux lors des bilans de ScS et de LES pourrait être proposée et s'effectuer à l'aide d'un questionnaire spécifique (tâches et expositions), afin d'identifier et de quantifier les expositions (durée, intensité, fréquence) en fonction des postes de travail, des tâches réalisées et des entreprises.

Cette recherche systématique et exhaustive permettrait d'avoir une meilleure connaissance des toxiques professionnels et extra-professionnels impliqués dans ces pathologies, et d'identifier des expositions émergentes.

Elle permettrait également de mener une politique de prévention de ces pathologies par l'éviction des toxiques identifiées lorsqu'elle est possible ou par la mise en place de mesures de protection collective et individuelle des salariés des entreprises concernées.

D'autre part, l'amélioration des connaissances scientifiques pourra permettre aux patients une reconnaissance en maladie professionnelle indemnisable, favorisant le reclassement professionnel et le maintien à l'emploi.

Enfin, parallèlement à l'identification précise des expositions, le recueil des données clinico-biologiques de ces deux pathologies permettrait peut être une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces maladies.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Marie I, Levesque H, Courtois H. La D-pénicillamine : un traitement dépassé de la sclérodermie systémique ? Rev Méd Interne 1999 ; 20 : 1077-81.
2. Marie I, Levesque H, Dominique S et al. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie I : Pneumopathie interstitielle chronique fibrosante. Rev Méd Interne 1999 ; 20 : 1004-16.
3. Marie I, Levesque H, Ducrotté P, Courtois H. Atteinte de l'intestin grêle au cours de la sclérodermie systémique. Rev Méd Interne 1999 ; 20 : 504-13.
4. Marie I, Levesque H, Hatron PY, Dominique S, Courtois H. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie II : Hypertension artérielle pulmonaire isolée, cancer bronchopulmonaire, hémorragie alvéolaire. Rev Méd Interne 1999 ; 20 : 1017-27.
5. Magnant J, Diot E. Sclérodermie systémique : épidémiologie et facteurs environnementaux. Presse Med 2006;35:1894–901.
6. Hallé O, Schaefferbeke T, Bannwarth B, Dehais J. Environmental factors and iatrogenic elements in systemic scleroderma and related syndromes. Review of the literature. Rev Med Interne. 1997;18(3):219-29.
7. Fautrel B., Aeschliman A., Bourgeois-Droin C., Bourgeois P. : Sclérodermies. In : Kahn MF, AP Peltier, O Meyer, JC Piette, editors. Maladies et syndromes systémiques. 4ème éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 469-521.
8. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum. 2008 Oct;38(2):132-60.
9. Beşliu AN, Bănică LM, Lonescu R, Predeţeanu D, Stăvaru C, Marica CM, Chiţonu C, Pistol G, Stefănescu M, Matache C. Role of cellular immunity in systemic sclerosis pathogenesis: update on CD4+T cells population studies. Roum Arch Microbiol Immunol. 2009 Jan-Mar;68(1):5-13.

10. Silman AJ, Black CM, Welsh KI. Epidemiology, demographics, genetics. In:Clements PJ, Furst DE (eds). Systemic sclerosis. Baltimore : Williams and Wilkins, 1996 : 23-49.
11. Tan FK, Arnett FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2000 ; 12 : 511-9.
12. Calvani N., Silvestris F., Dammacco F. : Familial systemic sclerosis following exposure to organic solvents and the possible implication of genetic factors. *Ann Ital Med Int*, 2001 ; 16 : 175-178.
13. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1212-6.
14. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2595-604
15. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, de Keyser F, Cutolo M.. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1636-9.
16. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):821-5.
17. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):42-53.
18. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202-5.
19. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Apr;40(2):78-83.

20. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):444-51.
21. Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Yoshinari NH, Marques-Neto JF, Sampaio-Barros PD. Systemic sclerosis sine scleroderma: distinct features in a large Brazilian cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Aug;52(8):1520-4.
22. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573-6.
23. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1747-55.
24. Mouthon L. Hand involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2013 Dec; 42(12):1616-26.
25. Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Oct;47 Suppl 5:v44-5.
26. Attar A. Digestive manifestations in systemic sclerosis. *Ann Med Interne (Paris).* 2002 Jun; 153(4):260-4.
27. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, Savarino V. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014 Oct;43(10 Pt 2):e279-91.

28. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1347-56.
29. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, Caramaschi P, Ananieva LP, Matucci-Cerinic M, Czirjak L, Denton C, Ladner UM, Allanore Y; the EUSTAR collaborators. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug 27.
30. Kluger N, Gati S, Molinari E, Francès C. Lung disease in systemic scleroderma. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Nov;132(11 Pt 1):905-14.
31. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248-54.
32. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013 Mar 1;22(127):6-19.
33. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 15;181(12):1285-93.
34. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, Hatron PY, Simonneau G, Clerson P, Humbert M; French PAH-SSc Network. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*. 2009 Nov;136(5):1211-9.
35. Meune C, Avouac J, Airò P, Beretta L, Dieudé P, Wahbi K, Caramaschi P, Tiev K, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis Rheum*. 2011 Sep;63(9):2790-6.

36. Guillevin L, Bézézné A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, Hachulla E, Agard C, Cabane J, Vanhille P, Harle JR, Deleveaux I, Mouthon L. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):460-7
37. Mouthon L, Bussone G, Berezne A, Noël LH, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1040-8
38. Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noël LH, Guillevin L, Mouthon L. Scleroderma renal crisis. *Presse Med*. 2006 Dec;35(12 Pt 2):1966-74.
39. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Nov;20(6):697-702.
40. Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, Tseng WC, Lin MW, Hwang CY, Chen CC, Lee DD, Chen TJ, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med*. 2013 Nov;126(11):982-8
41. Launay D, Baubet T, Cottencin O, Bézézné A, Zéphir H, Morell-Dubois S, Pruvo JP, Guillevin L, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L. Neuropsychiatric manifestations in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2010 May;39(5):539-47.
42. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1913-21.
43. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, Kuwana M, Yasuoka H, van den Hoogen F, Te Boome L, van Laar JM, Verbeet NL, Matucci-Cerinic M, Georgountzos A, Moutsopoulos HM. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005 Jan;118(1):2-10.

44. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton CP, Herrick A, Barnes T, Camilleri J, Chakravarty K, Emery P, Griffiths B, Hopkinson ND, Hickling P, Lanyon P, Laversuch C, Lawson T, Mallya R, Nisar M, Rhys-Dillon C, Sheeran T, Maddison PJ. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3837-46.
45. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, Rich E, Carpentier P, Molitor J, Seibold JR, Hsu V, Guillevin L, Chatterjee S, Peter HH, Coppock J, Herrick A, Merkel PA, Simms R, Denton CP, Furst D, Nguyen N, Gaitonde M, Black C. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3985-93.
46. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, Burmester G, Riemekasten G. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1475-8.
47. Gruber BL, Kaufman LD. A double-blind randomized controlled trial of ketotifen versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1991 Mar;34(3):362-6.
48. Moore SC, Desantis ER. Treatment of complications associated with systemic sclerosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Feb 15;65(4):315-21.
49. Steen VD. Treatment of systemic sclerosis. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(5):315-25.
50. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP, Goldin JG, Khanna D, Klearup EC, Li N, Elashoff D, Elashoff RM; Scleroderma Lung Study Research Group. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2011 Sep;63(9):2797-808.

51. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG, Selmi C, Moutsopoulos HM, Gershwin ME. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Jun;36(2-3):176-200.
52. Romaniello A, Viola G, Salsano F, Rosato E. In systemic sclerosis patients, bosentan is safe and effective for digital ulcer prevention and it seems to attenuate the development of pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Mar;53(3):570-1.
53. Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol.* 2008 May;158(5):1063-8.
54. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, Larghero J, Gluckman E, Preijers FW, van Dijk AP, Bax JJ, Roblot P, van Riel PL, van Laar JM, Farge D. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):98-104.
55. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
56. C. Contin-Bordesa,b, E. Lazaroc, J.-L. Pellegrinc, J.-F. Viillardc, J.-F. Moreaua, P. Blancoa. Systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to treatment. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 9-13
57. Zahir Amoura, Jean-Charles Piette . Le lupus érythémateux systémique : aspects cliniques Volume 6, Numéro 7, Août - Septembre 2000
58. Olivier Fain, Arsène Mekinian. Critères diagnostiques, classifications des atteintes et critères d'activité du lupus systémique. *La revue du praticien* Vol. 61 Novembre 2011 p1259-1260
59. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509.

60. Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L., Saint-Clair W., Parks C.G, Gilkeson G.S. 1998. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 10 : 1714-1724.
61. Hachulla E. La physiopathologie du lupus en un coup d'œil. Publié le 03-10-2014. Article commenté: Lauweryss BR, Ducreux J, Houssiau FA. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus : where do we stand ? *Rheumatology (Oxford)*. 2014 ; 53(8):1369-1376
62. Reeves GE. Update on the immunology, diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Intern Med J*. 2004 Jun;34(6):338-47.
63. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: a 2014 update. *Rev Med Interne*. 2014 Aug;35(8):503-11.
64. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:10-3
65. Cervera R., et al. 1993. Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. *Medicine* 72 : 113-124.
66. Francès C., Becherel P.A., Piette J-C. 2000. Manifestations dermatologiques du lupus. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-495-A-10, 13p.
67. Frances C, Barete S, Piette JC. Manifestations dermatologiques du lupus. *Rev Med Interne* 2008;29:701-9.
68. Arnaud L. Manifestations les plus graves d'emblée révélatrices d'un lupus systémique : Lupus systémique. *La revue du praticien*, vol. 61, n° 9, 2011, page 1257, 5 réf., ISSN 0035-2640, FRA
69. West S.G. 1996. Lupus and the central nervous system. *Curr Opinion Rheum* 8 : 408-414.

70. ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. 1999. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 42 : 599-608.
71. Moder K.G., Miller T.D., Tazelaar H.D. 1999. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 74 : 275-284.
72. Arnaud L, Mathian A, Bruckert E, Amoura Z. Assessing the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne*. 2014
73. Keane M.P., Lynch J.P. 3rd. 2000. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 55 : 159-166.
74. Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, Amoura Z, Piette JC. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rev Med Interne*. 2012 Apr;33(4):194-9.
75. Hello M, Senand R, Hamidou M. Lupus érythémateux systémique. *La revue du praticien médecine générale* Tome 25 | N° 866 | Septembre 2011.
76. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovão R, Farinha F, Braga J, Rocha G, Almeida I, Marinho A, Mendonça T, Barbosa P, Correia J, Vasconcelos C. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):302-6.
77. Le Thi Huong D.U., et al. 1993. Clinical manifestations and outcome of childhood systemic lupus erythematosus : a retrospective study of 50 cases. *Eur J Intern Med* 4 : 15-22.
78. Meyer O., Kahn M.F. 2000. Lupus érythémateux systémique. In : *Maladies et syndromes systémiques*. M.F. Kahn, A. Peltier, O. Meyer, J.C. Piette, eds. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 131-368.
79. Tan E.M., et al. 1982. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25 : 1271-1277.

80. Hochberg M.C. 1997. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40 : 1725-1734.
81. Olivier Fain, Arsène Mekinian. Critères diagnostiques, classifications des atteintes et critères d'activité du lupus systémique. *La revue du praticien* vol. 61 Novembre 2011 p1259-1260
82. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.
83. Amoura Z, Piette JC. Traitement du lupus systémique. *Rev Med Interne* 2007;28:S306-9.
84. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med.* 2014 Jun;43
85. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Nov;12(6):520-6.
86. Silver RM. Scleroderma and pseudoscleroderma : Environmental exposure. In : Clements PJ, Furst DE (eds). *Systemic sclerosis*. Baltimore : Williams and Wilkins, 1996:81-98.
87. Hallé O, Schaefferbeke T, Bannwarth B, Dehais J. Environmental factors and iatrogenic elements in systemic scleroderma and related syndromes. Review of the literature. *Rev Med Interne.* 1997;18(3):219-29.
88. Silman AJ, Black CM, Welsh KI. Epidemiology, demographics, genetics. In: Clements PJ, Furst DE (eds). *Systemic sclerosis*. Baltimore : Williams and Wilkins, 1996 : 23-49.
89. Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency; its occurrence in stonemasons; its treatment by fibrolysin-elevations of temperature due to fibrolysin injections. *Med J Edinburgh* 1914;12:387-401.
90. Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med* 1957;3:209-31.

91. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger Jr TA, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miner's pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* 1967;66:323–34.
92. Sluis-Cremer GK, Hassel PA, Nizdo EH, Churchill AR, Zeiss EA. Silica, silicosis and progressive systemic sclerosis. *Br J Ind Med* 1985;41:838–43.
93. Diot E, Lesire V, Guilmot JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med* 2002;59:545–9.
94. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, Della Vedova A, Betta A, Romeo L, Tonello A, Biasi D, Caramaschi P. Scleroderma and occupational risk factors: a case-control study. *G Ital Med Lav Ergon*. 2003 Jul-Sep;25 Suppl(3):46-7.
95. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, Bravard P, Noël D, Cailleux AF, Weber J, Lagoutte P, Benichou J, Levesque H. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):151-6.
96. McComic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Oct;83(7):763-9.
97. Haustein UF, Ziegler V, Hermann K, Mehlhorn J, Schmidt C. Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:444–8.
98. Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD. Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985-2006)-a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am J Ind Med*. 2011 Apr;54(4):255-62.
99. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):165-70.

100. Trolborg A, Nielsen BD, Kolstad HA, Olesen AB, Søndergaard KH. Silica exposure and the risk of systemic sclerosis. *Ugeskr Laeger*. 2013 Feb 18;175(8):501-3.

101. Rocha-Parise M, Santos LM, Damoiseaux JG, Bagatin E, Lido AV, Torello CO, Cohen Tervaert JW, Queiroz ML. Lymphocyte activation in silica-exposed workers. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Apr-May;217(4-5):586-91.

102. Haustein UF, Ziegler V, Herrmann K. Chemically-induced scleroderma. *Hautarzt*. 1992 Aug;43(8):469-74.

103. Granel B, Zemour F, Lehucher-Michel MP, Moulin P, Disdier P, Durand JM, Gaudart J, Serratrice J, Rossi P, Weiller PJ, Frances. Occupational exposure and systemic sclerosis. Literature review and result of a self-reported questionnaire. *Rev Med Interne*. 2008 Nov;29(11):891-900.

104. Harris DK, Adams WGF. Acroosteolysis occurring in men engaged in the polymerisation of vinyl chloride. *BMJ* 1967;3:712—24.

105. Yamakage A, Ishikawa H, Saito Y, Hattori A. Occupational scleroderma- like disorder occurring in men engaged in the polymerisation of epoxy resins. *Dermatologica* 1980;161:33–44.

106. Czirjak L, Szegedi G. Benzene exposure and systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1987;107:118.

107. Gourley M, Miller FW (2007) Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nature clinical practice Rheumatology* 3: 172–180.

108. Khan MF, Kaphalia BS, Prabhakar BS (1995) Trichloroethene-induced autoimmune response in female MRL+/+ mice. *Toxicology and applied* 134: 155–160.

109. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, et al. (2012) Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *Journal of autoimmunity*.

110. Garabrant DH, Dumas C (2000) Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis research* 2: 5–15.
112. Walder BK. Do solvents cause scleroderma? *Int J Dermatol* 1983;22:157—8.
111. Haustein UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *Int J Dermatol* 1985;24:147—51.
113. Hansen BL, Isager H. A Scleroderma-resembling disease exposure to trichloroethylene and trichloroethane, is there a causal connection? *Ugeskr Laeger* 1988;150:805.
114. Flindt-Hansen H, Isager H. Scleroderma after occupational exposure to trichloroethylene and trichlorethane. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1987;67:263—4.
115. Lockey JE, Kelly CR, Cannon GW, Colby TV, Aldrich V, Livingston GK. Progressive systemic sclerosis associated with exposure to trichloroethylene. *J Occup Medecine* 1987;29:493—6.
116. Brasington RD Jr, Thorpe-Swenson AJ. Systemic sclerosis associated with cutaneous exposure to solvent: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1991 May;34(5):631-3.
117. Tibon-Fisher O, Heller E, Ribak J. Occupational scleroderma due to organic solvent exposure. *Harefuah* 1992;122:530—2, 551.
118. Yanez Diaz S, Moran M, Unamuno P, Armijo M. Silica and trichloroethylene-induced progressive systemic sclerosis. *Dermatology* 1992;184:98—102.
119. Czirjak L, Schlamadinger J, Szegedi G. Systemic sclerosis and exposure to Trichloroethylene. *Dermatology* 1993;186:236—7.
120. Pralong P, Cavailles A, Balme B, Cottin V, Skowron F. Diffuse systemic sclerosis after occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Ann Dermatol Venereol.* 2009 Oct;136(10):713-7

121. Cooper GS, Makris SL, Nietert PJ, Jinot J. Evidence of autoimmune-related effects of trichloroethylene exposure from studies in mice and humans. *Environ Health Perspect.* 2009 May;117(5):696-702.
122. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, Pandey JP, Knapp RG, Hoel DG, et al. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis Rheum* 1998;41:1111—8.
123. Diot E., Lesire V., Guilmot J.L., Metzger M.D., Pilore R., Rogier S., Stadler M., Diot P., Lemarie E., Lasfargues G. : Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med*, 2002 ; 59 : 545-549.
124. Garabrant D, Lacey Jr JV, Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, et al. Scleroderma and solvent exposure among women. *Am J Epidemiol* 2003;157:493—500.
125. Lavicoli I, Marinaccio A, Carelli G. Effects of occupational trichloroethylene exposure on cytokine levels in workers. *J Occup Environ Med.* 2005 May;47(5):453-7.
126. Wang G, Cai P, Ansari GAS, Khan MF (2007) Oxidative and nitrosative stress in trichloroethene-mediated autoimmune response. *Toxicology* 229: 186–193.
127. Garnier R, Bazire A, Chataigner D. Sclérodermie et exposition professionnelle aux solvants organiques. *Arch Mal Prof* 2006;67:488–504.
128. Silman AJ, Jones S. What is the contribution of occupational environmental factors to the occurrence of scleroderma in men? *Ann Rheum Dis* 1992;51:1322–4.
129. Czirjak L., Bokk A., Csontos G., Lorincz G., Szegedi G. : Clinical findings in 61 patients with progressive systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol*, 1989 ; 69 : 533-536.
130. Betta A, Tommasini M, Bovenzi M, Barbone F, Versini W, Romeo L. Scleroderma and occupational factors: a case-control study and analysis of literature. *Med Lav.* 1994 Nov-Dec;85(6):496-506.

131. Bovenzi M., Barbone F., Betta A., Tommasini M., Versini W. : Scleroderma and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*, 1995 ; 21 : 289-292.
132. Goldman JA: Connective tissue disease in people exposed to organic chemical solvents. Systemic sclerosis (scleroderma) in dry cleaning and aircraft industry workers. *J Clin Rheumatol* 1996, 2:185–190.
133. Zachariae H, Bjerring P, SØndergaard KH, Halkier-SØrensen L. Occupational systemic sclerosis in men. *Ugeskr Laeger*. 1997 Apr 28;159(18):2687-9.
134. Lacey JV Jr, Garabrant DH, Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, Schottenfeld D. Petroleum distillate solvents as risk factors for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *AM J Epidemiol*. 1999 Apr 15;149(8):761-70.
135. Garabrant DH, Dumas C (2000) Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis research* 2: 5–15.
136. Czirják L, Kumánovics G. Exposure to solvents in female patients to scleroderma. *Clin Rheumatol* 2002;21:114–8.
137. Bovenzi M., Barbone F., Pisa FE., Betta A., Romeo L., Tonello A., Biasi D., Caramaschi P. : A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health*, 2004 ; 77 : 10-16.
138. Maître A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Tülin-Arslan M, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* 2004;31:2395–401.
139. Magnant J, de Monte M, Guilmot JL, Lasfargues G, Diot P, Asquier E, Degenne D, Boissinot E, Diot E. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1713-8.

140. Kutting B, Uter W, Drexler H. Is occupational exposure to solvents associated with an increased risk for developing systemic scleroderma ? *J Occup Med* 2006;1:15.
141. Purdie GL, Purdie DJ, Harrison AA. Raynaud's Phenomenon in medical laboratory workers who work with solvents. *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1940-6.
142. Aryal BK, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med* 2001;40:271-4.
143. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol* 2007;34:97-103.
144. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e51506.
145. Povey A, Guppy MJ, Wood M, Knight C, Black CM, Silman AJ. Cytochrome P2 polymorphisms and susceptibility to scleroderma following exposure to organic solvents. *Arthritis Rheum.* 2001 Mar;44(3):662-5.
146. Calvani N., Silvestris F., Dammacco F. : Familial systemic sclerosis following exposure to organic solvents and the possible implication of genetic factors. *Ann Ital Med Int*, 2001 ; 16 : 175-178.
147. Inachi S, Mizutani H, Ando Y, Shimizu M. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma which developed after exposure to epoxy resin polymerization. *J Dermatol.* 1996 May;23(5):344-6.
148. Pfau JC, Sentissi JJ, Weller G, Putnam EA. Assessment of autoimmune responses associated with asbestos exposure in Libby, Montana, USA. *Environ Health Perspect.* 2005 Jan;113(1):25-30.
149. Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect.* 2006 Aug;114(8):1243-7.

150. Otsuki T, Maeda M, Murakami S, Hayashi H, Miura Y, Kusaka M, Nakano T, Fukuoka K, Kishimoto T, Hyodoh F, Ueki A, Nishimura Y. Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol*. 2007 Aug;4(4):261-8.
151. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, De Roos AJ. Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3189-201.
152. Pfau JC, Serve KM, Noonan CW. Autoimmunity and asbestos exposure. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:782045.
153. Laing T, Gillepsie B, Burns CJ, Garabrant D, Heeringa S. Risk factors for scleroderma among Michigan women. *Arthritis Rheum* 1995;38(Suppl. 9):S341.
154. Schaefferbeke T, Hallé O, Moride Y, Constans J, Pellegrin JL, Leng B, et al. Systemic sclerosis and prolonged exposure to toxics. *Arthritis Rheum* 1995;38(Suppl. 9):S332
155. Dunnill MG, Black MM. Sclerodermatous syndrome after occupational exposure to herbicides--response to systemic steroids. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Nov;19(6):518-20.
156. Sozeri B, Gulez N, Aksu G, Kutukculer N, Akalın T, Kandiloglu G. Pesticide-induced scleroderma and early intensive immunosuppressive treatment. *Arch Environ Occup Health*. 2012;67(1):43-7.
157. Fautrel B., Aeschliman A., Bourgeois-Droin C., Bourgeois P. : Sclérodermies. In : Kahn MF, AP Peltier, O Meyer, JC Piette, editors. *Maladies et syndromes systémiques*. 4ème éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 469-521.
158. Gilliland BC. : Systemic sclerosis (scleroderma). In : Fauci AS., E Braunwald, KJ Isselbacher, JD Wilson, JB Martin, DL Kasper, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New-York: McGraw-Hill, 1998 : 1888-1901.
159. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, Betta A, Romeo L. Scleroderma and occupational exposure to hand-transmitted vibration. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:579–82.

160. Bovenzi M., Barbone F., Pisa FE., Betta A., Romeo L., Tonello A., Biasi D., Caramaschi P. : A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health*, 2004 ; 77 : 10-16.
161. Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus*. 2009 Nov;18(13):1226-32.
162. Perkins LL, Clark BD, Klein PJ, Cook RR. A meta-analysis of breast implants and connective tissue disease. *Ann Plast Surg*. 1995 Dec;35(6):561-70.
163. Burns CJ, Laing TJ, Gillespie BW, Heeringa SG, Alcser KH, Mayes MD, Wasko MC, Cooper BC, Garabrant DH, Schottenfeld D. The epidemiology of scleroderma among women: assessment of risk from exposure to silicone and silica. *J Rheumatol*. 1996 Nov;23(11):1904-11.
164. Hochberg MC, Perlmutter DL, Medsger TA Jr, Nguyen K, Steen V, Weisman MH, White B, Wigley FM. Lack of association between augmentation mammoplasty and systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1996 Jul;39(7):1125-31.
165. Englert H, Morris D, March L. Scleroderma and silicone gel breast prostheses--the Sydney study revisited. *Aust N Z J Med*. 1996 Jun;26(3):349-55.
166. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmith-Lowe JB, Kessler DA. Reported complications of silicone gel breast implants: an epidemiologic review. *Ann Intern Med*. 1996 Apr 15;124(8):744-56.
167. Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, LaMotte F, Manson JE, Buring JE. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA*. 1996 Feb 28;275(8):616-21.
168. Whorton D, Wong O. Scleroderma and silicone breast implants. *West J Med*. 1997 Sep;167(3):159-65.

169. Edworthy SM, Martin L, Barr SG, Birdsell DC, Brant RF, Fritzler MJ. A clinical study of the relationship between silicone breast implants and connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):254-60.
170. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):781-90.
171. Laing TJ, Schottenfeld D, Lacey JV Jr, Gillespie BW, Garabrant DH, Cooper BC, Heeringa SG, Alcsér KH, Mayes MD. Potential risk factors for undifferentiated connective tissue disease among women: implanted medical devices. *Am J Epidemiol*. 2001 Oct 1;154(7):610-7.
172. Brinton LA, Buckley LM, Dvorkina O, Lubin JH, Colton T, Murray MC, Hoover R. Risk of connective tissue disorders among breast implant patients. *Am J Epidemiol*. 2004 Oct 1;160(7):619-27.
173. Lidar M, Agmon-Levin N, Langevitz P, Shoenfeld Y. Silicone and scleroderma revisited. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):121-7.
174. Al Aranji G, White D, Solanki K. Scleroderma renal crisis following silicone breast implant rupture: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Mar-Apr;32(2):262-6.
175. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, Prince RK, Winkelstein A. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980;7:651-9
176. Kerr LD, Spiera H. Scleroderma in association with the use of bleomycin: a report of 3 cases. *J Rheumatol* 1992;19:294-6
177. Aeschlimann A, De Truchis P, Kahn MF. Scleroderma after therapy with appetite suppressants. Report on 4 cases. *Scand J Rheumatol* 1990;19:87-90
178. Miyagawa S, Yoshioka A, Hatoko M, Okuchi T, Sakamoto K. Systemic sclerosis-like lesions during long-term penicillamine therapy for Wilson's disease. *Br J Dermatol* 1987;116:95-100

179. Stenberg EM, Van Woert MH, Young SN et al. Development of a scleroderma-like illness during therapy with LS-OH-tryptophan and carbidopa. *N Eng! J Med* 1980;303:782-7
180. Parks DL, Perry HO, Muller SA. Cutaneous complications of pentazocine injections. *Arch Dermatol* 1971;104:231-5
181. Texier L, Gendre P, Gauthier O, Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE, Boineau D. Hypodermes sclerodermiformes lombo-fessiers induites par des injections medicamenteuses intramusculaires associees a la vitamine K1. *Ann Dermatol* 1972;99:363-72
182. Trozac DJ, Gould WM. Cocaine abuse and connective tissue disease. *JAm Acad Dermatol* 1984;10:525
183. Kerr HD. Cocaine and scleroderma. *South Med J* 1989;82: 1275-6
184. Kilaru P, Kim W, Sequeira W. Cocaine and scleroderma: is there an association ? *J Rheumatol* 1991;18:1753-5
185. Molokhia M, McKeigue P. Systemic lupus erythematosus: genes versus environment in high risk populations. *Lupus*. 2006;15(11):827-32.
186. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*. 2014 May;23(6):568-76.
187. Hatron PY, Plouvier B, François M, Baclet JL, Deconninck P, Devulder B. Association of lupus erythematosus and silicosis. *Rev Med Interne*. 1982;3(3):245-6.
188. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nunez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 534–538.

189. Koeger AC, Lang T, Alcaix D, et al. Silica-associated connective tissue disease. A study of 24 cases. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 221–237.
190. Conrad K, Mehlhorn J, Luthke K, Dorner T, Frank KH. Systemic lupus erythematosus after heavy exposure to quartz dust in uranium mines: clinical and serological characteristics. *Lupus* 1996; 5: 62–69.
191. Brown LM, Gridley G, Olsen JH, Mellekjaer L, Linet MS, Fraumeni JF Jr. Cancer risk and mortality patterns among silicotic men in Sweden and Denmark. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 633–638.
192. Lucas CD, Amft N, Reid PT. Systemic lupus erythematosus complicating simple silicosis. *Occup Med (Lond)*. 2014 Jul;64(5):387-90.
193. Rosenman KD, Moore-Fuller M, Reilly MJ. Connective tissue disease and silicosis. *Am J Ind Med*. 1999 Apr;35(4):375-81.
194. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Hoppin JA, Savitz DA. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum* 2002 Jul;46(7):1840-50.
195. Finch A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Fraser PA, Karlson EW. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52(Suppl): S733.
196. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD; CaNIOS GenES Investigators, Fortin PR. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2172-80.
197. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population- and clinic-based studies. *Lupus*. 2006;15(11):728-36.

198. Lee S, Hayashi H, Maeda M, Chen Y, Matsuzaki H, Takei-Kumagai N, Nishimura Y, Fujimoto W, Otsuki T. Environmental factors producing autoimmune dysregulation--chronic activation of T cells caused by silica exposure. *Immunobiology*. 2012 Jul;217(7):743-8
199. Griffin JM, Gilbert KM, Pumford NR. Inhibition of CYP2E1 reverses CD4<sup>+</sup> T-cell alterations in trichloroethylene-treated MRL *l/l* mice. *Toxicol Sci* 2000; 54: 384–389.
200. Blossom SJ, Pumford NR, Gilbert KM. Activation and attenuation of apoptosis of CD4<sup>+</sup> T-cells following in vivo exposure to two common environmental toxicants, trichloroacetaldehyde hydrate and trichloroacetic acid. *J Autoimmun* 2004; 23: 211–220.
201. Gilbert KM, Griffin JM, Pumford NR. Trichloroethylene activates CD4<sup>+</sup> T-cells: potential role in an autoimmune response. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 901–916.
202. Griffin JM, Blossom SJ, Jackson SK, Gilbert KM, Pumford NR. Trichloroethylene accelerates an autoimmune response by Th1 T cell activation in MRL *l/l* mice. *Immunopharmacology* 2000; 46: 123–137.
203. Wang G, Cai P, Ansari GAS, Khan MF (2007) Oxidative and nitrosative stress in trichloroethene-mediated autoimmune response. *Toxicology* 229: 186–193.
204. Cai P, Konig R, Boor PJ, Kondraganti S, Kaphalia BS, et al. (2008) Chronic exposure to trichloroethene causes early onset of SLE-like disease in female MRL *+/+* mice. *Toxicology and applied pharmacology* 228: 68–75.
205. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004 Oct;31(10):1928-33.
206. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, Fraser PA, Karlson EW. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3648-54.

207. Li X, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Occupational risk factors for systemic lupus erythematosus: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):743-51.
208. Parks CG, De Roos AJ. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 May;23(6):527-36.
209. Balluz L, Philen R, Ortega L, Rosales C, Brock J, Barr D, Kieszak S. Investigation of systemic lupus erythematosus in Nogales, Arizona. *Am J Epidemiol* 2001 Dec 1;154(11):1029-36.
210. Cooper GS, Miller FW, Germolec DR. Occupational exposures and autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. 2002 Feb;2(2-3):303-13.
211. Parks CG, Cooper GS, Dooley MA, Park MM, Treadwell EL, Gilkeson GS. Childhood agricultural and adult occupational exposures to organic dusts in a population-based case-control study of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008 Aug;17(8):711-9.
212. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen JC, de Roos AJ, Hunt J, Sarto G, Howard BV. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):184-94.
213. Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med*. 2004 Mar;61(3):233-8.
214. Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1243-7.
215. Squance ML, Guest M, Reeves G, Attia J, Bridgman H. Exploring lifetime occupational exposure and SLE flare: a patient-focussed pilot study. *Lupus Sci Med*. 2014 May 16;1(1):e000023.
216. Barbhaiya M, Costenbader KH. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 May;23(6):588-95.

217. Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Luukkaala T, Korpela M. Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: a 1 year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov;63(11):1498-500.
218. Angotti C. Immunology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004 Mar-Apr;22(2):105-12.
219. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Müller A, Lauceviciute I, Rieker J, Neumann NJ, Kubitza R, Gombert M, Bünemann E, Wiesner U, Franken-Kunkel P, Kanzler H, Dieu-Nosjean MC, Amara A, Ruzicka T, Lehmann P, Zlotnik A, Homey B. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1504-16.
220. Dahlgren J, Takhar H, Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Tarr J, Warshaw R. Cluster of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with an oil field waste site: a cross sectional study. *Environ Health*. 2007 Feb 22;6:8.
221. Lu-Fritts PY, Kottyan LC, James JA, Xie C, Buckholz JM, Pinney SM, Harley JB. Systemic lupus erythematosus is associated with uranium exposure in a community living near a uranium processing plant: A nested case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug 7.
222. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, Machet L, Viallard JF, Magy-Bertrand N, Daugas E, Rossignol M, Abenhaim L, Costedoat-Chalumeau N; for the PGRx-Lupus study group. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: An international case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar 3.
223. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan;21(1):17-24.
224. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powell RJ. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1998 Aug;57(8):451-5.

225. Ghaussy NO, Sibbitt WL Jr, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2449-53.
226. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1222-6.
227. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, Karlson EW. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):849-57.
228. Wang J Pan HF, Ye DQ, Su H, Li XP. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2008 Dec;27(12):1557-63.
229. Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Alcohol consumption is not protective for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):345-8.
230. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Tada Y, Takahashi H; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1363-70.
231. Takvorian SU, Merola JF, Costenbader KH. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 May;23(6):537-44.
232. Böckle BC, Sepp NT. Smoking is highly associated with discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus tumidus: analysis of 405 patients. *Lupus*. 2014 Nov 19.

233. Bérezné A, Seror R, Morell-Dubois S, de Menthon M, Fois E, Dzeing-Ella A, Nguyen C, Hachulla E, Guillevin L, Poiraudeau S, Mouthon L. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):277-85.

234. Bérezné A, Nguyen C, Mouthon L. Professional consequences of systemic sclerosis. *Presse Med*. 2013 Sep;42(9 Pt 1):1159-70.

235. Al Dhanhani AM, Gignac MA, Beaton DE, Su J, Fortin PR. Work factors are associated with workplace activity limitations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):2044-52. Jun 10.

236. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Education, employment, absenteeism, and work disability in women with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2014 Oct 29:1-6.

## ANNEXE 1

**TABLEAU 25 du REGIME GENERAL: Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite), des silicates cristallins (kaolin, talc), du graphite ou de la houille.**

| Désignation des maladies   | Délai de prise en charge   | Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies   |
|--|--|--|
| <b>A. Affections dues à l'inhalation de poussières de silice cristalline : quartz, cristobalite, tridymite</b> |  | Travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice cristalline, notamment :<br>Travaux dans les chantiers et installations de forage, d'abattage, d'extraction et de transport de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline ;<br>Travaux en chantiers de creusement de galeries et fonçage de puits ou de bures dans les mines ;<br>Concassage, broyage, tamisage et manipulation effectués à sec, de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline ;<br>Taille et polissage de roches renfermant de la silice cristalline ;<br>Fabrication et manutention de produits abrasifs, de poudres à nettoyer ou autres produits renfermant de la silice cristalline ;<br>Travaux de ponçage et sciage à sec de matériaux renfermant de la silice cristalline<br>Extraction, refente, taillage, lissage et polissage de l'ardoise ;<br>Utilisation de poudre d'ardoise (schiste en poudre ) comme charge en caoutchouterie ou dans la préparation de mastic ou aggloméré ;<br>Fabrication de carborundum, de verre, de porcelaine, de faïence et autres produits céramiques et de produits réfractaires ;<br>Travaux de fonderie exposant aux poussières de sables renfermant de la silice cristalline :<br>décochage, ébarbage et dessablage ;<br>Travaux de meulages, polissage, aiguillage effectués à sec, au moyen de meules renfermant de la silice cristalline ;<br>Travaux de décapage ou de polissage au jet de sable contenant de la silice cristalline ;<br>Travaux de construction, d'entretien et de démolition exposant à l'inhalation de poussières renfermant de la silice cristalline ;<br>Travaux de calcination de terres à diatomées et utilisations des produits de cette calcination<br>Travaux de confection de prothèses dentaires. |
| A1. Silicose aiguë   | 6 mois<br>(sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 6 mois) |  |
| A2. Silicose chronique   | 35 ans<br>(sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 5 ans)  |  |
| A3. Sclérodémie systémique progressive   | 15 ans<br>(sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans) |  |

## ANNEXE 2

**TABLEAU 22 du REGIME AGRICOLE: Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins**

| <b>Désignation des maladies</b>  | <b>Délai de prise en charge</b>                          | <b>Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies</b>  |
|--|--|--|
| A. - Affections dues à l'inhalation de poussières de silice cristalline : quartz, cristobalite, tridymite. |  | Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins, effectués dans une exploitation ou une entreprise relevant du régime agricole de protection sociale. |
| A1. Silicose aiguë   | 6 mois (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois) |  |
| A2. Silicose chronique   | 40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)  |  |
| A3. Maladies systémiques :<br>- sclérodermie systémique progressive ;<br>- lupus érythémateux disséminé.   | 40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans) |  |

ANNEXE 3

**Codage CIM 10 utilisé lors de l'exploitation de la base de données RNV3P**

M34 - Sclérose systémique

- M34.0 - Sclérose systémique progressive
- M34.1 - Syndrome C.R.E.S.T.
- M34.2 - Sclérose systémique due à des médicaments et des produits chimiques
- M34.8 - Autres formes de sclérose systémique
- M34. 9 – Scélérodermie
- L94.0 sclérodémie (morphée)
- L94.1 Sclérodémie linéaire

M32 - Lupus érythémateux disséminé

- M32.0 - Lupus érythémateux disséminé médicamenteux
- M32.1 - Lupus érythémateux disséminé avec atteinte d'organes et d'appareils
- M32.8 - Autres formes de lupus érythémateux disséminé
- M32.9 - Lupus érythémateux disséminé, sans précision

L93 - Lupus érythémateux

- L93.0 - Lupus érythémateux (chronique)
- L93.1 - Lupus érythémateux cutané subaigu
- L93.2 - Autres lupus érythémateux localisés

## ANNEXE 4

**Tableau 7 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la base RNV3P: ScS et Exposition à la SILICE.**

| Lieu et année de consultation | Sexe | Année de naissance | Poste de travail                          | Entreprise                        | Expositions   | Imputabilité estimée par le praticien | Déclaration en MP                     |
|-------------------------------|------|--------------------|---|-----------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Bordeaux, 2003                | M    | 1947               | Vendeur de produit non alimentaire        | Industrie extractive              | Silice  | Faible                                | Données cliniques insuffisantes       |
| Dijon, 2003                   | F    | 1947               | Conducteur de machines-outils             | Travaux de métaux                 | Silice<br>Dérivé fluore<br>d'hydrocarbure aliphatique | Moyen<br>Moyen                        | Données cliniques insuffisantes       |
| Grenoble, 2003                | F    | 1943               | Outils                                    | Mécanique générale                | Silice<br>Poussières de métaux<br>Solvants            | Moyen<br>Moyen<br>Faible              | Conseillée, tableau 25A3              |
| Grenoble, 2003                | M    | 1946               | Maçon                                     | Construction de bâtiment          | Silice  | Fort                                  | Conseillée, tableau 25A3 (+ silicose) |
| Caen, 2003                    | M    | 1956               | Poseur de revêtements de sol et carreleur | Construction de bâtiments         | Silice  |                                       |                                       |
| Créteil, 2004                 | M    | 1950               | Vitrier                                   | Miroiterie de bâtiments, vitrerie | Silice  | Fort                                  | Conseillée, tableau 25A3              |
| Garches, 2004                 | M    | 1954               | Maçon                                     | Travaux de maçonnerie générale    | Silice  | Fort                                  | Conseillée, tableau 25A3              |
| Grenoble, 2004                | M    | 1948               | Outils                                    | Mécanique générale                | Silice<br>Poussières de métaux<br>Solvants            | Moyen<br>Moyen<br>Faible              | Conseillée, tableau 25A3 (+ fibrose)  |
| Lille, 2004                   | M    | 1944               | Ouvrier du bâtiment                       | Construction de bâtiment          | Silice  | Fort                                  | Conseillée, tableau                   |

|                 |   |      |   |   |                            |                  |                          |
|-----------------|---|------|---|---|----------------------------|------------------|--------------------------|
|                 |   |      |   |   |                            |                  | 25A3                     |
| Lyon, 2004      | M | 1947 | Dentiste  |   | Silice                     | Moyen            | Conseillée, tableau 25A3 |
| Nancy, 2004     | F | 1968 | Assistante dentaire                             | Pratique dentaire   | Silice                     | Fort             | Conseillée, tableau 25A3 |
| Tours, 2004     | M | 1933 | Potier  | Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques      | Silice                     | Nul              |                          |
| Caen, 2005      | M | 1956 | Poseur de revêtement de sol et carreleur        | Revêtement de sol et des murs                               | Silice                     | Fort             | Conseillée, tableau 25A3 |
| Garches, 2005   | M | 1976 | Conducteur de machines-outils                   | Constructeur de lanceurs et engins spatiaux                 | Silice solvant             | Faible<br>Faible | Faite, tableau 25A3      |
| Garches, 2005   | M | 1957 | Manœuvre de bâtiment                            | Travaux souterrains   | Silice                     | Fort             | Conseillée, tableau 25A3 |
| Le Havre, 2005  | M | 1970 | Conducteur de machine et ouvrir de l'assemblage | Commerce de gros des fournitures et équipements industriels | Silice                     | Fort             | Conseillée, tableau 25A3 |
| Lille, 2005     | M | 1948 | Monteur en appareillage                         |   | Silice<br>Trichloréthylène | Fort<br>Fort     | Conseillée, tableau 25A3 |
| Limoges, 2005   | M | 1952 | Plombier et tuyautier                           | Installation d'équipements thermiques et de climatisation   | Silice                     | Moyen            | Conseillée, tableau 25A3 |
| Marseille, 2005 | F | 1948 | Technicien des sciences                         | Activité hospitalière                                       | Silice                     | Faible           |                          |
| Rouen, 2005     | M | 1966 | Maçon   | Travaux de maçonnerie générale                              | Silice                     | Faible           | Conseillée, tableau 25A3 |
| Tours, 2005     | M | 1970 | Dirigeant et gérant                             | Construction de bâtiment                                    | Silice                     |                  |                          |

|                  |   |      |  |  | Solvants                                    |                        |                                       |
|------------------|---|------|--|--|---|------------------------|---------------------------------------|
| Tours, 2005      | M | 1963 | Mouleur et noyateur de fonderie                  | Fonderie d'autres métaux non ferreux                 | Silice                                      | Fort                   | Conseillée, tableau 25A3              |
| Bordeaux, 2006   | F | 1950 | Fabrication de produits agro-chimiques           | Recherche et développement                           | Silice                                      | Moyen                  | Conseillée, tableau 22 RA             |
| Brest, 2006      | M | 1941 | Conducteur PL et camion                          | Industrie extractive                                 | Silice                                      | Fort                   | Conseillée, tableau 25A3 (+ silicose) |
| Lille, 2006      | M | 1956 | Éboueur  | Activité de nettoyage                                | Silice<br>Poussières de métaux<br>Vibration | Fort<br>Moyen<br>Moyen | Conseillée, tableau 25A3 (+ fibrose)  |
| Limoges, 2006    | M | 1952 | Maçon  | Construction de maison                               | Silice                                      | Faible                 | Conseillée, tableau 25A3              |
| Lyon, 2006       | M | 1942 | Electricien du bâtiment                          |  | Silice                                      | Moyen                  | Conseillée, tableau 25A3              |
| Lyon, 2006       | M | 1953 | Plombier et tuyauteur                            | Installation d'eau et de gaz                         | Silice                                      | Fort                   | Conseillée, tableau 25A3              |
| Lyon, 2006       | M | 1959 | Conducteur d'installation de traitement chimique |  | Silice<br>Solvants                          | Nulle<br>Nulle         |                                       |
| Nancy, 2006      | M | 1955 | Mineur et carrier                                | Activité extractive                                  | Silice                                      | Moyen                  |                                       |
| Nantes, 2006     | M | 1951 | Conducteur de machines à fabriquer du ciment     | Fabrication d'éléments en béton pour la construction | Poussières inorganiques                     | Moyen                  | Conseillée, tableau 25A3              |
| Strasbourg, 2006 | M | 1962 | Ouvrier du bâtiment (gros œuvre)                 | Construction d'ouvrage d'art                         | Silice                                      | Fort                   | Conseillée, tableau 25A3              |
| Besançon,        | M | 1942 | Peintre  | Construction de navires                              | Silice                                      | Moyen                  | Conseillée, tableau                   |

|                 |   |      |   |   |  |   |                                       |
|-----------------|---|------|---|---|--|---|---------------------------------------|
| 2007            |   |      |   | civils  | Peintures<br>Amiante   | Nul<br>Faible                           | 25A3 (+ silicose)                     |
| Brest, 2007     | M | 1949 | Fendeur et tailleur de pierres                              | Terrassement divers, démolition                         | Silice   | Moyen                                   | Conseillée, tableau 25A3 (+ silicose) |
| Grenoble, 2007  | F | 1936 | Conducteur d'installations                                  | Fabrication de carreaux                                 | Silice   | Fort                                    | Conseillée, tableau 25A3 (+ fibrose)  |
| Lille, 2007     | M | 1963 | Mécanicien-réparateur                                       | Fabrication de verres plats                             | Silice   | Fort                                    | Conseillée, tableau 25A3              |
| Lyon, 2007      | F | 1979 | Inspecteur de sécurité et d'hygiène, et contrôleur qualité  | Fabrication et façonnage d'articles techniques en verre | Silice<br>Solvants   |   |                                       |
| Lyon, 2007      | M | 1948 | Électricien de bâtiment                                     | Construction de bâtiment                                | Silice   | Moyen                                   | Données scientifiques insuffisantes   |
| Marseille, 2007 | M | 1935 | Maçon   | Construction de bâtiment                                | Silice<br>Poussières de ciment   | Fort<br>Fort                            | Faite, tableau 25A3                   |
| Rennes, 2007    | M | 1956 | Mécanicien et ajusteur de véhicules à moteur                |   | Silice<br>Ambiance thermique froide<br>Fumée et gaz de soudage<br>Amiante<br>Vibration | Fort<br>Fort<br>Moyen<br>Moyen<br>Moyen | Conseillée, tableau 25A3              |
| Rouen, 2007     | M | 1957 | Dirigeant et gérant dans le bâtiment et les travaux publics | Construction de maisons individuelles                   | Silice   | Fort                                    | Pas de prise en charge                |
| Amiens, 2008    | M | 1958 | Fendeur et tailleur de pierre                               |   | Silice   | Fort                                    | Conseillée, tableau 25A3              |

|                |   |      |   |   |  |                       |                                 |
|----------------|---|------|---|---|--|-----------------------|---------------------------------|
| Angers, 2008   | M | 1950 | Maçon   |   | Silice   | Fort                  | Conseillée, tableau 25A3        |
| Besançon, 2008 | M | 1962 | Mécanicien-réparateur d'instruments médico-chirurgicaux |   | silice   | Fort                  | Conseillée, tableau 25A3        |
| Besançon, 2008 | F | 1961 | Mécanicien réparateur d'instruments de précision        | Pratique dentaire   | Silice<br>Solvants                               | Fort<br>Faible<br>Nul | Conseillée, tableau 25A3        |
| Besançon, 2008 | M | 1945 | Poseur de revêtements de sols et carreleur              | Revêtements de sols et murs                               | Silice<br>Solvants                               | Fort<br>Fort          | Conseillée, tableau 25A3        |
| Bordeaux, 2008 | M | 1962 | Maçon   | Travaux de maçonnerie générale                            | Silice   | Fort                  | Pas de prise en charge          |
| Bordeaux, 2008 | M | 1979 | Plombier et tuyautier                                   | Installation d'équipements thermiques et de climatisation | Silice<br>Ambiance thermique froide<br>Vibration | Nul<br>Nul<br>Nul     |                                 |
| Bordeaux, 2008 | M | 1952 | Maçon   | Travaux de maçonnerie générale                            | Silice   | Fort                  | Conseillée, tableau 25A3        |
| Bordeaux, 2008 | M | 1947 | Tôlier/chaudronnier                                     | Fabrication de réservoirs et citernes métalliques         | Silice<br>Fumée et gaz de soudage<br>Amiante     | Fort<br>Nul<br>Nul    | Conseillée, tableau 25A3        |
| Bordeaux, 2008 | M | 1944 | Plombier et tuyautier                                   | Construction de bâtiments                                 | Silice   | Faible                | Données cliniques insuffisantes |
| Caen, 2008     | M | 1955 | Maçon   | Construction de maison                                    | Silice   | Fort                  | Conseillée, tableau 25A3        |
| Caen, 2008     | M | 1958 | Foreur, sondeur de puits                                | Extraction de pierres pour la construction                | Silice<br>Nitroglycol                            | Fort<br>Faible        | Conseillée, tableau 25A3        |
| Fernand-       | M | 1950 | Couvreur et zingueur                                    | Réalisation de  | Silice   | Faible                | Conseillée, tableau             |

|                 |   |      |  |   |                               |               |  |
|-----------------|---|------|--|---|-------------------------------|---------------|--|
| Widal 2008      |   |      |  | couvertures par éléments                  |                               |               | 25A3 (+silicose)                                     |
| Lille, 2008     | M | 1929 | Mineur et carrier                          | Extraction de minerais                    | Silice                        | Faible        | Données cliniques insuffisantes                      |
| Marseille, 2008 | M | 1954 | Construction en béton armé, maçon ragréeur | Construction de bâtiment                  | Silice                        | Fort          | Conseillée, tableau 25A3 (CREST syndrome)            |
| Nancy, 2008     | M | 1935 | Ravaleur de façade et ramoneur             | Construction de bâtiment                  | Silice                        | Fort          | Conseillée, tableau 25A3                             |
| Nancy, 2008     | M | 1948 | Électricien de bâtiment                    | Extraction et agglomération de la houille | Silice                        | Fort          | Conseillée, tableau 25A3                             |
| Nantes, 2008    | M | 1943 | Fendeur et tailleur de pierres             | Extraction de pierre pour la construction | Poussières inorganiques       | Fort          | Faite, tableau 25A3 (+ silicose)                     |
| Poitiers, 2008  | M | 1957 | Maçon                                      | Travaux de finition                       | Silice<br>Poussières de béton | Fort<br>Moyen | Données scientifiques insuffisantes (CREST syndrome) |
| Rennes, 2008    | M | 1958 | Maçon                                      | Travaux de maçonnerie générale            | Silice                        | Forte         | Conseillée, tableau 25A3                             |
| Bordeaux, 2009  | M | 1969 | Fendeur et tailleur de pierres             | Travail de la pierre                      | Silice                        | Moyen         | Conseillée, tableau 25A3                             |
| Cherbourg, 2009 | M | 1951 | Tôlier/chaudronnier                        | Réparation navale                         | Silice<br>Amiante             | Fort<br>Fort  | Conseillée, tableau 25A3 (+ cancer bronchique)       |
| Cochin, 2009    | M | 1943 |  | Pratique dentaire                         | Silice                        | Fort          | Conseillée, tableau 25A3 (+ silicose)                |
| Lille, 2009     | M | 1953 | Mouleur et noyauteur                       | Fonderie d'acier                          | Silice<br>Fumée et gaz de     | Fort<br>Moyen | Conseillée, tableau 25A3                             |

|                 |   |      |  |  |                               |                  |   |
|-----------------|---|------|--|--|-------------------------------|------------------|---|
|                 |   |      |  |  | soudage                       |                  |   |
| Lyon, 2009      | M | 1947 | Architecte ingénieur                     | Fabrication d'articles céramiques                    | Silice                        | Fort             | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Nantes, 2009    | M | 1952 | Mouleur et noyateur de fonderie          | Fonderie de fonte                                    | Silice                        | Fort             | Conseillée, tableau 25A3 (+ silicose)       |
| Nantes, 2009    | M | 1969 | Maçon                                    | Construction d'ouvrages de génie civil               | Poussières béton<br>Vibration | Faible<br>Faible | Déjà reconnue, tableau 25A3                 |
| Rennes, 2009    | F | 1964 | Meuleur, polisseur et affûteur           | Réparation navale                                    | Silice<br>Solvants            | Moyen<br>Moyen   | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Bordeaux, 2010  | M | 1950 | Manœuvre des mines et des carrières      | Production de sable et de granulats                  | Silice                        | Fort             | Conseillée, tableau 25A3 (+ silicose)       |
| Brest, 2010     | M | 1956 | Fendeur et tailleur de pierres           | Travail de la pierre                                 | Silice                        | Moyen            | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Caen, 2010      | M | 1960 | Maçon                                    | Construction de chaussées routières et sols sportifs | Silice                        | Faible           | Données scientifiques insuffisantes         |
| Cherbourg, 2010 | M | 1958 | Manutentionnaire                         | Construction de chaussées routières et sols sportifs | Silice                        | Fort             | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Cochin, 2010    | M | 1959 | Maçon                                    | Construction de bâtiments                            | Silice<br>Amiante             | Moyen<br>Nul     | Données cliniques insuffisantes (+ fibrose) |
| Cochin, 2010    | M | 1962 | Couvreur et zingueur                     | Réalisation de couvertures par éléments              | Silice<br>Amiante             | Faible<br>Faible | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Garches, 2010   | M | 1938 | Tôlier/chaudronnier                      | Fabrication de ciment                                | Silice                        | Moyen            | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Grenoble, 2010  | M | 1944 | Fendeur et tailleur de pierres, ciseleur | Travail de la pierre                                 | Silice<br>Poussières de       | Fort             | Conseillée, tableau 25A3                    |

|                  |   |      |                                      |  |                                    |                       |   |
|------------------|---|------|--------------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------|---|
|                  |   |      |                                      |  | ciment                             | Faible                |   |
| Nancy, 2010      | M | 1962 | Fendeur et tailleur de pierres       | Autres activités manufacturières                 | Silice                             | Fort                  | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Nancy, 2010      | F | 1934 | Soudeur et oxycoupeur                | Fabrication de jeux et jouets                    | Silice                             | Faible                | Données cliniques insuffisantes             |
| Strasbourg, 2010 | M | 1964 | Manœuvre du bâtiment                 |  | Silice<br>Poussières de chantier   | Moyen<br>Moyen        | Données cliniques insuffisantes (+ fibrose) |
| Angers, 2011     | M | 1973 | Conducteur d'engin                   | Construction de bâtiment                         | Silice<br>Solvants                 | Faible                |   |
| Caen, 2011       | M | 1958 | Maçon                                | Construction de chaussées routières              | Silice                             | Faible                | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Cochin, 2011     | M | 1980 | Maçon                                | Construction de bâtiments                        | Silice<br>Solvants                 | Moyen<br>Faible       | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Grenoble, 2011   | M | 1959 | Manœuvre des mines                   | Production de sables                             | Silice                             | Fort                  | Faite, tableau 25A3                         |
| Lille, 2011      | M | 1953 | Maçon                                | Travaux de maçonnerie                            | Silice                             | Faible                | Données cliniques insuffisantes             |
| Lille, 2011      | M | 1957 | Employé de bureau                    | Production et distribution de combustible gazeux | Silice<br>Houille, charbon         | Fort<br>Fort          | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Lille, 2011      | M | 1955 | Technicien de construction mécanique | Laminage à froid de feuillards                   | Silice<br>Solvants                 | Fort<br>Faible        | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Lille, 2011      | M | 1981 | Ouvrier du bâtiment (gros œuvre)     | Traitement et revêtement de métaux               | Silice<br>Solvants<br>Résine époxy | Fort<br>Fort<br>Nulle | Conseillée, tableau 25A3                    |
| Marseille,       | M | 1958 | Manœuvre du bâtiment                 |  | Silice                             | Fort                  | Données                                     |

|                     |   |      |   |   |   |                            |   |
|---------------------|---|------|---|---|---|----------------------------|---|
| 2011                |   |      |   |   |   |                            | scientifiques<br>insuffisantes                                |
| Marseille,<br>2011  | M | 1961 | Conducteur de poids<br>lourds et camions                          |   | Silice<br>Houille, charbon<br>Suie de<br>combustion du<br>charbon | Faible<br>Faible<br>Faible | Conseillée, tableau<br>25A3                                   |
| Nancy, 2011         | F | 1975 | Technicien des sciences<br>chimiques et physiques                 | Recherche<br>développement en<br>science physique et<br>naturelle | Silice<br>Dichlorométhane   | Faible<br>Faible           | Données<br>scientifiques<br>insuffisantes<br>(CREST syndrome) |
| Nantes, 2011        | M | 1964 | Ravaleur de façade,<br>ramoneur                                   |   | Silice  | Nul                        |   |
| Rennes, 2011        | M | 1956 | Mouleur et noyateur<br>de fonderie                                | Fondeur d'acier   | Silice<br>Vibration sonore<br>audible                             | Fort<br>Fort               | Conseillée, tableau<br>25A3                                   |
| Rouen, 2011         | M | 1946 | Maçon   | Construction de bâtiment  | Silice  | Fort                       | Conseillée, tableau<br>25A3 (+<br>pneumopathie)               |
| Strasbourg,<br>2011 | M | 1963 | Mineur et carrier   | Extraction et<br>agglomération de la<br>houille                   | Silice<br>Houille, charbon  | Nul<br>Nul                 |   |
| Tours, 2011         | M | 1954 | Conducteur<br>d'installation des<br>minerais et de la roche       | Fabrication de ciment   | Silice  | Fort                       | Conseillée, tableau<br>25A3                                   |
| Angers, 2012        | M | 1949 | Agriculteur et ouvrier<br>qualifié de polyculture<br>et d'élevage | Horticulture  | Silice  | Fort                       | Conseillée, tableau<br>22 du Régime<br>Agricole               |
| Bordeaux,<br>2012   | F | 1967 | Dentiste  | Pratique dentaire   | Silice  | Fort                       | Conseillée, tableau<br>25A3                                   |

|                     |   |      |   |   |  |                        |  |
|---------------------|---|------|---|---|--|------------------------|--|
| Bordeaux, 2012      | M | 1958 | Conducteur d'engins de terrassement               | Terrassement divers, démolition                           | Silice                                       | Moyen                  | Conseillée, tableau 25A3                     |
| Brest, 2012         | M | 1951 | Manœuvre de bâtiment                              | Construction de bâtiment                                  | Silice                                       | Moyen                  | Conseillée, tableau 25A3                     |
| Caen, 2012          | M | 1932 | Maçon   | Construction maison                                       | Silice                                       | Moyen                  | Données cliniques insuffisantes              |
| Cochin, 2012        | M | 1953 | Ouvrier du bâtiment                               | Construction de maison                                    | Silice                                       | Faible                 | Données cliniques insuffisantes              |
| Cochin, 2012        | M | 1959 | Mécanicien, réparateur d'instruments de précision | Fabrication d'appareils médico-chirurgicaux               | Silice<br>Acrylate<br>Poussières de métaux   | Fort<br>Nul<br>Nul     | Faite, tableau 25A3                          |
| Cochin, 2012        | M | 1963 | Electricien de bâtiment                           | Travaux d'installations électriques                       | Silice                                       | Faible                 | Conseillée, tableau 25A3                     |
| Cochin, 2012        | F | 1946 | Souffleur, mouleur                                | Fabrication de lunettes                                   | Silice                                       | Nul                    |  |
| Fernand-Widal, 2012 | M | 1966 | Ouvrier de bâtiment                               | Terrassement divers, démolition                           | Silice                                       | Faible                 | Données cliniques insuffisantes (+ silicose) |
| Grenoble, 2012      | M | 1966 | Mouleur et noyateur de fonderie                   | Fonderie de fonte   | Silice<br>Fumée et gaz de soudage            | Moyen<br>Nul           | Conseillée, tableau 25A3                     |
| Grenoble, 2012      | M | 1950 | Maçon   | Construction de bâtiment                                  | Silice                                       | Forte                  | Conseillée, tableau 25A3                     |
| Lille, 2012         | M | 1962 | Manutentionnaire                                  | Fabrication de carreaux en céramique                      | Silice                                       | Forte                  | Conseillée, tableau 25A3                     |
| Lille, 2012         | M | 1963 | Plombier et tuyauteur                             | Installation d'équipements thermiques et de climatisation | Silice<br>Solvant<br>Hydrocarbure aromatique | Fort<br>Fort<br>Faible | Conseillée, tableau 25A3                     |

|                   |   |      |   |  | Amiante                            | Faible        |  |
|-------------------|---|------|---|--|------------------------------------|---------------|--|
| Lille, 2012       | M | 1960 | Ouvrier de bâtiment   | Terrassement divers  | Silice                             | Fort          | Conseillée, tableau 25A3 (+ cancer bronchique)   |
| Lyon, 2012        | F | 1950 | Conducteur de machines                                      | Fabrication de produits pharmaceutiques et cosmétiques             | Silice                             | Faible        | Conseillée, tableau 25A3 (+ cancer bronchique)   |
| Montpellier, 2012 | M | 1958 | Maçon   |  | Silice<br>Amiante                  | Moyen<br>Nul  | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Nancy, 2012       | F | 1944 | Souffleur, mouleur, tailleur, meuleur et polisseur de verre | Fabrication de verres creux  | Silice                             | Faible        | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Nancy, 2012       | M | 1953 | Construction en béton armé, maçon agréé                     | Fabrication d'éléments en béton pour la construction               | Silice                             | Fort          | Conseillée, tableau 25A3 (+ silicose)            |
| Nancy, 2012       | M | 1961 | Fendeur et tailleur de pierres                              | Extraction de pierres pour la construction                         | Silice                             | Fort          | Faite, tableau 25A3                              |
| Nantes, 2012      | M | 1937 | Maçon   | Construction de bâtiment   | Poussières inorganique             | Moyen         | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Poitiers, 2012    | F | 1956 | Potier  | Fabrication d'articles céramiques à usage domestique ou ornemental | Silice                             | Fort          | Faite, tableau 25A3 (CREST syndrome + emphysème) |
| Poitiers, 2012    | M | 1967 | Peintre en bâtiment et poseur de papiers peints             | Fabrication de caravanes et de véhicules de loisir                 | Silice                             | Fort          | Conseillée, tableau 25A3 (silicose)              |
| Poitiers, 2012    | M | 1947 | Constructeur en béton armé, maçon, ragréeur                 | Construction de chaussées routières et sols sportifs               | Silice<br>Variation de température | Fort<br>Moyen | Conseillée, tableau 25A3 (CREST syndrome)        |

|                 |   |      |  |   | HAP<br>Suie                       | Faible<br>Faible         |   |
|-----------------|---|------|--|---|-----------------------------------|--------------------------|---|
| Rouen, 2012     | M | 1955 | Tôlier/chaudronnier                                  | Fabrication de colorants et pigments                                    | Silice<br>Amiante                 | Faible<br>Nul            | Données cliniques insuffisantes                               |
| Rouen, 2012     | M | 1939 | Soudeur et oxycoupeur                                |   | Silice                            | Moyen                    | Conseillée, tableau 25A3                                      |
| Bordeaux, 2013  | F | 1937 | Technicien de prothèse médicale et dentaire          | Fabrication d'instruments et de fournitures à usage médical et dentaire | Silice                            | Fort                     | Conseillée, tableau 25A3                                      |
| Brest, 2013     | F | 1975 | Faïencier  | Fabrication d'articles céramiques                                       | Silice                            | Fort                     | Faite, Tableau 25A3   |
| Brest, 2013     | M | 1969 | Manœuvre de bâtiment                                 |   | Silice                            | Moyen                    | Conseillée, Tableau 25A3                                      |
| Caen, 2013      | M | 1978 | Maçon  | Construction de maisons individuelles                                   | Silice                            | Fort                     | Conseillée, tableau 25A3                                      |
| Cherbourg, 2013 | M | 1951 | Tôlier/chaudronnier                                  | Réparation navale   | Silice<br>Amiante                 | Moyen<br>Fort            | Conseillée, tableau 30C (cancer bronchique + plaque pleurale) |
| Lille, 2013     | M | 1972 | Maçon  | Travaux de maçonnerie et gros œuvre                                     | Silice<br>Solvants<br>Amiante     | Moyen<br>Faible<br>Nulle | Conseillée, tableau 25A3                                      |
| Limoges, 2013   | F | 1953 | Conducteur d'installations de vernis et de céramique | Fabrication de produits minéraux non métalliques                        | Silice<br>Poussières inorganiques | Moyen<br>Fort            | Conseillée, Tableau 25A3 (silicose)                           |
| Limoges, 2013   | M | 1955 | Manœuvre du bâtiment                                 | Travaux de maçonnerie générale  | Silice<br>Poussières inorganiques | Fort<br>Moyen            | Faite, tableau 25A3 (+ silicose)                              |

|                   |   |      |  |   | Vibration                                  | Nul                          |  |
|-------------------|---|------|--|---|--|------------------------------|--|
| Limoges, 2013     | M | 1966 | Maçon  | Travaux de maçonnerie générale            | Silice<br>Poussières inorganiques          | Fort<br>Faible               | Conseillée, tableau 25A3 (syndrome interstitiel) |
| Lyon, 2013        | M | 1966 | Conducteur de chariots élévateurs                    | Extraction de pierre pour la construction | Silice                                     | Moyen                        | Faite, tableau 25A3                              |
| Marseille, 2013   | M | 1963 | Soudeur et oxycoupeur                                | Sidérurgie                                | Silice                                     | Fort                         | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Montpellier, 2013 | M | 1965 | Conducteur de machines et d'installations fixes      | Autres activités manufacturières          | Silice                                     | Fort                         | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Poitiers, 2013    | M | 1986 | Fendeur et tailleur de pierres                       | Travail de la pierre                      | Silice                                     | Fort                         | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Rennes, 2013      | M | 1965 | Meuleur, polisseur et affûteur<br>Tourneur, fraiseur | usinage                                   | Silice<br>Solvants                         | Fort<br>Moyen                | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Strasbourg, 2013  | M | 1985 | Entretien, réparation de véhicules automobiles       |   | Silice                                     | Faible                       | Données cliniques insuffisantes                  |
| Strasbourg, 2013  | M | 1959 | Mineur et conducteur d'installation de mines         | Extraction et agglomération de la houille | Silice<br>Houille, charbon<br>Amiante      | Fort<br>Nulle<br>Nulle       | Faite, tableau 25A3                              |
| Besançon, 2014    | M | 1978 | Conducteur d'engins de terrassement                  | Travaux de construction                   | Silice                                     | Moyen                        | Données cliniques insuffisantes                  |
| Lille, 2014       | M | 1955 | Maçon  |   | Silice<br>Solvant<br>Amiante<br>Vibrations | Fort<br>Faible<br>Nul<br>Nul | Conseillée, tableau 25A3                         |
| Lille, 2014       | M | 1971 | Soudeur et oxycoupeur                                | Installation de structures métalliques,   | Silice<br>Fibrociment                      | Nul<br>Nul                   |  |

|                  |   |      |   |  |  |  |                          |
|------------------|---|------|---|--|--|--|--------------------------|
|                  |   |      |   | chaudronnées et de tuyauterie                          | Fumée et gaz de soudage<br>Peinture  | Nul<br>Nul                                 |                          |
| Lille, 2014      | M | 1948 | Ravaleur de façades et ramoneur                 |  | Silice<br>Amiante<br>Solvant de nettoyage  | Nul<br>Nul<br>Nul                          |                          |
| Lille, 2014      | M | 1955 | Techniciens de prothèses médicales et dentaires | Fabrication de matériel médico-chirurgical et dentaire | Silice<br>Acétone<br>Céramique (fibre)<br>Résine acrylique<br>Alliage de mercure<br>Poussières de métaux | Fort<br>Moyen<br>Moyen<br>Faible<br>Faible | Conseillée, tableau 25A3 |
| Strasbourg, 2014 | M | 1946 | Soudeur et oxycoupeur                           | Fabrication de tubes et tuyaux en acier                | Silice<br>métaux   | Fort                                       | Conseillée, tableau 25A3 |

## ANNEXE 5

**Tableau 8 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la base RNV3P: ScS et Exposition aux SOLVANTS**

| Lieu et année de consultation | Sexe | Année de naissance | Poste de travail   | Entreprise  | Expositions   | Imputabilité estimée par le praticien | Déclaration en MP               |
|-------------------------------|------|--------------------|--|---|---|---------------------------------------|---------------------------------|
| Cochin, 2003                  | M    | 1964               | Peintre en bâtiment  | Construction de bâtiment                                  | Solvants  | Nul                                   |                                 |
| Cochin, 2003                  | M    | 1945               | Maçon  | Construction en bâtiment                                  | Solvants  | Nul                                   |                                 |
| Cochin, 2003                  | M    | 1952               | Plombier et tuyautier  | Installation d'équipements thermiques et de climatisation | Solvants<br>Décapants   | Faible<br>Faible                      | Données cliniques insuffisantes |
| Cochin, 2003                  | M    | 1965               | Dirigeant et gérant des commerces                                    | Commerce de véhicules                                     | Solvants<br>Essence   | Nul<br>Nul                            |                                 |
| Grenoble, 2003                | M    | 1951               | Charpentier en bois et menuiserie du bâtiment                        |   | Solvants<br>Peintures<br>Poussière de bois  | Moyen<br>Faible<br>Faible             | Conseillée, alinéa 4            |
| Lille, 2003                   | F    | 1976               | Sculpteur, peintre   | Activité artistique                                       | Solvants  | Fort                                  | Faite, alinéa 4                 |
| Lyon, 2003                    | M    | 1939               | Assembleur d'articles en métal/en caoutchouc et en matière plastique |   | Trichloréthylène  | Faible                                | Données cliniques insuffisantes |
| Lyon, 2003                    | F    | 1959               | Conducteur de machines   | Fabrication de produits en matières plastiques            | Solvants<br>Adhésifs, colles<br>Produits dégagés lors fabrication ou utilisation de matières plastiques | Nulle<br>Nulle<br>Nulle               |                                 |
| Marseille,                    | M    | 1962               | Conducteur   | Raffinage de pétrole                                      | Trichloréthylène  | Moyen                                 | Conseillée, alinéa              |

|                     |   |      |  |  |   |                  |  |
|---------------------|---|------|--|--|---|------------------|--|
| 2003                |   |      | d'installation de raffinage de pétrole et de gaz naturel                 |  |   |                  | 4  |
| Marseille, 2003     | F | 1939 | Chimiste   | Raffinage de pétrole                             | Dérivé halogéné d'hydrocarbure aromatique | Nul              |  |
| Nancy, 2003         | M | 1952 | Peintre en bâtiment et poseur de papiers peints                          |  | Trichloréthylène<br>Dichlorométhane       | Fort<br>Fort     | Faite, alinéa 4                            |
| Saint-Etienne, 2003 | M | 1950 | Laveur de véhicules  | Entretien et réparation de véhicules à moteur    | Hydrocarbure aromatique                   | Moyen            | Données cliniques insuffisantes            |
| Lille, 2004         | F | 1971 | Ouvrier  | Commerce du détail textile                       | Solvants                                  | Moyen            | Conseillée, alinéa 4                       |
| Lyon, 2004          | M | 1935 | Technicien en chimie industriel  |  | Solvants                                  | Faible           | Données cliniques insuffisantes            |
| Nantes, 2004        | F | 1970 | Conducteur de machines pour fabrication de produits en matière plastique | Construction de bateaux de plaisance             | Solvants                                  | Moyen            | Données scientifiques insuffisantes        |
| Caen, 2005          | M | 1946 | Mécanicien et ajusteur de véhicule à moteur                              | Construction véhicules automobiles               | Solvants                                  | Fort             | Conseillée, alinéa 4 (+ cancer bronchique) |
| Fernand-Widal, 2005 | M | 1961 | Laqueur, vernisseur  | Entretien et réparation de véhicules automobiles | Solvants                                  | Faible           | Données cliniques insuffisantes            |
| Garches, 2005       | M | 1948 | Entretien et réparation de véhicules automobiles                         |  | Solvants<br>Peintures                     | Faible<br>Faible | Faite, alinéa 4                            |
| Tours, 2005         | F | 1957 | Conducteur de  | Découpage, emboutissage                          | Solvants                                  |                  |  |

|                       |   |      |   |   |   |                                      |                                     |
|-----------------------|---|------|---|---|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
|                       |   |      | machines-outils   |   |   |                                      |                                     |
| Tours, 2005           | F | 1951 | Soudeur et oxycoupeur   | Fabrication d'équipements automobiles                 | Solvants<br>Fumée et gaz de soudage                                     | Faible<br>Faible                     |                                     |
| Cochin, 2006          | M | 1972 | Mécanicien et ajusteur de véhicules à moteur                                  | Entretien et réparation de véhicules automobiles      | Acétone<br>Dégraissant<br>Adhésifs, colles                              | Nul<br>Nul<br>Nul                    |                                     |
| Lyon, 2006            | F | 1947 | Agent commercial  |   | Éther de glycol   | Moyen                                | Données scientifiques insuffisantes |
| Caen, 2007            | F | 1952 | Monteur d'appareil électrique   | Fabrication de composants passifs et de condensateurs | Solvants  | Faible                               |                                     |
| Clermont-Ferrand 2007 | M | 1949 | Conducteur de machines pour la fabrication de produits en matières plastiques | Fabrication d'équipements automobiles                 | Solvants  | Faible                               | Données cliniques insuffisantes     |
| Cochin, 2007          | F | 1963 | Technicien des sciences   | Enseignement secondaire                               | Solvants  | Nul                                  |                                     |
| Marseille, 2007       | F | 1946 | Technicien des sciences de la vie   | Recherche et développement                            | Hydrocarbure aromatique<br>Benzène<br>Ether aliphatique<br>Formaldéhyde | Faible<br>Faible<br>Faible<br>Faible | Conseillée, alinéa 4                |
| Nancy, 2007           | M | 1952 | Outils  | Menuiserie métalliques                                | Solvants<br>Produits de décomposition thermique d'huile                 | Moyen<br>Moyen                       | Conseillée, alinéa 4                |
| Amiens, 2008          | F | 1948 | Chimiste  | Fabrication de peinture et                            | Solvants  | Fort                                 | Conseillée, alinéa                  |

|                |   |      |  |                                       |  |                       |                                     |
|----------------|---|------|--|---------------------------------------|--|-----------------------|-------------------------------------|
|                |   |      |  | vernis                                |  |                       | 4                                   |
| Caen, 2008     | F | 1970 | Manœuvre de l'assemblage                     | Fabrication d'équipements automobiles | Solvants (dichlorométhane)                             | Moyen                 | Données scientifiques insuffisantes |
| Cochin, 2008   | M | 1944 | Soudeur et oxycoupeur                        | Construction de bâtiment              | Solvants<br>Fumée et gaz de soudage<br>Amiante         | Nul<br><br>Nul<br>Nul |                                     |
| Créteil, 2008  | F | 1967 | Soudeur, oxycoupeur                          | Bijouterie, joaillerie, orfèvrerie    | Trichloréthylène (solvants)<br>Fumée et gaz de soudage | Faible<br><br>Nul     | Données cliniques insuffisantes     |
| Grenoble, 2008 | F | 1965 | Conducteur d'installation                    | Construction de lignes                | Solvants dégraissant                                   | Moyen                 | Conseillée, alinéa 4                |
| Lille, 2008    | F | 1958 | Laveur, repasseur                            | Blanchisserie, teinturerie            | Solvants   | Moyen                 | Conseillée, alinéa 4                |
| Lille, 2008    | M | 1969 | Soudeur et oxycoupeur                        | Fabrication de moteur                 | Solvants   | Moyen                 | Conseillée, alinéa 4                |
| Lille, 2008    | F | 1956 | Monteur et assembleur                        | Fabrication d'équipements automobiles | Solvants<br>Colles                                     |                       |                                     |
| Lyon, 2008     | M | 1964 | Conducteur de machines-outils                | Métallurgie                           | Solvants<br>Huile et graisse lubrifiant                | Nul<br>Nul            |                                     |
| Lyon, 2008     | M | 1965 | Mécanicien et ajusteur de véhicules à moteur |                                       | Solvants   | Faible                | Données scientifiques insuffisantes |
| Nantes, 2008   | M | 1965 | Régleur et régleur-                          | Fabrication d'équipements             | Solvants   | Faible                | Données                             |

|                       |   |      |   |  |   |                  |  |
|-----------------------|---|------|---|--|---|------------------|--|
|                       |   |      | conducteur de machines-outils                                   | aéraulique et frigorifiques industriels                            | Huile de coupe, fluide d'usinage                        | Faible           | scientifiques insuffisantes                          |
| Rouen, 2008           | M | 1962 | Manœuvre du bâtiment  |  | Solvants<br>Peintures                                   | Faible<br>Faible | Données scientifiques insuffisantes                  |
| Toulouse, 2008        | M | 1971 | Laqueur, vernisseur   | Entretien et réparation de véhicules à moteur                      | Solvants<br>Ambiance thermique froide                   |                  |  |
| Toulouse, 2008        | F | 1953 |   | Fabrication d'articles en caoutchouc                               | Solvants  | Moyen            | Données scientifiques insuffisantes                  |
| Angers, 2009          | M | 1958 | Optométricien et opticien                                       | Commerce d'optique et de photographie                              | Solvants  |                  |  |
| Clermont-Ferrand 2009 | F | 1960 | Conducteur de machines-outils                                   | Fabrication de serrures  | Solvants  | Moyen            | Conseillée, alinéa 4                                 |
| Garches, 2009         | M | 1947 | Peintre en bâtiment et poseur de papiers peints                 |  | Solvants<br>Silice                                      | Moyen<br>Faible  | Conseillée, alinéa 4                                 |
| Nancy, 2009           | M | 1981 | Technicien en construction mécanique                            | Fabrication d'équipements aérauliques et frigorifiques industriels | Dérivé halogéné mixte d'hydrocarbure aliphatique saturé | Faible           | Données scientifiques insuffisantes (+ pneumopathie) |
| Nantes, 2009          | M | 1954 | Assembleur d'articles en métal, caoutchouc et matière plastique | Construction de bateaux de plaisance                               | Solvants  | Faible           | Données scientifiques insuffisantes (CREST syndrome) |
| Poitiers, 2009        | F | 1956 | Laveur et repasseur de linge à la main                          | Blanchisserie teinturerie de gros                                  | tétrachloroéthylène                                     | Moyen            | Pas de prise en charge                               |

|                  |   |      |   |  |   |                         |  |
|------------------|---|------|---|--|---|-------------------------|--|
| Reims, 2009      | F | 1956 | Laveur et repasseur de linge à la main                          | Blanchisserie teinturerie de gros                | tétrachloroéthylène   | Moyen                   | Pas de prise en charge                           |
| Strasbourg, 2009 | M | 1969 | Employé de service des stocks                                   | Commerce de gros de bien de consommation         | Solvants  | Nul                     |  |
| Strasbourg, 2009 | M | 1982 | Technicien en électronique et télécommunication                 | Transport ferroviaire                            | Méthyléthylcétone<br>Plomb                                  | Faible<br>Nul           | Données scientifiques insuffisantes              |
| Cochin, 2010     | F | 1953 | Technicien des sciences de la vie                               | Pratique médicale                                | Solvants<br>Formaldéhyde<br>Ethylène glycol                 | Faible<br>Faible<br>Nul | Données scientifiques insuffisantes              |
| Lille, 2010      | M | 1957 | Mécanicien et ajusteur de machines agricoles et industrielles   | Métallurgie                                      | Trichloréthylène<br>Tétrachloroéthylène<br>Dérivé organique | Moyen                   | Conseillée, alinéa 4                             |
| Lyon, 2010       | M | 1969 | Imprimeur sérigraphie, à la planche et sur textile              | Industrie textile                                | Solvants  | Fort                    | Pas de prise en charge (travailleur indépendant) |
| Nantes, 2010     | M | 1958 | Assembleur d'articles en métal, caoutchouc et matière plastique | Fabrication de carrosseries automobiles          | Solvants  | Faible                  | Données scientifiques insuffisantes              |
| Rennes, 2010     | M | 1967 | Manœuvre de l'assemblage  | Fabrication de machines diverses d'usage général | Solvants  | Fort                    | Conseillée, alinéa 4                             |
| Caen, 2011       | M | 1960 | Oxycoupeur  | Chaudronnerie/tuyauterie                         | Solvants  | Faible                  | Données scientifiques insuffisantes              |
| Grenoble, 2011   | F | 1950 | Manoeuvre de l'assemblage                                       | Fabrication appareils médico-chirurgicaux        | Dichlorométhane<br>Essence                                  | Moyen                   | Faite, alinéa 4                                  |

|                |   |      |  |  |  |                            |  |
|----------------|---|------|--|--|--|----------------------------|--|
| Lyon, 2011     | M | 1957 | Imprimeur, sérigraphe, à la planche et sur textile         | Fabrication de cartonnage                              | Solvants   | Nulle                      |  |
| Nancy, 2011    | M | 1959 | Imprimeur sérigraphe, à la planche et sur textile          | Fabrication de matières plastiques de base             | Solvants<br>Fumée et gaz de soudage<br>Encre       | Faible<br>Nul<br>Nul       | Données scientifiques insuffisantes        |
| Nantes, 2011   | M | 1953 | Mécanicien-ajusteur de machines agricoles et industrielles | Construction aéronautique et aérospatiale              | Trichloréthylène<br>Peintures<br>Méthyléthylcétone | Faible<br>Faible<br>Faible | Déjà reconnu en MP                         |
| Rennes, 2011   | M | 1958 | Technicien en électricité                                  | Construction de lignes électrique et télécommunication | Solvants   | Faible                     | Données cliniques insuffisantes            |
| Tours, 2011    | F | 1966 | Technicien des sciences chimiques et physiques             |  | Benzène<br>Toluène<br>Acétone                      | Faible<br>Faible<br>Faible | Conseillée, alinéa 4                       |
| Tours, 2011    | M | 1942 | Éleveur et ouvrier qualifié de l'élevage                   | Élevage de volailles                                   | Solvants<br>Ether aliphatique<br>formaldéhyde      | Faible<br>Faible<br>Fort   | Conseillée, alinéa 4                       |
| Angers, 2012   | F | 1956 | Conducteur de machine                                      | Fabrication de chaussures                              | Solvants   | Moyen                      |  |
| Bordeaux, 2012 | M | 1956 | Technicien en construction mécanique                       | Construction de lanceurs et engins spatiaux            | Solvants<br>Résines                                | Faible<br>Faible           | Données scientifiques insuffisantes        |
| Caen, 2012     | M | 1955 | Manœuvre de l'assemblage                                   | Construction véhicules automobiles                     | Solvants   | Fort                       | Conseillée, alinéa 4 (+ cancer bronchique) |
| Cochin, 2012   | M | 1945 |  | Imprimerie   | Solvants   | Faible                     | Données scientifiques insuffisantes        |

|                     |   |      |  |  |   |                                      |   |
|---------------------|---|------|--|--|---|--------------------------------------|---|
| Lille, 2012         | F | 1944 | Mécanicien                                       | Entretien et réparation de véhicules                 | Solvants<br>Trichloréthylène<br>Peintures<br>Amiante<br>Gaz d'échappement | Fort<br>Fort<br>Faible<br>Nul<br>Nul | Conseillée, alinéa 4 (+ fibrose pulmonaire) |
| Lille, 2012         | F | 1952 | Laveur et repasseur                              | Blanchisserie/teinturerie                            | Solvants  | Moyen                                | Conseillée, alinéa 4                        |
| Lille, 2012         | F | 1963 | Profession de l'éducation des handicapés         | Activité hospitalière                                | Solvants<br>Dégraissant<br>Ether aliphatique                              | Fort<br>Moyen<br>Fort                | Conseillée, alinéa 4                        |
| Lille, 2012         | M | 1971 | Mécanicien et ajusteur                           | Ingénierie, étude technique                          | Solvants  | Moyen                                | Conseillée, alinéa 4                        |
| Nantes, 2012        | M | 1975 | Régleur et régleur-conducteur de machines-outils | Construction de bâtiment de guerre                   | Solvants<br>Huile de coupe, fluide d'usinage                              | Faible<br>Nul                        |   |
| Saint-Etienne, 2012 | M | 1956 | Manœuvre de l'assemblage                         | Traitement et revêtement de métaux                   | Solvants<br>Silice  | Fort<br>Fort                         | Faite, alinéa 4                             |
| Strasbourg, 2012    | F | 1962 | Conducteur de machines-outils                    | Fabrication de coutellerie                           | Solvants<br>Silice  | Nul<br>Nul                           |   |
| Strasbourg, 2012    | F | 1983 | Technicien des sciences physiques et chimiques   | Fabrication de produits chimiques à usage industriel | Solvants  | Faible                               | Données scientifiques insuffisantes         |
| Grenoble, 2013      | M | 1955 | Meuleur, polisseur et affûteur                   | Décolletage  | Trichloréthylène<br>Usinage   | Moyen<br>Moyen                       | Données cliniques insuffisantes             |
| Lille, 2013         | F | 1956 | Monteur et assembleur                            | Fabrication d'équipements automobiles                | Solvants de dégraissage<br>Peintures, vernis                              | Fort<br>Faible                       | Conseillée, alinéa 4                        |

|                  |   |      |  |  |  |                                      |                                   |
|------------------|---|------|--|--|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Lille, 2013      | M | 1942 | Peintre en bâtiment et poseur de papiers peints    |  | Trichloréthylène<br>Acétone<br>Solvants de dégraissage<br>Peinture, vernis | Faible<br>Faible<br>Faible<br>Faible | Conseillée, alinéa 4              |
| Limoges, 2013    | F | 1973 | Conducteur de machines et ouvriers de l'assemblage | Fabrication d'équipements automobiles                          | Solvants méthyléthylcétone   | Moyen<br>Moyen                       | Conseillée, alinéa 4              |
| Rouen, 2013      | M | 1947 | Soudeur et oxycoupeur                              | Fabrication d'équipements d'aide à la navigation               | Solvants<br>Autre nuisance physique  | Nul<br>Nul                           |                                   |
| Strasbourg, 2003 | M | 1963 | Technicien en chimie industrielle                  | Fabrication de peintures et vernis                             | Solvants   | Faible                               | Conseillée, alinéa 4              |
| Cochin, 2014     | F | 1942 | Technicien de laboratoire médical                  | Laboratoire d'analyses médicales                               | Solvant  | Nul                                  |                                   |
| Cochin, 2014     | F | 1954 | Agent d'entretien                                  | Nettoyage courant des bâtiments                                | Solvant  | Moyen                                | Faite, alinéa 4<br>ScS linéaire   |
| Cochin, 2014     | F | 1946 | Chimiste   | Fabrication de produits chimiques                              | Solvant<br>Amiante   | Nul<br>Nul                           | + cancer bronchique               |
| Grenoble, 2014   | M | 1976 | Contrôleur des processus industriels               | Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques | Solvant de nettoyage<br>Hydrocarbure aliphatique                           | Moyen<br>Nul                         | ScS + LES<br>Conseillée, alinéa 4 |
| Lille, 2014      | F | 1961 | Agent d'entretien                                  | Administration publique générale                               | Solvant naphta aromatique léger<br>Méthanol<br>Ethanol                     | Nul<br>Nul<br>Nul                    |                                   |
| Lille, 2014      | M | 1948 | Plombier et tuyauteur                              |  | Solvant<br>Amiante<br>Vibrations<br>Plomb                                  | Nul<br>Nul<br>Nul<br>Nul             |                                   |

|                  |   |      |                                       |                                 |                                    |                 |               |
|------------------|---|------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------|---------------|
| Nantes, 2014     | M | 1966 | Electricien du bâtiment               |                                 | Solvant                            | Faible          |               |
| Strasbourg, 2014 | F | 1973 | Agent d'entretien des bureaux, hôtels | Nettoyage courant des bâtiments | Solvant de nettoyage<br>Vibrations | Faible<br>Moyen | ScS localisée |

## ANNEXE 6

**Tableau 9 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la base RNV3P: ScS et Exposition aux FUMÉES DE SOUDAGE**

| Lieu et année de consultation | Sexe | Année de naissance | Poste de travail         | Entreprise  | Expositions   | Imputabilité estimée par le praticien | Déclaration en MP                   |
|-------------------------------|------|--------------------|--------------------------|---|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Nancy, 2004                   | M    | 1952               | Couvreur et zingueur     | Installation d'équipements thermiques et de climatisation | Fumée et gaz de soudage<br>dégraissant                  | Nul<br>Nul                            |                                     |
| Nantes, 2007                  | M    | 1953               | Soudeur et oxycoupeur    | Construction de navires civils                            | Fumée et gaz de soudage                                 | Faible                                | Données scientifiques insuffisantes |
| Bordeaux, 2008                | M    | 1952               | Tôlier/chaudronnier      | Fabrication de réservoirs et citernes métalliques         | Fumées et gaz de soudage<br>Acide sulfurique<br>Amiante | Nul<br>Nul<br>Nul                     |                                     |
| Nantes, 2009                  | M    | 1951               | Plombier et tuyauteur    |   | Fumée et gaz de soudage                                 | Faible                                | Données scientifiques insuffisantes |
| Nantes, 2010                  | M    | 1970               | Soudage et calorifugeage | Construction de navires civils                            | Fumée et gaz de soudage<br>fibre inorganique            | Nul<br>Nul                            | + consommation de drogues           |
| Grenoble, 2012                | M    | 1970               | Soudeur et oxycoupeur    | Fabrication de pompes et compresseurs                     | Fumées de soudage<br>Huile de coupe                     | Nulle<br>Nulle                        |                                     |

## ANNEXE 7

**Tableau 10: Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la base RNV3P: ScS et Exposition à l'AMIANTE**

| Année de consultation | Sexe | Année de naissance | Poste de travail                                 | Entreprise   | Expositions  | Imputabilité estimée par le praticien | Déclaration en MP   |
|-----------------------|------|--------------------|--|--|--|---------------------------------------|---|
| Grenoble, 2007        | F    | 1936               | Préparateur de fibres                            | Tissage de l'industrie cotonnière                          | Amiante<br>Fibre synthétique<br>Coton (fibre)          | Faible<br>Faible<br>Faible            | Données scientifiques insuffisantes (+ syndrome interstitielle) |
| Besançon, 2009        | M    | 1931               | Mécanicien et ajusteur de véhicules à moteur     | Construction de véhicules automobiles                      | Amiante<br>Gaz d'échappement<br>Poussières métalliques | Nul<br>Nul<br>Nul                     |   |
| Besançon, 2009        | M    | 1931               | Mécanicien et ajusteur de véhicules à moteur     | Construction de véhicules automobiles                      | Amiante<br>Autres poussières métalliques               | Nulle<br>Nulle                        |   |
| Lyon, 2009            | M    | 1939               | Tôlier/chaudronnier                              | Chaudronnerie/tuyauterie                                   | Amiante  | Nul                                   |   |
| Bordeaux, 2011        | F    | 1942               | Laveur et repasseur de linge à la main           | Blanchisserie, teinturerie                                 | Amiante  | Fort                                  | Conseillée, tableau 30B (+ lésion pleurale bénigne)             |
| Cherbourg, 2013       | M    | 1960               | Soudeur, oxycoupeur                              | Chaudronnerie, tuyauterie                                  | Amiante  | Nulle                                 |   |
| Cochin, 2013          | M    | 1971               | Électricien                                      |  | Amiante  | Nul                                   |   |
| Poitiers, 2013        | M    | 1953               | Régleur et régleur-conducteur de machines-outils | Fabrication de matériel électrique pour moteur et véhicule | Amiante<br>Poussières d'acier ou fonte                 | Faible                                | Conseillée, tableau 30 (CREST syndrome + anomalie radio)        |

|              |   |      |  |                                   |   |                          |                     |
|--------------|---|------|--|-----------------------------------|---|--------------------------|---------------------|
| Cochin, 2014 | F | 1946 | Chimiste                                     | Fabrication de produits chimiques | Amiante   | Nul                      | + cancer bronchique |
| Lille, 2014  | M | 1958 | Charpentier en bois et menuisier du bâtiment | Travaux de charpente              | Amiante<br>Vibrations<br>Poussières de bois<br>Créosote | Nul<br>Nul<br>Nul<br>Nul |                     |

**ANNEXE 8**

**Tableau 11 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la base RNV3P: ScS et Exposition à DIVERS TOXIQUES PROFESSIONNELS**

| Lieu et année de consultation | Sexe | Année de naissance | Poste de travail  | Entreprise   | Expositions                                  | Imputabilité estimée / le praticien | Déclaration en MP                             |
|-------------------------------|------|--------------------|---|--|--|-------------------------------------|---|
| Lille, 2005                   | F    | 1950               | Emballleur à la main et autre manœuvre des industries manufacturières | Fabrication de produits agro-chimiques               | Produits pesticides<br>Solvants              | Faible<br>Faible                    | Données scientifiques insuffisantes (IPP<25%) |
| Lyon, 2006                    | M    | 1951               | Agriculteur et ouvrier de l'horticulture et des pépinières            | Réalisation et entretien de plantations ornementales | Produits pesticides                          | Nul                                 |   |
| Nantes, 2007                  | M    | 1955               | Agriculteur et ouvrier qualifié de polyculture et d'élevage           | Culture et élevage                                   | Produits pesticides<br>Poussières organiques | Faible<br>Faible                    | Données scientifiques insuffisantes           |
| Bordeaux, 2008                | M    | 1967               | Agriculteur   | Culture fruitière                                    | Produits pesticides                          | Nul                                 |   |
| Garches, 2008                 | F    | 1930               | Agronome  |  | Produits pesticides                          | Faible                              | Données scientifiques insuffisantes           |
| Lille, 2008                   | M    | 1950               | Agriculteur et ouvrier agricole                                       | Culture de céréales                                  | Produits pesticides                          | Moyen                               | Conseillée, alinéa 4                          |
| Lille, 2012                   | F    | 1961               | Portier, gardien  | Administration d'immeuble                            | Herbicide                                    | Faible                              | Données scientifiques insuffisantes           |
| Lyon, 2013                    | F    | 1964               | Aide et manœuvre agricole   | Culture fruitière                                    | Produits pesticides                          | Nulle                               |   |
| Cochin, 2008                  | M    | 1951               | Vendeur et démonstrateur  | Fabrication de vêtements de femmes                   | Adhésifs, colles<br>Fibre textile            | Nul<br>Nul                          |   |

|                  |   |      |   |   |   |                  |  |
|------------------|---|------|---|---|---|------------------|--|
| Lille, 2010      | M | 1955 | Charpentier en bois   | Activité hospitalière                               | Adhésifs, colles                        | Faible           | Conseillée, affection contractée en service          |
| Nantes, 2014     | F | 1960 | Monteur et assembleur   | Fabrication bicyclettes et véhicules pour invalides | Adhésifs, colles                        | Faible           | Données scientifiques insuffisantes<br>ScS localisée |
| Grenoble, 2010   | M | 1954 | Employé de service d'ordonnance de la production                  | Fabrication de meubles de cuisine                   | Vibration<br>Poussières de bois         | Moyen<br>Nul     | Données scientifiques insuffisantes                  |
| Grenoble, 2010   | M | 1957 | Charpentier en bois et menuisier du bâtiment                      | Travaux de charpente                                | Vibration<br>Poussières de chantier     | Faible<br>Faible | Données scientifiques insuffisantes                  |
| Marseille, 2012  | M | 1974 | Foreur, sondeur de puits  |   | Vibration machine percutante            | Faible           | Conseillée, alinéa 4                                 |
| Toulouse, 2013   | M | 1971 | Laqueur, vernisseur   | Entretien et réparation de véhicules automobiles    | Vibrations<br>Ambiance thermique froide | Moyen<br>Moyen   | Données cliniques insuffisantes                      |
| Strasbourg, 2014 | F | 1973 | Agent d'entretien   | Nettoyage courant des bâtiments                     | Vibrations                              | Moyen            | Données cliniques insuffisantes<br>ScS localisée     |
| Lyon, 2006       | F | 1952 | Profession des finances et de la vente                            | Administration publique générale                    | Peinture                                | Nul              |  |
| Besançon, 2007   | M | 1947 | Peintre en bâtiment et poseur de papiers peints                   |   | Peinture                                | Moyen            | Conseillée, alinéa 4                                 |
| Lille, 2012      | M | 1975 | Conducteur de machines dans la fabrication d'articles métalliques | Transports Ferroviaires                             | Peintures, vernis, laques               | Faible           | Données cliniques insuffisantes                      |

|                |   |      |   |                                     |   |                  |                                     |
|----------------|---|------|---|-------------------------------------|---|------------------|-------------------------------------|
| Lyon, 2012     | M | 1967 | Peintre en bâtiment et poseur de papiers peints               | Administration publique générale    | Peinture<br>Vibrations                            | Nulle<br>Nulle   |                                     |
| Lille, 2006    | F | 1948 | Coiffeur (indépendant)  | Coiffure                            | Teintures   |                  | Pas de prise en charge              |
| Lille, 2007    | M | 1950 | Peintre en bâtiment   | Construction de bâtiment            | Poussières de ciment                              |                  |                                     |
| Nantes, 2007   | M | 1950 | Maçon   | Construction de bâtiment            | Poussières de ciment                              | Faible           | Données scientifiques insuffisantes |
| Grenoble, 2010 | M | 1926 | Maçon   | Construction de maison individuelle | Poussières de ciment<br>Vibration                 | Moyen<br>Nul     | Données scientifiques insuffisantes |
| Nantes, 2011   | M | 1959 | Assembleur d'articles en bois                                 | Agencement de lieux de vente        | Poussières de ciment<br>Ambiance thermique froide | Faible<br>Faible | Données scientifiques insuffisantes |
| Nantes, 2007   | M | 1949 | Maçon   |                                     | Poussières inorganiques                           | Faible           | Données scientifiques insuffisantes |
| Nantes, 2009   | M | 1956 | Mécanicien et ajusteur de machines agricoles et industrielles | Forage et sondage                   | Poussières inorganiques                           | Faible           | Données scientifiques insuffisantes |
| Lille, 2012    | M | 1975 | Vendeur et démonstrateur                                      | Commerce de détail de bricolage     | Poussières inorganiques                           |                  | Données scientifiques insuffisantes |
| Nantes, 2012   | M | 1954 | Soudeur et oxycoupeur   | Travail temporaire                  | Poussières inorganiques                           | Faible           | Données scientifiques insuffisantes |
| Lyon, 2009     | M | 1947 | Electricien de bâtiment                                       | Travaux d'installation électrique   | Poussières de chantier                            | Faible           | Pas de prise en charge              |

|                  |   |      |  |   |  |                                      |                                     |
|------------------|---|------|--|---|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Nantes, 2013     | M | 1964 | Maçon  | Construction de bâtiment                                    | Poussières inorganiques  | Nul                                  |                                     |
| Lyon, 2013       | M | 1958 | Maçon  | Travaux de finition   | Poussières de chantiers  | Nulle                                |                                     |
| Caen, 2008       | F | 1946 | Manœuvre de l'assemblage                       | Construction de véhicules automobiles                       | Huiles et graisses lubrifiants   | Nulle                                |                                     |
| Nantes, 2008     | M | 1950 | Mécanicien et ajusteur d'appareils électriques | Fabrication d'ascenseur, monte-charge et escalier mécanique | Huile et graisse lubrifiante   | Faible                               | Données scientifiques insuffisantes |
| Lille, 2005      | F | 1960 | Fabrication de laits et produits laitiers      | Eleveur et ouvrier d'élevage                                | Hypochlorite   | Faible                               | Pas de prise en charge              |
| Lyon, 2013       | F | 1960 | Infirmière                                     | Activité hospitalière                                       | Virus, bactéries   | Moyen                                | Faite, alinéa 4                     |
| Lyon, 2006       | F | 1942 | Infirmière                                     |   | Formaldéhyde   | Nulle                                |                                     |
| Grenoble, 2011   | F | 1955 | Monteur en appareillage électrique             | Fabrication de matériel électrique                          | Silicium   | Faible                               | Données scientifiques insuffisantes |
| Rouen, 2011      | M | 1967 | Technicien en construction mécanique           | Fabrication de plaques, feuilles, tubes en plastique        | Poussières de matières plastiques  | Faible                               | Données scientifiques insuffisantes |
| Nantes, 2013     | M | 1967 | Monteur en isolation thermique et acoustique   | Montage de façade en verre et isolation                     | Poussières d'alliages légers<br>Laine de verre                           | Faible<br>Faible                     | Données scientifiques insuffisantes |
| Besançon, 2012   | M | 1954 | Conducteur de machines-outils                  | Horlogerie  | Alliage cuivreux<br>Carbone  | Nulle<br>Nulle                       |                                     |
| Strasbourg, 2010 | M | 1987 | Aide et nettoyeur                              | Industrie alimentaire                                       | Acide nitrique<br>Acide phosphorique<br>Glutaraldéhyde<br>Acide acétique | Faible<br>Faible<br>Faible<br>Faible |                                     |

|                |   |      |  |  |  |                  |                                     |
|----------------|---|------|--|--|--|------------------|-------------------------------------|
| Bordeaux, 2005 | F | 1950 | Conducteur de machines-outils  | Fabrication de petits articles métalliques | Oxyde de fer   | Nulle            |                                     |
| Créteil, 2013  | F | 1966 | Joailleur et orfèvre   | Bijouterie fantaisie                       | Phtalate<br>Amine aliphatique                          | Nulle<br>Nulle   |                                     |
| Lille, 2014    | F | 1956 | Coureur, brodeur   | Fabrication d'articles textiles            | Coton (fibre)  | Nul              |                                     |
| Lille, 2014    | F | 1946 | Coureur, brodeur   | Fabrication de vêtements du travail        | Coton (fibre)  | Nul              |                                     |
| Lille, 2014    | F | 1960 | Coureur, brodeur   | Fabrication de vêtements de dessous        | Coton (fibre)  | Nul              |                                     |
| Lyon, 2014     | F | 1957 | Agent d'entretien  | Nettoyage courant des bâtiments            | Produit d'entretien                                    | Nul              | ScS localisée                       |
| Rouen, 2014    | F | 1958 | Conducteurs de machines à blanchir, à teindre et à nettoyer les tissus | Préparation de fibres textiles et filature | Soude<br>Autre produit, matériau ou procédé industriel | Faible<br>Faible | Données scientifiques insuffisantes |
| Lyon, 2014     | M | 1957 | Poseurs de revêtements de sol et carreleur                             | Travaux d'étanchéification                 | Autre époxyde  | Nul              |                                     |
| Lille, 2014    | F | 1944 | Manoeuvres des industries manufacturières                              | Préparation de fibres textiles et filature | Ammoniac (NH <sub>3</sub> )                            | Nul              | CREST syndrome                      |
| Brest, 2014    | F | 1959 | Infirmière   | Personnel hospitalier                      | Détergent désinfectant                                 |                  | ScS localisée                       |
| Lille, 2014    | F | 1971 | Cuisinier  | Service de traiteur                        | Composé d'ammonium quaternaire                         | Nul              | CREST syndrome                      |
| Lille, 2014    | M | 1958 | Charpentier en bois et menuisier en bâtiment                           | Travaux de charpente                       | Poussières de bois                                     | Nul              |                                     |
| Lille, 2014    | F | 1961 | Agent d'entretien  | Administration publique générale           | Méthanol   | Nul              |                                     |

|                |   |      |  |  |  |                             |                                     |
|----------------|---|------|--|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| Lille, 2014    | M | 1948 | Plombier et tuyauteur                              |  | Plomb  | Nul                         |                                     |
| Grenoble, 2014 | M | 1976 | Contrôleurs des processus industriels, métallurgie | Fabrication de pièces en matières plastiques                   | Hydrocarbure aliphatique   | Moyen                       | Conseillée, alinéa 4 + LES          |
| Rouen, 2014    | F | 1961 | Monteur et assembleur                              | Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques | Fluor  | Faible                      | Données scientifiques insuffisantes |
| Besançon, 2014 | F | 1962 | Monteurs d'appareils électriques et électroniques  | Fabrication de matériel médico-chirurgical et dentaire         | 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane<br>Soudage<br>Alcool, polyalcool et dérivé | Moyen<br><br>Moyen<br>Moyen | Conseillée, alinéa 4                |

## ANNEXE 9

**Tableau 10 : Données des consultations de Janvier 2003 à Octobre 2014 issues de la base RNV3P: LES et Expositions Professionnelles**

| Année de consultation | Sexe | Année de naissance | Poste de travail   | Entreprise   | Expositions | Imputabilité estimée par le praticien | Déclaration en MP (pathologies associées) |
|-----------------------|------|--------------------|--|--|-------------|---------------------------------------|---|
| Fernand-Widal, 2001   | F    | 1952               | Mécanicien-réparateur d'instrument de précision                      | Fabrication d'instruments médicaux, de précision d'optique, d'horlogerie | Silice      | Faible                                |   |
| Rennes, 2007          | M    | 1955               | Fendeur et tailleur de pierre  | Extraction de pierre pour la construction                                | Silice      | Fort                                  |   |
| Bordeaux, 2010        | M    | 1970               | Conducteur d'installation de préparation des minerais et de la roche | Production de sables et granulats  | Silice      | Nulle                                 |   |
| Besançon, 2013        | M    | 1958               | Constructeur en béton armé, maçon ragréeur                           | Construction de bâtiment   | Silice      | Moyen                                 |   |
| Lille, 2014           | M    | 1978               | Fendeur et tailleur de pierre  | Réparation de machines et équipements mécaniques                         | Silice      | Fort                                  | Fait, alinéa 4                            |
| Lille, 2014           | M    | 1958               | Mouleur et noyateur de fonderie                                      | Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques           | Silice      | Fort                                  | Conseillée, alinéa 4 (+ silicose)         |
| Lille, 2014           | M    | 1956               | Ebéniste, menuisier  | Fabrication de moules et modèles   | Silice      | Moyen                                 | Conseillée, alinéa 4                      |
| Fernand-Widal, 2011   | F    | 1987               | Technicien des sciences de la vie                                    | Captage, traitement et distribution d'eau                                | Solvant     | Nulle                                 |   |
| Besançon, 2013        | M    | 1950               | Mécanicien et réparateur de machines industrielles                   | Fabrication de colorants et de pigments                                  | Toluène     | Nulle                                 |   |

|                |   |      |   |   |  |                                     |                                 |
|----------------|---|------|---|---|--|-------------------------------------|---------------------------------|
| Tours, 2013    | F | 1973 | Conducteur de machines-outils   | Fabrication de machines de bureau et matériel informatique      | Solvant  | Nulle                               |                                 |
| Grenoble, 2014 | M | 1976 | Contrôleur des processus industriels                                  | Fabrication de pièces techniques à bases de matières plastiques | Solvant de nettoyage<br>Hydrocarbure aliphatique | Moyen<br>Nul                        |                                 |
| Grenoble, 2014 | F | 1980 | Superviseur   | Blanchisserie, teinturerie                                      | Tétrachloroéthylène<br>Solvant de nettoyage      | Nul<br>Nul                          |                                 |
| Lille, 2014    | M | 1969 | Agent d'entretien des bureaux, hôtels et autres établissements        | Location de logement  | Solvant  | Faible                              | Données cliniques insuffisantes |
| Cochin, 2008   | M | 1956 | Peintre en bâtiment et poseur de papiers peints                       | Maçonnerie générale   | Ambiance thermique froide<br>Rayons UV           | Nulle                               |                                 |
| Lille, 2003    | F | 1957 | Assembleur d'articles en métal, en caoutchouc ou en matière plastique | Fabrication de matériel électrique pour moteurs et véhicules    | Colles<br>Adhésifs<br>Cuivre                     | Nulle                               |                                 |
| Lyon, 2003     | M | 1983 | Poseur de revêtements   |   | Colles<br>Adhésifs<br>Poussières                 | Faible<br>Faible                    |                                 |
| Reims, 2003    | M | 1961 | Ébéniste, menuisier   | Menuiserie bois et matières plastiques                          | Adhésifs, colles cyanoacrylates                  | Faible                              |                                 |
| Rennes, 2001   | F | 1953 | Aide de ménage  | Santé et action sociale   | Vaccin   | Faible                              |                                 |
| Lyon, 2004     | F | 1955 | Assistante dentaire   |   | Vaccins  |                                     |                                 |
| Rouen, 2009    | F | 1951 | Infirmière  |   | Vaccins  | Données scientifiques insuffisantes |                                 |

|                        |   |      |  |                            |   |        |  |
|------------------------|---|------|--|----------------------------|---|--------|--|
| Caen, 2010             | M | 1948 | Électricien de bâtiment  |                            | Amiante   | Moyen  |  |
| Nantes, 2013           | F | 1965 | Agriculteur et ouvrier qualifié de l'horticulture                |                            | Rayonnement optique   | Nulle  |  |
| Clermont-Ferrand, 2013 | M | 1981 | Conducteur de machine pour fabrication de produits en caoutchouc | Fabrication de pneumatique | Produit de décomposition thermique d'huile et de graisse industriel | Faible |  |

**AUTEUR : Nom :** KERRACHE

**Prénom :** Fatima

**Date de Soutenance :** 9 Décembre 2014

**Titre de la Thèse :**

Facteurs de risque professionnels et environnementaux de la sclérodémie systémique et du lupus érythémateux systémique : état des lieux.

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement :** médecine interne

**DES + spécialité :** médecine du travail

**Mots-clés :** sclérodémie systémique, lupus érythémateux systémique, expositions professionnelles, expositions environnementales, silice, solvants, pesticides, amiante, fumées de soudage, vibrations

**Résumé**

La sclérodémie systémique (ScS) le lupus érythémateux systémique (LES) sont des maladies auto-immunes systémiques rares et multifactorielles. L'étiologie de ces connectivites est encore mal connue. Les études épidémiologiques mettent en évidence de nombreux facteurs étiologiques : prédisposition génétique, environnement, virus, toxiques professionnels.

L'objectif de cette étude est d'étudier les liens démontrés ou suspectés entre expositions professionnelles et environnementales et genèse de ces deux maladies. Pour cela, nous avons effectué une revue la plus complète possible de la littérature d'une part et nous avons analysés la base de données RNV3P sur 10 ans d'autre part.

La toxicité de la silice est maintenant reconnue dans la genèse de la ScS. On objective une forte imputabilité des solvants comme facteur de risque de la ScS. Les résines époxy sont suspectées dans la genèse de la ScS mais les études sont discordantes. Pour les fumées de soudage et les pesticides, il y aurait une possible implication dans la genèse de la ScS. Les vibrations sont plus un facteur aggravant qu'un facteur déclenchant une ScS.

Pour le LES, les études tendent vers une association significative avec l'exposition à la silice et une association non statistiquement significative avec l'exposition aux solvants. Un lien est suspecté entre exposition aux pesticides et LES.

Il serait intéressant de rechercher de manière systématique les expositions à des toxiques professionnels et extra-professionnels lors des bilans de ScS et de LES. Cela permettrait l'éviction de l'exposition aux toxiques impliqués dans la genèse de la pathologie ainsi qu'une éventuelle reconnaissance en maladie professionnelle indemnisable. Cela permettrait également d'agir en amont avec la mise en place d'équipements de protection collective et individuelle adaptés.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr FRIMAT Paul

**Assesseurs :** Pr HACHULLA Eric, Dr NISSE Catherine, Dr TELLART Anne-Sophie